

**EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA
FUNCIÓN Y TAMAÑO TIROIDEOS TRAS
TRATAMIENTO CON RADIOYODO
DEL HIPERTIROIDISMO**

Tesis doctoral, 2005

Núria Gómez Arnaiz

Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona

Director Dr. José Manuel Gómez Sáez

Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario de Bellvitge

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Manuel Gómez Sáez, mi director de Tesis, por contagiarme el espíritu de trabajo y rigor necesarios para desarrollar esta tesis; por motivar, tutelar y aportar su criterio de forma paciente pero decisiva. Gracias por creer en mí y por tu amistad.

Al Dr. Juan Soler Ramón, Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Bellvitge, por permitirme crecer profesionalmente bajo su guía y transmitirme el entusiasmo por investigar.

A todos los profesionales que han participado activamente, por su respeto e intensa colaboración y disposición:

Al Dr. Josep Martí, Dr. Llorens Mairal y Dr. Jordi Mora del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge.

Al Dr. Eduard Andía y Anna Gumà, del Servicio de Radiología del Hospital Universitario de Bellvitge.

Al Dr. Amat Orti, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Verge de la Cinta de Tortosa, que por amistad me inició en el análisis estadístico informático; y al Dr. Rafael Abós, epidemiólogo, por ayudarme a ampliar los conocimientos.

Al Dr. M.A. Navarro y su equipo del Servicio de Hormonas e Inmunología del Hospital Universitario de Bellvitge.

Al Dr. Xavier Bargalló, del Servicio de Radiología del Hospital Clínico de Barcelona, por su instrucción en el manejo de los programas informáticos necesarios para editar la tesis.

A todos aquellos que siempre consideraré mis compañeros, el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Bellvitge, porque de ellos aprendí, cuyos encuentros y desencuentros me han servido para madurar y en el momento preciso supieron escuchar; y a todo el conjunto de enfermería que de forma anónima compartió las dificultades estratégicas para desarrollar este proyecto de investigación.

A mi familia, el motor de mi vida.

Gracias por vuestro amor incondicional.

A todos los que me quieren, porque sin saberlo también han contribuido.

ÍNDICE

I. ABREVIATURAS

II. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN Y TAMAÑO TIROIDEOS TRAS EL TRATAMIENTO CON RADIOYODO A DOSIS BAJAS CALCULADAS DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES. FACTORES PRONÓSTICOS

1. INTRODUCCIÓN

Generalidades: Epidemiología y patogenia

Tratamiento farmacológico

Tratamiento quirúrgico

Embolización arterial tiroidea

Radioyodo

Indicaciones terapéuticas

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Mediciones

Seguimiento

Análisis estadístico

4. RESULTADOS

a. Estudio retrospectivo:

Evolución y factores pronósticos de la función tiroidea a largo plazo:

Hipotiroidismo permanente

Fallo del tratamiento

Hipotiroidismo transitorio

b. Estudio prospectivo:

Evolución de la función tiroidea a corto plazo

Evolución del volumen tiroideo

Factores pronósticos de la evolución del volumen tiroideo

Volumen tiroideo como factor pronóstico de la función tiroidea

Ecogenicidad tiroidea

5. DISCUSIÓN**III. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN Y TAMAÑO TIROIDEOS DEL ADENOMA Y BOCIO MULTINODULAR TÓXICO TRAS TRATAMIENTO CON RADIOYODO****1. INTRODUCCIÓN**

Generalidades: Epidemiología y patogenia

Tratamiento farmacológico

Tratamiento quirúrgico

Inyección percutánea de etanol intranodular

Radioyodo

Indicaciones terapéuticas

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Pacientes

Mediciones

Seguimiento

Análisis estadístico

4. RESULTADOS

a. Evolución de la función y volumen del adenoma tóxico. Factores pronósticos

b. Evolución de la función y volumen del bocio multinodular tóxico. Factores pronósticos

5. DISCUSIÓN

IV. CONCLUSIONES

1. Evolución de la función y tamaño tiroideos tras el tratamiento con radioyodo a dosis bajas calculadas de la enfermedad de Graves. Factores pronósticos
2. Evolución y pronóstico de la función y tamaño tiroideos del adenoma y bocio multinodular tóxico tras tratamiento con radioyodo

V. BIBLIOGRAFÍA

1. Evolución de la función y tamaño tiroideos tras el tratamiento con radioyodo a dosis bajas calculadas de la enfermedad de Graves. Factores pronósticos
2. Evolución y pronóstico de la función y tamaño tiroideos del adenoma y bocio multinodular tóxico tras tratamiento con radioyodo

VI. Apéndice 1

Guía del usuario para la radioprotección

VII. Apéndice 2

Indicaciones del tratamiento del hipertiroidismo

Protocolo de tratamiento con radioyodo del hipertiroidismo

VI. Apéndice 3

Protocolo de tratamiento con radioyodo del bocio multinodular no tóxico

IX. Apéndice 4

Trabajos publicados respecto al tema

I. ABREVIATURAS

AntiTPO:	Anticuerpos antimicrosomales o antiperoxidasa
HLA:	Sistema de histocompatibilidad
I¹³¹:	Radioyodo
IC:	Intervalo de confianza del 95%
RM:	Resonancia magnética
TSH:	Hormona tireoestimulante
T4:	Tiroxina total
T4L:	Tiroxina libre
T3:	Triyodotironina total
TBII:	TSH-binding inhibitory immunoglobulins (Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión a la TSH)
TBAb:	<i>Thyroid blocking antibodies</i> (Anticuerpos bloqueantes del tiroides)
TRAb:	<i>Thyroid receptor antibodies</i> (Anticuerpos antirreceptor de TSH)
TSAb:	<i>Thyroid stimulating antibodies</i> (Anticuerpos estimulantes del tiroides)
TSI:	<i>Thyroid stimulating immunoglobulin</i> (Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides)

**II. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN Y TAMAÑO TIROIDEOS
TRAS EL TRATAMIENTO CON RADIOYODO
A DOSIS BAJAS CALCULADAS
DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES.
FACTORES PRONÓSTICOS**

1. INTRODUCCIÓN

Epidemiología

Robert Graves en 1835 fue el primero en identificar la asociación de bocio, palpitaciones y exoftalmos, sin embargo Caleb H. Parry había publicado detalles de un caso 10 años antes. La enfermedad de Graves, también conocida como enfermedad de Basedow (Karl A. Von Basedow, 1799-1854) en Europa o de Parry (Caleb H. Parry, 1755-1822) constituye por su frecuencia la entidad más importante entre las que producen hipertiroidismo. Se trata de una enfermedad autoinmunitaria multisistémica que puede asociar al hipertiroidismo y al aumento del tamaño tiroideo, la oftalmopatía infiltrativa y/o el mixedema pretibial. Su incidencia es difícil de establecer: En uno de los primeros estudios, realizado en Minesota, la incidencia fue de 0,3 casos por cada mil habitantes y año (1). Posteriormente, el estudio realizado en Wickham, al noroeste de Inglaterra, estimó la incidencia de tirotoxicosis en 1 o 2 casos por mil habitantes y año, mucho más alta de lo previamente reconocida, del 2,7% en mujeres y del 0,2% en hombres (2).

La enfermedad de Graves está difundida por todas las áreas geográficas y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en la tercera y cuarta década de la vida. La incidencia con relación al sexo varía con la edad de tal manera que antes de los 8 años es tan frecuente en las niñas como en los niños, hasta los 45 años la relación es de 7/1 a favor de la mujer y a partir de los 45 años la relación es sólo de 3/1 a favor de la mujer.

Patogenia

El descubrimiento en 1956 por Adams y Purves (3) de que el factor responsable de la hiperfunción tiroidea de la enfermedad de Graves se trataba de una inmunoglobulina constituyó el primer capítulo en la descripción de las **enfermedades por anticuerpos antirreceptor**, en este caso contra el de la TSH (TRAb, del inglés *thyroid receptor antibodies*, inicialmente llamado LATS de *long-acting thyroid stimulator* porque al ser una inmunoglobulina se metaboliza más lentamente que la TSH, con una vida media aproximada de 7,5 h frente a los 30 minutos de la TSH).

Desde el primer bioensayo desarrollado por Mckenzie (4) y su posterior perfeccionamiento (5-7) se ha generalizado un método de determinación que se basa en la capacidad de la IgG del suero de los pacientes con enfermedad de Graves para inhibir la unión de la TSH humana o animal marcada con I¹²⁵ (TBII, del inglés *TSH-binding inhibitory immunoglobulins* o TSI del inglés *Thyroid stimulating immunoglobulins*). Actualmente se utilizan preparados de membranas de células grasas de cobaya por su alta afinidad a los receptores de TSH que no fijan otros autoanticuerpos tiroideos (8). Para determinar la función se utiliza tejido tiroideo humano (9), porcino (10), de cobaya (11), de rata o de ovario de hámster chino (12) que mide la estimulación de la síntesis de gotas de coloide o la producción de AMP cíclico, para diferenciar los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSAb, del inglés *thyroid stimulating antibodies*) de los bloqueantes (TBAb, del inglés *thyroid blocking antibodies*).

Las **hipótesis patogénicas** sobre la autoinmunidad organoespecífica en la enfermedad de Graves han ido evolucionando a medida que se ha conocido mejor el sistema inmunitario: La primera teoría se basaba en la selección clonal de Burnett: durante el período de vida fetal se establece un estado de tolerancia hacia los antígenos propios por destrucción o anulación funcional de las clonas de linfocitos autorreactivos (**clonas prohibidas**) (13). Explica la aparición de autoinmunidad como consecuencia de mutaciones somáticas de los linfocitos que provocarían una respuesta monoclonal u oligoclonal, pero es policlonal.

Posteriormente se propuso que la respuesta autoinmunitaria organoespecífica sería la consecuencia de la sensibilización del sistema inmune durante la vida adulta a antígenos

que durante la vida fetal habían permanecido físicamente separados del sistema inmune y, por tanto, no se había establecido un sistema de tolerancia efectiva (**antígeno secuestrado**) (14). Se pensó que entre los antígenos secuestrados estaba la tiroglobulina, pero se han detectado pequeñas cantidades de tiroglobulina en la circulación que han descartado esta teoría (15).

La hipótesis más reciente sobre el origen de la autoinmunidad organoespecífica, descrita por Doherty y Zinkernagel en 1974, propone la teoría de la presentación basada en la **restricción genética**, que establece que la molécula CD4 característica de las células T *helper* reconoce los antígenos sobre las membranas de las células presentadoras (células dendríticas y macrófagos) uniéndose a pequeños péptidos de la porción no variable de las moléculas HLA de clase II. Como las células somáticas, entre las que se incluyen las endocrinas, carecen de antígenos HLA de clase II en su membrana, no serían reconocidas por los linfocitos. El descubrimiento de que las células tiroideas bajo estímulo apropiado tenían la capacidad de expresar antígenos de clase II y que en las glándulas afectas de tiroidopatías autoinmunitarias las células foliculares expresaban intensamente antígenos de clase II sugirió una nueva hipótesis (16,17). Ésta propone que durante el mecanismo inflamatorio no específico se generarían linfocinas (como el interferón γ , la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral α) capaces de inducir la expresión de clase II en los tirodocitos y por tanto la capacidad para presentar sus autoantígenos, como el receptor de la TSH, a los linfocitos T autorreactivos. El hecho de que la respuesta autoinmunitaria venga dirigida desde la propia célula diana explicaría que la respuesta autoinmunitaria vaya dirigida contra múltiples autoantígenos presentes en la membrana de estas células. Resulta además compatible con la predisposición genética observada y conferida por determinados haplotipos HLA de clase II, como las moléculas de DR3, de manera que el haplotipo HLA codifica la activación de diferentes subpoblaciones de linfocitos T para el mismo antígeno (18). En la última década se ha demostrado como los fármacos antitiroideos inhiben la expresión HLA de clase II *in vitro* (19-21).

Como en la mayoría de enfermedades autoinmunitarias, no se ha podido detectar un agente causal o desencadenante y se acepta que existen una serie de factores ambientales que inciden sobre un sistema inmune predispuesto.

El **componente genético** resulta evidente desde el punto de vista clínico, ya que no es raro observar varios casos de tiroidopatías autoinmunitarias en una familia o la asociación en el mismo individuo o dentro de la familia de otras enfermedades autoinmunitarias (22-24). En estudios de gemelos se ha demostrado que existe una tasa de concordancia en monocigóticos del 50% frente al 9% de los dicigóticos, y a nivel serológico se detectan anticuerpos antitiroideos hasta en un 50% de los hermanos de los pacientes con tiroidopatías autoinmunitarias (25). Hasta ahora se han identificado tres grupos de genes que explican esta **predisposición genética**:

1. Genes del sistema HLA: Los alelos del sistema HLA son los que se conocen mejor, demostrándose un aumento de la frecuencia de los DR3 en la enfermedad de Graves, en la oftalmopatía de Graves y en el mixedema primario. Sin embargo, el riesgo relativo que confieren los alelos de DR3 para las tiroidopatías autoinmunitarias es menor que en el caso de otras enfermedades como la diabetes mellitus tipo 1 (3,7 frente a 7,9) (26). En la raza blanca, el HLA-DR3 y HLA-DRQA1*0501 se asocia positivamente con la enfermedad de Graves, mientras que el HLA-DRB1*0701 protege de la misma (27,28).

2. Genes de los loci de la cadena constante de las inmunoglobulinas (Gm): La predisposición conferida por los alelos de cadena pesada de las inmunoglobulinas (Gm) es muy moderada y probablemente secundaria al efecto que ejerce el sistema HLA sobre la selección de los alelos Gm (29).

3. Genes del receptor de las células T: Los resultados sobre el estudio de las poblaciones linfocitarias en la enfermedad de Graves son contradictorios. Mientras unos no objetivan un descenso de OKT3 (total de células T) y OKT8 (células T supresoras) (30-32), otros sí lo confirman (33,34). Mientras unos evidencian un defecto funcional de las células T supresoras frente a diferentes mitógenos (35-37), otros discrepan (38). La función citotóxica también se ha encontrado tanto reducida como aumentada (39). De hecho, si hubiera un defecto en las células T citotóxicas se predispondría al desarrollo de tumores malignos (40),

lo cual no se ha probado en la enfermedad de Graves. Pero sí se ha demostrado que el polimorfismo del receptor de las células T, como el GD1, 2 y 3 (41) y el del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), se asocia a la enfermedad de Graves en algunos grupos raciales, como los japoneses (42-48).

Tres lugares polimórficos del gen CTLA-4 se han asociado a enfermedades endocrinas autoinmunitarias: el polimorfismo A/G en el exón 1, el polimorfismo C/T en el promotor y repetición del microsatélite en la región 3' no trasladable del exón 4 (44-46,49,50).

El polimorfismo del gen CTLA-4 juega un importante papel en el desarrollo de enfermedades tiroideas autoinmunitarias y en particular en el desarrollo del hipertiroidismo por enfermedad de Graves (42-46,48). Es más frecuente el alelo G en pacientes con enfermedad de Graves (42,44,48) y menos frecuente o ausente el alelo A que en controles (51). Existe una relación entre el genotipo CTLA-4 y la gravedad de la disfunción tiroidea al diagnóstico: T4 libre superior en los enfermos con genotipo GG y menor en los del A/A (43). Por otra parte, se ha observado la ausencia de genotipo A/A o mayor frecuencia de genotipo G/G y alelo G en pacientes con persistencia de TRAb positivos bajo tratamiento con antitiroideos (51). Sin embargo, no se conoce cómo el polimorfismo del gen CTLA-4 contribuye al desarrollo y persistencia del hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

La no concordancia total de los gemelos monocigóticos es debida en parte a que individuos que nacen genéticamente idénticos presentan progresivamente a partir del nacimiento diferencias en sus repertorios de anticuerpos y linfocitos, sin duda influida por los **factores ambientales**:

1. En zonas con ingesta de yodo moderada o alta como EE.UU. o Islandia, es más frecuente el hipotiroidismo (hasta un 10% de la población) que el hipertiroidismo (máximo 2,2% de la población), pero la causa más frecuente de hipertiroidismo con diferencia es la enfermedad de Graves (52-54). En cambio, en las zonas con ingesta de yodo moderada como Dinamarca o baja como Italia o Alemania, la frecuencia de las tiroidopatías autoinmunitarias es menor y es más frecuente el hipertiroidismo que el hipotiroidismo, especialmente a medida que avanza la edad, fundamentalmente por bocio nodular tóxico (53-57). Tras la

estabilización de las campañas de yodación, aumenta la frecuencia de enfermedad de Graves, ya que durante la suplementación aumenta la incidencia de hipertiroidismo por bocio nodular tóxico que hasta el momento no podía manifestarse por falta de sustrato (58,59).

El mecanismo por el cual el yodo influye no es bien conocido, pero resulta atractiva la hipótesis de que las formas más yodadas de tiroglobulina resultan más inmunogénicas para los individuos predispuestos (60). De hecho, la yodación produce un aumento de prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina junto con un aumento de la incidencia de enfermedad de Graves (61,62).

2. Determinados sucesos adversos pueden preceder el inicio de la enfermedad de Graves, apoyando la posibilidad del rol del estrés como factor desencadenante de la enfermedad a través de la vía neuroendocrina, todavía no aclarada (63-67). Se comprobó un aumento de incidencia de la tirotoxicosis en Dinamarca durante la Segunda Guerra Mundial (68) y la influencia del trauma emocional agudo sobre la secreción glandular tiroidea (69).

3. Fumar también se asocia a un riesgo mayor de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, especialmente el desarrollo de la oftalmopatía (70).

4. El rol de los agentes infecciosos en individuos genéticamente predispuestos puede inducir reacciones cruzadas de anticuerpos o una activación policlonal. Pacientes infectados por *Yersinia enterocolítica* desarrollan anticuerpos antitiroideos (71). Por otra parte, se ha comprobado una frecuencia elevada de anticuerpos anti $Yersinia$ enterocolítica serotipo 3 en pacientes con enfermedad de Graves (72). En este contexto se ha demostrado que la *Yersinia enterocolítica* posee un lugar específico y saturable para la unión de TSH (73).

5. En pacientes con SIDA bajo tratamiento activo antirretroviral (74,75) y con hepatitis crónica C tratados con interferón alfa (76) se asocia la aparición de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, entre ellas la enfermedad de Graves, probablemente por el aumento en número o cambios en la función de los linfocitos *helper* (CD4).

Tratamiento farmacológico

Los **bloqueantes β adrenérgicos** deben utilizarse como tratamiento sintomático del componente adrenérgico de la tirotoxicosis y siempre como coadyuvantes porque no inducen eutiroidismo (77). Tienen la ventaja de que su acción es rápida, por tanto resultan útiles durante el período de espera de la respuesta a los agentes antitiroideos convencionales o al tratamiento con I^{131} o para la preparación del tratamiento quirúrgico (78-80).

Han demostrado su eficacia el propanolol (bloqueante β_1 y β_2) a dosis entre 40 y 80 mg/6-8h, el nadolol (bloqueante β_1 y β_2) a dosis de 80 mg/día o el atenolol (bloqueante β_1 cardioselectivo) a dosis entre 50 y 100 mg/día en dosis única (81).

El **yoduro** inhibe de manera inmediata la actividad del tiroides, reduciendo la vascularización y el tamaño del tiroides porque interfiere en la captación activa de su propio ión, la formación de yodotirosina y yodotironina (efecto de Wolf-Chaikoff), los mecanismos de endocitosis de coloide y de liberación de hormonas. Éste último mecanismo es el responsable de su acción inmediata. A través del mismo mecanismo actúan los **contrastos radiográficos orales yodados**, como el ipodato (entre 500 y 1000 mg/día, 1g contiene 600 mg de yodo) y el ácido yopanoico (500 mg/día, 1g contiene 650 mg de yodo) que además ejercen una inhibición competitiva de la 5' monodesyodasa tipo I y III en todos los tejidos produciendo una reducción drástica de T3 (82) que es más modesta si la etiología del hipertiroidismo es la enfermedad de Graves (83-85). No todas las sustancias utilizadas como contrastes yodados tienen efecto sobre las hormonas tiroideas, sólo aquellas que tienen ácido propiónico en su cadena y una parte del anillo de benceno sustituido en parte por triyodomonoamino, de forma homóloga a la estructura de la T4 (86).

Sin embargo, la respuesta al tratamiento con yoduros suele ser incompleta y transitoria ya que sólo un tercio de los casos responde parcialmente y otro tercio responde inicialmente pero recidiva sobre la sexta semana (83,87) porque la acción del yoduro no es permanente, sino que aparecen fenómenos de escape que incluso incrementan la actividad tiroidea (88).

Además, sus efectos secundarios derivados de su alto contenido en yodo incluyen la exacerbación del hipertiroidismo, la prolongación de la latencia de respuesta a los fármacos antitiroideos al aumentar los depósitos de hormona tiroidea (83,86) y el retraso del posible tratamiento con I^{131} (las captaciones tiroideas de I^{131} vuelven a la normalidad como mínimo dos semanas después de suspender el tratamiento) (87,89).

Así, Los yoduros y contrastes yodados sólo deben utilizarse en periodos cortos como en la preparación a la cirugía y en la crisis tirotóxica, especialmente por tiroiditis (78,90).

La **dexametasona** produce un alivio rápido de la crisis tiroidea a dosis de 2mg/6h, inhibiendo la secreción glandular de T4 y su conversión en T3 (91).

Por tanto, la administración conjunta de dexametasona, yoduros y propiltiouracilo en una tirotoxicosis grave consigue una reducción muy rápida de la T3 plasmática, normalizándola en 24-48h (92).

Otros fármacos como el **tiocianato**, **carbonato de litio** (93), **perclorato** (94) o **amiodarona** (95) no deben utilizarse, bien por la variabilidad de respuesta o por sus efectos secundarios.

Los **derivados del tiouracilo o tionamidas** son un grupo de fármacos utilizados como antitiroideos desde 1943. En 1941 dos grupos de investigación independientes de Baltimore observaron el efecto bociógeno de la sulfoguanidina y feniltiocarbamida en animales (96,97). Posteriormente Astwood (98) y Mackenzie et al (99) simultáneamente describieron el mecanismo de acción de la bociogénesis por el principio activo de ambas drogas, la tiourea. Su derivado el tiouracilo fue el primer fármaco utilizado como antitiroideo, término introducido por Astwood, pero la alta incidencia de efectos secundarios, especialmente agranulocitosis en cerca del 3%, hizo que se abandonara (100). En 1946 se introdujo el propiltiouracilo con mayor potencia antitiroidea y menos efectos secundarios (101). Varios años después se introdujeron compuestos naturales y sintéticos como el carbimazol y su metabolito activo el metimazol (102,103), más potentes que el propiltiouracilo. De hecho, se considera una *ratio* de 10:1 como conversión de dosis utilizada clínicamente, aunque

concentraciones de propiltiouracilo de 3 µg/ml reducen la función tiroidea a la mitad mientras que sólo 0,2 µg/ml de metimazol la inhiben totalmente (104,105).

Los tioderivados se concentran en la glándula tiroidea minutos después de su administración (106) inhibiendo la síntesis de hormonas tiroideas mediante la acción del grupo activo tiocarbamida: inhiben la organificación del yodo, o sea, su oxidación inicial y unión a los radicales tirosil de la tiroglobulina para formar monoyodotirosina y diyodotirosina, inhibiendo además su acoplamiento para formar T4 y T3 (107-110). Lógicamente, existe un periodo de latencia de varios días entre el comienzo de la administración del fármaco y la manifestación clínica de sus efectos porque previamente tiene que agotarse la tiroglobulina almacenada, por tanto será mayor si anteriormente se ha administrado yodo o el bocio es muy grande. El propiltiouracilo además disminuye la conversión periférica de T4 a T3 (111), produciendo una mejoría sintomática más rápida. Aunque la vida media del propiltiouracilo es de 75 minutos y la del metimazol de 6 a 8h, 100 mg de propiltiouracilo inhiben el 60% de la síntesis durante 7 horas, mientras que 10 mg de metimazol inhiben el 90% de la síntesis hasta 40 horas (112-114), por lo que la duración de la acción no guarda relación con el curso de sus concentraciones plasmáticas. En consecuencia, el propiltiouracilo debe administrarse tres veces al día, mientras que basta una sola dosis diaria de metimazol, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. En la práctica el carbimazol y el metimazol ofrecen la ventaja de necesitar menos pastillas e incluso administrarse en una dosis única diaria, inicialmente en pacientes con hipertiroidismo leve o posteriormente en el mantenimiento del resto. Sin embargo, la elección del antitiroideo depende de la zona, en EE.UU. el de elección es el propiltiouracilo, en Inglaterra el carbimazol y en el resto de Europa y Asia el metimazol (115).

Así pues, los antitiroideos ejercen un bloqueo químico de la síntesis hormonal que sólo se mantiene durante la administración del fármaco. Pero además, en los últimos años se les atribuye una **acción inmunosupresora** que facilita la remisión de una enfermedad de patogenia autoinmunitaria como es la enfermedad de Graves, aunque el mecanismo exacto es desconocido. Las evidencias hasta el momento actual son:

1. El tratamiento antitiroideo produce una reducción rápida de las concentraciones de TRAb (116,117) que se traduce en un descenso de la infiltración linfocitaria de la pieza de tiroides (118). Este efecto también se producía en los linfocitos cultivados *in vitro* de los pacientes con enfermedad de Hashimoto que mantenían eutiroidismo en presencia de metimazol pero no de propranolol (119-121). De hecho, el tratamiento farmacológico antitiroideo produce una reducción rápida de los niveles altos de linfocitos T activados que se encuentran en la circulación de los enfermos con hipertiroidismo por enfermedad de Graves y una elevación rápida y transitoria de los linfocitos T supresores (122-124). Sin embargo, el efecto inmunosupresor de las tionamidas se centra en la célula tiroidea ya que se produce una disminución de las concentraciones de anticuerpos específicos contra el tiroides y no de otros autoanticuerpos y no produce un estado de inmunosupresión generalizado.

2. Demostración de la inhibición de la expresión de HLA-DR en los tiroidocitos de pacientes con enfermedad de Graves que controlan el hipertiroidismo con tratamiento antitiroideo o que permanecen en remisión (19-21).

3. Por último, el tratamiento antitiroideo se relaciona con la inducción de la expresión de FasL (*Fas ligand*). FasL es una proteína transmembrana de la familia del factor de necrosis tumoral que induce apoptosis al unirse y activar el receptor Fas (125-127). FasL se expresa en los testes, ojos y placenta (128-130), contribuyendo presumiblemente al estado inmunológico privilegiado de estos órganos induciendo apoptosis de los linfocitos infiltrantes. También se expresa en una gran variedad de tumores que explicaría que evadan el ataque inmunitario (131-134).

FasL se expresa en las células foliculares de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto (135), carcinomas tiroideos (136) y enfermedad de Graves (137). El tratamiento con tionamidas produce la expresión de FasL en tiroidocitos de sujetos control, previamente indetectable (137). De manera que el tratamiento con tionamidas induciría apoptosis de los linfocitos citotóxicos y/o *helper*, disminuyendo así la respuesta inmunitaria antitiroidea. Además, la parte soluble de FasL (transmembrana) se ha detectado en el suero de pacientes con enfermedades malignas asociadas a depresión de la médula ósea y enfermedad hepática (138). Curiosamente dos de los efectos secundarios de los antitiroideos son la

agranulocitosis y la hepatitis, fenómenos que podrían ser mediados por la parte soluble de FasL segregada por los tiroidocitos a la circulación.

La leucopenia es el principal efecto secundario de los antitiroideos, transitoria y leve entre el 10 y 12% de pacientes adultos y hasta un 25% de niños y no obliga a suspender el tratamiento (139). La agranulocitosis se observa en menos del 0,5% (140) y puede ser repentina y desarrollarse durante los tres primeros meses de tratamiento (140,141), especialmente en pacientes mayores de 40 años (141) y con dosis altas (más de 40 mg/día de metimazol, ya que no se ha asociado a un mayor riesgo dosis dependiente con el propiltiouracilo) (141,142). La agranulocitosis asociada al tratamiento antitiroideo más que un fenómeno tóxico es una reacción autoinmunitaria, ya que los fármacos antitiroideos se concentran activamente en los granulocitos (143), se demuestran anticuerpos antineutrófilo (144) y linfocitos sensibilizados a los fármacos antitiroideos, especialmente al propiltiouracilo (145). El tratamiento de la agranulocitosis consiste en retirar el fármaco antitiroideo, sin sustituirlo por otro fármaco de la misma familia porque existe sensibilidad cruzada, y antibióticoterapia de amplio espectro; el tratamiento con factor estimulante de las colonias de granulocitos no ha demostrado beneficio (146).

Una pequeña proporción de pacientes presenta exantema alérgico que puede desaparecer con tratamiento antihistamínico a pesar de mantener o reducir la dosis del fármaco antitiroideo. Si persiste debe optarse por otro tipo de terapéutica ya que son frecuentes las reacciones cruzadas de hipersensibilidad.

También se ha descrito hepatitis tóxica asociada al tratamiento con propiltiouracilo (147-149) y colostásica asociada al metimazol (150,151), fiebre medicamentosa, artralgias, síndrome *lupus-like* (152) y excepcionalmente anemia aplásica (153,154), trombocitopenia (155), síndrome nefrótico (156) e incluso aparición espontánea de anticuerpos antiinsulina y antiglucagón en asociación con el uso de metimazol (157,158).

Lógicamente, la sobredosificación produce hipotiroidismo y aumento reversible del tamaño del tiroides al elevar la TSH (bocio causado por tionamidas).

A pesar de las múltiples pautas de antitiroideos propuestas, la remisión del hipertiroidismo por enfermedad de Graves no supera el 50% a largo plazo. Después de 60 años de experiencia con los antitiroideos se sigue discutiendo cuál debe ser la estrategia más eficaz modificando la duración del tratamiento y la dosis para conseguir una tasa mayor de remisión. Además, los diferentes estudios son difícilmente comparables porque utilizan distintos protocolos de tratamiento.

Múltiples estudios han comparado dosis bajas con altas (combinados con tiroxina o triyodotironina) de antitiroideos. Excepto uno (159), no sólo no se han demostrado ventajas significativas en cuanto a la tasa de remisión con dosis altas, que siguen siendo sobre el 50% (160-166), si no que además aparecen el doble de efectos secundarios que obligan a suspender el tratamiento (16% frente a 9%) y complican el seguimiento. En 1991, se publicó un estudio prospectivo japonés con una reducción marcada de recurrencia, tan sólo del 2%, cuando se continuaba levotiroxina después de la suspensión del tratamiento con antitiroideos a dosis altas (167). Los autores postularon que las concentraciones altas de TSH cuando se administran los antitiroideos solos pueden contribuir a mantener la producción de TRAb. Sin embargo, otros investigadores han intentado reproducir los mismos resultados con estudios randomizados a doble ciego en población japonesa y caucásica sin éxito, siendo la recidiva en ambos grupos sobre el 30% (160,168-170).

En 1977 se publicó por primera vez que periodos más cortos de tratamiento con antitiroideos, justo hasta inducir el eutiroidismo, conseguían una tasa de remisión similar a periodos superiores de cómo mínimo un año de tratamiento (171). Sin embargo, era un estudio no randomizado que comparaba sus resultados con otros en los que el tipo de tratamiento y seguimiento eran variados. Posteriormente múltiples estudios randomizados aportan evidencias a favor de que periodos más largos de tratamiento (más de 18 meses) se asocian a una tasa mayor de remisión (172-174), aunque no está universalmente aceptado (171,173-177). Un reciente metanálisis resuelve que, en general, se considera la misma eficacia del tratamiento con sólo antitiroideos entre 12 y 18 meses que con dosis altas entre 6 y 12 meses (178).

Los estudios se centran actualmente en identificar **factores pronósticos** de la remisión bajo tratamiento con antitiroideos para definir mejor su indicación. Los factores pronósticos de recidiva al tratamiento antitiroideo descritos hasta la actualidad son:

1. Clínicos: enfermedad grave, bocio grande, tirotoxicosis por T3 (159,165,176,179,180), presencia de oftalmopatía (172) y hábito tabáquico (160,181).
2. Incremento de la ingesta dietética de yodo (182) que puede agravar la tirotoxicosis al aumentar el sustrato para una biosíntesis excesiva de una glándula tiroidea autónoma. Datos más recientes, relacionan el exceso de yodo a cambios inmunológicos como promover la síntesis de IgG por los linfocitos (183), conferir más antigenicidad a la tiroglobulina (184), inducir autoantígenos (185) o incluso precipitar la reacción inmune organoespecífica, como la amiodarona (186). De hecho, en Europa considerada como yododeficiente, la respuesta es mayor y la dosis necesaria de antitiroideos para el control del hipertiroidismo es inferior que en EE.UU. con mayor ingesta de yodo (182,187). Es más, zonas donde se incrementa la ingesta de yodo disminuye la respuesta al tratamiento antitiroideo: la tasa de respuesta del 50% con una ingesta de yodo de 150 µg/día pasa a ser del 25% al 50% con una ingesta de yodo de 600 µg/día (188).
3. Normalización de la relación T4/T3 tras el tratamiento (166).
4. Persistencia de la autonomía tiroidea puesta de manifiesto por diferentes pruebas, como la de supresión por T3 (178) o la de TRH (189,190).
5. Persistencia de concentraciones de TRAb elevadas (179,180,191-196). La heterogeneidad de los epítomos para estimular TRAb confiere diferencias en la expresión de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento antitiroideo (197).
6. Concentración de tiroglobulina (198-200). La tiroglobulina es liberada por el tiroides en condiciones fisiológicas y patológicas, y se estimula tanto por TSH como por TRAb. Se postula su utilidad en pacientes con anticuerpos antitiroglobulina negativos como un indicador de la estimulación tiroidea porque su concentración es más elevada en pacientes que recurren al abandonar el tratamiento a pesar de que TRAb sea indetectable y la TSH normal (198).
7. Mayor frecuencia de positividad de HLA-B8 y HLA-DR3 (201,202).

8. Persistencia de valores elevados de IgE. El 40% de los enfermos con enfermedad de Graves tienen concentraciones séricas de IgE elevadas, comparables a los pacientes con asma (70%) (203). El descenso de TRAb en respuesta al tratamiento antitiroideo es menor en pacientes con IgE alta que los que la tienen normal (204), por tanto, la tasa de remisión es inferior. Además, se ha descrito que la rinitis alérgica es un factor agravante de la enfermedad de Graves y la hipereosinofilia como un indicador de recurrencia (205).

9. Aunque se demuestran concentraciones séricas altas de interleucina 13 (206), 2 (207), 12 (208) y 18 (209) en la fase de hipertiroidismo por enfermedad de Graves no se ha demostrado relación con el curso clínico. Todavía no pueden diferenciarse los epifenómenos, como la demostración de una secreción aumentada de interleucina 6 en el tejido adiposo de los pacientes con enfermedad de Graves independientemente del estado funcional tiroideo (210).

10. Ausencia de genotipo A/A o mayor frecuencia de genotipo G/G y alelo G de la molécula CTLA-4 de los linfocitos T citotóxicos en pacientes con persistencia de TRAb positivos bajo tratamiento con antitiroideos (51).

Otros trabajos, sin embargo, no encuentran ningún factor pronóstico de recidiva (211). Por otra parte, ninguno de los factores pronósticos descritos hasta la actualidad son útiles para hacer una predicción a un paciente concreto de una manera individual. Por ejemplo, el valor pronóstico de la persistencia de los TSAb positivos discrepa según los estudios sean retrospectivos (92%) o prospectivos (65%) (179). Así, en el mejor supuesto existe un 10% de pacientes que no recidivan a pesar de que los TSAb permanezcan positivos, por tanto no puede justificarse un tratamiento definitivo ante la persistencia de la positividad de TSAb. Por otra parte, la negatividad de los TSAb al finalizar el tratamiento antitiroideo muestra una correlación pobre con el resultado por que de un 25% a 40% pueden recidivar (180). Probablemente cuando sean asequibles las pruebas capaces de identificar los diferentes epítomos que reconocen los diferentes TSAb podrá definirse mejor la selección y respuesta al tratamiento.

Tratamiento quirúrgico

Si el objetivo de la cirugía es restablecer el eutiroidismo, el tipo de intervención recomendada para el tratamiento de la enfermedad de Graves es la tiroidectomía subtotal bilateral, que pretende preservar un remanente tiroideo suficiente como para alcanzar el eutiroidismo sin permitir la recurrencia del hipertiroidismo. La tiroidectomía subtotal representa el tratamiento ablativo por excelencia antes de la introducción del radioyodo. Sin embargo, otros autores defienden la práctica de la tiroidectomía total para evitar recidivas, especialmente en aquellos pacientes con oftalmopatía grave o con recidivas persistentes bajo otros tratamientos (212), ya que la reintervención comporta un riesgo mayor de complicaciones posquirúrgicas (213) y no se ha demostrado una prevalencia mayor de complicaciones definitivas con la tiroidectomía total respecto a la subtotal (214-218).

Los pacientes seleccionados deben llegar eutiroides al acto quirúrgico con el fin de prevenir la crisis tirotóxica. Los programas preoperatorios difieren entre sí, aunque se pueden indicar algunos principios generales: Antes de la cirugía, el enfermo debe recibir tratamiento antitiroideo para normalizar la situación metabólica, sólo entonces se añade yoduro para producir una respuesta involutiva de la glándula: cinco gotas de solución de Lugol (10% de yoduro potásico y 5% de yodo que es reducido a yoduro en el intestino, de manera que esta solución contiene 8 mg de yoduro por gota), una vez al día; o yoduro potásico al 62,5%, 10 gotas/8h durante aproximadamente 10 días no superando los 500 mg/día, al menos una semana antes y máximo dos semanas para evitar los fenómenos de escape y de reactivación tiroidea. Iniciar el yoduro antes de conseguir el eutiroidismo puede producir una exacerbación del hipertiroidismo. Los antitiroideos no deben interrumpirse cuando se inicia el tratamiento con yoduro. La respuesta del paciente es la que dicta el momento más adecuado para la cirugía. Por este motivo, otros autores prefieren preparar a los pacientes sólo con propanolol, que a diferencia del método convencional permite una mayor flexibilidad a la hora de programar la intervención ya que sólo son necesarios cuatro días previos de tratamiento (propanolol 40 mg/6h, ajustando la dosis hasta conseguir una frecuencia cardíaca de 90/minuto) que debe mantenerse hasta una semana después

(79,80). El inconveniente de este método de preparación quirúrgica es que no previene la posible crisis tirotóxica (219), aunque no se ha descrito ningún caso si la dosis es como mínimo de 160 mg/d (80,220). Además, la preparación con β bloqueantes también reduce la vascularización de la glándula tiroidea hiperfuncionante, incluso con mayor seguridad que con el tratamiento con antitiroideos, ya que la tendencia al sobretratamiento con éstos produce un aumento del tamaño y vascularización de la glándula por la acción de la TSH endógena que debe contrarrestarse con la adición de yoduros (80). Sin embargo, en la práctica la preparación con propanolol, con o sin yoduro potásico, se reserva para cuando están contraindicados los antitiroideos y el tratamiento con radioyodo (221,222).

A pesar de que el objetivo de la tiroidectomía subtotal es alcanzar el eutiroidismo permanente, el porcentaje de hipotiroidismo posquirúrgico oscila entre un 6% y un 49%. El tamaño del remanente, el grado de infiltración linfocitaria (223), la técnica quirúrgica y el periodo de seguimiento se han relacionado con el hipotiroidismo posquirúrgico, que aumenta un 1,5% anual sin evidencia de descenso a los 10 años de la intervención (224,225).

Existe una relación clara entre el remanente tiroideo y el resultado funcional. Con remanentes de menos de 6 g resulta una prevalencia alta de hipotiroidismo (del 26% al 100% proporcional a la duración del seguimiento) y una incidencia baja de recurrencia (del 0% al 7%) (224-229). Mientras que con grandes remanentes al contrario: de 6 a 10 g la prevalencia de hipotiroidismo es baja (del 10% al 46,5% a los 10 años de seguimiento) (230-232) y superior a 10 g de remanente la incidencia de hipotiroidismo es todavía inferior (menos del 10% a los 5 años de seguimiento medio publicado) (233-235); pero en ambos casos la de recidiva es alta (del 3,2% al 16,2%) (230-235).

El patrón de presentación del hipotiroidismo difiere al del radioyodo en que la mayoría de casos se diagnostican durante los primeros 2 años. Otros autores no relacionan la probabilidad de recurrencia con el remanente tiroideo (218,236).

Gracias a un metanálisis realizado recientemente para evaluar la eficacia del tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo por enfermedad de Graves, de un total de 35 estudios que incluían 6.703 enfermos seguidos una media de 5,6 años (de 4 meses a 32 años) la

tiroidectomía subtotal consigue restaurar el eutiroidismo en un 60% de los pacientes, un 8% persiste o recurre el hipertiroidismo, mientras que el 26% presentan hipotiroidismo definitivo con un descenso del 8,9% de la incidencia de hipotiroidismo y un aumento del 6.9% de eutiroidismo por cada gramo más de tejido tiroideo remanente (237).

Diferencias geográficas en la ingesta de yodo se han relacionado con el resultado final de la función tiroidea posquirúrgica: En Islandia, con una ingesta de yodo alta, el hipotiroidismo posquirúrgico es menos frecuente con una mayor recurrencia que en una zona yodeficiente como Escocia (238).

El hipotiroidismo transitorio posquirúrgico tiene una incidencia de hasta un 25% y sólo transcurridos al menos 6 meses desde la intervención puede diagnosticarse con certeza el hipotiroidismo definitivo (80,239).

El riesgo de complicaciones quirúrgicas oscila entre el 16% y el 35%. La tiroidectomía subtotal debe realizarse por un cirujano experto para que resulte un procedimiento eficaz y relativamente seguro.

La parálisis recurrencial y el hipoparatiroidismo permanente, en manos expertas, son accidentes raros, con una prevalencia inferior al 1%, en cambio la inexperiencia se cobra hasta un 3% (240). El hipoparatiroidismo transitorio causado por el robo de calcio secundario a la osteodistrofia tiroidea es más frecuente y puede alcanzar el 10% (237). La disfunción temporal del nervio recurrente es inferior al 8% (237).

En cuanto a la influencia de la tiroidectomía subtotal sobre la oftalmopatía asociada a la enfermedad de Graves los resultados son discrepantes, para unos no influye (241,242) y empeora según otros (243).

Los TSAb descienden lenta y progresivamente después de la cirugía tras un incremento transitorio. Los anticuerpos antiTPO y antitiroglobulina siguen la misma tendencia pero permanecen elevados más tiempo (244,245).

Embolización arterial tiroidea

Los avances en el uso de la radiología intervencionista han permitido experimentar la embolización arterial tiroidea como posible alternativa terapéutica del hipertiroidismo por enfermedad de Graves y otras enfermedades que requieren ablación tiroidea (246-249).

La realización previa de una angiografía selectiva de las arterias tiroideas superiores (carótida externa) e inferiores (subclavia) muestra de dónde proviene la mayor parte de la irrigación tiroidea, para decidir la embolización de 2 ó 3 fuentes. Las arterias tiroideas superiores proporcionan más del 70% de la irrigación tiroidea en la mayoría de los casos (250). Cuando existe una extensa comunicación entre las arterias superiores e inferiores, para cumplir el objetivo de obstruir el 70% u 80% de la irrigación de la glándula tiroidea, es necesario embolizar también una de las dos arterias tiroideas inferiores. No se aconseja la embolización de las cuatro arterias, ambas superiores e inferiores, por el riesgo de hipoparatiroidismo, ya que las paratiroides dependen de la irrigación tiroidea.

Con esta nueva técnica se consigue el eutiroidismo a las dos semanas de la embolización y remisión a largo plazo (50 meses) en la mayoría de los pacientes. En un tercio de los enfermos persiste el hipertiroidismo, coincidiendo con grandes bocios a los que se les había embolizado ambas arterias tiroideas superiores y una inferior, requiriendo otra alternativa terapéutica (249). El procedimiento se ha realizado tanto con eutiroidismo conseguido previamente con antitiroideos, como con hipertiroidismo. Siempre debe prepararse al enfermo con β bloqueantes, antibióticoterapia profiláctica y prednisona para evitar los posibles síntomas causados por la tiroiditis química producida por la embolización que se traduce en un aumento de la liberación de hormonas tiroideas durante la siguiente semana, comprobándose cambios histológicos asociados a la respuesta inflamatoria (249).

Radioyodo

Hertz y Roberts describieron en 1946 el uso del radioyodo para el tratamiento del hipertiroidismo (251). De hecho las captaciones tiroideas con radioyodo fueron el primer procedimiento diagnóstico de medicina nuclear.

El radionúclido empleado actualmente es el I^{131} . Su vida media es de 8 días y el pico máximo de energía de 364 Kev, resultando 100 veces más potente en la radiación tiroidea por μCi administrado y más barato que el I^{123} (vida media de 13 horas y ausencia de radiación beta). El Tc^{99m} emite radiación gamma pura y con una vida media de 6 horas y bajo coste es el radionúclido ideal para la exploración gammagráfica, ya que es rápidamente eliminado porque es atrapado pero no organificado en el tiroides.

La energía emitida por el I^{131} alcanza una distancia superior a 2000 micrones, de manera que cuando se concentra en el tiroides la emisión beta supera a la propia célula folicular (10-15 micrones) y al diámetro de la mayoría de los folículos (200-400 micrones) (252,253). El I^{125} con una vida media de 60 días es un radionúclido de baja energía que sólo alcanza una distancia de radiación de un micrón, por lo que produce una intensa radiación en el margen apical de la célula folicular (252,253). Mientras que el I^{131} produce una radiación uniforme de toda la glándula tiroidea, núcleo y citoplasma, con el I^{125} la radiación recibida por el núcleo celular es considerablemente inferior. Experimentos radiobiológicos en animales confirmaron que el I^{125} produce una radiación intensa en el margen apical de la célula folicular reduciendo la formación y secreción de hormonas tiroideas sin causar lesión celular nuclear irreversible (254). Aprovechando esta característica, en la década de los setenta se realizaron estudios de tratamiento con I^{125} del hipertiroidismo por enfermedad de Graves suponiendo que se provocaría una incidencia menor de hipotiroidismo que con el I^{131} . Sin embargo, a la dosis de I^{125} necesaria para disminuir la incidencia de hipotiroidismo respecto al I^{131} (600 $\mu\text{Ci/g}$ de I^{125} provocaban una incidencia de hipotiroidismo de 1,3% a 2,9%/año respecto al 2% a 4,5%/año provocada por I^{131}) la tasa de fallo del tratamiento era inaceptable (superior al 40%) y era sólo una cuestión de más tiempo desarrollar el hipotiroidismo permanente, por lo que su práctica se abandonó definitivamente (255-258).

Aunque hace casi 70 años que se utiliza el I^{131} para el tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves no existe un consenso sobre el protocolo a utilizar porque existe una relación inversa entre la incidencia de hipotiroidismo permanente y la persistencia de hipertiroidismo. El objetivo del tratamiento con I^{131} puede ser ablativo (conseguir un rápido hipotiroidismo sin fallo del tratamiento) o restablecer el eutiroidismo.

Con el tratamiento ablativo con I^{131} se consigue un rápido control del hipertiroidismo, asumiendo una incidencia alta de hipotiroidismo y minimizando la necesidad de retratamiento. Los protocolos empleados son a dosis fijas altas de I^{131} (259-262) o corregidas según el tamaño tiroideo para asegurar la recepción de una dosis ablativa (263,264).

Los protocolos utilizados con la intención de restablecer el eutiroidismo son a dosis bajas fijas o calculadas de I^{131} . Con dosis bajas fijas de I^{131} se minimiza la incidencia de hipotiroidismo y el coste a cambio de un retratamiento mayor por persistencia del hipertiroidismo (265,266), motivo por el cual puede ajustarse según el volumen tiroideo (267-269). Con el cálculo de la dosis de I^{131} se pretende minimizar la incidencia de hipotiroidismo evitando el fallo del tratamiento a cambio de aumentar el coste (261,268,270-275). El ajuste de la dosis depende del tamaño del tiroides, de la dosis de $\mu\text{Ci/g}$ de tiroides a administrar y de la cinética del I^{131} .

Elegir la mejor estrategia depende del objetivo de tratamiento y de los resultados de los diversos estudios que aunque con el mismo propósito de tratamiento utilizan métodos diferentes (diversidad de intención de dosis de I^{131}/g de tiroides, tamaño tiroideo y cinética del I^{131} calculados por múltiples técnicas) a lo que debe añadirse factores de confusión como la influencia del tratamiento con antitiroideos antes (259,266,268,276), durante y/o después del I^{131} (276-280).

El efecto carcinógeno de la radiación siempre ha acompañado al tratamiento con I^{131} . No se ha demostrado una frecuencia mayor de cáncer de tiroides o de otras localizaciones en 35.000 pacientes en los que se utilizó el I^{131} como método diagnóstico (281). Tampoco existen evidencias de que el tratamiento del hipertiroidismo con I^{131} , no sólo por enfermedad de Graves si no también por bocio multinodular tóxico en el que la dosis terapéutica de I^{131} es mayor, se asocie a un riesgo superior de cáncer de tiroides (en más de 70.000 pacientes estudiados en conjunto por diferentes estudios), de otros órganos (en más de 15.000 pacientes en conjunto) (282-285), leucemia (en más de 400.000 pacientes) (284,286,287), ni anomalías genéticas derivadas de la radiación gonadal en la siguiente generación (285,288,289). Sólo el tratamiento con I^{131} del cáncer de tiroides, en el que las dosis terapéuticas son entre 7 y 15 veces superiores, se ha asociado a un mayor riesgo de leucemia (290).

Sobre la carcinogénesis tiroidea no sólo se ha demostrado que no hay una incidencia ni mortalidad superiores por cáncer de tiroides después del tratamiento con I^{131} del hipertiroidismo (282,285), si no que son inferiores respecto a los enfermos tratados con cirugía (291), sugiriendo que los carcinomas tiroideos que aparecen después del tratamiento con I^{131} de la enfermedad de Graves tienen un fenotipo menos agresivo.

Se ha demostrado un discreto aumento del riesgo de cáncer de estómago, vesícula biliar y mama en pacientes con bocio multinodular tóxico tratados con I^{131} , órganos que al igual que las glándulas salivares y lagrimales, mucosa colónica, timo y páncreas también poseen el intercambiador de Na^+/I^- , que es la llave molecular gracias a la cual se atrapa el yodo de la circulación a través de un gradiente electromagnético que requiere energía (acoplado al sistema Na-K ATPasa) y es estimulado por la TSH (292); pero a diferencia del tiroides el I^{131} es atrapado pero no organificado siendo rápidamente eliminado. La expresión del intercambiador de Na^+/I^- está aumentada en nódulos autónomos y en la enfermedad de Graves, mientras que está disminuida en la tiroiditis de Hashimoto, nódulos fríos y carcinomas tiroideos, explicando las diferentes imágenes gammagráficas.

Estudios americanos (1.762 pacientes), suecos (10.552 pacientes) e ingleses (7.209 pacientes) han observado en enfermos hipertiroides tratados con I^{131} una mayor mortalidad por todas las causas, y en especial por enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y

fractura de fémur (293-295).

Sin embargo, tanto el incremento de riesgo de cáncer en otros órganos como el de mortalidad son comparables al de los hipertiroideos tratados con antitiroideos o tiroidectomía (284,287,296) , por tanto debe atribuirse al propio hipertiroidismo.

Por otra parte, la exposición gonadal a la radiación con el tratamiento con I^{131} es de 0.4 rads por mCi de I^{131} administrado, o sea que con 5 mCi la radiación es inferior a los 10 rads recibidos con un TAC abdominal o el doble de un enema opaco (297). El incremento de riesgo de anomalías genéticas calculado es inferior a 0,01 (298), siendo necesario un gran número de niños nacidos de uno de los padres irradiado para ser detectado el aumento de riesgo, pasando a ser irrelevante si los estudios son con 30, 300 o 3000 recién nacidos. Sin embargo, debería matizarse que el aumento de riesgo casi despreciable es aparente porque deben seguirse varias generaciones.

Los efectos secundarios inmediatos del tratamiento con I^{131} son la sialoadenitis transitoria y la tiroiditis rdica, cuya máxima expresi3n es la crisis tior3tica, que se presentan en menos del 0,5% de los casos (299,300). Puede plantearse tratamiento preventivo con prednisona y lograr el eutiroidismo con tioderivados antes del I^{131} en aquellos enfermos con gran compromiso cardiovascular.

Indicaciones terapéuticas

El tratamiento del hipertiroidismo pretende suprimir la secreción de hormonas tiroidea ya sea a través de agentes químicos representados por los fármacos derivados del tiouracilo, o de agentes físicos como I^{131} o reduciendo la cantidad de tejido tiroideo con la cirugía. Últimamente se propone como alternativa terapéutica la embolización arterial tiroidea, pero sigue siendo un método experimental.

No se han demostrado diferencias en la calidad de vida entre los tres tipos de tratamiento (301). La elección del tratamiento depende de una multiplicidad de consideraciones clínicas desarrolladas en los capítulos anteriores (coste, resultados, efectos secundarios y contraindicaciones), resumidas en la Tabla 1, y de la preferencia del enfermo. Pero otras consideraciones deben tenerse en cuenta:

1. Uno de los motivos que argumentan los defensores del tratamiento quirúrgico es la posibilidad del diagnóstico histológico de cáncer de tiroides en la pieza quirúrgica, porque la prevalencia de cáncer de tiroides en la enfermedad de Graves es superior y con una evolución más agresiva (302,303).

Los nódulos tiroideos palpables se presentan entre el 10% y 15% de los enfermos con enfermedad de Graves frente a un 5% de la población general. Entre el 1,7% y 2,5% los nódulos tiroideos en la enfermedad de Graves son malignos frente al 0,25% de la población general (304). Por tanto, la enfermedad de Graves se considera factor pronóstico negativo del cáncer de tiroides diferenciado probablemente porque los TSA_b estimulan el crecimiento del cáncer de tiroides y de sus metástasis que también expresan receptores de TSH. Además, la variedad de interacciones entre los TSA_b y el receptor de la TSH puede activar mutaciones que activan vías alternativas de crecimiento (305,306).

Por otra parte, la coexistencia de carcinoma tiroideo como encuentro casual tras el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Graves es muy variable, del 0% al 9% (302,307-310) y no difiere de la frecuencia del hallazgo en autopsias de carcinomas ocultos tiroideos, de hasta el 35,6% (311), indicando que sólo una pequeña proporción progresan.

Así pues, sólo ante la presencia de un nódulo tiroideo en un enfermo con Graves debe descartarse malignidad y aconsejar tratamiento quirúrgico.

2. No está justificada la reticencia a indicar el tratamiento con I^{131} a niños por que no se han demostrado efectos adversos de la radiación del I^{131} a largo plazo y el desarrollo y crecimiento posterior de los niños con enfermedad de Graves tratados con I^{131} es normal (285,312). El gran aumento en la incidencia del cáncer de tiroides en niños tras el accidente de Chernobyl debido a la exposición al I^{131} , la radiación recibida fue mucho menor que la utilizada terapéuticamente (313,314). Probablemente las dosis bajas de I^{131} estimulen el crecimiento celular, mientras que las dosis altas supriman la capacidad de las células para dividirse, ya que en poblaciones tratadas con I^{131} antes de los 20 años de edad no se registraron incrementos significativos en la incidencia de carcinoma tiroideo, ni de leucemia ni de ningún otro órgano estudiado, infertilidad o teratogénesis (283,285,289,287).

A la práctica, el tratamiento inicial del hipertiroidismo por enfermedad de Graves en los niños es con antitiroideos durante 18 o 24 meses, esperando una tasa de remisión del 25% cada 2 años de tratamiento (173). Mientras que en Europa si recidivan se repite la tanda de antitiroideos o se indica la tiroidectomía subtotal, en EE.UU. el tratamiento con I^{131} es la alternativa de elección (315).

3. Idealmente las mujeres con hipertiroidismo por enfermedad de Graves deben evitar el embarazo hasta que estén adecuadamente tratadas porque presentan una frecuencia de abortos mayor. Durante el embarazo puede aparecer hipertiroidismo en el 0.2% y la causa más frecuente es la enfermedad de Graves (316) o recurrir, aunque en general durante el embarazo las enfermedades autoinmunitarias mejoran (excepto el lupus eritematoso sistémico). En ambos casos y durante la lactancia debe tratarse con la dosis mínima necesaria de propiltiouracilo (porque cruza la placenta una cuarta parte menos que el metimazol al ir más ligado a proteínas) y a dosis bajas (para minimizar el bocio neonatal) y no se ha asociado a efectos teratogénicos (317-320). La combinación de tratamiento antitiroideo con T4 debe evitarse porque la dosis de antitiroideos que se requiere cuando se

administra T4 es superior, pudiendo producir hipotiroidismo fetal. Sin embargo, se ha descrito como la administración de T4 conjunta con metimazol, durante el embarazo y posterior al parto reduce la incidencia de recurrencia del hipertiroidismo por enfermedad de Graves posparto (321), pero estos resultados no han sido confirmados *a posteriori*. En especial se desaconseja el carbimazol porque puede producir aplasia cutánea en el feto (322) y se ha asociado al llamado síndrome de embriopatía por metimazol que se manifiesta con atresia esofágica y/o coanal. (323). Por razones desconocidas, durante el embarazo bajan las concentraciones de TSAb mientras que aumentan las de TBAb (324). Como resultado puede aparecer una remisión espontánea durante el último trimestre, en cuyo caso debe retirarse el tratamiento antitiroideo.

Los β bloqueantes pueden ser utilizados durante pocas semanas, pero su uso prolongado provoca retraso del crecimiento intrauterino y una menor respuesta al estrés anóxico con bradicardia e hipoglucemia neonatal (325).

La tiroidectomía subtotal está indicada en el segundo trimestre, porque durante el primero hay mayor riesgo de aborto y durante el tercero de parto prematuro (325).

La gestación es una contraindicación absoluta del tratamiento con I^{131} , porque el feto es expuesto a la radiación por la migración transplacentaria del I^{131} , y también por el paso del isótopo por la circulación materna y los sistemas excretores. La administración de menos de 15 mCi de radioyodo antes de la décima semana de gestación no compromete la función tiroidea fetal y la radiación corporal total no se considera suficiente para poner fin a la gestación (326). La administración de radioyodo a partir de las 10 o 12 semanas de gestación provoca la destrucción tiroidea y a menudo hipotiroidismo neonatal (327).

4. La información concerniente al efecto del tratamiento con I^{131} sobre la oftalmopatía asociada a la enfermedad de Graves es controvertida. Según los estudios retrospectivos los resultados son contradictorios, porque mientras para unos empeora para otros no afecta (328). Esta discrepancia puede ser debida, al menos en parte, porque son estudios no randomizados, sin grupos control y la valoración de la oftalmopatía no era estandarizada. Según los estudios prospectivos randomizados se demuestra un riesgo mayor de desarrollo

o progresión de la oftalmopatía con tratamiento con I^{131} respecto a las otras modalidades de tratamiento (33% en los tratados con I^{131} , 16% en los tratados con cirugía y 10% en los tratados con antitiroideos) (329-331). La aparición o progresión de la oftalmopatía tras el tratamiento con I^{131} puede ser el resultado de la liberación de autoantígenos tiroideos producida por la lesión de la radiación, y el riesgo aumenta en fumadores (332), pacientes con oftalmopatía previa (330) y con altas concentraciones de TSH (333) o de TSA_b (334). Si la oftalmopatía es activa y grave debe descartarse el tratamiento con I^{131} , en caso contrario puede reducirse el riesgo asociando glucocorticoides al tratamiento con I^{131} (335).

Tabla 1. Criterios de selección del tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves

	Antitiroideos	I^{131}	Tiroidectomía subtotal
Coste	+	++	+++
Mejoría inicial	2-4 semanas	4-8 semanas	1 semana
Recurrencia	>50%	5-20% - Dosis dependiente	<16%, dependiente del remanente tiroideo
Hipotiroidismo	10-15% a largo plazo	10-30% al 1º año y posterior 5% anual - Dosis dependiente	>20% al 1º año y posterior 1.5% anual, dependiente del remanente tiroideo
Embarazo y Lactancia	Propiltiouracilo	Contraindicado Esperar >6 meses	Contraindicado 1º y 3º trimestre
Niños	De elección	Desde adolescencia	Desde adolescencia
Oftalmopatía	No afecta	Empeora (sobre todo fumadores)	No afecta
Gran bocio	Recurrencia alta	Dosis elevada	De elección
Desventajas	- Incumplimiento - Seguimiento a largo plazo	- Seguimiento a largo plazo - No si sospecha de malignidad (nódulo) - Instalaciones	- Riesgo anestésico - Contraindicado si cirugía cervical previa - Experiencia del equipo quirúrgico
Efectos secundarios	<10% - Rash - Leucopenia - Colostasis	<0.5% - Tiroiditis r�dica - Sialoadenitis	<1% - Hipoparatiroidismo - Lesión nervio recurrente - Hemorragia

A pesar de todas las consideraciones, las encuestas realizadas a los profesionales de diferentes países muestran que no existe un consenso generalizado sobre la indicación de cada uno de los tratamientos del hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

En Europa y en Japón la mayoría de profesionales escogen los antitiroideos de síntesis como primera opción de tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves (77% en Europa, 88% en Japón y 30% en EE.UU. fundamentalmente propiltiouracilo), en segundo lugar el I^{131} y menos frecuentemente la cirugía. La cirugía es la primera opción ante bocios grandes y el I^{131} en pacientes mayores. Por el contrario, en EE.UU., el I^{131} es el tratamiento de elección para los pacientes adultos con enfermedad de Graves no complicada (69% en EE.UU., 22% en Europa y 11% en Japón), un tercio a dosis ablativos y dos tercios a dosis calculadas para conseguir el eutiroidismo y el 41% utilizan tioderivados después del I^{131} (115,336,337).

En nuestro país, también la opción terapéutica preferida por el 98% de los encuestados es el tratamiento con tioderivados de síntesis (94%) asociado a β bloqueantes (86%), excepto durante el embarazo, de los cuales sólo un tercio asocian levotiroxina al tratamiento con antitiroideos, siendo mantenido entre 12 y 24 meses por un 67% de los participantes y durante 6 meses por el 4%. El I^{131} es el tratamiento de elección ante la recidiva después del tratamiento con tioderivados del brote inicial o con tiroidectomía subtotal, con el objetivo de restaurar el eutiroidismo en el 93% y el 74% asocian antitiroideos tanto antes como después del I^{131} . La totalidad de los encuestados contraindicaron el tratamiento con I^{131} en la infancia. A diferencia del resto de países, el tratamiento más utilizado en los pacientes de edad avanzada son los antitiroideos y sólo el 24% eligen el I^{131} . El tratamiento quirúrgico es como en el resto de países la opción terapéutica menos elegida, reservada para bocios grandes y sólo el 18% con el objetivo de conseguir el hipotiroidismo (cirugía radical) (338).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Evaluar la efectividad de cualquier intervención terapéutica es obligado, sobre todo si se asume como la alternativa de elección, como el tratamiento definitivo del hipertiroidismo por enfermedad de Graves con I^{131} . Para ello se requiere un seguimiento largo de una serie amplia sobre la que aplicar un análisis estadístico correcto. Reunir estas condiciones es difícil, sobre todo si tenemos en cuenta que este tipo de tratamiento está disponible en pocos centros por la infraestructura que precisa.

Para evaluar la eficacia del tratamiento con I^{131} a dosis bajas calculadas de la enfermedad de Graves se pretende estudiar la evolución de la función tiroidea posterior al I^{131} a corto y largo plazo y sus factores pronósticos:

1. Estudio de la incidencia de hipotiroidismo permanente a corto y largo plazo.
2. Estudio de la tasa de recidiva a corto y largo plazo.
3. Estudio del hipotiroidismo transitorio: definición, incidencia, factores pronósticos y valor pronóstico en la función tiroidea posterior.
4. Estudio de factores pronósticos de la evolución de la función tiroidea:
 - a. Previos al tratamiento: sexo, edad, tratamiento previo con antitiroideos y/o cirugía, captaciones de I^{131} , función tiroidea y anticuerpos organoespecíficos.
 - b. Posteriores al tratamiento: patrón evolutivo de la función tiroidea, inmunológico y del tamaño tiroideo.

El tratamiento con I^{131} a dosis bajas calculadas de la enfermedad de Graves debe conseguir una incidencia de hipotiroidismo baja con una tasa aceptable de retratamiento que justifique el mayor coste económico, logístico y de seguimiento que supone este método de tratamiento con I^{131} . En caso contrario, debieran plantearse otros métodos de tratamiento con I^{131} de la enfermedad de Graves: como mantener la intención de restablecer el eutiroidismo a dosis bajas fijas lo que reduce el coste económico y logístico al obviar el cálculo de la dosis de I^{131} , o bien a dosis ablativas con las que se reduce el coste económico, logístico y de seguimiento.

La definición de factores pronósticos, aplicables en la práctica clínica, de la función tiroidea tras el tratamiento con I^{131} de la enfermedad de Graves permite:

1. Definir los criterios de selección de candidatos al tratamiento.
2. Optimizar el protocolo de tratamiento con I^{131} con el objetivo de restablecer el eutiroidismo en la mayoría de pacientes que fuera posible.
3. Optimizar el seguimiento:
 - a. Evitar el tratamiento sustitutivo crónico en el hipotiroidismo transitorio.
 - b. Diferenciar entre el retraso en la respuesta al I^{131} del fracaso del I^{131} para no retrasar el retratamiento.

Para describir y analizar la incidencia de hipotiroidismo permanente y transitorio, la tasa de retratamiento y el valor pronóstico de las variables sexo, edad, tratamiento previo con antitiroideos y/o cirugía, concentraciones de T4 y T3 previas al tratamiento, captaciones de I^{131} a las 2h y 24h y el desarrollo de hipotiroidismo transitorio se realizó un **estudio retrospectivo** de los 372 pacientes con enfermedad de Graves tratados con I^{131} a dosis bajas calculadas durante el periodo 1979-1993 en el Hospital Universitario de Bellvitge.

Para describir y analizar el valor pronóstico del patrón hormonal, inmunológico y del volumen tiroideo se diseñó un **estudio prospectivo** con 50 pacientes con enfermedad de Graves tratados con I^{131} a dosis bajas calculadas durante el periodo 1995-1997 en el mismo centro.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudio retrospectivo: Desde 1979 hasta 1993, en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Bellvitge fueron tratados con I¹³¹ 372 pacientes con enfermedad de Graves, de los cuales se excluyeron 17 pacientes por falta de datos.

Estudio prospectivo: Desde 1995 hasta 1997, en el mismo Servicio se reclutaron 50 pacientes consecutivos con enfermedad de Graves para ser tratados con I¹³¹.

El **diagnóstico de enfermedad de Graves** se basó al comprobarse hipertiroidismo (TSH inhibida con T4 y/o T3 elevadas) y bocio difuso hipercaptante en la gammagrafía tiroidea.

Criterios de indicación del tratamiento con I¹³¹:

1. Inicio de la enfermedad de Graves en pacientes mayores de 40 a 45 años.
2. Fracaso del tratamiento con tioderivados o antitiroideos (1 ó 2 tandas de 6 a 12 meses) en pacientes mayores de 25 años.
3. Incumplimiento del tratamiento médico de forma expresa o por enfermedad psiquiátrica.
4. Contraindicación o negativa del enfermo al tratamiento quirúrgico.

Estudio retrospectivo

Finalmente, fueron tratados 333 enfermos con **dosis bajas calculadas** de I¹³¹.

La **intención de dosis** fue de 100 µCi/g (3,7 MBq/g) de tejido tiroideo valorado por palpación (339) corregida por las captaciones de I¹³¹ a las 2h y 24h (dosis máxima 10 mCi). La dosis administrada de I¹³¹ fue de $6,6 \pm 1,9$ mCi.

Además, 22 pacientes fueron tratados intencionadamente con **dosis altas** (superiores a 10 mCi, dosis administrada de I¹³¹ de $12,8 \pm 2,9$ mCi) en 19 pacientes por enfermedad grave asociada que precisaba un control rápido del hipertiroidismo y en los 3 restantes por persistencia del hipertiroidismo a pesar de 3 tratamientos previos con I¹³¹ con dosis bajas calculadas, por lo que fueron considerados como radiorresistentes.

Como primera opción terapéutica 207 pacientes (62%) fueron tratados con tioderivados y 13 enfermos (4%) con una tiroidectomía subtotal bilateral. En el resto de enfermos (29%) el tratamiento con I^{131} fue la primera opción terapéutica.

Ningún paciente recibió **antitiroideos** después de la administración de I^{131} y 197 pacientes recibieron fármacos antitiroideos previamente, siendo retirados 1 semana antes del tratamiento con I^{131} .

Estudio prospectivo

De los 50 pacientes reclutados, 40 pacientes fueron tratados con **dosis bajas calculadas** de I^{131} . La **intención de dosis** fue de $100 \mu\text{Ci/g}$ ($3,7 \text{ MBq/g}$) de tejido tiroideo valorado por palpación (339) y corregida por las captaciones de I^{131} a las 24h, según la fórmula de Hayes (340):

Dosis de I^{131} en mCi = (masa tiroidea en g x $100 \mu\text{Ci/g}$) / (captaciones de I^{131} a las 24h x 10).

La dosis administrada fue de $3,8 \pm 2,1 \text{ mCi}$.

Para 33 de los 40 pacientes era el primer tratamiento con I^{131} , para 6 pacientes era la segunda dosis y para 1 la tercera dosis de I^{131} . Por tanto, 7 pacientes habían sido tratados durante el año anterior con 1 o 2 dosis de I^{131} y fueron incluidos en el estudio porque está demostrado que la susceptibilidad al tratamiento con I^{131} es similar (341).

Los 10 pacientes restantes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves entraron espontáneamente en **remisión** después de indicar el tratamiento con I^{131} y fueron considerados como controles.

Como primera opción terapéutica 29 pacientes recibieron tratamiento con tioderivados un mínimo de 6 meses, siendo retirados como mínimo 2 meses antes del tratamiento con I^{131} .

Ningún paciente recibió **antitiroideos** después del tratamiento con I^{131} . A ningún paciente se le había realizado tratamiento quirúrgico previo.

Todos los pacientes fueron informados por escrito de las normas de radioprotección

(Apéndice 1).

Mediciones

El cálculo de las **captaciones de I¹³¹ a las 2h y 24h** se realizó tras la administración endovenosa de 50 µCi de I¹³¹, previa a la administración de la dosis terapéutica. La gammacámara utilizada fue Sopha DS7 con un colimador Pinhole.

Las concentraciones de **T4 total** (valores de normalidad 70-170 nmol/l), **T3 total** (valores de normalidad 1,2-3 nmol/l) y **TSH** (valores de normalidad 0,1-4 mU/L) fueron determinadas por radioinmunoensayo específico (Mallinckrodt y Clinical Assays, respectivamente).

Desde 1986 se determinaron por enzimoimmunoensayo (Elecsys, Boehringer, Alemania) las concentraciones de T4 libre (T4L) (valores de normalidad 9,7-30,9 pmol/l), T3 total (valores de normalidad 1-3 pmol/l) y TSH (valores de normalidad 0,5-4,5 mU/L).

En el estudio prospectivo la determinación de anticuerpos **antiTPO** se realizó por radioinmunoensayo utilizando tiroides humano (IZASA, Kit Bio Code, Liège, Bélgica), valores normales inferior a 50 UI/l. Los anticuerpos antirreceptor de TSH (**TSI**) fueron determinados por radioreceptor ensayo (TRAk-assay, Henning Behring, Alemania), considerando normal un desplazamiento de la unión a (I¹²⁵)TSH de la preparación de membrana tiroidea inferior al 15%.

En el estudio prospectivo la **ecografía tiroidea** se realizó por el mismo radiólogo experimentado y equipo ecográfico: ecógrafo Toshiba Ms 280 acoplado a una transductor lineal de alta frecuencia (7,5 MHz) en tiempo real. El volumen tiroideo total se calculó sumando los 2 lóbulos tiroideos considerados como una elipse (volumen en ml= $\pi/6$ x máxima altura x máxima anchura x máxima profundidad) (342,343). La hipoecogenicidad tiroidea se graduó como ausente o presente comparada con el tejido tiroideo normal en las mismas condiciones.

Seguimiento

Estudio retrospectivo

La valoración clínica y las determinaciones de T4, T3 y TSH se realizaron antes del tratamiento con I^{131} y al segundo, quinto y doceavo mes tras la administración de I^{131} y posteriormente de forma anual. El seguimiento medio fue de 3 años (límites: 1 – 12 años).

El diagnóstico de hipotiroidismo durante los primeros 6 meses posteriores a la administración del I^{131} se realizó valorando únicamente las concentraciones de T4 total o libre. No se tuvieron en cuenta las concentraciones de TSH en base a la lenta recuperación de la secreción de TSH después de un largo periodo de supresión en pacientes hipertiroideos (344). Durante estos primeros 6 meses se inició tratamiento sustitutivo sólo si el hipotiroidismo era sintomático y retirado antes del siguiente control para descartar que el hipotiroidismo no fuera transitorio. Posteriormente, se diagnosticó hipotiroidismo permanente si el nivel basal de TSH fue superior al doble de lo normal (más de 8 mU/L). El fallo del tratamiento se definió al requerir una nueva dosis de I^{131} por persistencia del hipertiroidismo.

Estudio prospectivo

La función tiroidea, el volumen tiroideo, antiTPO y TSI fueron medidos inmediatamente antes del tratamiento con I^{131} y al primer, tercer, sexto y doceavo mes después del I^{131} .

Ningún paciente incluido en el estudio mostró formaciones nodulares en la ecografía ni en la gammagrafía.

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos según la respuesta a los 12 meses del tratamiento con I^{131} :

1. Eutiroidismo: T4L, T3 y TSH dentro de los límites de la normalidad.
2. Hipertiroidismo: T4L y/o T3 elevadas con TSH basal suprimida.
3. Hipotiroidismo: TSH basal superior a 8 mU/L al año del I^{131} . El diagnóstico de hipotiroidismo transitorio se consideró en los pacientes con concentraciones de T4L bajas independientemente de las concentraciones de TSH durante los 6 primeros meses después del tratamiento con I^{131} .

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar, y en el estudio prospectivo antiTPO y TSI se expresan también como mediana con percentiles porque no presentaron una distribución normal.

El nivel de significación estadística (riesgo alfa) asumido durante todo el estudio fue del 5%.

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS.10 (Statistical Package for Social Sciences for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.).

Estudio retrospectivo

Las variables fueron comparadas por el análisis de la varianza si eran continuas o de la X^2 si eran cualitativas.

Las variables analizadas fueron: sexo, edad, tratamiento previo con antitiroideos o cirugía, captaciones de I^{131} a las 2h y 24h, dosis inicial y total de I^{131} , número de dosis administradas, desarrollo de hipotiroidismo transitorio y permanente y fallo del tratamiento.

La probabilidad de desarrollar hipotiroidismo se calculó por el método de Kaplan-Meier (345) y se comparó según las diferentes variables por el método de Mantel-Cox (programa BMDP1L) (346). Para ello, las variables continuas fueron dicotomizadas según la media, la mediana y diferentes percentiles. Los resultados se expresan como riesgo de hipotiroidismo y como mediana de hipotiroidismo permanente (tiempo después del tratamiento con I^{131} en el que el 50% de los pacientes están hipotiroideos).

Las variables identificadas como posibles factores pronósticos de la evolución de la función tiroidea en el análisis univariante (predicción de fallo del tratamiento y desarrollo, evolución y patrón hormonal del hipotiroidismo transitorio) se introdujeron en el análisis multivariante (tras descartar la colinealidad de las variables continuas y la interacción de las variables cualitativas) para identificar las variables pronósticas independientes con el modelo de probabilidades proporcionales de Cox (programa Egret).

Estudio prospectivo

Debido al tamaño muestral las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas no paramétricas: X^2 para variables cualitativas independientes, McNemar para variables cualitativas apareadas, U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis para 2 o más variables cuantitativas independientes, respectivamente y la prueba para datos apareados cuantitativos de Wilcoxon.

La probabilidad de la función tiroidea final a los 12 meses del tratamiento con I^{131} según el volumen tiroideo, antiTPO y TSI se calculó en diferentes periodos de tiempo con la regresión logística (método *enter*).

Las razones de probabilidad se obtuvieron de las respectivas curvas COR (curva de características operativas para el receptor) para determinar la precisión de un punto de corte de volumen tiroideo como factor pronóstico de la función tiroidea final. El área bajo la curva fue descrita como la probabilidad de que una medición de volumen tiroideo corregida sea capaz de identificar un sujeto con o sin disfunción tiroidea. Un área bajo la curva de 0,7 o superior significa que la prueba diagnóstica es mejor que el azar. La calibración de los modelos se realizó con la prueba de Hosmer-Lemeshow, considerando un modelo adecuado cuando el valor de esta prueba fuera no significativo.

Para las variables que demostraron ser pronósticas independientes en el análisis multivariante de ambos estudios, retrospectivo y prospectivo, se calcularon:

1. Sensibilidad: resultado positivo entre los afectados
2. Especificidad: resultado negativo entre los no afectados
3. Valor predictivo positivo: probabilidad de estar afectado si resultado positivo=

$$[P \times S] / [P \times S + (1-P) \times (1-E)]$$

4. Valor predictivo negativo: probabilidad de no estar afectado si resultado negativo=

$$[(1-P) \times E] / [P \times (1-S) + (1-P) \times E]$$

P= prevalencia, S= sensibilidad, E= especificidad

4. RESULTADOS

a. Estudio retrospectivo: Evolución y factores pronósticos de la función tiroidea

Hipotiroidismo permanente a largo plazo

Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con enfermedad de Graves tratados con dosis bajas calculadas y altas de I¹³¹ se muestran en la Tabla 2.

No se registró ninguna crisis tirotóxica ni éxitus.

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con enfermedad de Graves tratados con dosis bajas calculadas y altas de I¹³¹

	Dosis baja calculada de I ¹³¹	Dosis alta de I ¹³¹
Nº de pacientes	333	22
Sexo		
Hombres	87 (26%)	5 (23%)
Mujeres	246 (74%)	17 (77%)
Edad (años)	50 ± 11	55 ± 12
Tratamiento previo		
Antitiroideos	193 (58%)	14 (64%)
Cirugía	13 (4%)	0
T4 total (nmol/l)	245 ± 59	229 ± 57
T3 (nmol/l)	5,5 ± 2,2	4,9 ± 1,7
Captaciones de I¹³¹		
2h (%)	45 ± 20	44 ± 19
24h (%)	59 ± 17	58 ± 16
Dosis de I¹³¹ (mCi)		
Inicial	6,6 ± 1,9	12,8 ± 2,9 *
Total	8,7 ± 4,9	21,1 ± 8,7 *
Hipotiroidismo Transitorio	40 (12%)	23 (9%)
Nº de dosis administradas		
1 dosis	246 (74%)	12 (54%) *
2 dosis	69 (21%)	7 (32%)
3 dosis	15 (4%)	0
4 dosis	3 (1%)	3 (14%)

* p < 0,001

Durante el periodo de seguimiento el 59% de los enfermos tratados con I^{131} desarrollaron hipotiroidismo permanente. El análisis de la supervivencia mostró un riesgo de desarrollar hipotiroidismo permanente del 89,8% a los 12 años del tratamiento con dosis bajas calculadas, con una probabilidad mediana (riesgo de desarrollar hipotiroidismo del 50%) de 21 meses (Figura 1). El riesgo de hipotiroidismo no difirió entre el tratamiento con dosis bajas calculadas y dosis altas ($p= 0,84$ método de Mantel-Cox), incluso cuando se excluyeron del análisis los 3 pacientes considerados radorresistentes ($p= 0,71$ método de Mantel-Cox).

Ninguna variable pretratamiento mostró valor pronóstico de la función tiroidea residual, excepto las concentraciones de T3. Las concentraciones de T3 pretratamiento superiores a 9 nmol/l ($n= 36$) se relacionaron con un riesgo menor de desarrollar hipotiroidismo ($p= 0,049$ método de Mantel-Cox). Así, el riesgo acumulado de hipotiroidismo a los 12 años fue del 54,6%, mientras que el de los pacientes con concentraciones de T3 pretratamiento inferiores a 9 nmol/l fue del 89,3% (Figura 2).

Figura 1. Riesgo de hipotiroidismo permanente tras el tratamiento con I^{131} a dosis bajas calculadas (círculos) y a dosis altas (cuadrados) de la enfermedad de Graves. La línea horizontal de puntos marca la mediana de probabilidad de hipotiroidismo.

Riesgo de hipotiroidismo (%)

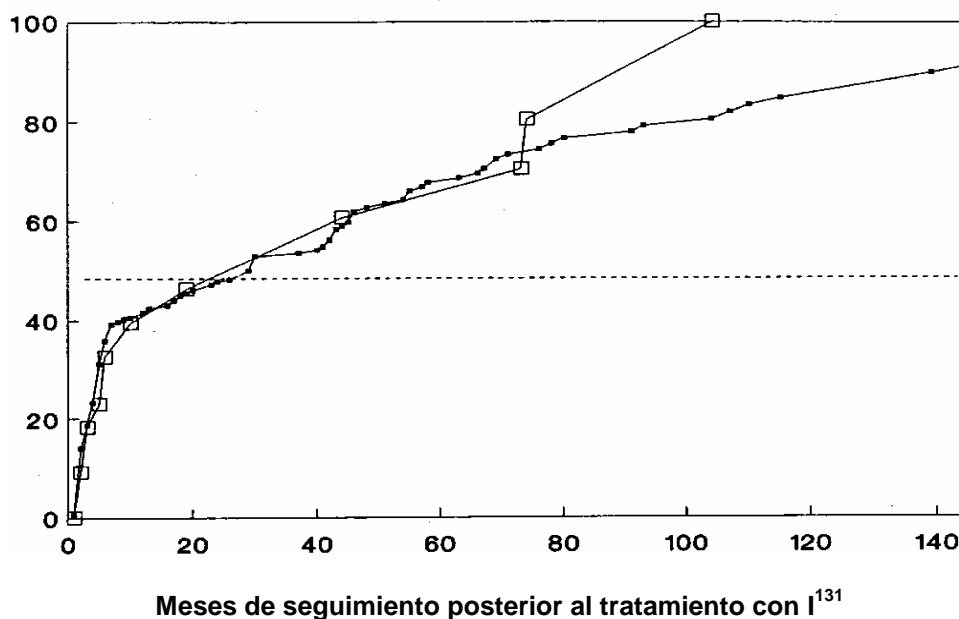
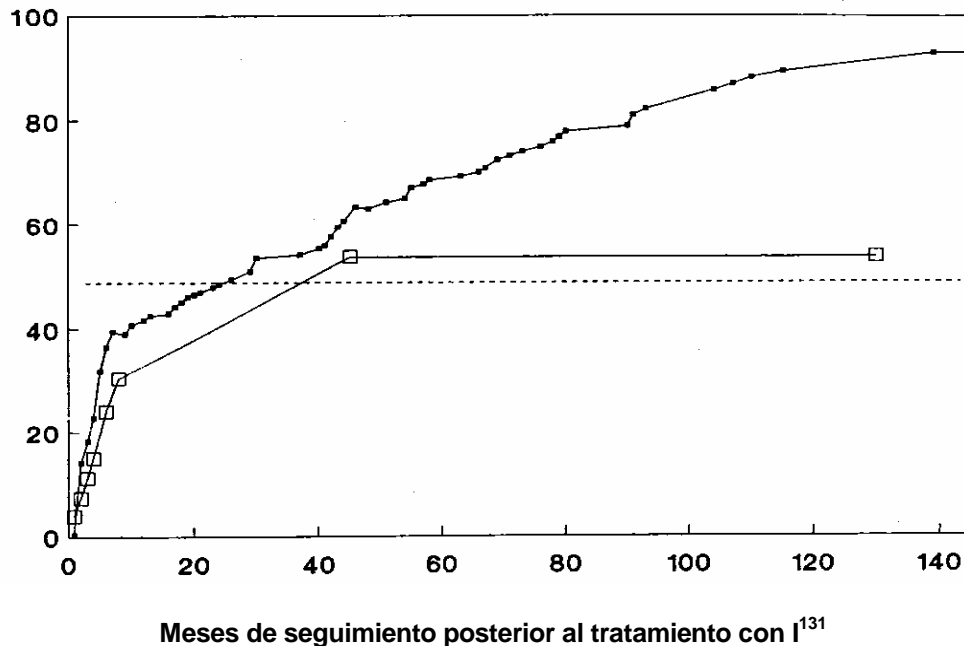


Figura 2. Riesgo de hipotiroidismo permanente tras el tratamiento con I^{131} a dosis bajas calculadas según las concentraciones de T3 pretratamiento <9 nmol/l (círculos) ó ≥ 9 nmol/l (cuadrados). La línea horizontal de puntos marca la mediana de probabilidad de hipotiroidismo.

Riesgo de hipotiroidismo (%)



Fallo del tratamiento

El control del hipertiroidismo con una única dosis baja calculada de I^{131} se consiguió en 246 pacientes (74%), mientras que recidivaron 87 pacientes (26%) requiriendo retratamiento: 2 dosis en 69 pacientes y 3 en 18 pacientes. La única diferencia entre ambos grupos fueron las concentraciones de T4 pretratamiento y las captaciones de I^{131} a las 2h superiores en los pacientes que recidivaron (Tabla 3). Con el análisis multivariante el valor predictivo de las captaciones de I^{131} a las 2h se anuló, mientras que las concentraciones de T4 total superiores a 300 nmol/l (n= 60) conferían un riesgo de recidiva 3,27 superior (IC del 95%= 1,3 - 8,2 una vez ajustado por el resto de variables), con una especificidad del 39,2% y sensibilidad del 77,6% (Tabla 4).

La probabilidad de hipotiroidismo permanente no difirió estadísticamente entre los pacientes que curaron tras la primera dosis de I^{131} o requirieron retratamiento (p= 0,47 método de Mantel-Cox) (Figura 3).

Tabla 3. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con enfermedad de Graves tratados con dosis bajas calculadas de I¹³¹ que requieren una o más dosis

	Total	Dosis única de I ¹³¹	Retratamiento
Nº de pacientes	333	246	87
Sexo			
Hombres	87 (26%)	67 (27%)	21 (24%)
Mujeres	246 (74%)	179 (73%)	66 (76%)
Edad (años)	50 ± 11	50 ± 11	51 ± 11
Tratamiento previo			
Antitiroideos	193 (58%)	136 (55%)	56 (64%)
Cirugía	13 (4%)	13 (5%)	0
T4 total (nmol/l)	245 ± 59	245 ± 56	260 ± 67 #
T3 (nmol/l)	5,5 ± 2,2	5,5 ± 2,1	5,6 ± 2,3
Captaciones de I¹³¹			
2h (%)	45 ± 20	44 ± 20	57 ± 20 *
24h (%)	59 ± 17	60 ± 17	57 ± 20
Dosis de I¹³¹ (mCi)			
Inicial	6,6 ± 1,9	6,5 ± 1,9	6,8 ± 1,9
Total	8,7 ± 4,9	6,5 ± 1,9	14,8 ± 5,4 \$
Hipotiroidismo transitorio	40 (12%)	23 (9%)	17 (19,5%)
Nº de dosis administradas			
1 dosis	246 (74%)	246 (74%)	
2 dosis	69 (21%)		69 (21%)
3 dosis	18 (5%)		18 (5%)

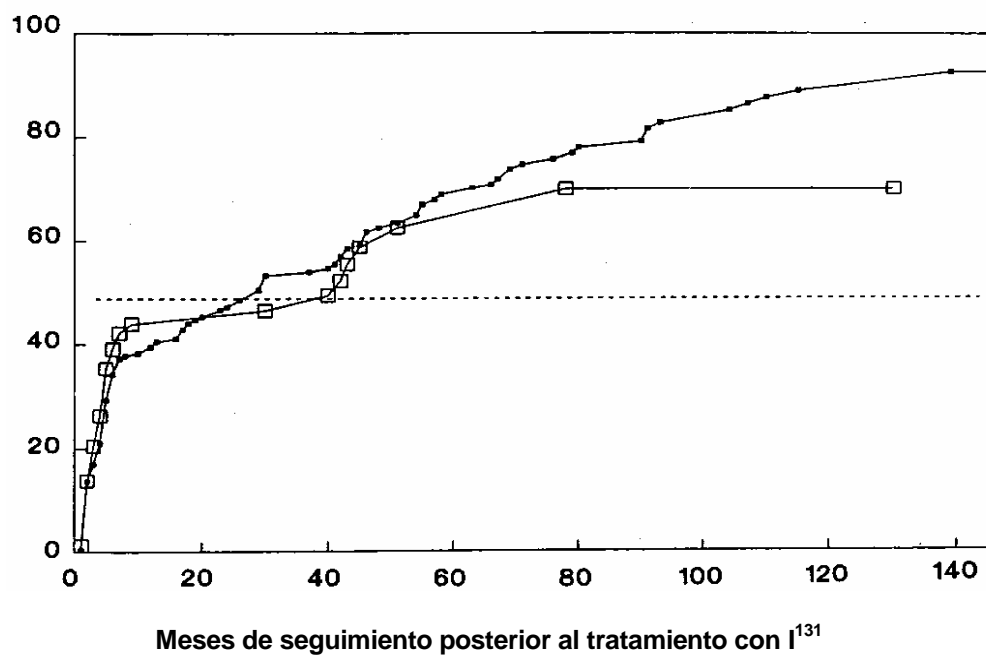
p= 0.02 / * p= 0.03 / \$ p= 0.01

Tabla 4. Concentraciones de T4 total y captaciones de I¹³¹ a las 2h como factor pronóstico de fallo del tratamiento tras la primera dosis de I¹³¹ a dosis bajas calculadas

	Odds ratio	Odds ratio ajustada
	Intervalo Confianza 95%	Intervalo Confianza 95%
T4 total pretratamiento		
Test de tendencia p= 0,001		
<200 nmol/l	1	
200 – 300 nmol/l	2,1 (0,7 – 5,3)	1,4 (0,4 – 4,8)
>300 nmol/l	3,1 (1,1 – 7,9)	3,27 (1,3 – 8,2)
Captaciones de I¹³¹ 2h		
Test de tendencia p= 0,047		
<70%	1	
70 - 90%	3,9 (1,0 – 7,4)	3,1 (0,7 – 5,6)
>90%	4,5 (1,1 – 8,3)	3,4 (0,6 – 6,5)

Figura 3. Riesgo de hipotiroidismo permanente tras el tratamiento con I¹³¹ a dosis bajas calculadas según si se obtuvo el control del hipertiroidismo con una dosis (círculos) o varias dosis de I¹³¹ (cuadrados). La línea horizontal de puntos marca la mediana de probabilidad de hipotiroidismo.

Riesgo de hipotiroidismo (%)



Hipotiroidismo transitorio

40 pacientes (12%) desarrollaron 1 o más episodios de hipotiroidismo transitorio durante los primeros 6 meses posteriores al tratamiento con I^{131} a dosis bajas calculadas (29 mujeres y 11 hombres, edad $48,8 \pm 12$ años, límites: 28-71 años). Ningún enfermo tratado con dosis altas desarrolló hipotiroidismo transitorio.

El desarrollo de hipotiroidismo transitorio fue tras la primera dosis en 26 pacientes, tras la segunda dosis en 9 pacientes, tras la tercera dosis en 4 pacientes y tras la cuarta dosis en 1 paciente. Tres pacientes desarrollaron hipotiroidismo transitorio en 2 ocasiones: 2 pacientes después de la primera y segunda dosis y el tercero después de la segunda y cuarta dosis, por tanto el número de episodios de hipotiroidismo transitorio fue de 43.

El hipotiroidismo transitorio se desarrolló a los $2,1 \pm 1$ meses (límites: 1-6 meses) del tratamiento con I^{131} . La recuperación de la función tiroidea se retrasó $3 \pm 1,1$ meses (límites: 1-5 meses).

El hipotiroidismo transitorio fue sintomático en 15 pacientes (37,5%) requiriendo tratamiento sustitutivo con tiroxina durante 2,4 meses (límites: 1-4 meses) y no se relacionó con las concentraciones de TSH.

El patrón hormonal durante el hipotiroidismo transitorio fue: T4 total baja en los 40 pacientes, T3 baja en 29 pacientes y TSH basal alta en 22 pacientes, normal en 15 pacientes y baja en 6 pacientes (inferior a 0,1 mU/L) (Figura 4).

Ninguna variable pretratamiento ni la duración del hipotiroidismo transitorio fue pronóstica de los diferentes patrones hormonales durante el hipotiroidismo transitorio ni de su duración.

Con el objetivo de predecir el desarrollo de hipotiroidismo transitorio se compararon las variables pretratamiento (Tabla 5). Las concentraciones de T4 total y T3 y las captaciones de I^{131} a las 2h fueron significativamente más altas en los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo transitorio. Tras el análisis multivariante sólo las captaciones de I^{131} a las 2h superiores al 70% se mantuvieron como factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo transitorio (Odds ratio 2,8, IC del 95%= 0,9-9,4) con un valor predictivo positivo del 28,1% y un valor predictivo negativo del 89,7% (Tabla 6).

Figura 4. Concentraciones de T4 total, T3 y TSH al diagnóstico y a la recuperación del hipotiroidismo transitorio. Las líneas horizontales discontinuas representan el límite superior e inferior de normalidad de las concentraciones de T4 total (70-160 nmol/l), T3 (1,2-3 nmol/l) y el límite superior de la normalidad de la TSH (4 mU/L)

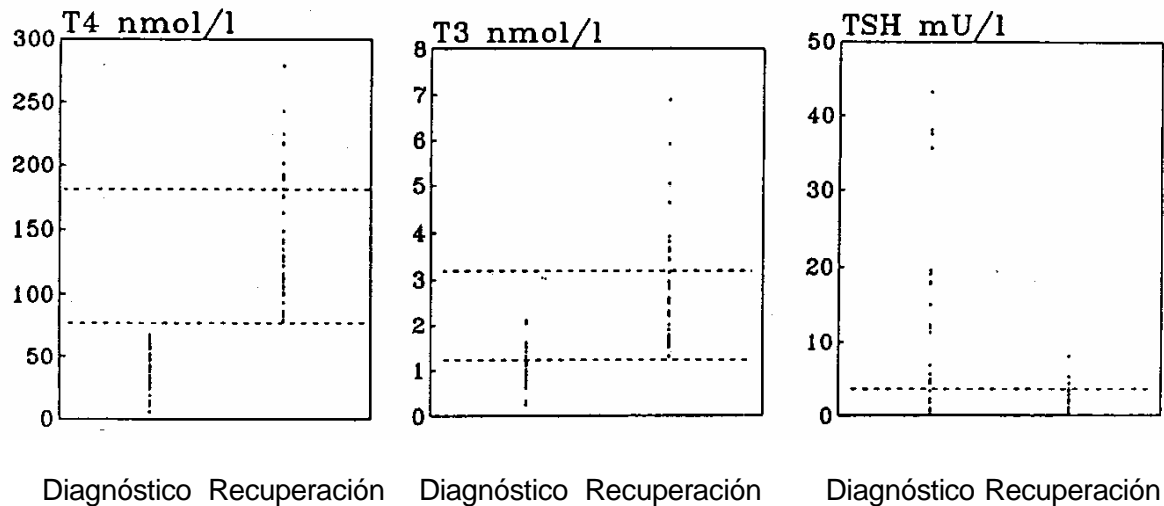


Tabla 5. Características clínicas y de laboratorio previas al tratamiento con I^{131} de los pacientes según el desarrollo hipotiroidismo transitorio tras el tratamiento con I^{131}

	Hipotiroidismo transitorio	No hipotiroidismo transitorio
Nº de pacientes	40	293
Sexo		
Hombres	11 (27,5%)	77 (26,3%)
Mujeres	29 (72,5%)	216 (77,3%)
Edad (años)	49 ± 12	51 ± 11
Tratamiento previo		
Antitiroideos	16 (40%)	123 (41,9%)
Cirugía	0	13 (4,4%)
T4 total (nmol/l)	277 ± 77	245 ± 60 *
T3 (nmol/l)	6,4 ± 1,9	5,4 ± 2,2 #
Captaciones de I^{131}		
2h (%)	53 ± 21	44 ± 20 \$
24h (%)	54 ± 17	60 ± 17
Dosis inicial (mCi)	6,9 ± 1,9	6,5 ± 1,9
Dosis total (mCi)	10,6 ± 6,3	8,4 ± 4,6

*p= 0,001 / # p= 0.004 / \$ p= 0,009

Tabla 6. Concentraciones de T4 total, T3 y captaciones de I¹³¹ a las 2h pretratamiento como factor pronóstico de desarrollo hipotiroidismo transitorio

	Odds ratio	Odds ratio ajustada
	Intervalo Confianza 95%	Intervalo Confianza 95%
T4 total pretratamiento		
Test de tendencia p= 0,018		
<200 nmol/l	1	
200 – 270 nmol/l	3,9 (1 – 17,4)	3,1 (0,8 – 11,3)
270,1 – 310 nmol/l	4,5 (1,1 – 21,3)	3,4 (0,8 – 14,8)
310,1 – 380 nmol/l	5,1 (0,9 – 31,7)	3,4 (0,6 – 21,4)
>380 nmol/l	7,2 (0,7 – 70,1)	5,5 (0,4 – 83,8)
T3 pretratamiento		
Test de tendencia p= 0.049		
<5,5 nmol/l	1	
5,51 – 6,5 nmol/l	1,9 (0,8 – 4,3)	1,2 (0,4 – 2,9)
6,51 – 9 nmol/l	2,1 (0,7 – 6,3)	1,4 (0,4 – 4,8)
>9 nmol/l	2,4 (0,7 – 8,1)	0,8 (0,2 – 4,3)
Captaciones de I¹³¹ 2h		
Test de tendencia p= 0,006		
<70%	1	
70 - 90%	2,3 (0,7 – 7,3)	2,8 (0,9 – 9,4)
>90%	5,1 (0,9 – 25,9)	5,6 (0,9 – 34,1)

Con el objetivo de diferenciar durante los primeros 6 meses posteriores al tratamiento con I¹³¹ los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo transitorio del definitivo se compararon las variables pretratamiento (Tabla 7). Todos los pacientes con TSH basal superior a 45 mU/L el hipotiroidismo fue definitivo (valor predictivo positivo del 100%).

Tabla 7. Características clínicas y de laboratorio de los enfermos que desarrollaron hipotiroidismo transitorio o permanente durante los primeros 6 meses posteriores al tratamiento con I¹³¹

	Hipotiroidismo transitorio	Hipotiroidismo permanente
Nº de pacientes	40	110
Sexo		
Hombres	11 (27,5%)	31 (28,2%)
Mujeres	29 (72,5%)	79 (71,8%)
Edad (años)	49 ± 12	51 ± 11
Tratamiento previo		
Antitiroideos	16 (40%)	55 (50%)
Cirugía	0	3 (2,7%)
T4 total pretratamiento	277 ± 67 nmol/l	245 ± 57 nmol/l *
T3 pretratamiento	6,4 ± 1,9 nmol/l	5,3 ± 2,1 nmol/l *
Captaciones de I¹³¹		
2h (%)	53 ± 21	42 ± 19 *
24h (%)	54 ± 17	59 ± 17
Dosis inicial (mCi)	6,9 ± 1,9	6,3 ± 1,9
Dosis total (mCi)	10,6 ± 6,3	7,9 ± 4,1 #
T4 total al diagnóstico de hipotiroidismo	41 ± 18 nmol/l	36 ± 23 nmol/l
T3 al diagnóstico de hipotiroidismo	1,1 ± 0,4 nmol/l	1,1 ± 0,6 nmol/l
TSH al diagnóstico de hipotiroidismo	13,3 ± 10,6 mU/L	44,9 ± 33,9 mU/L \$

*p= 0,003 / #p= 0,002 / \$p= 0,001

El desarrollo de hipotiroidismo transitorio no fue pronóstico de la función tiroidea final:

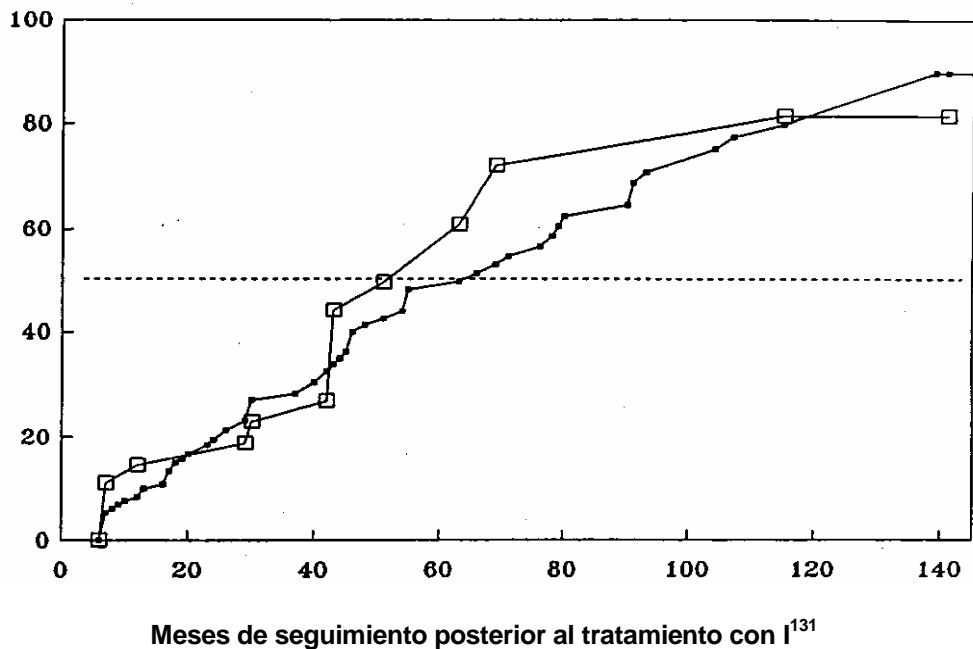
1. Al año del tratamiento con I¹³¹, 34 pacientes de los que habían desarrollado hipotiroidismo transitorio durante los primeros 6 meses estaban eutiroideos y sólo 2 de éstos tenían concentraciones de TSH entre 4 y 8 mU/L que se normalizaron posteriormente sin tratamiento sustitutivo. Los 6 pacientes restantes que habían desarrollado hipotiroidismo transitorio recidivaron durante los 6 meses siguientes.

Ninguna de las variables pretratamiento, el tiempo de inicio, duración y patrón hormonal del hipotiroidismo transitorio demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los que evolucionaron a eutiroidismo y los que recidivaron.

2. El riesgo de hipotiroidismo definitivo a los 12 años de seguimiento fue del 81,4% para los que desarrollaron previamente hipotiroidismo transitorio comparado con un 89,9% para los que no desarrollaron hipotiroidismo transitorio ($p= 0,43$ método Mantel-Cox) (Figura 5). La probabilidad mediana de hipotiroidismo permanente fue de 4,5 años para los que desarrollaron hipotiroidismo transitorio y de 5 años para los que no lo desarrollaron. Las concentraciones de TSH al diagnóstico y a la recuperación del hipotiroidismo transitorio tampoco fueron pronósticos del hipotiroidismo permanente posterior.

Figura 5. Riesgo de hipotiroidismo permanente tras tratamiento con I^{131} a dosis bajas calculadas de la enfermedad de Graves según el desarrollo previo (cuadrados) o no de hipotiroidismo transitorio (círculos). La línea horizontal de puntos marca la mediana de probabilidad de hipotiroidismo.

Riesgo de hipotiroidismo (%)



RESULTADOS

b. Estudio prospectivo

Ninguna característica clínica ni de laboratorio diferenció los 40 pacientes tratados con I¹³¹ (4 hombres y 36 mujeres, edad 47 ± 15 años) de los 10 pacientes que entraron en remisión espontánea (1 hombre y 9 mujeres, edad 45 ± 14 años).

Evolución de la función tiroidea a corto plazo

De los 40 pacientes tratados, 16 (40%) evolucionaron a eutiroidismo, 12 (30%) a hipotiroidismo y el hipertiroidismo persistió en 12 pacientes (30%).

La función tiroidea al tercer mes posterior al tratamiento con I¹³¹ no se relacionó con la función tiroidea final, mientras que la función tiroidea al sexto mes sí reflejó la función tiroidea final (Tabla 8).

Del grupo eutiroideo a los 12 meses (n= 16), al tercer mes sólo 6 pacientes estaban eutiroideos, 4 hipotiroides (hipotiroidismo transitorio) y 6 hipertiroides. Todos ya estaban eutiroideos al sexto mes posterior al tratamiento con I¹³¹.

Del grupo hipotiroides a los 12 meses (n= 12), al tercer mes 9 pacientes ya estaban hipotiroides, 2 eutiroideos y 1 hipertiroides. Todos estaban hipotiroides al sexto mes posterior al tratamiento con I¹³¹.

Del grupo hipertiroides a los 12 meses (n= 12), al tercer mes 9 pacientes persistían hipertiroides y 3 estaban eutiroideos.

Las características clínicas y de laboratorio previas al tratamiento con I¹³¹ no diferenciaron a los pacientes según el resultado final de la función tiroidea, incluyendo la respuesta al tratamiento de los 7 pacientes previamente tratados con I¹³¹ (Tabla 9).

Cuatro pacientes desarrollaron hipotiroidismo transitorio durante los 6 primeros meses posteriores al tratamiento con I¹³¹.

Tabla 8. Evolución de la función tiroidea tras tratamiento con I¹³¹

3º mes tras I ¹³¹	6º mes tras I ¹³¹	12º mes tras I ¹³¹
Hipertiroidismo (n= 16)	Hipertiroidismo (n= 8)	Hipertiroidismo (n= 8)
	Eutiroidismo (n= 7)	Eutiroidismo (n= 6) Hipertiroidismo (n= 1)
	Hipotiroidismo (n= 1)	Hipotiroidismo (n= 1)
Eutiroidismo (n= 11)	Hipertiroidismo (n= 4)	Hipertiroidismo (n= 3)
	Eutiroidismo (n= 6)	Eutiroidismo (n= 6)
	Hipotiroidismo (n= 2)	Hipotiroidismo (n= 2)
Hipotiroidismo (n= 13)	Eutiroidismo (n= 4)	Eutiroidismo (n= 4)
	Hipotiroidismo (n= 9)	Hipotiroidismo (n= 9)

Tabla 9. Características clínicas y de laboratorio previas al tratamiento con I¹³¹ según la función tiroidea final*

	Eutiroidismo	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
Nº pacientes	12	16	12
Sexo	1 Hombre 11 Mujeres	2 Hombres 14 Mujeres	1 Hombre 11 Mujeres
Edad (años)	52,3 ± 19,6	40,3 ± 8,1	51,3 ± 17,2
Dosis I¹³¹ (mCi)	3,6 ± 1,5	3,4 ± 1,5	4,7 ± 3,7
Pretratamiento con metimazol	9 (75%)	13 (81%)	8 (60%)
TSI (%)	49,9 ± 19,6	56,4 ± 26,5	59,1 ± 17,9
AntiTPO (UI/l)	1.174 ± 1.755	1.894 ± 2.713	2.824 ± 2.769
Captaciones de I¹³¹ a 24h (%)	59 ± 17	64 ± 19	54 ± 18

*Las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas

La dosis de I¹³¹ administrada / g de tejido tiroideo fue superior en el grupo hipotiroideo (390 ± 400 µCi/g) que en el grupo eutiroideo (150 ± 80 µCi/g, p= 0,027) o que en el hipertiroides (110 ± 70 µCi/g, p= 0,036). No se demostraron diferencias entre el grupo eutiroideo e hipertiroides (p= 0,18). Sin embargo, el volumen tiroideo en todos los tiempos fue superior en el grupo hipertiroides que en el grupo eutiroideo (p= 0,003), y superior en el grupo eutiroideo que en el hipotiroideo (p= 0,007) (Tabla 10).

Evolución del volumen tiroideo

La evolución del volumen tiroideo se ilustra en la Tabla 10. Se demuestra una disminución progresiva del volumen tiroideo significativa a partir del primer mes posterior al tratamiento con I^{131} en los 3 grupos hasta el final del estudio ($p < 0,01$ en todos los tiempos respecto al volumen tiroideo basal). Además en 10 pacientes tratados con I^{131} se midió el volumen tiroideo a los 24 meses no mostrando reducción adicional ($p = 0,087$). Sólo en 1 paciente aumentó el volumen tiroideo tras el tratamiento con I^{131} que pertenecía al grupo que persistía con hipertiroidismo a los 12 meses del I^{131} .

Inicialmente no se objetivaron diferencias entre el volumen tiroideo basal de los enfermos tratados con I^{131} y los que entraron en remisión espontánea ($p = 0,49$). Sin embargo, al cabo de 12 meses todo y que también disminuyó significativamente el volumen tiroideo en los controles ($p = 0,02$), era superior que en los tratados con I^{131} ($p = 0,02$), incluso cuando se compararon exclusivamente con el grupo eutiroideo a los 12 meses del I^{131} ($p = 0,03$).

Tabla 10. Evolución del volumen tiroideo (en ml y reducción en porcentaje)

	Tratamiento con I^{131} (n= 40)				Controles (n=10)
	Hipotiroides	Eutiroideo	Hipertiroides	Total	
Basal	17 ± 12,4	27,7 ± 15,2	46,9 ± 20,9	30,5 ± 19,6	26,9 ± 23,4
1º mes	10,4 ± 6,1	18,6 ± 4,4	34 ± 18,7	23,4 ± 15,5 (19 ± 36%)	
3º mes	7,4 ± 5,1	14,6 ± 5,6	32 ± 17,4	17,6 ± 13,9 (39 ± 26%)	
6º mes	7,1 ± 4,6	11,8 ± 3,8	27 ± 10,3	14,5 ± 10,2 (49 ± 27%)	
1º año	4,6 ± 3,1	8,5 ± 4,2	17,8 ± 6,5	10,3 ± 7,3 (59 ± 25%)	17,6 ± 17,7 (35 ± 21%)
2º año				6,9 ± 4,9	

Factores pronósticos de la evolución del volumen tiroideo

La evolución del volumen tiroideo no se diferenció según el sexo, edad, dosis inicial ni acumulada de I^{131} . El volumen tiroideo inicial y final de los pacientes pretratados con tioderivados no mostró diferencias respecto a los no pretratados. No se correlacionó el volumen tiroideo y la duración del tratamiento previo con anti-tiroideos.

En todos los pacientes antes del tratamiento con I^{131} fueron positivos los antiTPO (mediana= 1.093 IU/l, media \pm DS= 1.931 \pm 2.497 UI/l) y TSI (mediana= 54 %, media \pm DS= 55 \pm 22 %), sin demostrarse diferencias entre los pretratados o no con tioderivados. Ambos aumentaron al primer y tercer mes posteriores al tratamiento con I^{131} y se correlacionaron durante los 12 meses de seguimiento con el volumen tiroideo ($r= 0,55$, $p= 0,002$) (Figuras 6 y 7). Sin embargo, no se correlacionaron las concentraciones de antiTPO y TSI pretratamiento, al primer, tercer y sexto mes posterior al tratamiento con la función tiroidea final, no existiendo diferencias entre los 3 grupos durante el periodo de seguimiento. Únicamente a los 12 meses del I^{131} ambos fueron superiores en el grupo hipertiroideo que en el eutiroideo o en el hipotiroideo ($p= 0,02$ y $p= 0,005$, respectivamente). Así, la probabilidad de persistencia del hipertiroidismo según los antiTPO y TSI fue estadísticamente significativa a los 12 meses del tratamiento con I^{131} (Tabla 11) con unos valores predictivos que se ilustran en Tabla 12.

Figura 6. Evolución de antiTPO tras el tratamiento con I^{131} según la función tiroidea final (expresado como mediana y percentiles)

AntiTPO (UI/l)

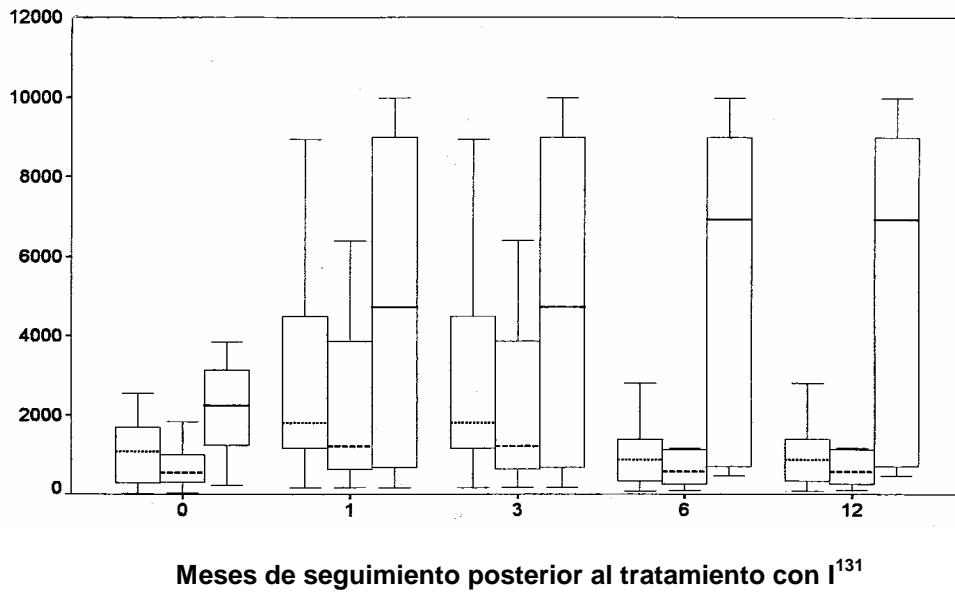
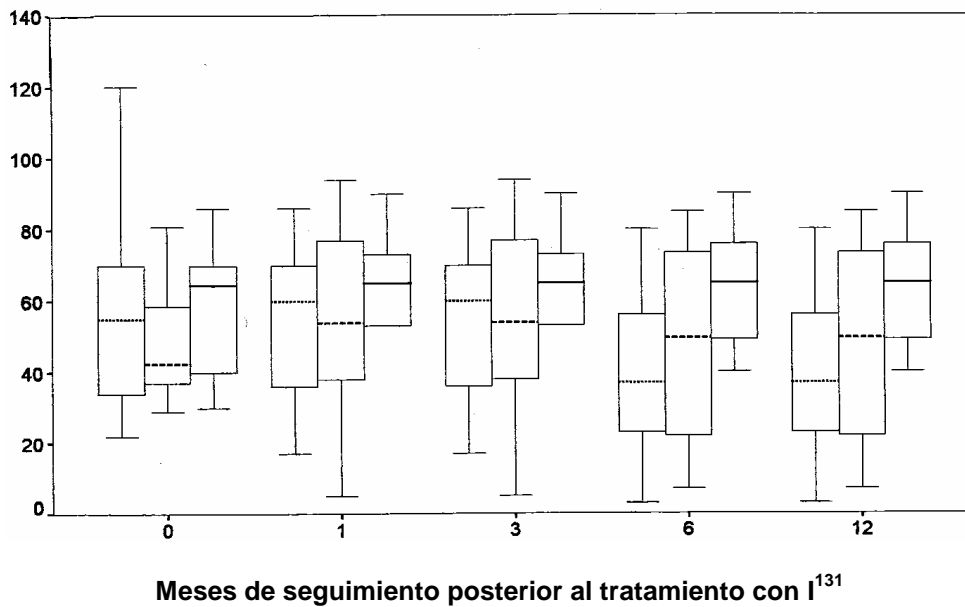


Figura 7. Evolución de TSI tras el tratamiento con I^{131} según la función tiroidea final (expresado como mediana y percentiles)

TSI (%)



Hipotiroidismo: primera caja, mediana representada por línea punteada discontinua.

Eutiroidismo: segunda caja, mediana representada por línea discontinua.

Hipertiroidismo: tercera caja, mediana representada por línea continua.

Volumen tiroideo como factor pronóstico de la función tiroidea final

El volumen tiroideo basal, al tercer mes y doceavo mes se mostró como factor pronóstico de la persistencia del hipertiroidismo a los 12 meses del tratamiento con I^{131} (Tabla 11). Según el modelo predictivo final, el volumen tiroideo basal superior a 45 ml (Figura 8) y el volumen tiroideo al tercer mes superior a 24,4 ml (Figura 9) son factores pronósticos de la persistencia del hipertiroidismo, con unos valores predictivos que se ilustran en la Tabla 12. Para conseguir una especificidad del 100% (reduciendo la sensibilidad al 50%), el volumen tiroideo basal pronóstico de persistencia del hipertiroidismo fue superior a 50 ml y al tercer mes superior a 25 ml.

Todos los pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo final tenían un volumen tiroideo al sexto mes posterior al tratamiento con I^{131} mayor de 17 ml, por lo que no pudo aplicarse la regresión.

La probabilidad de desarrollar hipotiroidismo permanente a los 12 meses del tratamiento con I^{131} se mostró estadísticamente significativa según el volumen tiroideo al tercer, sexto y doceavo mes (Tabla 11). El modelo predictivo final mostró como factor pronóstico de desarrollar hipotiroidismo permanente al volumen tiroideo al tercer mes inferior a 8,5 ml y al volumen tiroideo al sexto mes inferior a 9,3 ml, con unos valores predictivos que se ilustran en la Tabla 12 y Figura 10. Para conseguir una especificidad del 100% (reduciendo la sensibilidad al 50%), el volumen tiroideo pronóstico al tercer mes de hipotiroidismo permanente fue de 6 ml.

Todos los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo transitorio mostraron un volumen tiroideo superior al de la mediana de probabilidad de hipotiroidismo permanente.

Todos los modelos finales presentados mostraron una probabilidad no significativa en la prueba de Hosmer-Lemeshow.

A pesar de que el volumen tiroideo a los 12 meses de tratamiento con I^{131} también se mostró estadísticamente como factor pronóstico tanto de la persistencia del hipertiroidismo como del desarrollo de hipotiroidismo permanente (Tabla 11 y 12), como no posee valor clínico no se calculó el punto de corte.

Ecogenicidad tiroidea

Todos los pacientes tratados con I¹³¹ mostraban un tiroideo hipoecoico antes del tratamiento que se mantuvo sin cambios a los 12 meses del I¹³¹, sin objetivar diferencias entre los tres grupos según el resultado de la función tiroidea final.

Los pacientes control también presentaban hipoecogenicidad tiroidea en el momento del diagnóstico que desapareció al control de los 12 meses.

Tabla 11. Probabilidad de la función tiroidea final tras tratamiento con I¹³¹ según el volumen tiroideo, antiTPO y TSI.

	Odds ratio	Intervalo Confianza 95%	p=
HIPERTIROIDISMO			
Volumen tiroideo			
Basal	1,074	1,02 – 1,12	0,003
1º mes	1,178	0,99 – 1,39	0,054
3º mes	1,182	1,03 – 1,34	0,012
6º mes			
12º mes	1,427	1,12 – 1,81	0,003
TSI			
Basal	1,011	0,97 – 1,04	0,5
1º mes	1,111	0,98 – 1,04	0,4
3º mes	1,016	0,98 – 1,05	0,37
6º mes	1,016	0,99 – 1,07	0,07
12º mes	1,048	1,06 – 1,09	0,023
AntiTPO			
Basal	1,0002	1,0 – 1,0	0,2
1º mes	1,0002	1,0 – 1,0	0,2
3º mes	1,0002	1,0 – 1,0	0,07
6º mes	1,0003	1,0 – 1,0	0,06
12º mes	1,0003	1,0 – 1,0	0,006
HIPOTIROIDISMO			
Volumen tiroideo			
Basal	0,798	0,87 – 0,98	0,93
1º mes	0,721	0,51 – 1,01	0,06
3º mes	0,767	0,62 – 0,95	0,012
6º mes	0,742	0,59 – 0,92	0,008
12º mes	0,685	0,49 – 0,93	0,019

Tabla 12. Valores predictivos de la función tiroidea final: Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predicativo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y curva COR

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	COR
HIPERTIROIDISMO					
Volumen tiroideo					
Basal (>45 ml)	87,5	86	63,6	96	0,86
3º mes (>24,4 ml)	85,7	88	66,6	95,6	0,86
12º mes	77,7	91	77,7	91	0,88
TSI 12º mes	43	76	30	84	0,6
HIPOTIROIDISMO					
Volumen tiroideo					
3º mes (<8,5 ml)	70	86	70	86,4	0,89
6º mes (<9,3 ml)	66,6	76	54,5	84,2	0,88
12º mes	77,7	86,9	70	90,9	0,84

Figura 8. Probabilidad de persistencia del hipertiroidismo tras el tratamiento con I¹³¹ según el volumen tiroideo basal.

Volumen tiroideo (ml)

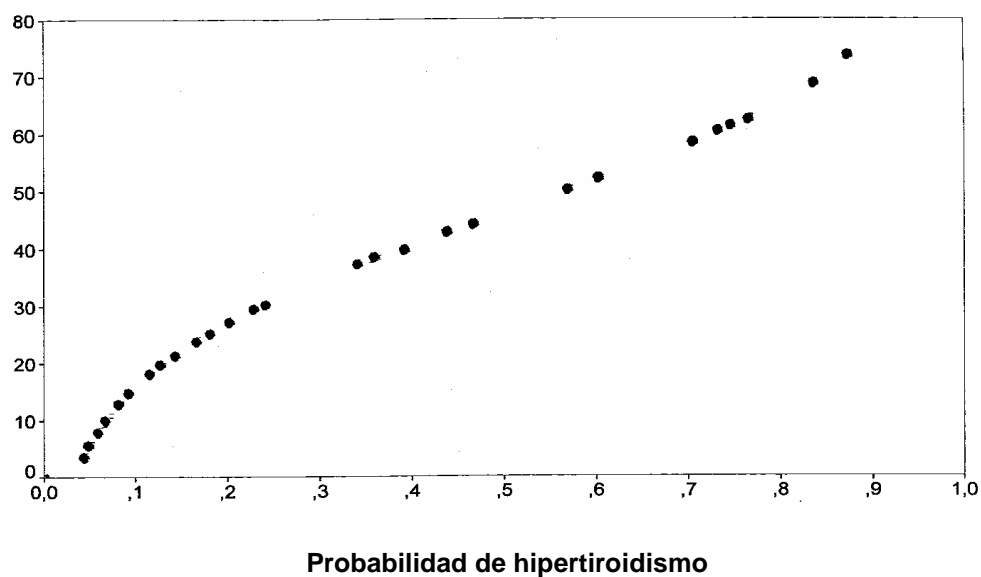


Figura 9. Probabilidad de persistencia del hipertiroidismo tras el tratamiento con I^{131} según el volumen tiroideo al tercer mes.

Volumen tiroideo (ml)

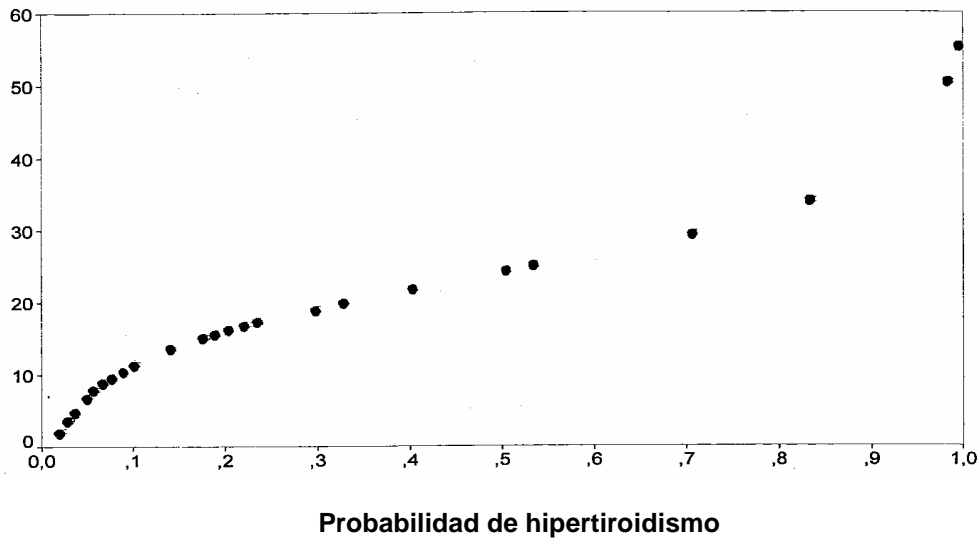
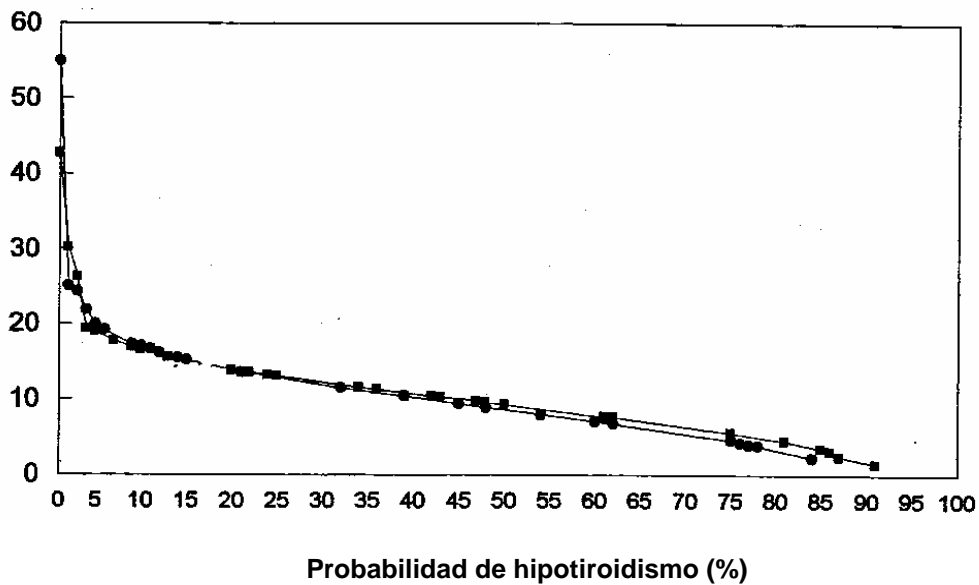


Figura 10. Probabilidad de hipotiroidismo permanente según el volumen tiroideo al tercer mes (círculos) y sexto mes (cuadrados) tras el tratamiento con I^{131} .

Volumen tiroideo (ml)



5. DISCUSIÓN

Se comprueba que hasta un 20% de los enfermos con hipertiroidismo por enfermedad de Graves entran en **remisión espontánea** tras indicar tratamiento con I^{131} . En general, según los estudios que trataron pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves con sólo bloqueantes β adrenérgicos (sin influencia sobre la función inmunitaria) se calcula que la remisión espontánea oscila entre el 16% y el 30%, sin identificarse factores pronósticos (347-349). De hecho, la historia natural de la enfermedad de Graves es muy variable, desde episodios únicos de tirotoxicosis que remiten espontáneamente, hasta episodios de recurrencia repetidos durante toda la vida e incluso, entre un 5% a un 20% evolucionan a hipotiroidismo, de los cuales un tercio es debido a la presencia de TBAbs y el resto por los daños producidos por la propia tiroiditis autoinmunitaria, comparable a la del hipotiroidismo primario (344,350).

Precisamente, debido a que el curso natural de la enfermedad de Graves es heterogéneo será difícil predecir la respuesta al tratamiento. Todos los marcadores identificados, clínicos e inmunológicos, se detectan en el momento de la recidiva pero no la preceden o incluso pueden persistir positivos en remisión prolongada (196).

Con el objetivo de restablecer el eutiroidismo provocando la menor incidencia de hipotiroidismo posible y manteniendo una tasa aceptable de fallo del tratamiento se adoptó el protocolo de tratamiento con I^{131} a dosis bajas calculadas del hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

Durante el periodo de seguimiento de 3 años (1-12 años) se comprobó que el 59% de los pacientes con enfermedad de Graves tratados con dosis bajas calculadas de I^{131} han desarrollado **hipotiroidismo permanente**, el 30% ya al primer año del I^{131} . Es más, gracias al análisis de la supervivencia que permite calcular el riesgo de desarrollar hipotiroidismo permanente al eliminar el error creado por los diferentes periodos de seguimiento de cada enfermo, se demuestra que a los 21 meses de seguimiento el riesgo de hipotiroidismo es del 50% y a los 12 años de seguimiento es superior al 89%; de manera que podría predecirse que

casi todos los enfermos desarrollarán hipotiroidismo con el paso del tiempo. El riesgo de hipotiroidismo no ha sido sobrestimado, a pesar que durante el primer año del I^{131} se diagnosticó hipotiroidismo con concentraciones de TSH superiores a 8 mU/L, porque está aceptado que concentraciones de TSH superiores a la normalidad, a pesar de T_4 y T_3 normales, en pacientes con enfermedad de Graves tratados con I^{131} progresan a hipotiroidismo manifiesto (266,344,351).

El hipotiroidismo secundario al tratamiento con I^{131} es debido a una combinación de la lesión celular producida por la radiación y a la propia historia natural autoinmunitaria de la enfermedad de Graves. La radiación provoca un amplio espectro de lesión celular tiroidea. Las células menos dañadas continúan funcionando hasta la siguiente división mitótica y como las células tiroideas tienen una vida larga (352) explica que la función tiroidea pueda estar preservada durante años. Además, la propia naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad de Graves que provoca una tiroiditis, a semejanza del hipotiroidismo primario, junto con la presencia de TRAb estimulantes (TSAb) y bloqueantes (TBAb) (257,344,350,353) puede explicar que, a pesar de la diversidad de protocolos de I^{131} empleados, la dosis ideal no ablativa que controla rápidamente el hipertiroidismo sin riesgo de hipotiroidismo no parezca existir. El I^{131} provoca una liberación de antígenos por las células tiroideas lesionadas que resulta en la estimulación de diferentes clones de linfocitos produciendo un repertorio heterogéneo de anticuerpos que exhiben una diversidad de efectos sobre el receptor de la TSH, estimulando la función y/o la proliferación celular o bloqueándolas, con diferentes afinidades por el receptor. El resultado de esta diversidad se traduce en los diferentes cursos clínicos tras el tratamiento con I^{131} al que debe añadirse la propia lesión celular del I^{131} . De tal manera, que puede identificarse actividad TSA b en el hipotiroidismo posterior al I^{131} , con o sin TBA b, pero si la actividad TBA b es superior puede ser transitorio a pesar de que persistan los TSA b; o que la persistencia de TSA b explique que la dosis media sustitutiva de tiroxina sea inferior que en el hipotiroidismo autoinmunitario o que sea mayor cuando desaparecen de la circulación los TSA b (271,354,355). Así, el resultado clínico parece impredecible porque depende de la lesión provocada por el I^{131} junto con la relativa concentración y afinidad de los TRAb, que además no se diferencian por todos los métodos de determinación.

La **tasa de recidiva** fue del 26% al 30% y un 5,4% de los pacientes mostró resistencia a los efectos del I^{131} al requerir más de 2 dosis.

El **cálculo de la dosis** de I^{131} individualizado para conseguir la misma dosis absorbida en el tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves se basa en el volumen tiroideo y la cinética del I^{131} . La influencia del volumen tiroideo se evidencia con el tratamiento a dosis fijas de 15 mCi, en el que alcanzar la ablación tiroidea es inversamente proporcional al tamaño del tiroides: del 100% si el volumen tiroideo es inferior a 15 ml, del 95% entre 16 y 30 ml, del 68% entre 31 y 45 ml, del 44% entre 46 y 60 ml, del 20% superior a 61 ml, respectivamente (261). Por otra parte, la cinética del I^{131} se extrapola de las captaciones de I^{131} a las 24h tras la administración de una dosis de I^{131} diagnóstica, en el presente estudio de 50 μ Ci endovenoso, porque son las que mejor se correlacionan con la vida media efectiva del I^{131} (356). La realización de captaciones de I^{131} más tempranas (a las 4h ó 6 h) no identifica al 15% de pacientes con enfermedad de Graves con un rápido *turnover* del isótopo que es pronóstico de fallo del tratamiento con I^{131} pero liberando mayor radiación al resto del organismo (356,357). El cálculo de la cinética del I^{131} según la vida media efectiva del I^{131} requiere realizar captaciones a las 24h, 48h, cuarto y sexto día, sin mejorar el coeficiente de variación entre la intención de dosis y la realmente absorbida, por lo que no es un método utilizado en la práctica clínica (358). La **intención de dosis** en el tratamiento con dosis bajas calculadas de I^{131} del hipertiroidismo por enfermedad de Graves oscila entre 80 y 200 μ Ci/g (Tabla 13). Puede comprobarse como a pesar del cálculo de la dosis de I^{131} existe una relación inversa entre la incidencia de hipotiroidismo y fallo del tratamiento, al igual que con dosis bajas fijas (Tabla 14). Las diferencias en la respuesta al tratamiento para la misma intención de dosis podrían explicarse, al menos en parte, por la diferente ingesta de yodo con mayor fallo del tratamiento del I^{131} en las zonas con ingesta de yodo alta como Japón (270,274).

No se han demostrado diferencias en la evolución de la función tiroidea entre el tratamiento con **dosis bajas calculadas de I^{131} y dosis altas** (superiores a 10 mCi), incluso cuando se excluyeron los enfermos radorresistentes. De hecho, se consideran dosis ablativas (cuyo objetivo es conseguir el hipotiroidismo) las superiores a 15 mCi de I^{131} (Tabla 15) y la dosis media administrada en el presente estudio considerada como alta fue de 12,8 mCi \pm 2,9 mCi.

Tabla 13. Resultados del tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves con dosis bajas calculadas de I¹³¹ (* corregida por las captaciones de I¹³¹ a las 24h).

	n=	Dosis de I ¹³¹ Cálculo volumen tiroideo	Hipotiroidismo	Fallo del tratamiento
Aizawa et al (270)	260	80 µCi/g * (5,6 ± 1,7 mCi) Palpación	1º año= 11%	42%
Jarlov et al (268)	91	100 µCi/g * [3,5 (1,8-10) mCi] Ecografía	1º año= 17%	52%
Murakami et al (274)	52	100 µCi/g * (7,5 ± 2,9 mCi) Ecografía	6º mes= 12%	50%
Nygaard et al (275)	117	100 µCi/g * [5 (2-16) mCi] Ecografía	1º año= 21%	35%
Estudio retrospectivo	333	100 µCi/g * (6,6 ± 1,9 mCi)	1º año= 30% 12º año= 89%	26%
Estudio prospectivo	40	100 µCi/g * (3,8 ± 2,1 mCi)	1º año= 30%	30%
Peters et al (261)	98	120 µCi/g * Ecografía	1º año según volumen tiroideo <15 ml= 86% 16-30 ml= 65% 31-45 ml= 45%	46-60 ml= 61% 61-75 ml= 41% >75 ml= 45%
Lucas et al (273)	89	200 µCi/g * (13,2 ± 0,5 mCi) Ecografía	6º mes= 82%	2%
Chiovato et al (271)	31	200 µCi/g * (14 ± 3 mCi) Ecografía	1ª año= 77%	10%
Golden and Stewart (272)	261	Palpación <39g= 60 µCi/g * 40-49g= 80 µCi/g* 50-59g= 100 µCi/g* 60-69g= 120 µCi/g* >70g= 300 µCi/g *	1º año= 10% 5º año= 27% 10º año= 40% 15º año= 53%	36%
Sridama et al (276)	187	Palpación 10-20g= 40 µCi/g* 21-30g= 45 µCi/g* 31-40g= 50 µCi/g* 41-50g= 60 µCi/g* 51-60g= 70 µCi/g* 61-70g= 80 µCi/* >80g= 85 µCi/g*	1º año= 12% 6º año= 33% 9º año= 47% 11º año= 73%	34% 23% 2 dosis 8% ≥ 3 dosis

Tabla 14. Resultados del tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves con dosis bajas fijas de I¹³¹.

	n=	Dosis de I ¹³¹	Hipotiroidismo	Fallo del tratamiento
Watson et al (266)	199	5 mCi	1º año= 16% 2º año= 19% 5º año= 27%	26% 23% 2 dosis 3% ≥3 dosis
Holm et al (265)	2332	5 mCi	1º año= 8% 20 años= 77%	27%
Allabadia et al (359)	321	5 mCi 10 mCi	1º año: 5 mCi= 41% 10 mCi= 61%	5 mCi= 34% 10 mCi= 15%
Metso et al (269)	390	Según volumen tiroideo por palpación *: 5 mCi 7 mCi 10 mCi	1º año 5 mCi= 15% 7 mCi= 23% 10 mCi= 13%	5 mCi= 23% 7 mCi= 20% 10 mCi= 31%
Jarlov et al (268)	91	Según volumen tiroideo por ecografía: <30 ml= 5 mCi 30-60 ml= 10 mCi >60 ml= 15 mCi	1º año= 17%	39%
Franklin et al (267)	504	Según volumen tiroideo por palpación *: <5 mCi 5 -10mCi 10 -15 mCi >15 mCi	5º año <5 mCi= 28% 5-10 mCi= 38% 10-15 mCi= 42% >15 mCi= 55%	9,5%

*No especificado en el artículo

Tabla 15. Resultados del tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves con dosis ablativas fijas de I¹³¹.

	n=	Dosis de I ¹³¹	Hipotiroidismo
Alexander et al (259)	261	400 µCi/g * 14,6 mCi	1º año= 86%
Kendall y Taylor (260)	225	15 mCi	6º mes= 58% 1º año= 64%
Peters et al (261)	120	15 mCi	1º año según volumen tiroideo <15 ml= 100% 16-30 ml= 95% 31-45 ml= 68% 46-60 ml= 44% 61-75 ml= 20% >75 ml= 25%
Scout et al (262)	65	16 mCi	6º mes= 52%

* Corregida por las captaciones de I¹³¹ a las 24h

La dosis/g de I¹³¹ recibida fue mayor en el grupo hipotiroideo con el menor volumen tiroideo basal, mientras que la dosis/g de I¹³¹ menor la recibió el grupo hipertiroideo con el mayor volumen tiroideo basal, incluso corrigiendo la dosis terapéutica con las captaciones de I¹³¹ a las 24h que demuestran una correlación negativa con el volumen tiroideo. Probablemente al medir el volumen tiroideo clínicamente para el cálculo de la dosis de I¹³¹ se infravaloró en el grupo hipertiroideo y se sobrevaloró en el grupo hipotiroideo. La clasificación clínica utilizada para la valoración del volumen tiroideo basada en la inspección y palpación tiroidea (339) es claramente más cualitativa que cuantitativa, imprecisa dada la gran variabilidad inter e intraobservador y a la propia anatomía del paciente (360). Se ha demostrado una variabilidad media de error del 39% (0-170%) entre el volumen tiroideo valorado clínicamente y el calculado por ecografía, en general se infravaloran los bocios grandes y se sobrevaloran los pequeños (361-363).

Se escogió la ecografía como método para medir el volumen tiroideo porque ha demostrado ser la mejor alternativa por ser el método más simple, barato, no invasivo, que no irradia y

preciso, con una variabilidad inferior al 6% entre el volumen tiroideo calculado por ecografía y el medido en el acto quirúrgico al realizar una tiroidectomía (268,339,361,363). El inconveniente es que la zona endotorácica es ciega ecográficamente. El volumen tiroideo puede medirse por otras técnicas: con la escintigrafía (gammagrafía con Tc^{99m} con planigrafía) (363), con SPECT (tomografía de emisión de fotones) (364) y con PET (tomografía por emisión de positrones) (365) se obtienen imágenes funcionales y endotorácicas, y tridimensionales en las dos últimas, pero producen radiación ionizante. Con la tomografía axial computerizada (366) y la resonancia magnética (367) también se obtienen imágenes endotorácicas y de las estructuras vecinas, con una gran fiabilidad especialmente con la resonancia magnética. Pero todas las técnicas anteriores suponen un gran coste por lo que sus indicaciones están limitadas. Especialmente, si la intención es tratar con I^{131} debe evitarse la exploración con tomografía axial computerizada con contraste, porque al ser yodado inhibe las captaciones de I^{131} .

El hipotiroidismo transitorio está descrito después del tratamiento con I^{131} del hipertiroidismo por enfermedad de Graves, pero también en la tiroiditis subaguda de Quervain, posparto (368) y de Hashimoto (369) especialmente cuando hay un exceso de yodo (370), después de una tiroidectomía subtotal en la enfermedad de Graves (371), en el recién nacido por el paso transplacentario de TBAb de madres portadoras de una enfermedad tiroidea autoinmunitaria (372), en un 5% de tiroiditis crónica autoinmunitaria que revierte al desaparecer TBAb (373), durante el uso de antisépticos yodados aplicados vaginalmente (374) o tópicamente en el recién nacido (375) y finalmente en la fase de recuperación de la enfermedad no tiroidea (376). La incidencia de **hipotiroidismo transitorio** en los pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves tratados con dosis bajas calculadas de I^{131} fue del 10% en el estudio prospectivo y del 12% en el estudio retrospectivo. En la literatura oscila entre el 3,8% y el 28% (270,351,377-383). Estas diferencias pueden explicarse no sólo por los diferentes protocolos de tratamiento y seguimiento empleados, si no por la definición imprecisa del hipotiroidismo transitorio, a pesar de ser un fenómeno descrito desde hace 40 años (384). En el presente estudio se consideró el diagnóstico de hipotiroidismo transitorio cuando durante los primeros

meses posteriores al tratamiento con I^{131} las concentraciones de T4 fueran bajas independientemente de las concentraciones de TSH, seguido en los meses inmediatos por una recuperación de la normalidad de las concentraciones de T4 y con TSH inferior a 8 mU/L o recidiva del hipertiroidismo. Las concentraciones de TSH fueron excluidas del diagnóstico de hipotiroidismo transitorio por la lenta recuperación de la secreción de TSH comprobada después de largos periodos de supresión en pacientes con tirotoxicosis (384-388). Los pacientes con concentraciones de TSH entre 4 y 8 mU/L en el momento de la recuperación de la función tiroidea fueron incluidos en el análisis porque se comprobó que se normalizaron posteriormente. Sin embargo, concentraciones de TSH superiores a 8 mU/L deben interpretarse como hipotiroidismo permanente (266,344,351,378,381,383,384).

El hipotiroidismo transitorio fue sintomático en 15 pacientes (37,5%) requiriendo tratamiento sustitutivo con tiroxina durante 2,4 meses (límites: 1-4 meses) y no se relacionó con las concentraciones de TSH, confirmando que éstas no deben incluirse en el diagnóstico de hipotiroidismo transitorio tras I^{131} . Por otra parte, es conocido que no existe una relación directa entre la gravedad bioquímica del hipotiroidismo y su manifestación clínica, porque se asume que el efecto de la falta de las hormonas tiroideas en los órganos diana es individual. Es más, el repertorio de síntomas de hipotiroidismo también están presentes en individuos control, por tanto, la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos para la sospecha de hipotiroidismo es variable (389).

El hipotiroidismo transitorio no se desarrolló después del tratamiento con dosis altas de I^{131} (superiores a 10 mCi). Este hecho podría estar sesgado por la prevalencia baja del hipotiroidismo transitorio sobre una muestra pequeña ($n= 22$); sin embargo, el hipotiroidismo transitorio no ha sido descrito en pacientes que reciben dosis ablativas (259-262,390,391). De hecho, la dosis de I^{131} , mientras no sea ablativa, no influye en el desarrollo de hipotiroidismo transitorio (Tabla 16).

Tabla 16. Relación entre la incidencia de hipotiroidismo transitorio y la dosis de I¹³¹.

	Incidencia	Intención	Dosis I¹³¹
	Hipotiroidismo transitorio	de dosis I¹³¹	administrada
Dorfman et al (378)	11%	10 mCi	10 mCi
Connell et al (377)	9%	100 µCi/g	6,2 ± 3,2 mCi
Sawers et al (383)	17%	80 µCi/g	8 mCi
Aizawa et al (270)	15%	80 µCi/g	5,6 ± 1,7 mCi
Estudio retrospectivo	12%	100 µCi/g	6,6 ± 1,9 mCi
Estudio prospectivo	10%	100 µCi/g	3,8 ± 2,1 mCi

Tras el análisis multivariante el único factor pronóstico independiente identificado de desarrollo de hipotiroidismo transitorio fue las captaciones de I¹³¹ a las 2h previas al tratamiento superiores al 70%. Sin embargo, por su valor predictivo positivo bajo (28,1%) y el valor predictivo negativo alto (89,7%) debieran interpretarse como un factor de riesgo negativo.

El problema en la práctica clínica es diferenciar el hipotiroidismo transitorio del permanente durante los primeros meses posteriores al tratamiento con I¹³¹. Las concentraciones de TSH superiores a 45 mU/L en el momento del diagnóstico del hipotiroidismo transitorio se muestran como factor pronóstico del hipotiroidismo permanente, con una especificidad del 100%.

Para algunos autores, el hipotiroidismo transitorio es una fase de hipotiroidismo central durante la recuperación del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo después del tratamiento con I¹³¹ (392). Los presentes resultados no apoyan esta hipótesis ya que las concentraciones de TSH fueron altas (51%), normales (35%) o bajas (14%) al inicio del hipotiroidismo transitorio y en el momento de la recuperación no se correlacionaron con las iniciales. Es más, el hipotiroidismo transitorio no se presenta después del tratamiento con I¹³¹ de otras causas de hipertiroidismo con supresión hipofisaria probada. Otros autores sugieren que el tratamiento previo con tioderivados puede inducir una depleción de yodo intratiroidea que provoque después del tratamiento con I¹³¹ una reducción en el atrapamiento del yodo por la glándula que podría impedir el mantenimiento de la producción de las hormonas tiroideas (377). Pero en el presente estudio el tratamiento previo con antitiroideos no se asoció con el desarrollo de hipotiroidismo transitorio. Finalmente, el hipotiroidismo transitorio puede considerarse inmunomediado por los TRAb, lo cual explicaría la especificidad del desarrollo de

hipotiroidismo transitorio después del tratamiento con I^{131} a dosis bajas de la enfermedad de Graves. Tras el tratamiento con I^{131} , como con antitiroideos, de la enfermedad de Graves se ha demostrado la posibilidad de cambio en el perfil de los TRAb que puede traducirse en un cambio del *estatus* clínico del paciente (393-396).

El tratamiento con I^{131} causa una lesión tiroidea difusa que se traduce en un incremento simultáneo y transitorio de TRAb (397,398). Los TRAb pueden detectarse por ensayo receptor (TSI) o por ensayo estimulación según la producción de AMPc, hormonas tiroideas o tiroglobulina por las células tiroideas o de ovario de hámster a las que se ha transferido receptor de TSH humano (TSAb o TBAb).

Tras la descripción del receptor de la TSH por el grupo de Kohn et al a finales de la década de los años 70 (399) y su posterior clonación en 1989 e identificación del gen en el cromosoma 14q (400), hoy sabemos que la secuencia de aminoácidos junto al extremo amino terminal del receptor de la TSH es posiblemente la región inmunogénica del dominio extracelular del receptor de la TSH responsable de la actividad estimulante de TRAb (TSAb) y son los que se encuentran en el 95% de los pacientes con enfermedad de Graves (401,402); mientras que para la actividad bloqueante se situaría en el extremo C-terminal y son los relacionados con el hipotiroidismo idiopático y el de la tiroiditis de Hashimoto (401,403). Los primeros estudios asociaron el desarrollo de hipotiroidismo durante los primeros 6 meses tras el tratamiento con I^{131} en el 75% de los enfermos a la presencia de TRAb, de los cuales la mitad fueron transitorios, pero entonces no existían las técnicas para poder diferenciar el perfil de TRAb (404). Posteriormente se demostró un aumento de la actividad TSAb al inicio del hipotiroidismo transitorio, a diferencia del inicio del hipotiroidismo permanente durante los primeros meses del I^{131} , sin modificarse la actividad TSI, sugiriendo que su incremento es capaz de provocar la recuperación de la función de las células foliculares lesionadas por la radiación y proponiendo su determinación para el diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo transitorio y permanente (270). Sin embargo, no se estudió si el desarrollo posterior de hipotiroidismo permanente coincidía con la desaparición de TSAb.

Recientemente se ha demostrado la asociación del hipotiroidismo transitorio tras I^{131} a un incremento de la actividad TSI junto con la aparición de TBAb dirigidos contra los epítomos

relacionados con el hipotiroidismo primario y el de la tiroiditis de Hashimoto (405,406). Ambos decrecen coincidiendo con la reversión al eutiroidismo, lo cual explica que el hipotiroidismo sea transitorio y no permanente. Sin embargo, no se estudió el perfil de TRAb en el hipotiroidismo permanente, porque se compararon pacientes que desarrollaron hipotiroidismo transitorio con los que se restableció el eutiroidismo tras I^{131} .

La evolución de los pacientes que han desarrollado hipotiroidismo transitorio tras el tratamiento con I^{131} del hipertiroidismo por enfermedad de Graves no es bien conocida (351,377-383,387). La recurrencia del hipertiroidismo ha sido descrita (351,381) y también se ha comprobado en 6 de los 40 enfermos que desarrollaron hipotiroidismo transitorio en el estudio. El análisis de la supervivencia muestra que la función tiroidea residual no difiere entre los pacientes que han desarrollado o no hipotiroidismo transitorio y que es independiente de las concentraciones de TSH durante el hipotiroidismo transitorio. Sin embargo, un único estudio que también valora la influencia del desarrollo de hipotiroidismo transitorio sobre la incidencia del hipotiroidismo permanente por el método de Kaplan-Meier concluye que el desarrollo de hipotiroidismo transitorio predispone al permanente, de manera que todos los enfermos que desarrollaron hipotiroidismo transitorio acabaron hipotiroideos a los 10 años de seguimiento y además, aparece antes que en los enfermos que no desarrollaron hipotiroidismo transitorio (270). Esta discrepancia podría explicarse porque la incidencia de hipotiroidismo permanente fue inferior respecto a la de la presente serie, 11% respecto al 30% al primer año del I^{131} respectivamente, a pesar de que la intención y dosis final de I^{131} fueron similares (80 $\mu\text{Ci/g}$, $5,6 \pm 1,7$ mCi frente a 100 $\mu\text{Ci/g}$, $6,6 \pm 1,9$ mCi, respectivamente).

Aunque el desarrollo de hipotiroidismo transitorio durante los 6 primeros meses posteriores al tratamiento con I^{131} no se identifique como un factor pronóstico de la función tiroidea a largo plazo, debe tenerse en cuenta para evitar el tratamiento sustitutivo innecesario.

Pueden observarse múltiples **patrones de la función tiroidea** durante el primer año de tratamiento con dosis bajas de I^{131} : hipotiroidismo permanente, persistencia o recidiva del hipertiroidismo, eutiroidismo e hipotiroidismo transitorio (270,351). La máxima expresión de lo abigarrada que puede llegar a ser la evolución de la función tiroidea tras el tratamiento con dosis bajas de I^{131} es el hipotiroidismo transitorio, en el que después de recuperarse la función tiroidea espontáneamente puede posteriormente evolucionar a hipertiroidismo, hipotiroidismo o permanecer con eutiroidismo, como se ha descrito en este trabajo. Así pues, la función tiroidea durante los primeros 6 meses posteriores al tratamiento con I^{131} no refleja la función tiroidea final, y tampoco se han descrito factores pronósticos fiables del resultado final.

Hasta la fecha han sido identificados diversos **factores pronósticos de la función tiroidea residual** tras el tratamiento con I^{131} del hipertiroidismo por enfermedad de Graves, como el sexo y la edad (269,341,359), las captaciones de I^{131} (277,407), el volumen tiroideo (271,274), la oftalmopatía grave (266), la tiroidectomía subtotal bilateral previa (265,269,408), el pretratamiento con tionamidas (276-278,280,409), concentraciones altas de TRAb (270,271,274,410,411) y los haplotipos HLAB8, DR3 y Drw6 (412). Sin embargo, ninguno de ellos se ha confirmado a largo plazo.

El **sexo** y la **edad**, como en los estudios realizados con dosis bajas calculadas, no se han relacionado con el resultado final de la función tiroidea tras I^{131} . Sin embargo, con dosis bajas fijas de I^{131} se ha descrito que los pacientes de menos de 40 años (341), especialmente varones (359) presentan un mayor riesgo de fallo del tratamiento con I^{131} ; mientras que el sexo femenino (269) y la edad superior a 40 años (341) se asocian a un aumento del riesgo de hipotiroidismo permanente.

Probablemente, la relación del sexo y la edad con el resultado del tratamiento con I^{131} sea secundaria a la gravedad del hipertiroidismo, según las concentraciones de hormonas tiroideas, asociado a un mayor riesgo de recidiva (269,341,359).

En el presente estudio se identifican como factores pronósticos independientes de la evolución de la función tiroidea tras el tratamiento con I^{131} las **concentraciones de T_3** (si son superiores a 9 nmol/l confieren un riesgo menor de hipotiroidismo permanente) y de **T_4 total** (si son superiores a 300 nmol/l se asocian a un riesgo mayor de fallo del tratamiento con una única dosis de I^{131}). Sin embargo, una u otra condición sólo la cumplen un pequeño número de enfermos: 30 pacientes presentaban concentraciones de T_3 superiores a 9 nmol/l, que representan sólo el 11% del total en el contexto de una incidencia alta de hipotiroidismo; y 60 pacientes presentaban concentraciones de T_4 total superiores a 300 nmol/l, que representan el 18% del total cuando la tasa de retratamiento es del 26%, por tanto con una sensibilidad aceptable (77,6%) pero especificidad baja (39,2%).

Uno de los objetivos del análisis estadístico es reducir los datos complejos a una simple dicotomía, particularmente cuando los resultados se emplean para decidir el tratamiento. Las pruebas sensibles son útiles durante las primeras etapas para reducir las posibilidades y cuando la probabilidad de la enfermedad es baja, y en este caso la tasa de persistencia del hipertiroidismo por enfermedad de Graves tratado con I^{131} a dosis bajas calculadas fue superior al 25%. Las pruebas específicas se utilizan para confirmar un diagnóstico (descartar falsos positivos) y son especialmente necesarias cuando los falsos positivos pueden ser perjudiciales para el paciente; como en este caso, indicar una dosis superior de I^{131} para evitar la persistencia del hipertiroidismo cuando las concentraciones de T_4 total previas al tratamiento fueran superiores a 300 nmol/l, con una especificidad baja para el pronóstico de fallo del tratamiento con I^{131} .

El objetivo del **tratamiento previo con tioderivados** al I^{131} es depleccionar la reserva de hormonas tiroideas para teóricamente reducir el riesgo de agravamiento transitorio del hipertiroidismo y la posible crisis tirotóxica, provocado por la disrupción de la célula folicular, especialmente peligroso en pacientes ancianos con enfermedad cardíaca. Sin embargo, la revisión de la literatura sugiere que este riesgo es pequeño, inferior al 0,5% para la crisis tirotóxica e inferior al 1% para el agravamiento clínico del hipertiroidismo e independiente del tratamiento previo con antitiroideos (299,300). De hecho, en el presente estudio, con un total

de 373 enfermos, no se registró ninguna crisis tirotóxica, confirmando que es un fenómeno excepcional tras el tratamiento con I^{131} a dosis bajas calculadas del hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

Otro objetivo racional para el uso de antitiroideos previo al tratamiento con I^{131} es controlar el hipertiroidismo más rápidamente que con el I^{131} . Con el tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves a dosis bajas de I^{131} el descenso significativo de las hormonas tiroideas es a partir de la tercera o cuarta semana del I^{131} . Sin embargo, con el tratamiento ablativo con I^{131} de la enfermedad de Graves el descenso de las hormonas tiroideas aproximándose a la normalidad se consigue entre las 2 y 4 semanas del I^{131} (264,407); por tanto, el pretratamiento con tioderivados retrasa la administración del I^{131} .

Los actuales resultados no apoyan la teoría que atribuye al tratamiento previo con antitiroideos al I^{131} una reducción de su eficacia, aumentando la recidiva y/o disminuyendo la incidencia de hipotiroidismo (276-278,280) al reducir la dosis absorbida de I^{131} (279). El análisis de supervivencia no demuestra efecto alguno del tratamiento previo con antitiroideos sobre la incidencia de hipotiroidismo ni sobre el fallo de tratamiento. Por tanto, si fuera necesario un control rápido del hipertiroidismo, la inducción de eutiroidismo con antitiroideos antes del tratamiento con I^{131} puede prevenir complicaciones sin influir sobre su eficacia. Si bien es verdad, que en el presente estudio los tioderivados fueron retirados 1 semana antes del tratamiento con I^{131} y no se reintrodujeron posteriormente. La decisión de retirar los tioderivados previamente al tratamiento con I^{131} se basa en evitar la posible interferencia en la captación de I^{131} por los antitiroideos, una vez conseguido el eutiroidismo farmacológicamente en aquellos pacientes que fuera preciso.

De hecho, el efecto radioprotector de los antitiroideos ha sido descrito en estudios retrospectivos (259,276-278,280,359) mientras que es desmentido por los estudios prospectivos randomizados (263,407). Así, el tratamiento previo con tioderivados, metimazol o carbimazol, no interfiere en la función tiroidea final tras cualquier protocolo de tratamiento con I^{131} si son suspendidos de 3 a 5 días antes del I^{131} (259,266-268), demostrándose la recuperación de las captaciones de I^{131} a los 2 días de la suspensión (263,269,278,279,407,413). Por tanto, el efecto radioprotector de los tioderivados se produce

cuando son administrados durante la administración del I^{131} (276-280). A diferencia de lo que ocurre con el tratamiento previo con propiltiouracilo que reduce hasta un 50% la eficacia del tratamiento con I^{131} si no es retirado como mínimo 15 días antes del I^{131} (409,413). Hace más de 40 años que se propuso que las tioureas conferían radiorresistencia por el grupo sulfidrilo, y el carbimazol y el metimazol no contienen el dicho grupo (413). Por otra parte, estudios en ratas y cultivos celulares han demostrado que los antitiroideos son capaces de inhibir la producción de peróxido de hidrógeno que puede mediar, al menos en parte, la lesión celular (414,415). El significado de estos hallazgos en el contexto de la enfermedad de Graves tratada con I^{131} previamente tratada con antitiroideos es incierto.

En pacientes tratados previamente con una **tiroidectomía subtotal bilateral** se ha descrito la aparición de un hipotiroidismo más temprano (265,269,408) y una recidiva más tardía (408). En el presente estudio el tratamiento quirúrgico previo no modifica la evolución de la función tiroidea posterior al tratamiento con I^{131} , dado que la dosis fue calculada según el tamaño tiroideo, al igual que ocurre en otras series en las que se calculó la dosis según el volumen tiroideo (416), y a diferencia de las que se describe el tratamiento quirúrgico previo como factor pronóstico que utilizan dosis bajas fijas (265,269).

Por la misma razón, tampoco se observó que la **dosis inicial ni total** de I^{131} influyera sobre el estado tiroideo final. Anteriormente ya se había descrito que tratamientos previos con I^{131} no modificaban la susceptibilidad a posteriores dosis, de forma que tras la segunda dosis de I^{131} la incidencia de hipotiroidismo no difiere respecto a la primera dosis de I^{131} (59% frente a 64% a los 5 años de seguimiento) aunque la aparición de hipotiroidismo es más tardía (mediana de probabilidad de hipotiroidismo tras la primera dosis de 12 meses y tras la segunda dosis de 34 meses), sin diferencias en la persistencia del hipertiroidismo (341). Confirmada esta hipótesis en el estudio retrospectivo, permitió incluir en el estudio prospectivo aquellos enfermos previamente tratados con I^{131} .

Según estudios previos, el tratamiento con I^{131} produce un progresivo descenso del **volumen tiroideo** hasta el sexto (274) o doceavo mes (261,271,275,417) tras el I^{131} , pero no se había investigado posteriormente. El presente estudio demuestra una reducción significativa del volumen tiroideo a partir del primer mes tras el I^{131} con un progresivo descenso hasta el primer año posterior al I^{131} , sin cambios significativos a los 2 años.

El porcentaje de reducción de volumen tiroideo fue similar en todos los estudios a pesar de las diferencias en el volumen tiroideo inicial, la pauta previa de antitiroideos utilizada y la dosis de I^{131} (Tabla 17): 67% al sexto mes con dosis ablativos (261), hasta un 70% al año con dosis bajas calculadas (274,275) y 55% al año con dosis bajas fijas (268).

Tabla 17. Descripción de series que estudian la evolución del volumen tiroideo tras tratamiento con I^{131} de la enfermedad de Graves (* corregida por las captaciones a las 24h)

	Nygaard et al (275)	Murakami et al (274)	Chiovato et al (271)	Presente estudio
N=	117	52	31	40
Dosificación I^{131}	100 μ Ci/g *	100 μ Ci/g*	200 μ Ci/g*	100 μ Ci/g*
Dosis I^{131}	5 (2-16) mCi	7,5 \pm 2,9 mCi	14 \pm 3 mCi	3,8 \pm 2,1 mCi
Volumen tiroideo basal	35 ml (12 \pm 106 ml)	57 \pm 24,5 ml	37,8 \pm 28,4 ml	30,5 \pm 19,6 ml
Reducción	50% al 1º año	70% al 6º mes	76% al 1º año	59% al 1º año
Hipotiroidismo	21% al 1º año	12% al 6º mes	77% al 1º año	30% al 1º año
Persistencia hipertiroidismo	35%	50%	10%	30%
Antitiroideos				
Suspensión	5 días antes	7 días antes	7 días antes	2 meses
Reintroducción	No	7 días después	Si fracasa I^{131}	No

A pesar de que un estudio previó demostró que si los tioderivados son retirados 5 días antes del tratamiento con I^{131} no interfieren en la evolución posterior del volumen tiroideo (275), en el actual estudio prospectivo los tioderivados fueron retirados al menos 2 meses antes para asegurar que no interfirieran y no se reintrodujeron después. De hecho, no existen diferencias en el volumen tiroideo basal entre los tratados o no previamente con antitiroideos, ni se correlaciona con la duración del tratamiento previo con tioderivados.

La relación del volumen tiroideo con la función tiroidea final es controvertida. Estudios previos, utilizando dosis similares de I^{131} , prueban que la reducción del volumen tiroideo tras el tratamiento con I^{131} muestra una relación inversamente proporcional a la función tiroidea residual (274,271). Sin embargo, el valor pronóstico del volumen tiroideo no fue calculado. Por contra, otros estudios no demuestran ninguna relación entre el volumen tiroideo previo al tratamiento con I^{131} y la función tiroidea final (261,275,417).

El presente estudio comprueba un descenso progresivo del volumen tiroideo en todos los pacientes tratados con I^{131} que depende de la función tiroidea final; de tal manera que la reducción es mayor si el resultado final es el hipotiroidismo que el eutiroidismo o persistencia del hipertiroidismo, y mayor en el grupo eutiroidico que en el hipertiroideo. Pero sobre todo, el diseño del estudio permite identificar el **volumen tiroideo como factor pronóstico de la función tiroidea final** tras el tratamiento con I^{131} . El volumen tiroideo basal, al tercer y doceavo mes posterior al I^{131} se muestra como un factor pronóstico de persistencia del hipertiroidismo y, a la vez el volumen tiroideo al tercer, sexto y doceavo mes posterior al I^{131} también se definió como pronóstico del desarrollo de hipotiroidismo permanente al primer año del tratamiento con I^{131} . Sin embargo el valor pronóstico del volumen tiroideo al doceavo mes posterior al I^{131} , a pesar de ser estadísticamente significativo no lo es clínicamente porque ya se ha alcanzado la función tiroidea final, motivo por el que no se calcularon los valores predictivos.

Se requiere establecer compromisos entre la sensibilidad y la especificidad cuando los datos clínicos se esparcen en un intervalo de valores, como el volumen tiroideo calculado en cada tiempo según los diferentes resultados de función tiroidea tras el I^{131} . La localización de un punto de corte puede ser arbitraria, de manera que sólo se puede aumentar una, sensibilidad o especificidad, a expensas de disminuir la otra. La manera de expresar la relación entre sensibilidad y especificidad para una prueba dada es mediante la construcción de una curva, llamada curva de características operativas para el receptor (COR), que sirve como normograma para la lectura de la especificidad que corresponde a una sensibilidad dada y ayuda a decidir dónde debe estar el mejor punto de corte. Se considera que las pruebas que discriminan bien tienen un área bajo la curva COR igual o

superior a 0,7 (418); de manera que cuando la sensibilidad aumenta progresivamente (se baja el punto de corte) hay muy poca pérdida en la especificidad, la cual no disminuye hasta que se alcanzan niveles muy altos de sensibilidad. Valores inferiores a 0,7 describen las pruebas que no contribuyen a la información. En el presente estudio se utilizó la curva COR para describir la precisión del valor pronóstico del volumen tiroideo a cada tiempo según la función tiroidea final en un intervalo de puntos de corte que cumpliera la condición de un área bajo la curva superior a 0,7. Obviamente el punto de corte seleccionado conferiría una sensibilidad y especificidad alta, y por tanto un gran valor.

El volumen tiroideo basal superior a 45 ml (COR 0,86) y al tercer mes del I¹³¹ superior a 24,4 ml (COR 0,86) son pronósticos de persistencia del hipertiroidismo. El volumen tiroideo al tercer mes del I¹³¹ inferior a 8,5 ml (COR 0,89) y sexto mes del I¹³¹ inferior a 9,3 ml (COR 0,88) son pronósticos del desarrollo de hipotiroidismo permanente al primer año del tratamiento con I¹³¹.

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmunitaria, en la que los **TRAb** están involucrados tanto en el inicio del hipertiroidismo y como factor pronóstico de respuesta al tratamiento. La presencia de TRAb puede determinarse por la actividad TSI medida por ensayo receptor, o por ensayo estimulación según la producción de AMPc, hormonas tiroideas o tiroglobulina por células tiroideas o de ovario de hámster a las que se ha transferido receptor de TSH humano (TSAb o TBAb).

En la práctica clínica los TRAb se determinan mayoritariamente por TSI, a través de la capacidad de inhibir la unión de la (I¹²⁵)TSH bovina a su receptor en preparaciones de membrana solubilizada de tiroides porcino (419) o a cultivos de células que expresan el receptor de TSH humano (420,421) a las que además puede transferirse receptor de TSH humano recombinante. Ésta última ha demostrado una mayor sensibilidad y especificidad (99%) que el resto de técnicas ensayo receptor en la detección de TRAb en la enfermedad de Graves (422).

En el presente estudio la presencia de TRAb fue determinada a través de la actividad TSI, por radioreceptor ensayo (TRAk-assay, Henning Behring, Alemania), considerando normal un

desplazamiento de la unión a (I^{125})TSH de la preparación de membrana tiroidea bobina inferior al 15%. Todos los pacientes antes del tratamiento fueron positivos para TSI y antiTPO. En la literatura, dependiendo del ensayo utilizado del 80 al 100% de los enfermos con Graves son positivos para TRAb (8).

Aproximadamente el 86% de los pacientes con enfermedad de Graves también tienen antiTPO y un 50% anticuerpos antitiroglobulina, pero su presencia es un epifenómeno del proceso inmunitario. Mientras que raramente individuos controles son positivos para TRAb, hasta el 20% de la población es positiva frente los antiTPO y antitiroglobulina que no están involucrados en la producción hormonal ni en la proliferación celular, a diferencia de los TRAb (423,424).

Aunque no cabe duda de que los TSAb son los responsables de la hiperfunción tiroidea característica de la enfermedad de Graves, en algunos pacientes sus concentraciones son muy bajas o incluso indetectables (425). Además, es posible demostrar actividad TRAb (TSAb o TBAb) con TSI negativo y viceversa (426). Las posibles explicaciones de esta discrepancia son que sea un problema metodológico, o bien una producción exclusivamente intratiroidea de anticuerpos o un error diagnóstico. Durante los últimos 30 años se han diseñado una gran variedad de métodos, lo cual ha originado una gran confusión terminológica y conceptual dado que las actividades medidas con las diversas técnicas no siempre son equivalentes en significado biológico. Deben precisarse algunos conceptos:

1. Las concentraciones circulantes de TRAb no tienen porque reflejar los niveles intratiroideos de las mismas (427,428).
2. Los métodos que utilizan receptores más o menos purificados (TBII o TSI), no pueden distinguir entre anticuerpos estimulantes y bloqueantes del receptor de la TSH, y además no detectan aquellos anticuerpos que se fijan a las partes del receptor que no interaccionan con la TSH. De hecho, los mecanismos a través de los cuales actúan TSAb o TBAb no siempre están relacionados con los epítomos que identifica la actividad TSI, de manera que pueden interactuar con regiones diferentes del receptor de la TSH donde actúa la TSH (419). Es decir, el desplazamiento de la TSH y la estimulación o el bloqueo del receptor de la TSH son funciones diferentes. Por otra parte, mientras que el desplazamiento de la TSH de su

receptor depende del dominio extracelular, los TRAb también pueden interactuar con el dominio intracelular produciendo una acción estimulante o bloqueante con TSI negativo (419,429).

3. Los métodos que utilizan células de roedor siempre tienden a dar un cierto porcentaje de falsos negativos ya sea por el número o especies diferentes de receptores de TSH (420,421).

4. Las técnicas que utilizan cultivos de tiroides humano se enfrentan a la variabilidad interindividual dependiente del donante y por tanto a la heterogeneidad de los epítomos responsables de la antigenicidad, que además pueden cambiar durante el tratamiento del hipertiroidismo (393,395).

5. Como los TRAb pueden estimular o bloquear no existe una correlación directa entre las concentraciones de TRAb y de las hormonas tiroideas en pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves (430). En menos de un 20% de los casos con tirotoxicosis se identifican TBAbs a la par que TSAbs, indicando que no son lo suficientemente potentes como para antagonizar *in vivo* la estimulación de TSAbs (271,431). No existe ninguna característica clínica que diferencie a los portadores de ambos anticuerpos (431).

6. El receptor de la TSH es capaz de generar mensajes intracelulares a través de una vía independiente de la del AMPc, que puede regular el crecimiento de la glándula pero no la función. La existencia de esta segunda vía explicaría la existencia de TRAb que producen bocio sin hiperfunción, son los llamados TGI (del inglés, *Thyroid growth immunoglobulins*) (432), como el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de los fibroblastos o el factor I de crecimiento insulinoide, entre otros.

7. La producción de TRAb depende de las células T. Las células T circulantes reconocen múltiples epítomos del receptor de la TSH (432). Se postula que una proporción importante de los anticuerpos antitiroideos son producidos en la propia glándula por los linfocitos que la infiltran que pueden llegar a crear centros germinales. Esta hipótesis, se basa en la rápida disminución de las concentraciones de autoanticuerpos que siguen la resección tiroidea, pero se ha observado la persistencia de valores altos de TRAb incluso años después de la tiroidectomía total (433).

Algunos autores han interpretado una actividad alta de TRAb previa al tratamiento con I^{131} como un signo de futura ineficacia del I^{131} , al asociarse a persistencia del hipertiroidismo (271,274). En el presente estudio los valores iniciales de antiTPO y TSI no se diferenciaron según los 3 grupos de resultado final de la función tiroidea.

También a la persistencia de una actividad alta de TRAB posterior al I^{131} se le ha atribuido un significado pronóstico de fallo del tratamiento (270,271,274,410,411). En el actual estudio únicamente a los 12 meses del I^{131} , tanto antiTPO como TSI fueron superiores en el grupo hipertiroidico, pero incluso cuando ya es clínicamente evidente su valor pronóstico no es valorable (COR 0,6). Esta discrepancia puede explicarse porque algunos pacientes con enfermedad de Graves pueden contener tanto TRAb estimulantes como bloqueantes, que no son diferenciados por el método utilizado en este estudio, y el resultado clínico depende de su relativa concentración y afinidad (271,354).

Tal como se describe en la literatura, en el presente estudio los marcadores inmunológicos, antiTPO y TSI, aumentan transitoriamente tras el tratamiento con I^{131} , con un máximo sobre el tercer mes. Posteriormente, decrecen gradualmente desde el primer año si se ha conseguido el control del hipertiroidismo hasta 10 años después del I^{131} (270,274,410). El incremento de antiTPO y TSI después del tratamiento con I^{131} ha sido interpretado como una respuesta inmunológica causada por la liberación de antígenos tiroideos por las células foliculares tiroideas destruidas (271,410).

Es reconocida la correlación positiva entre la actividad TSI, concentración de hormonas tiroideas y volumen tiroideo en la enfermedad de Graves no tratada (434)

Los presentes resultados apoyan la hipótesis observada por otros autores (271,274), que defiende que a pesar del incremento en el estímulo por los TRAb cuando persiste o recidiva el hipertiroidismo después del tratamiento con I^{131} se comprueba un descenso del volumen tiroideo, demostrando el efecto del I^{131} a pesar del estímulo en la hormonogénesis y en la proliferación celular que supone los TRAb (271,435,436). De hecho, la máxima reducción del volumen tiroideo ocurre durante los 3 primeros meses posteriores al tratamiento con I^{131} , coincidiendo con el incremento de las concentraciones de antiTPO y TSI incluso con persistencia del hipertiroidismo, demostrando una vez más la lesión aguda producida por la

radiación del I^{131} en el tiroides, debiendo ser considerados como marcadores de lesión celular tiroidea. Esta hipótesis explicaría que otros autores relacionen el incremento de antiTPO y TSI posterior al I^{131} con el desarrollo de hipotiroidismo permanente, consiguiendo la mayor reducción del volumen tiroideo en el grupo hipotiroideo a pesar de la persistencia de TRAb, porque al utilizar dosis terapéuticas altas (200 $\mu\text{Ci/g}$) (271) se produce una lesión celular tiroidea mayor.

La ecografía ha demostrado ser útil en identificar los pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunitarias porque muestran un **patrón ecográfico hipoecoico**, con una sensibilidad mayor que la positividad de anticuerpos antitiroideos en el diagnóstico y predicción de la disfunción tiroidea (437-439). En la mayoría de enfermos con hipertiroidismo por enfermedad de Graves se ha comprobado diferentes grados de hipoecogenicidad tiroidea y su presencia después de la suspensión del tratamiento con tioderivados se ha propuesto como factor pronóstico de recidiva del hipertiroidismo con una especificidad y sensibilidad superior que la persistencia de TRAb positivos (439-441). Sin embargo, no existen estudios del patrón ecográfico después del tratamiento con I^{131} .

El presente estudio demuestra la presencia de hipoecogenicidad tiroidea en todos los pacientes afectados de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, sin cambios significativos al año del tratamiento con I^{131} , a diferencia de los pacientes que entraron en remisión espontánea en los que la hipoecogenicidad desapareció. Este resultado es concordante con la observación de la normalización de la ecogenicidad tiroidea en los pacientes que permanecen en remisión tras la suspensión de los antitiroideos (440,441). La persistencia de la hipoecogenicidad tiroidea en los 3 grupos según el resultado final de la función tiroidea debe ser consecuencia de la tiroiditis causada por la radiación del I^{131} , independientemente del resultado final de la función tiroidea.

El patrón ecográfico de hipoecogenicidad es debido a un incremento en el flujo vascular intratiroideo (439), un aumento de la celularidad con un descenso del coloide (446) y un grado variable de infiltración linfocitaria (441) que explica:

1. La presencia de un tiroides hipoecoico en múltiples tiropatías como el hipertiroidismo por enfermedad de Graves (441), tiroiditis de Hashimoto y posparto (442) y fase aguda de la tiroiditis subaguda de Quervain (443). La característica diferenciadora de la enfermedad de Graves es un flujo arterial tiroideo aumentado por *Doppler*-color (444). Según el *Doppler*-color pueden diferenciarse 2 patrones en la enfermedad de Graves. Uno caracterizado por una hipervascularización difusa con pequeñas zonas avasculares que histológicamente se traduce en un parénquima muy vascularizado con hiperplasia endotelial, es el denominado bocio parenquimatoso; y otro donde se combinan bandas de hipervascularización con bandas avascularizadas o pobremente vascularizadas que se corresponde histológicamente con septación fibrótica del parénquima con hiperplasia vascular de la íntima, es el denominado bocio fibroso (445).
2. La normalización con la resolución de la tiroiditis subaguda de Quervain (443,446) o la persistencia de la hipoecogenicidad tiroidea en la tiroiditis de Hashimoto por persistencia de la infiltración linfocitaria con diversos grados de fibrosis .
3. La persistencia de hipoecogenicidad tiroidea en los pacientes con enfermedad de Graves que permanecen en remisión tras la suspensión de los antitiroideos identifica a los de mayor riesgo de evolución a hipotiroidismo por tiroiditis autoinmunitaria (441,447,448).
4. Algunos pacientes con enfermedad de Graves o con tiroiditis de Hashimoto presentan un patrón ecográfico normal, pero el *Doppler*-color es capaz de diferenciarlos e identificar a los afectados de enfermedad de Graves porque presentan un flujo arterial intratiroideo aumentado, conocido como el infierno tiroideo, relacionado con la actividad de la enfermedad de Graves resultado de la estimulación de los TRAb (439,444). Es más, el *Doppler*-color es capaz de diferenciar el bocio multinodular tóxico no autoinmunitario (tipo I) del autoinmunitario (tipo II, degeneración nodular de la enfermedad de Graves y en general de las tiropatías autoinmunitarias). El bocio multinodular tóxico tipo I muestra un parénquima extranodular hipoecoico con una marcada hipervascularización pero no intranodular, mientras que el tipo II la hipervascularidad está presente tanto extra como intranodular (449). En el adenoma tóxico la hipervascularidad es exclusivamente intranodular, incluso cuando son pretóxicos (450). Estos patrones ecográficos discriminan mejor que los

que se corresponden con los observados en la gammagrafía con Tc^{99} : el llamado patrón A con captación difusa y parcheada del radionúclido que corresponde a la variante tipo II, el llamado patrón B representado por múltiples nódulos calientes de varios tamaños y actividades que corresponde a la variante tipo I, y la captación por un nódulo único con diversos grados de inhibición del resto del parénquima tiroideo que corresponde al nódulo tóxico (451).

En resumen, la toma de decisiones clínicas requiere ponderar los beneficios y costes de una acción, en este caso terapéutica. El beneficio sería el restaurar el eutiroidismo. Los costes se referirían no sólo al dinero que supone por ejemplo el cálculo de la dosis de I^{131} , si no que también incluye los efectos colaterales como el hipotiroidismo y pérdida de otros recursos como el seguimiento a largo plazo. A menudo es necesario hacer concesiones entre los diversos beneficios y costos de una acción. Estas concesiones suelen realizarse tradicionalmente sin reglas básicas formales y sin mucha utilización de probabilidades explícitas, lo que denominamos el juicio clínico.

Los resultados obligan a evaluar el coste-efectividad de este método de tratamiento con I^{131} del hipertiroidismo por enfermedad de Graves, a dosis bajas calculadas, que demuestra una alta incidencia de hipotiroidismo a corto y largo plazo a pesar de que el objetivo era restaurar el eutiroidismo, con una tasa de retratamiento alta e incremento del coste que supone el cálculo de la dosis de I^{131} y el seguimiento a largo plazo.

Los factores pronósticos identificados de la evolución de la función tiroidea final tras el tratamiento con I^{131} a dosis bajas calculadas son poco precisos (concentraciones de T4 total pretratamiento superiores a 300 nmol/l confieren un riesgo mayor de fallo del tratamiento y concentraciones de T3 pretratamiento superiores a 9 nmol/l de desarrollar hipotiroidismo permanente) por lo que no permiten optimizar la definición de los candidatos al tratamiento con I^{131} . Sin embargo, los resultados sugieren que gracias al valor pronóstico del volumen tiroideo puede optimizarse el protocolo de tratamiento y seguimiento con I^{131} a dosis bajas calculadas:

1. Para evitar la persistencia del hipertiroidismo debería incrementarse la dosis de I^{131} a administrar si el volumen tiroideo ecográfico basal fuera superior a 45 ml. A semejanza del tratamiento ablativo con I^{131} de la enfermedad de Graves que a la dosis inicial de 15 mCi se añaden de 5 a 15 mCi más si el volumen tiroideo ecográfico es superior a 60-80 g o las captaciones a las 24 h son inferiores al 30% y se restan de 3 a 5 mCi si el volumen tiroideo es inferior a 30 g (263,264).
2. Para evitar el retraso del control del hipertiroidismo debido a la confusión provocada por la diversidad de patrones de función tiroidea durante los 6 primeros meses posteriores al I^{131} que no reflejan la función tiroidea final, indicando el retratamiento cuando el volumen tiroideo al tercer mes del I^{131} fuera superior a 24,4 ml.
3. Al contrario, ante la presencia de hipotiroidismo durante los primeros 6 meses posteriores al I^{131} y volumen tiroideo al tercer mes inferior a 8,5 ml y/o al sexto mes inferior a 9,3 ml confirman el hipotiroidismo permanente.
4. Identificación del hipotiroidismo transitorio para evitar tratamiento sustitutivo innecesario: ante la presencia de hipotiroidismo durante los primeros 6 meses posteriores al I^{131} con TSH inferior a 45 mU/L (ya que si son mayores descartan el hipotiroidismo transitorio) y volumen tiroideo al tercer mes superior a 8,5 ml y/o al sexto mes superior a 9,3 ml confirman el diagnóstico de hipotiroidismo transitorio, porque todos los casos que desarrollaron hipotiroidismo transitorio presentaron un volumen tiroideo superior al de la mediana de probabilidad de hipotiroidismo permanente.
5. En ocasiones la disyuntiva entre el tratamiento quirúrgico o con I^{131} es por motivos estéticos, pero debe tenerse en cuenta que el tratamiento con I^{131} produce una reducción del 50% del bocio.

No obstante, la medición del volumen tiroideo ecográfico antes del tratamiento con I^{131} para el cálculo de la dosis de I^{131} y posteriormente como factor pronóstico de la función tiroidea final encarece el coste y complica la logística de este método de tratamiento con I^{131} .

En consecuencia, el protocolo del tratamiento con I^{131} del hipertiroidismo por enfermedad de Graves en el Hospital Universitario de Bellvitge ha sido modificado, siendo actualmente a dosis bajas fijas de I^{131} (Apéndice 3), que manteniendo la intención terapéutica de restablecer el eutiroidismo, disminuye el coste al obviar el cálculo de la dosis con resultados a largo plazo comparables, según la literatura y análisis provisionales propios. Aunque al protocolo de dosis bajas fijas se le atribuye una mayor probabilidad de fallo del tratamiento, al igual que con dosis bajas calculadas como se ha demostrado, el retratamiento no aumenta la probabilidad de hipotiroidismo permanente.

**III. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO
DE LA FUNCIÓN Y TAMAÑO TIROIDEOS
DEL ADENOMA Y BOCIO MULTINODULAR TÓXICO
TRAS TRATAMIENTO CON RADIOYODO**

1. INTRODUCCIÓN

Generalidades: Epidemiología y patogenia

Plummer en 1913 fue el primero en describir un hipertiroidismo causado por un bocio nodular, distinto del hipertiroidismo por bocio difuso y no asociado a exoftalmos como en la enfermedad de Graves. A diferencia de la enfermedad autoinmunitaria de Graves en el que son las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides las que causan la hiperplasia tiroidea y el exceso de secreción hormonal, en el bocio nodular tóxico el hipertiroidismo resulta de los nódulos autónomos que han escapado al control de la TSH. Plummer inicialmente no diferenció entre los dos tipos de nódulos tóxicos, el adenoma tóxico y el bocio multinodular tóxico. Fue Goetsch en 1918 quien diferenció el adenoma tóxico e inició la descripción de su fisiopatología.

El **adenoma tóxico** es la causa más frecuente de hipertiroidismo después de la enfermedad de Graves, aunque su frecuencia como causa de hipertiroidismo oscila según el área geográfica entre un 1,5% y un 44,5% (Tabla 1) (1). Se presenta con mayor frecuencia en la mujer que en el hombre, en general después de los 40 años y en áreas con bocio simple.

Tabla 1. Frecuencia de hipertiroidismo por adenoma tóxico

	Período	Frecuencia de adenoma tóxico
Austria	1966-1968	44,5%
Inglaterra	1948	3,7%
Finlandia	1969	18%
París (Francia)	1962	11,7%
Montpellier (Francia)	1965-1967	24%
Alemania	1965	19,7%
Grecia	1968	9,5%
Italia	1968	11,4%
Rochester (EE.UU.)	1954-1965	15,8%
Southfield (EE.UU.)	1961-1979	2%

El adenoma tóxico puede ser causado por mutaciones del gen del receptor de la TSH (2) y del gen de la subunidad alfa de la proteína G (2,3), resultando en ambos casos una activación de la vía constitutiva de la adenilciclasa.

Hasta la fecha, se han descrito mutaciones del exón 10 del gen del receptor de la TSH tanto en su dominio citoplasmático que implica al codón 619 y 623 (2), como en su dominio transmembrana que implica al codón 623, 631, 632 y 633 (4-7).

Las mutaciones del gen de la subunidad alfa de la proteína G han sido descritas en el codón 201 y 227 (8,9) y 9 mutaciones en el exón 0 y 9 (10).

La prevalencia de mutaciones en adenomas tóxicos del gen del receptor de la TSH oscila entre el 8% y el 82% (2-7) y de la subunidad alfa de la proteína G entre el 8% y el 75% (10-15). La cuestión es cuál es la etiología molecular de los nódulos autónomos que no tienen mutaciones del gen del receptor de la TSH ni de la subunidad alfa de la proteína G, en los que se encuentra incrementada la expresión de genes relacionados con la transducción de señal de la proteína G (RGS6 y GRK), de janus Kinasa 1 (JAK1), proteína quinasa C β 1 y al contrario, una expresión menor de *Transforming growth factor* (TGF- β 1) y de proteínas transportadoras de factores de crecimiento insulinoide (IGFBPs) y factor de crecimiento insulinoide II (IGFII) (16-18). En cualquier caso queda por dilucidar cual es el rol de estos hallazgos en la etiología del adenoma tóxico.

El riesgo anual de evolución a nódulo autónomo es del 4,1% (19), correlacionándose con el tamaño del nódulo. Más del 90% de pacientes en fase tóxica el tamaño del nódulo es superior a 3 cm de diámetro, siendo el riesgo calculado de desarrollar hipertiroidismo con un nódulo superior a 3 cm de diámetro del 20% durante los 6 años siguientes. Mientras que para el mismo periodo si el nódulo es inferior a 2,5 cm de diámetro el riesgo es del 2% al 5% (20). El volumen crítico a partir del cual existe un alto riesgo de autonomía es de 16 ml (21). Por otra parte, los nódulos de más de 3 cm de diámetro se presentan especialmente en el grupo de mayor edad (19,5% en los menores de 40 años frente a un 46% en los mayores de 40 años) (20).

El **bocio multinodular tóxico** también tiene preferencia sobre el sexo femenino y aparece sobre todo a partir de los 50 años y sobre bocios de larga evolución.

La transición de bocio multinodular eutiroideo a tóxico es un proceso insidioso que aparece cuando uno o varios de los nódulos de un bocio multinodular se autonomizan y escapan al control de la TSH. A su vez, el bocio multinodular se asienta sobre bocios de larga evolución, endémicos o esporádicos (prevalencia de bocio superior o inferior al 5% de los niños de 6 a 12 años de edad de una población, respectivamente) (22).

El desarrollo de bocio endémico o esporádico surge de la combinación de una susceptibilidad genética que interactúa con factores ambientales.

La contribución genética se demuestra por varios hechos:

1. La agregación familiar del bocio simple y esporádico, aunque el análisis genético clásico basado en los principios mendelianos muestra un proceso de transmisión complejo.
2. Concordancia entre gemelos mono y dicigóticos en el desarrollo de bocio simple endémico y esporádico: la concordancia entre gemelas monocigóticas en una zona endémica es del 80% y en una zona no endémica del 42%; comparado con gemelas dicigóticas con una concordancia del 40% al 50% y del 13%, respectivamente. La heredabilidad calculada de bocio simple en mujeres de una zona endémica es del 39% y de una zona no endémica del 82% (23-25).
3. Confirmación de genes candidatos para el desarrollo de bocio no endémico: mutaciones del gen de la tiroglobulina en el cromosoma 8 (26,27), del gen del receptor de TSH en el cromosoma 14 (28), del gen del intercambiador Na^+/I^- (NIS) (27,29) y la forma de transmisión dominante del bocio multinodular en el cromosoma Xp22 (30).

Han sido recogidas en la literatura mutaciones del gen de la tiroglobulina que implican diferentes sustituciones en el exón 10 (26,31) y deleciones del exón 1 al 11 (32) que cursan con bocio simple y eutiroidismo, pero la mayoría de mutaciones homocigotas y heterocigotas descritas se manifiestan con un fenotipo de bocio simple e hipotiroidismo (33-35).

Han sido recogidas en más de 150 pacientes (10 familias y 11 niños) mutaciones esporádicas del gen del receptor de la TSH, concretamente en el cromosoma 14q31. Es

muy sugestiva una historia familiar de hipertiroidismo recurrente con bocio en ausencia de signos autoinmunitarios (no afectación extratiroidea y TSI negativo), tirotoxicosis persistente neonatal o recidiva en niños.

Desde la clonación y caracterización molecular del gen del NIS se han detectado diversas mutaciones que pueden expresarse como hipotiroidismo congénito con bocio (36-39) hasta bocio simple eutiroideo (40,41).

Esta heterogeneidad genética muestra que un solo gen no es suficiente ni necesario para desarrollar la enfermedad, aunque jueguen cierto papel en algunas familias.

El principal factor ambiental que contribuye al desarrollo de bocio multinodular es la deficiencia de yodo. De hecho, el volumen tiroideo se relaciona negativamente con la excreción urinaria de yodo (42, 43). La frecuencia de bocio simple valorada por ecografía en áreas yododeficientes es del 30% al 40% en la mujer y del 20% al 30% en el hombre (44), en zonas con moderada deficiencia es del 23% y en zonas no yododeficientes es del 15% (45). En general, la frecuencia de bocio simple disminuye con la edad (46,47), incluso puede regresar espontáneamente, después de un máximo sobre los 40 años (48), excepto en áreas de yododeficiencia grave (46). El estudio de Whickham en Inglaterra muestra una prevalencia inicial de bocio del 23% en las mujeres y del 5% en los hombres y al cabo de 20 años de seguimiento de los mismos pacientes es del 10% en las mujeres y del 2% en los hombres (46). El descenso de la frecuencia de bocio simple con la edad se explica por la disminución de la masa magra (49) y de la IGF-I (50) asociadas a la edad y en las mujeres además por el descenso estrogénico (51). En cambio, la prevalencia de bocio multinodular aumenta con la edad (52,53) y su historia natural es aumentar de tamaño gradualmente, sobre un 4,5% anual (54).

La correlación entre la yododeficiencia y el bocio multinodular puede aplicarse también al bocio multinodular tóxico. El bocio multinodular tóxico es el responsable de más del 60% del hipertiroidismo en zonas yododeficientes y disminuye drásticamente al cabo de los años cuando se realiza la suplementación con yodo, mientras que sólo es la causa del 3% al 10% del hipertiroidismo en zonas yodosuficientes (20,43,55).

La yododeficiencia no sólo se correlaciona con la frecuencia de bocio, bocio multinodular y bocio multinodular tóxico, sino también con el crecimiento de los nódulos. En zonas yodosuficientes los nódulos aumentan de tamaño más de un 15% de volumen hasta en un 35% de los pacientes en 5,6 años de seguimiento (48, 56-58), mientras que en áreas yododeficientes crecen más de un 30% de volumen en más del 50% de los pacientes en 3 años de seguimiento (59).

Dos estudios longitudinales demuestran una incidencia del 9% al 10% de progresión a hipertiroidismo en pacientes con bocio multinodular durante un periodo de seguimiento superior a 12 años (60,61). La nodularidad, como la edad se relacionan con la evolución hacia la supresión de la TSH (22,55).

Otros factores ambientales que contribuyen al desarrollo de bocio son el hábito tabáquico (62) que a través del tiocianato ejerce una inhibición competitiva sobre la captación y organificación del yodo (63,64), bociógenos naturales o farmacológicos (como contrastes yodados o amiodarona) (65) y el estrés emocional (66). Factores constitucionales como el sexo también está implicado claramente ya que es más frecuente el bocio no endémico en las mujeres que en los hombres, con una relación de 5 a 1 hasta 10 a 1 según las regiones. Durante el embarazo al aumentar las necesidades de yodo se demuestra un aumento de la prevalencia de bocio multinodular en áreas yododeficientes y por otra parte, el uso de anticonceptivos orales que antagoniza el ciclo hormonal se asocian a un descenso del volumen del bocio (67). Se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* el efecto amplificador de respuesta de crecimiento de los estrógenos (68,69).

En general el desarrollo del bocio multinodular tóxico consta de 2 fases: una primera fase de hiperplasia con una activación global de la proliferación de las células epiteliales (resultado de la yododeficiencia, bociógenos, enfermedades autoinmunitarias, etc.) que histológicamente se traduce en bocio coloide. Posteriormente la hiperplasia forma clones celulares algunos de los cuales tienen mutaciones somáticas, que pueden ser espontáneas ya que las mutaciones del ADN tiroideo son 10 veces más frecuentes que en otros órganos porque la propia producción hormonal incrementa la producción de radicales libres. Unas

pueden evolucionar hacia la autonomía de los nódulos porque se activa la vía constitutiva de la cascada de la adenilciclase que se traduce en la activación del crecimiento y de la función (nódulos calientes o hipercaptantes) o sólo la proliferación (nódulos fríos o hipocaptantes). Esta secuencia puede explicar porque no sólo no todos los individuos expuestos a la yododeficiencia desarrollan bocio multinodular si no también que existan diferencias notables en el volumen tiroideo, la prevalencia de bocio y nodularidad (45), y por que éste se desarrolla también en áreas yodosuficientes incluso con exceso de yodo (70,71).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento con fármacos tioderivados de los nódulos tóxicos, **adenoma y bocio multinodular tóxicos**, no es eficaz porque la recidiva es prácticamente constante tras la suspensión del fármaco, con el que se obtiene una inhibición farmacológica de la función tiroidea que dura mientras su administración, pero no induce remisión como puede ocurrir en la enfermedad de Graves. Así pues, los tratamientos llamados definitivos de los nódulos tóxicos son el quirúrgico y el I^{131} , pero en los últimos años la inyección percutánea de etanol intranodular también es una alternativa para el tratamiento del nódulo tóxico.

Tratamiento quirúrgico

Con el tratamiento quirúrgico del **adenoma tóxico**, lobectomía subtotal unilateral, se consigue una resolución inmediata de los síntomas, siendo excepcional tanto la recidiva como el hipotiroidismo. Sin embargo, es un procedimiento de coste elevado que no está exento del propio riesgo quirúrgico ni de complicaciones posquirúrgicas: hipoparatiroidismo definitivo y parálisis recurrential fundamentalmente, en menos de un 1% de los casos (72). Con la tiroidectomía subtotal bilateral del **bocio multinodular tóxico** las recidivas son del 10% al 15% y la incidencia de hipotiroidismo posquirúrgico alrededor del 20%, ambas en función del remanente tiroideo y la extensión de la cirugía, la ingesta de yodo y la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias tiroideas (73-75).

Las complicaciones quirúrgicas, como el hipoparatiroidismo definitivo y la parálisis recurrente pueden ser de hasta un 5% (73), pero en equipos quirúrgicos expertos no superan el 1% (76-78), aunque aumenta con una cirugía más extensa y con la reintervención (79-81). La identificación intraoperatoria de las paratiroides y de los nervios recurrentes es fundamental para evitar su lesión y en el caso de extirpar paratiroides o las que queden sin vascularización viable, de forma sistemática deben autotransplantarse en el músculo esternocleidomastoideo (79,82-84). En la mayoría de estudios el propio hipertiroidismo asociado al bocio multinodular tóxico es el principal factor de riesgo para desarrollar complicaciones, tanto hipoparatiroidismo como lesiones recurrentes (80,85-87). El bocio tóxico presenta mayor vascularización y adherencias entre la cápsula tiroidea y las glándulas paratiroides, lo cual contribuye a la hemorragia y reduce la visibilidad durante la disección. La mayoría de pacientes con bocio multinodular tóxico son de edad avanzada, sobre bocios de larga evolución, con un riesgo quirúrgico superior y la cirugía puede estar contraindicada por otras enfermedades concomitantes. Ante la posibilidad de recidivas y que la reintervención aumenta la posibilidad de complicaciones posquirúrgicas cada vez se opta más por la tiroidectomía total (73).

Los resultados quirúrgicos pueden mejorar al realizarse la cirugía mínimamente invasiva o endoscópica, que se inició para la paratiroidectomía y desde 1997 se aplica a la cirugía tiroidea, y con la que actualmente se tratan todo tipo de lesiones tiroideas y paratiroides. Este procedimiento tiene una mayor aplicación en Japón e Italia, y puede realizarse con videoasistencia por vía axilar o subclavicular (88), cervical anterior (89-91) o laterocervical (92) (incisión de 1 a 3 cm). Inicialmente el tiempo operatorio era superior al de la cirugía convencional (superior a 4 horas) pero a medida que aumenta la experiencia es comparable a la cirugía estándar. Las complicaciones quirúrgicas son discretamente inferiores pero el resultado estético y tiempo de recuperación posquirúrgico es inferior (88-93).

Inyección percutánea de etanol intranodular

En 1981 surgió el tratamiento esclerosante percutáneo de quistes renales (94) que sirvió de base para introducir una nueva técnica en el tratamiento de lesiones quísticas en otros parénquimas, como el tiroides. Inicialmente se utilizaron agentes esclerosantes como la tetraciclina (95), actualmente sustituida por el etanol.

La inyección percutánea de etanol intranodular guiada por ecografía fue introducida en 1990 por Livraghi et al (96) y seguida posteriormente y sobre todo por grupos italianos como tratamiento de nódulos solitarios de tiroides, y en concreto del **adenoma tóxico**, pero esta modalidad de tratamiento carece de estudios comparativos respecto al tratamiento quirúrgico y/o con I¹³¹.

El etanol produce necrosis con la consiguiente coagulación vascular, que se evidencia con eco-Doppler al desaparecer la hipervascularidad durante el tratamiento. La utilización de la ecografía con Doppler color, además optimiza el tratamiento porque permite inyectar el etanol selectivamente en los vasos aferentes al nódulo (97).

La cura completa definida como la normalización de la TSH, captación de nuevo por el resto de parénquima tiroideo extranodular a la gammagrafía y reducción del volumen del adenoma superior al 50% se consigue entre un 60% y un 70% de los casos, con un fracaso del tratamiento inicial de un 15% y un 5% de recidivas (98,99). Los factores pronósticos de respuesta clínica son el volumen inicial del adenoma (a mayor volumen menor posibilidad de respuesta), la experiencia del operador y la función tiroidea (97,100,101). De hecho, los adenomas pretóxicos presentan una respuesta mejor con una curación del 80% al 100% y con un 1% a 5% de recidivas (97,98,102,103). Cuando se administra etanol percutáneo a quistes y a nódulos sólidos fríos tiroideos, con eutiroidismo, la respuesta al tratamiento, entendida como la reducción del volumen del quiste o del nódulo superior al 50% (104-106), se consigue en más del 90% y 50% de los casos, respectivamente (107-109).

Por otra parte, permite el pretratamiento con antitiroideos o β -bloqueantes porque no influyen sobre el resultado final (110).

La inyección percutánea de etanol intranodular también ha sido utilizada previamente al tratamiento con I¹³¹ de adenomas tóxicos de más de 4 cm de diámetro con el objetivo de

disminuir la dosis de I^{131} a administrar y evitar la hospitalización (111).

Las limitaciones de esta técnica son la necesidad de repetir las inyecciones de etanol semanalmente (de 1 a 3 por semana) hasta alcanzar la cura completa (media de 4, límites de 2 a 16 inyecciones) y los efectos secundarios: dolor cervical en el 90% que obliga a interrumpir el tratamiento en un 5% de casos, hiperpirexia en un 8%, disfonía transitoria en un 5%, hematoma cervical en un 4% y trombosis ocasional de la vena yugular ipsilateral (96,98,102,103,110,112-120). La aparición de autoanticuerpos tiroideos se comprueba sólo en un 3% de los casos (118). El desarrollo de hipotiroidismo es infrecuente, inferior al 3% (96,102,103,110,112-120), y la aparición de enfermedad de Graves sólo se ha descrito en un caso en la literatura (121). Además el riesgo de fibrosis y adhesión de las estructuras periglandulares puede dificultar la posible cirugía posterior (99, 122).

Hace 5 años se ha iniciado también por grupos italianos el tratamiento percutáneo con fotocoagulación con láser de baja energía (2-5w) guiado por ecografía tanto de nódulos sólidos como hiperfuncionantes. Hasta la fecha se ha publicado el tratamiento de 25 casos de adenoma tóxico en conjunto, consiguiendo la ablación térmica del nódulo con una reducción gradual de volumen del 60% pero con una cura del hipertiroidismo desigual. Los efectos secundarios son los mismos que con la inyección percutánea de etanol, pero en menor frecuencia y son necesarias también múltiples sesiones terapéuticas (123-125).

Radioyodo

El tratamiento definitivo de los nódulos tiroideos tóxicos, adenoma y bocio multinodular tóxicos, puede ser con I^{131} por la propiedad que tienen de captar el isótopo. La dosis ideal sería aquella que produce la curación del hipertiroidismo con una incidencia baja de hipotiroidismo y recidiva. Pero con la administración de I^{131} no sólo se consigue el tratamiento del hipertiroidismo, sino también una disminución del tamaño del bocio o del nódulo, incluso en bocios multinodulares normofuncionantes sin provocar un aumento de la incidencia de hipotiroidismo. No se plantea el tratamiento con I^{131} para los adenomas no tóxicos ya que la captación del resto del parénquima no inhibido aumentaría considerablemente la incidencia de hipotiroidismo posterior.

Indicaciones terapéuticas

En nuestro país donde los nódulos tiroideos tóxicos son frecuentes, el tratamiento clásico es el quirúrgico, mientras que el efecto beneficioso del tratamiento con I¹³¹ es menos conocido, no sólo como agente capaz de conseguir el eutiroidismo en la mayoría de casos con una dosis única (126-132), sino también para reducir el volumen tiroideo (127-129,133-138); por otra parte, el tratamiento con I¹³¹ no está disponible en todos los centros sanitarios.

La inyección percutánea de etanol, es una técnica todavía no introducida en EE.UU. y en Europa se lleva a cabo casi exclusivamente por grupos italianos.

No existen estudios diseñados para valorar las diferencias entre países sobre la indicación de cada uno de los 3 posibles tratamientos definitivos de los nódulos tóxicos, a diferencia de las publicadas recientemente sobre el tratamiento del nódulo solitario de tiroides y bocio multinodular no tóxico (139-142).

La individualización del tratamiento depende de las ventajas e inconvenientes de cada uno de los tratamientos (Tablas 2 y 3), pero a grandes rasgos el tratamiento quirúrgico queda reducido a los casos de mayor volumen, compresivos o con sospecha de malignidad. Virtualmente todos los pacientes con cáncer de tiroides están eutiroides, sin embargo no puede excluirse malignidad en un nódulo tóxico. La experiencia acumulada sugiere que la presencia de cáncer en nódulos tiroideos es del 3% al 5%, independientemente que contenga uno o varios nódulos (143-146) y en los autónomos todavía es más baja, sobre el 1,5% (147-151). De tal manera que en la elección del tratamiento de los nódulos tóxicos, disponer de un diagnóstico histológico no debiera influir, a no ser de la presencia de factores sugestivos de malignidad (Tabla 4). Además, la punción aspiración no es útil porque es muy difícil, si no imposible, diferenciar por citología un adenoma de un carcinoma, comprobándose una alta proporción de falsos positivos para carcinoma folicular (152).

Tabla 2. Comparación de resultados del tratamiento con I¹³¹, inyección percutánea de etanol y cirugía del adenoma tóxico

	I ¹³¹	Inyección percutánea etanol	Lobectomía subtotal unilateral
Eutiroidismo	>50% al 1º mes 90% al 3º mes	60-70% al 3º-6º mes	100% inmediato
Hipotiroidismo	6,6% 10 años	<3%	1%
Fracaso	2 – 15%	15%	0%
Recidiva	0%	5%	0%
Reducción adenoma	50% al 3º mes	50-70% al 3º-6º mes	Ablación del nódulo
Complicaciones	-Tiroiditis <1% -Autoinmunidad <1%	-Dolor cervical 90% -Hiperpirexia 5% -Disfonía transitoria 5% -Hematoma 4%	-Hipoparatiroidismo 1% -Parálisis recurrencial 1%
Ventajas	-Bajo coste	-Bajo coste -Pretratamiento con antitiroideos	-Diagnóstico histológico -Pretratamiento con antitiroideos
Inconvenientes	-No diagnóstico histológico -Contracepción -No pretratamiento con antitiroideos	-No diagnóstico histológico -Inyecciones repetidas -Dependencia del operador	- Coste elevado - Riesgo quirúrgico

Tabla 3. Comparación de resultados del tratamiento con I¹³¹ y cirugía del bocio multinodular tóxico

	Radioyodo	Tiroidectomía subtotal bilateral
Eutiroidismo	80% al 3º mes	100% inmediato
Hipotiroidismo	20% a los 10 años	20% (según resección)
Fracaso	20%	20% (según resección)
Recidiva	5%	10 – 15% (según resección)
Reducción bocio	50% al 3º mes	
Complicaciones	-Tiroiditis <3% -Enfermedad Graves <5%	-Hipoparatiroidismo 1% -Parálisis recurrencial 1%
Ventajas	-Bajo coste	-Diagnóstico histológico -Pretratamiento con antitiroideos
Inconvenientes	-No diagnóstico histológico -Contracepción -No pretratamiento con antitiroideos	-Alto coste -Riesgo quirúrgico

Tabla 4. Factores sugestivos de cáncer de tiroides en enfermedad nodular tiroidea

SOSPECHA ELEVADA

Historia familiar de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple

Crecimiento rápido e indoloro

Nódulo duro a la palpación y/o adherido a estructuras adyacentes

Parálisis de la cuerda vocal

Adenopatías regionales

Metástasis a distancia

SOSPECHA MODERADA

Edad <20 años o > 60 años

Sexo masculino

Antecedente de irradiación cervical

Nódulo >4 cm, especialmente si es quístico

Síntomas compresivos

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El tratamiento con I^{131} del adenoma y bocio multinodular tóxicos debe conseguir:

1. Normalización de la función tiroidea, con una incidencia baja de hipotiroidismo y recidiva.
2. Disminución significativa del tamaño tiroideo.

El objetivo de este estudio prospectivo es definir la evolución de la función y volumen tiroideo ecográfico de los nódulos tóxicos, adenoma y bocio multinodular tóxicos, tratados con I^{131} con la intención de poder ampliar las indicaciones de dicho tratamiento debiendo reconsiderar los criterios actuales del tratamiento quirúrgico:

1. Como la alternativa terapéutica de elección respecto al tratamiento quirúrgico del adenoma y bocio multinodular tóxicos.
2. Indicación en casos compresivos.
3. Indicación en bocios multinodulares no tóxicos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Los pacientes fueron reclutados durante 1 año en la consulta externa del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Bellvitge.

Criterios de exclusión (Indicación quirúrgica):

1. Síntomas compresivos
2. Sospecha de malignidad
3. Bocio con extensión intratorácica por ser una zona ciega ecográficamente
4. Gestación y lactancia

15 pacientes consecutivos (10 mujeres y 5 hombres; edad $60,7 \pm 13,7$ años, límites 26-75 años) con **adenoma tóxico** demostrado por la presencia en la gammagrafía con Tc^{99m} de un único nódulo hipercaptante con inhibición del resto del parénquima tiroideo y TSH inhibida con T4L y/o T3 elevadas.

La dosis terapéutica de I^{131} fue fija de 15 mCi.

15 pacientes consecutivos (13 mujeres y 2 hombres; edad 59 ± 13 años, límites 31-76 años) con **bocio multinodular tóxico** demostrado por un patrón gammagráfico con Tc^{99m} de bocio multinodular y TSH inhibida con T4L y/o T3 elevadas.

La intención de dosis fue de $150 \mu Ci$ /g de masa tiroidea determinada por palpación (153) y corregida por las captaciones a las 24h (dosis máxima de 30 mCi). La dosis administrada fue de $14,4 \pm 4,1$ mCi (límites 6,7-25 mCi).

Dos pacientes con adenoma tóxico y 2 pacientes con bocio multinodular tóxico recibieron fármacos antitiroideos previamente, siendo retirados 2 semanas antes del tratamiento con I^{131} , para asegurar la máxima captación de I^{131} por el nódulo autónomo. El aumento de TSH que conlleva el eutiroidismo conseguido con el tratamiento previo con antitiroideos provoca que el resto de parénquima previamente suprimido de nuevo capte y sea dañado por el I^{131} .

Ningún paciente había sido intervenido quirúrgicamente con anterioridad.

A todos los pacientes se realizó antes y al 1^o, 3^o, 6^o, 12^o y 24^o mes postratamiento función tiroidea (TSH, T4L y T3) y una ecografía tiroidea para medir el volumen tiroideo total, nódulos identificables y el del adenoma.

A todos los enfermos antes del tratamiento y posteriormente a los que fracasó la primera dosis de I¹³¹ se determinaron anticuerpos antiTPO y TSI, que en todos los casos fueron negativos.

Todos los pacientes fueron informados por escrito de las normas de radioprotección (Apéndice 1).

Mediciones

La concentración de **TSH** (valores de normalidad 0,5-4 mU/L), **T4L** (valores de normalidad 9,7-30,9 pmol/l) y **T3** (valores de normalidad 1,21-3 nmol/l) fueron determinadas por enzimoimmunoensayo (Elecsys, Boehringer, Alemania)

La determinación de anticuerpos **antiTPO** se realizó por radioimmunoensayo utilizando tiroides humano (IZASA, Kit Bio Code, Liège, Bélgica), valores normales inferior a 50 UI/l. Los anticuerpos antirreceptor de TSH (**TSI**) fueron determinados por radioreceptor ensayo (TRAk-assay, Henning Behring, Alemania), considerándose normal un desplazamiento de la unión a (I¹²⁵)TSH de la preparación de membrana tiroidea inferior al 15%.

El cálculo de las **captaciones de I¹³¹ a las 2h y 24h** se realizó tras la administración endovenosa de 50 µCi de I¹³¹, previa a la administración de la dosis terapéutica. La gammacámara utilizada fue Sopha DS7 con un colimador Pinhole.

La **ecografía tiroidea** se realizó por el mismo radiólogo experimentado y equipo ecográfico: ecógrafo Toshiba Ms 280 acoplado a un transductor lineal de alta frecuencia (7,5 MHz) en tiempo real. El volumen tiroideo total se calculó sumando los 2 lóbulos tiroideos considerados como una elipse (volumen en ml= $\pi/6$ x máxima altura x máxima anchura x máxima profundidad) según el método de Brunn et al (154). El volumen del adenoma se calculó como una esfera (volumen en ml= $\pi/6$ xy^2). El volumen tiroideo residual o extranodular se calculó restando del volumen tiroideo total el del adenoma.

Para medir la variabilidad intraobservador se realizaron 2 ecografías consecutivas en 1 semana a todos los enfermos antes del tratamiento.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar e IC del 95% por ser un estudio muestral y no poblacional. Debido al tamaño muestral las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas no paramétricas: X^2 para variables cualitativas independientes, McNemar para variables cualitativas apareadas, U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis para 2 o más variables cuantitativas independientes, respectivamente y la prueba para datos apareados cuantitativos de Wilcoxon.

Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS.10 (Statistical Package for Social Sciences for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.).

4. RESULTADOS

Adenoma tóxico: Evolución de la función y volumen. Factores pronósticos

Función tiroidea al diagnóstico: TSH inhibida ($<0,5$ mU/L), T4L= $41,4 \pm 12,5$ pmol/l y T3= $6,2 \pm 2,9$ nmol/l.

A los 2 años del tratamiento los 15 pacientes estaban eutiroideos, el 70% al 1º mes y el 90% al 3º mes del tratamiento. Sólo 1 enfermo requirió una segunda dosis por persistencia del hipertiroidismo.

La variabilidad intraobservador de la medición del volumen tiroideo ecográfico fue del 6% (basal 1ª= $19,5 \pm 8$ ml respecto basal 2ª= $21,5 \pm 8,5$ ml)

El volumen del adenoma se redujo de forma significativa a partir del 1º mes (Tabla 5, Figuras 1 y 2). Al 3º mes del tratamiento el 60% de los pacientes ya presentaban una reducción del volumen del adenoma superior al 50%, y el 80% de los pacientes al 6º mes. En el 20% de casos restantes, el volumen del adenoma se redujo del 20 al 40%.

En 1 único enfermo aumentó el volumen del adenoma, inferior al 10%, del 6º al 12º mes.

El volumen tiroideo residual no se modificó durante el seguimiento ($p > 0,05$) (Tabla 5 y Figura 1).

La evolución de la función tiroidea no se relacionó con el sexo, edad, tratamiento previo con antitiroideos, dosis y número de dosis administradas ni con la evolución del volumen del adenoma ($p > 0,05$).

La evolución de la reducción del adenoma no se relacionó con el sexo, edad, tratamiento previo con antitiroideos, número de dosis administradas, función tiroidea final ni volumen del adenoma inicial ($p > 0,05$).

Tabla 5. Evolución del volumen del adenoma tóxico y del tejido tiroideo extranodular tras tratamiento con I¹³¹

	Volumen adenoma *p= (respecto basal)	Reducción adenoma	Volumen tiroideo extranodular
Basal	20 ± 8,5 ml IC= 10,6 – 29,4 ml		16,4 ± 10,4 ml
1º mes	13,6 ± 8,6 ml IC= 3,9 – 23,3 ml p= 0,049	35 ± 12% IC= 16 – 54%	13,6 ± 6,6 ml
3º mes	9,7 ± 4,6 ml IC= 6,9 – 12,5 ml p= 0,003	45 ± 8% IC= 37 – 53%	19,3 ± 10,5 ml
6º mes	10,6 ± 7,9 ml IC= 2,4 – 18,8 ml p= 0,001	54 ± 16% IC= 18 – 88 %	13,9 ± 9,8 ml
1º año	10,5 ± 5,2 ml IC= 7 – 14 ml p= 0,009	49 ± 14% IC= 23 – 75%	13,1 ± 7,9 ml
2º año	10,4 ± 8,1 ml IC= 1,8 – 19 ml p= 0,004	55 ± 18% IC= 13 – 97%	15,6 ± 3,8 ml

Figura 1. Evolución de función y tamaño tiroideos tras el tratamiento con I¹³¹ del adenoma tóxico.

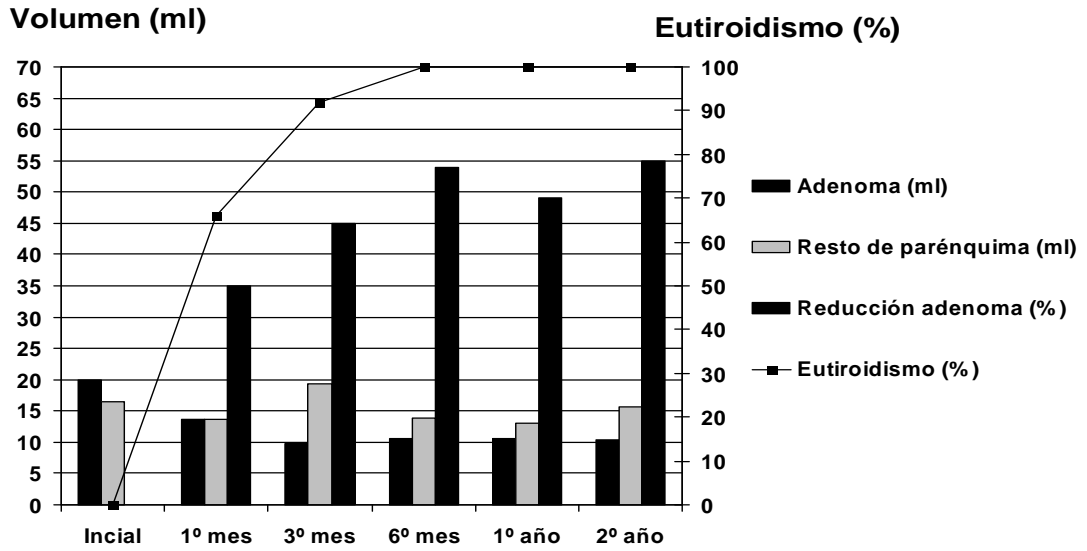
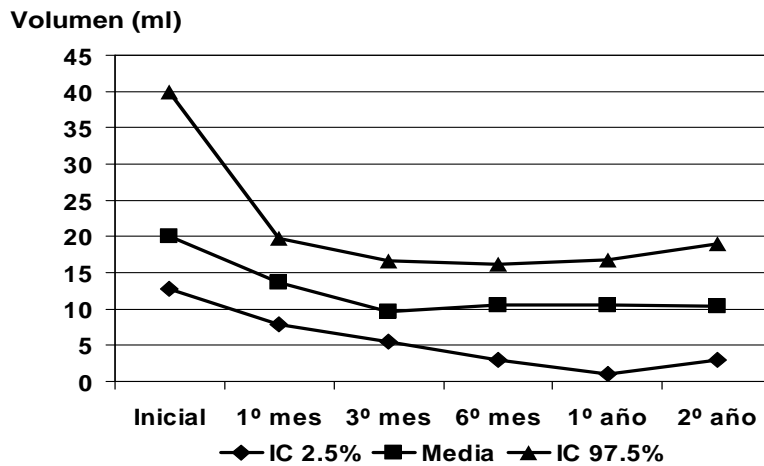


Figura 2. Evolución del volumen del adenoma tóxico



Bocio multinodular tóxico:

Evolución de la función y el volumen. Factores pronósticos

Función tiroidea al diagnóstico: TSH inhibida ($<0,5$ mU/L), T4L= $51,4 \pm 15,5$ pmol/l y T3= $5,7 \pm 2,6$ nmol/l.

Con una única dosis de I^{131} 6 pacientes (40%) alcanzaron el eutiroidismo al 1º mes y otros 6 pacientes (40%) al 3º mes, permaneciendo eutiroides al 2º año del tratamiento. Requirieron una segunda dosis de I^{131} 3 pacientes (20%) por persistencia del hipertiroidismo, con persistencia de anticuerpos antitiroideos negativos, siendo los únicos con hipotiroidismo 1 año después.

La variabilidad intraobservador de la medición del volumen tiroideo ecográfico fue del 6% (basal 1ª= $66,5 \pm 28$ ml respecto basal 2ª= $62,5 \pm 21$ ml)

El volumen tiroideo se redujo de forma significativa a partir del 3º mes (Tabla 6, Figura 3 y 4). Al año del tratamiento el 50% de los pacientes presentaban una reducción del volumen tiroideo superior al 50%. El 50% restante, el volumen tiroideo se redujo del 20 al 40%.

En 1 único paciente se objetivó aumento del volumen tiroideo del 1º al 3º mes, siendo inferior al 10%.

La evolución de la función tiroidea no se relacionó con el sexo, edad, tratamiento previo con antitiroideos, dosis y número de dosis administradas ni con la reducción del volumen tiroideo ($p >0,05$).

La evolución de la reducción del volumen tiroideo no se relacionó con el sexo, edad, tratamiento previo con antitiroideos, dosis y número de dosis administradas, función tiroidea final ni volumen tiroideo inicial ($p >0,05$).

Tabla 6. Evolución del volumen del bocio multinodular tóxico tras tratamiento con I¹³¹

	Volumen tiroideo	Reducción
	*p= (respecto basal)	
Basal	66,5 ± 18 ml IC= 21,2 – 111,8 ml	
1º mes	54 ± 20 ml IC= 1,7 – 106,3 ml p= 0,36	17 ± 9% IC= 6 – 28%
3º mes	54,8 ± 18 ml IC= 2,5 – 107,1 ml p= 0,05	27 ± 11% IC= 11 – 60%
6º mes	42 ± 16 ml IC= 6,23 – 77,8 ml p= 0,008	38 ± 13% IC= 16 – 60%
1º año	39 ± 16 ml IC= 5,6 – 72,5 ml p= 0,006	40 ± 15% IC= 11 – 69%
2º año	39,8 ± 13,5 ml IC= 16 - 63,6 ml p= 0,007	44 ± 11% IC= 28 – 60%

Figura 3. Evolución de la función y tamaño tiroideos tras el tratamiento con I¹³¹ del bocio multinodular tóxico

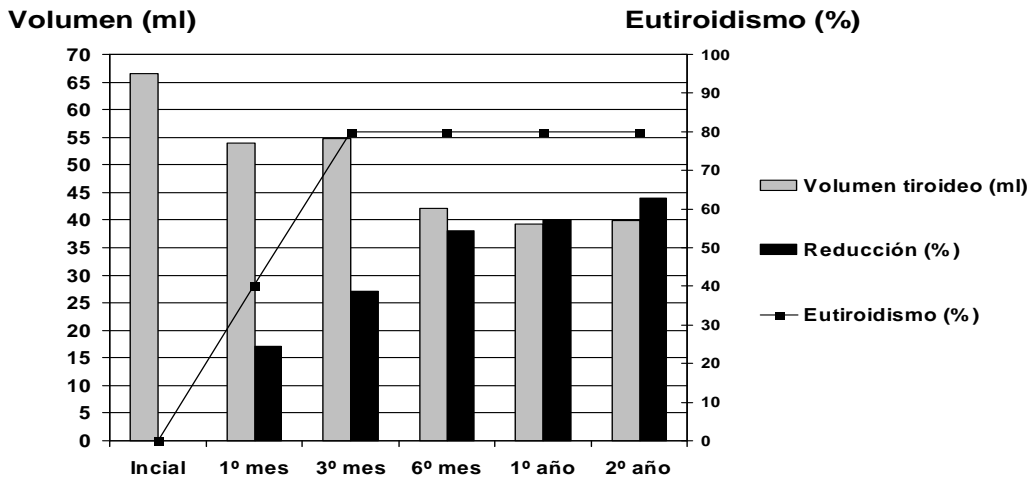
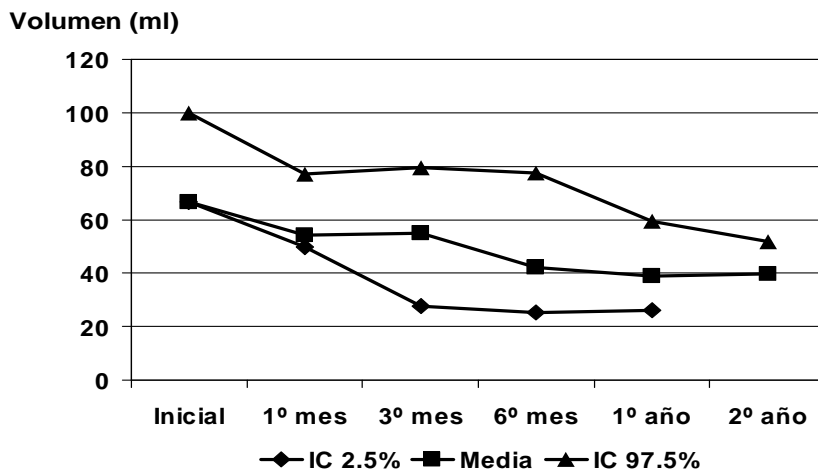


Figura 4. Evolución del volumen del bocio multinodular tóxico



5. DISCUSIÓN

La incidencia de **hipotiroidismo** posterior al tratamiento con I^{131} del **adenoma tóxico** fue del **0% a los 2 años** de seguimiento, siendo concordante con series en las que, como la actual, se comprueba la ausencia de captación gammagráfica del parénquima extranodular, oscilando del 0% durante los 5 primeros años (128-131) hasta el 6% a los 10 años de seguimiento medio (132). Sin embargo, en series donde el tejido paranodular no está totalmente suprimido, incluso sin hipertiroidismo franco con sólo TSH suprimida (adenoma pretóxico), es cuando se objetiva la mayor incidencia de hipotiroidismo, del 36% a los 8 años (127), del 17% a los 10 años o del 44% a los 20 años de seguimiento (126), pero ningún enfermo con una supresión completa del resto del parénquima tiroideo desarrolló hipotiroidismo (126) (Tabla 7). La incidencia de hipotiroidismo tras el tratamiento con I^{131} del adenoma tóxico parece ser independiente de la dosis utilizada si el tejido tiroideo extranodular está inhibido. Oscila desde dosis calculadas de 100 a 180 $\mu\text{Ci/g}$ de tejido tiroideo con una incidencia de hipotiroidismo del 0% al 5% durante los 5 primeros años (128-130), hasta dosis fijas de 15 a 20 mCi con una incidencia de hipotiroidismo del 0% al 8% a los 8 años de seguimiento (131,132,155).

En el presente estudio se administraron **dosis fijas de I^{131}** para el tratamiento del adenoma tóxico porque en la literatura tanto la incidencia de hipotiroidismo como el fracaso del tratamiento parecen ser independientes de la dosis administrada (Tabla 7), calculada o fija, mientras el resto del parénquima permanezca suprimido, y por otra parte agiliza y disminuye el coste del procedimiento.

El factor pronóstico fundamental para la aparición hipotiroidismo tras el tratamiento con I^{131} del adenoma tóxico es la **supresión del resto del parénquima**. En este sentido, cuando no se retira el **tratamiento con antitiroideos** antes del I^{131} se provoca una incidencia mayor de hipotiroidismo: 17% al primer año si no se retiraron los antitiroideos frente a un 8% a los 5 años si fueron retirados en los 5 días previos al tratamiento con I^{131} (155). El aumento de

TSH que conlleva el eutiroidismo conseguido con el tratamiento previo con antitiroideos provoca que el resto de parénquima previamente suprimido de nuevo capte y pueda ser dañado por el I¹³¹, motivo por el cual en el presente estudio se retiraron los antitiroideos 2 semanas antes.

La presencia de anticuerpos **antiTPO** también se relaciona con una mayor prevalencia de hipotiroidismo: 18% a los 10 años de seguimiento frente a 1,4% con anticuerpos negativos (130) ó 16% a los 5 años de seguimiento frente a 5% con anticuerpos negativos (155). En el presente estudio los anticuerpos antimicrosomales fueron negativos por lo que no pudo evaluarse su influencia.

Se confirma una incidencia nula de hipotiroidismo tras el tratamiento con I¹³¹ del **adenoma tóxico** con una **restauración rápida del eutiroidismo** durante los 3 primeros meses (11 de 15 pacientes al primer mes y 14 de 15 pacientes al tercer mes) al igual que otras series previas publicadas (128,129,132,155). Sólo 1 de 15 enfermos (7%) requirió una segunda dosis de I¹³¹ por persistencia del hipertiroidismo (**fracaso del tratamiento**), variando en la literatura independientemente de las dosis, entre el 2% y el 15% (127-132,155) (Tabla 7). Únicamente la serie de Fontana et al (126) en la que se incluyen adenomas pretóxicos, donde el resto del parénquima tiroideo no está totalmente inhibido, la incidencia de retratamiento es extremadamente alta, del 52% junto con la mayor incidencia de hipotiroidismo, comparada con las series en las que se demuestra una supresión completa del parénquima extranodular. Si interesa tratar un nódulo pretóxico para evitar el efecto deletéreo del hipertiroidismo subclínico sobre la masa ósea y el sistema cardiovascular que no permita posponer el tratamiento hasta la progresión hacia el hipertiroidismo franco (riesgo anual 4%) (19), puede realizarse pretratamiento con T3 para asegurar la supresión del resto del parénquima para que no pueda ser dañado por el I¹³¹ (156-160).

El tratamiento con I^{131} del **adenoma tóxico** consigue además una **reducción progresiva del volumen del adenoma** del 50 % durante los 3 primeros meses, (la máxima reducción al primer mes, del 35%) y sin reducciones posteriores significativas. Son escasos los trabajos que miden la evolución del volumen del adenoma (Tabla 7): Goldstein & Hart (127) por palpación comprueban una reducción del volumen del adenoma en el 82% de los pacientes, llegando a no ser palpables en el 36% a los 8 años de seguimiento; Ross et al (128) por tomografía axial computerizada comprueban una reducción de volumen en el 83% de los casos pero sólo desaparece el nódulo clínicamente en uno; por último, Hegedüs et al (129) y Nygaard et al (155) son los únicos estudios que cuantifican la reducción del volumen del adenoma por ecografía, siendo sobre el 40% a los 3 primeros meses sin modificaciones posteriores significativas. También son los únicos trabajos que describen un aumento del volumen tiroideo durante las 3 primeras semanas en 4/27 y 5/62 enfermos, respectivamente, inferior al 15%. En nuestro caso, sólo en un enfermo se comprobó el aumento del volumen del adenoma inferior al 10% tardíamente, entre el 6º y 12º mes. En ningún caso, como en la literatura, este aumento de volumen se relacionó con recurrencia del hipertiroidismo, síntomas compresivos ni clínica de tiroiditis (129, 155).

Ninguna de las variables estudiadas influyó sobre la evolución de la reducción del volumen del adenoma, al igual que en la literatura, siempre y cuando se consiga el control del hipertiroidismo.

Tabla 7. Resultados del tratamiento con I¹³¹ del adenoma tóxico ⁺

	n=	Dosis	Hipotiroidismo Seguimiento	Fallo terapia	Reducción volumen
Fontana et al (126)	23	2-8x10 ⁴ Rad	44% 1-20 años	52%	
Goldstein & Hart (127)	22	15-50 mCi	36% 8,5 (4–16,5) años		Palpación: 82% de enfermos [#]
Ross et al (128)	45	160 µCi/g * 10,3±3,5 mCi	0% 5 (0,5–13,5) años	13%	TAC: 83% de enfermos [#]
Hegedüs et al (129)	27	100 µCi/g * 7,5 mCi	0% 1 año	7%	Ecografía: 45% al 3º mes
Mariotti et al (130)	138	180 µCi/g * 12,6±4,1 mCi	5% 3 (1–11) años	15%	
Ratcliffe et al (131)	48	Fija 15 mCi	0% 3 (2–10) años	15%	
Huysmans et al (132)	52	Fija 20 mCi	6% 10 (4–17,5) años	2%	
Nygaard et al (155)	62	100 µCi/g * 8.4 (3.8-8) mCi	8% 5 (1– 4) años	14,5%	Ecografía: 35% al 3º mes 45% al 2º año
Serie actual	15	Fija 15 mCi	0% 2 años	7%	Ecografía: 50%

+ Celdas vacías por no disponer el artículo de la información

* Corregido por las captaciones de I¹³¹ a las 24h.

Reducción de volumen tiroideo no cuantificada

El tratamiento con I^{131} del **bocio multinodular tóxico** consigue también una **recuperación rápida del eutiroidismo** durante los 3 primeros meses en el 80% de los casos (6 de 15 pacientes al primer mes y 12 de 15 pacientes al tercer mes). La incidencia de **hipotiroidismo** observada fue del **20% a los 2 años** de seguimiento, coincidiendo con aquellos enfermos que requirieron una segunda dosis por persistencia del hipertiroidismo (3 de 15 pacientes), con anticuerpos antitiroideos negativos y que desarrollaron hipotiroidismo al primer año de la administración de la segunda dosis de I^{131} . En la literatura la incidencia de hipotiroidismo descrita es sobre el 30% a los 15 años de seguimiento con un fallo de tratamiento sobre el 20% (160-163).

La aparición de hipotiroidismo tras el tratamiento con I^{131} del bocio multinodular tóxico se ha relacionado con el tamaño del bocio y la presencia de anticuerpos antiTPO; mientras que el fracaso terapéutico con el tratamiento previo con antitiroideos.

Los bocios pequeños presentan un riesgo mayor de desarrollar hipotiroidismo (164,165), aunque teóricamente la incidencia de hipotiroidismo debiera ser la misma, independientemente del tamaño del bocio porque la radioactividad administrada está calculada para que sea la misma dosis absorbida por gramo de tejido tiroideo. A la inversa, los bocios voluminosos presentan una respuesta menor al I^{131} si se administra a dosis fijas. La presencia de anticuerpos **antiTPO**, como en el tratamiento del adenoma tóxico, también se ha relacionado con una mayor incidencia de hipotiroidismo (163). Por contra, el tratamiento con I^{131} puede ser el **desencadenante de una enfermedad de Graves** en un 5% de pacientes (166,167), excepcionalmente asociada con oftalmopatía (168). La transición a enfermedad de Graves ocurre típicamente entre el primer y tercer mes después del tratamiento con I^{131} coincidiendo con la aparición de anticuerpos TRAb o TSI, probablemente desencadenado por la liberación de antígenos de las células foliculares durante el tratamiento con I^{131} . Esta complicación es habitualmente transitoria. En el presente estudio los anticuerpos antiTPO y TSI fueron negativos previamente al tratamiento y posteriormente en los casos de fracaso del tratamiento.

El tratamiento previo con antitiroideos multiplica el fracaso del tratamiento con I^{131} (169), por lo que en este estudio se retiraron 2 semanas antes obteniendo una tasa de retratamiento del 20%, cifra concordante con la literatura (169).

Es lógico que la **dosis terapéutica de I^{131}** del hipertiroidismo por bocio multinodular tóxico debe ser calculada ya que el parénquima tiroideo está formado por zonas que escapan al control de la TSH, por zonas fibrosas y otras coloides. El cálculo de la dosis según las captaciones permite valorar el predominio de tejido tiroideo funcionante. Para el cálculo individualizado de la dosis de I^{131} , todos los modelos dosimétricos de I^{131} ajustan la actividad por gramo de tejido tiroideo. La intención de dosis terapéutica para el bocio multinodular tóxico varía según los grupos entre 150 y 200 $\mu\text{Ci/g}$ de tejido, asumiendo que 1 ml de volumen tiroideo equivale a 1g de tejido tiroideo.

El método de elección y referencia actualmente para calcular el volumen tiroideo es la ecografía tiroidea por tener un bajo coste, ser no invasiva y reproducible. En este estudio el cálculo del volumen tiroideo por ecografía se ha realizado según la técnica de Brunn et al (154), la primera descrita, que utiliza la fórmula de una elipse ($\pi/6 xy^2$) para cada lóbulo tiroideo, comprobándose una variabilidad del 16% para glándulas entre 8 y 70 ml. Éste es el método más utilizado porque no necesita de un equipamiento adicional como el siguiente método. El descrito por Rasmunssen y Hjorth se basa en realizar secciones a intervalos de 0,2 cm a 0,5 cm a lo largo de toda la glándula tiroidea seguido por un cálculo computerizado del volumen tiroideo (170,171). Aunque éste último método es más preciso pero más costoso, también presenta una variabilidad significativa, inferior al 10% para volúmenes tiroideos superiores a 6 ml y del 18% para volúmenes inferiores a 6 ml (172). Estudios recientes demuestran una variabilidad despreciable (inferior a 0,5 ml del total del volumen tiroideo) intra e inter examinador experimentado; la variabilidad intraobservador en este estudio calculada fue del 6%, confirmada posteriormente (173). Sin embargo, la propia técnica infravalora el volumen tiroideo como media un 22,7% respecto a la RM (si no existe extensión intratorácica, ya que la desviación es mayor con extensión intratorácica del bocio y a cualquier límite de volumen tiroideo), de la cual un 12% se atribuye al modelo

matemático asumido de la elipse y el restante 10% a la propia técnica (174-176).

La importancia de la infravaloración del volumen tiroideo es que el cálculo de la dosis final de I^{131} puede ser por tanto inferior. Sin embargo, un último estudio realizado en bocios multinodulares tóxicos demuestra que la diferencia media de dosis secundaria a la infravaloración del volumen tiroideo por ecografía es inferior al 15% y probablemente no tenga un efecto negativo sobre el resultado final (176).

A pesar de que el cálculo de la dosis de I^{131} según el volumen tiroideo y las captaciones parece ser la mejor aproximación al tratamiento del bocio multinodular tóxico, también se ha tratado con **dosis fijas** en un intento de simplificar el procedimiento y disminuir costes. Con dosis fijas de 5 mCi la curación del hipertiroidismo se consigue hasta en un 70% de los casos con una incidencia de hipotiroidismo al primer año superior al 40% a cambio de una tasa de retratamiento superior al 30%; mientras que con dosis fijas de 10 mCi la curación del hipertiroidismo es superior al 85% a expensas de un incremento en la incidencia de hipotiroidismo al primer año superior al 60%, mientras que la tasa de retratamiento desciende al 15% (162,163).

El tratamiento con I^{131} del **bocio multinodular tóxico** consigue también una **reducción gradual del volumen tiroideo**, comprobada del 40% fundamentalmente durante los 6 primeros meses sin cambios significativos posteriores, siempre que no fracase el control del hipertiroidismo. Aún así, se objetivó un aumento del volumen tiroideo inferior al 10% en un único enfermo al tercer mes.

Excepcionalmente el tratamiento con I^{131} provoca un **aumento del volumen tiroideo** del 15% al 25%, independientemente del tamaño del bocio (164,177). En general, aumenta menos del 10% una semana después del tratamiento en sólo algunos enfermos con una disminución del área de la luz traqueal valorada por RM, pero sin deterioro de la capacidad inspiratoria (164); por tanto, debe valorarse esta situación cuando existe una compresión traqueal grave para iniciar tratamiento preventivo con glucocorticoides con el objetivo de reducir el edema tiroideo, aunque esta estrategia no está documentada por ningún estudio controlado. En el presente estudio no se incluyeron enfermos con síntomas compresivos.

El aumento de volumen tiroideo inmediatamente posterior al tratamiento es secundario a la tiroiditis radica producida por el I^{131} . Solo en un pequeno porcentaje se evidencia clínicamente durante el primer mes de tratamiento dolor cervical anterior, fiebre y aumento de la velocidad de sedimentación globular, que puede tratarse con antiinflamatorios, y β -bloqueantes transitoriamente si concomitantemente se agravara el hipertiroidismo por la liberación hormonal.

Es precisamente el posible aumento del volumen tiroideo una de las causas de la reticencia a indicar el I^{131} como tratamiento del bocio multinodular tóxico compresivo o con extensión intratorácica, en el que la compresión traqueal es todavía más frecuente. De hecho, con bocios moderados ya puede objetivarse obstrucción de la vía aérea, aunque tenga una correlación sintomática baja (178). La compresión esofágica es menos común y más rara todavía la compresión del nervio recurrente, frnico o de la cadena simpática cervical, en cuyo caso debe sospecharse un proceso maligno (179-183).

La medición de la **compresión traqueal** y su influencia sobre la función pulmonar es compleja. La radiología simple es poco sensible para detectar obstrucción de la vía aérea (178,184-187). Con tomografía axial computerizada pueden medirse pequenos cambios del área traqueal aunque no se corresponden con la función pulmonar (183), probablemente debido a la baja precisión de la imagen por las pequenas dimensiones de la tráquea (188). S que existe correlación entre las imágenes obtenidas por RM y la capacidad inspiratoria (164). En general, todas las técnicas de imagen estn sometidas a un grado de error provocado por la propia respiración en sí, por la presión intratorácica y por la posición del enfermo (189-191). Por tanto, las imágenes traqueales no pueden ser el único método de evaluación de la compresión traqueal por un bocio y su repercusión sobre la función pulmonar, si no que deben realizarse pruebas funcionales respiratorias, sobre todo teniendo en cuenta la prevalencia de la compresión traqueal asintomática (178). Clásicamente la **extensión subesternal y la compresión traqueal** han sido criterios de indicación quirúrgica. Sin embargo, como la tiroidectomía subesternal puede requerir esternotomía o toracotomía en casi el 20% de los casos se provocan más complicaciones (79, 87,192) y es

cuando el tratamiento con I^{131} debiera ser una alternativa como demuestran los resultados, al menos para aquellos pacientes con un riesgo quirúrgico alto.

A largo plazo, el tratamiento con I^{131} provoca un aumento del área traqueal del 17% al 36%, disminuye la desviación traqueal un 20% y aumenta la capacidad inspiratoria sobre un 25% (137,164). De hecho, el tratamiento con I^{131} del bocio multinodular tóxico o normofuncionante, con extensión intratorácica consigue resultados comparables a los obtenidos con los que no tienen extensión intratorácica, con una reducción tanto de la zona cervical como de la extensión subesternal del 30%, demostrando la misma susceptibilidad al I^{131} de ambas partes, sin deterioro de la capacidad inspiratoria (163-165, 193, 194). Los inconvenientes cuando hay extensión intratorácica son que el volumen tiroideo no puede calcularse por ecografía sino por tomografía axial computerizada o RM; como el bocio con extensión intratorácica presenta una mayor prevalencia de malignidad (del 10% al 17%) debe realizarse una biopsia por punción aspiración de los nódulos predominantes previa al tratamiento con I^{131} (195-197); y como una proporción importante de bocios con extensión intratorácica son voluminosos resulta una dosis calculada de I^{131} a administrar francamente alta, requiriendo la hospitalización del enfermo y su aislamiento. Otra opción es el fraccionamiento de la dosis, a intervalos que eviten el aturdimiento tiroideo con lo cual esta modalidad de tratamiento resulta más engorrosa y la dosis total final de I^{131} administrada más alta (198,199)

La reducción de volumen del bocio multinodular tras el tratamiento con I^{131} está demostrada incluso en los casos no tóxicos (Tabla 8). Ante la eficacia insuficiente en la reducción de volumen conseguida con el tratamiento supresor con LT4 del **bocio multinodular no tóxico** y los efectos secundarios derivados del hipertiroidismo subclínico que provoca (200-208) el tratamiento quirúrgico y con I^{131} son las alternativas terapéuticas (Tabla 9). En la mayoría de países el tratamiento quirúrgico es el de elección (141,142).

Con la **tiroidectomía subtotal bilateral en el bocio multinodular no tóxico** el riesgo de hipotiroidismo es del 10% al 20%, hasta el 70%, según la cantidad de remanente tiroideo, la ingesta de yodo y la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias tiroideas (209,210). La recurrencia a largo plazo es del 15% al 40%, proporcional al tiempo de seguimiento e inversamente relacionado con el remanente posquirúrgico y con la ingesta de yodo (75,211,212). La recurrencia no disminuye con el tratamiento supresor con LT4 posquirúrgico, según demuestran estudios randomizados (212-215) ni con la profilaxis en zonas yododeficientes (216). Para evitar las recurrencias cada vez más se opta por la tiroidectomía total con el mismo riesgo de complicaciones posquirúrgicas que la tiroidectomía subtotal bilateral (217-220). El hipoparatiroidismo definitivo y la parálisis recurrencial son inferiores al 1% en unidades especializadas y están relacionadas con el tamaño del bocio y la extensión de la cirugía (80,87).

La reintervención de un bocio recurrente multiplica el riesgo de complicaciones posquirúrgicas (80, 86, 87), por lo que el tratamiento con I^{131} es una buena alternativa. Además, el tratamiento quirúrgico de grandes bocios va seguido de complicaciones posquirúrgicas respiratorias en más del 30% de los casos (221,222).

Con el **tratamiento con I^{131} del bocio multinodular no tóxico** se consigue una reducción de volumen tiroideo del 40% al 60%, aunque debe repetirse el tratamiento con I^{131} hasta en un 30% de las ocasiones, con una incidencia de hipotiroidismo que oscila entre el 0% y el 20% al primer año, del 20% al 30% a los 5 años y hasta el 58% a los 8 años de seguimiento (133-138,165), y una recurrencia inferior al 8% a los 5 años de seguimiento (165). A pesar de los resultados, en muchos países la indicación del I^{131} se limita al tratamiento del hipertiroidismo, sólo pocos países europeos, como Dinamarca, escogen el I^{131} como tratamiento de elección del bocio multinodular no tóxico (141,142). Estas diferencias en la indicación del I^{131} todavía son más evidentes si se comparan endocrinólogos y cirujanos, incluso de un mismo país (223). Las posibles razones de la reticencia para su uso son:

1. En general, se tiene la creencia que el tratamiento con I^{131} provoca un aumento agudo del volumen tiroideo, pero en realidad es excepcional, aunque deba tenerse en cuenta en los casos con compresión traqueal grave (164,177), como se ha comentado anteriormente. Es más, la mayoría de estudios se han realizado con pacientes con bocio multinodular compresivo sintomático o demostrado por técnicas de imagen y/o pruebas funcionales respiratorias, evidenciando que tras el tratamiento con I^{131} existe una mejoría de la compresión traqueal sin incidencias (133,136,137).

2. Diversos estudios han asociado al **tratamiento con I^{131} del bocio multinodular un mayor riesgo de cáncer**, tanto extratiroideo como tiroideo. No se demostró una mayor frecuencia de cáncer tiroideo o de otras localizaciones en los 35.000 pacientes en los que se utilizó el I^{131} como método diagnóstico (224,225). Sí que se observaron discretos aumentos del riesgo de cáncer de estómago, vesícula biliar y mama en pacientes tratados con I^{131} por bocio multinodular tóxico pero sin un incremento en el riesgo total de cáncer y comparable a los tratados con antitiroideos o tiroidectomía (226-230). Tampoco se hallaron diferencias en la dosis de I^{131} que se administró a los pacientes que desarrollaron y no desarrollaron leucemia (226). En cuanto al riesgo de cáncer tiroideo: un primer estudio de 1.089 pacientes tratados con I^{131} por bocio multinodular tóxico objetivó un 31% de incremento en la mortalidad global por cáncer, casi exclusivamente atribuible a cáncer de tiroides. Sin embargo, el mismo patrón se comprobó con la misma enfermedad no tratada con I^{131} (231). El segundo con 4.000 pacientes, también objetivó un aumento de la mortalidad a expensas de cáncer de tiroides del 26%, que disminuía a medida que avanzaba el seguimiento (230). El tercero calculó durante el tratamiento con dosis altas de I^{131} de grandes bocios multinodulares el riesgo teórico de desarrollar cáncer que fue del 1,6% y mucho menor (inferior al 0,5%) cuando los pacientes superaban los 65 años (232). Por último, un estudio con más de 5.000 pacientes tratados con I^{131} por bocio multinodular tóxico no demostró un aumento de la incidencia de cáncer de tiroides durante 27 años de seguimiento (233). Parece ser que el hipertiroidismo *per se* es el que aumenta el riesgo de mortalidad, porque comparando los tratados con I^{131} o con cirugía no se objetivaron diferencias significativas (226,234,235). En poblaciones tratadas con I^{131} antes de los 20

años de edad, no se registraron incrementos significativos en la incidencia de carcinoma de tiroides, ni de leucemia ni un aumento de las transformaciones malignas en ninguno de los órganos estudiados (236-239). Sin embargo, existe un aumento en la incidencia de tumores tiroideos benignos y malignos tras irradiación X médica externa o irradiación por bomba o accidentes nucleares. Tal diferencia se deba a que la dosis que recibe el tiroides en estas circunstancias es mucho menor (de nueve a varios cientos de rad; 100 rad= 1 Gy ó 1,2 μ Ci) que las que se utilizan terapéuticamente (5.000-25.000 rad). Probablemente las dosis elevadas suprimen la capacidad de las células para dividirse y, en consecuencia, para malignizar, en tanto que las dosis bajas pueden estimular el crecimiento. A pesar de las evidencias, existe un consenso generalizado que el tratamiento del bocio multinodular no tóxico con I^{131} debería restringirse a pacientes mayores de 20 años y reservar el tratamiento con dosis altas para grandes bocios a mayores de 45 años, a no ser que la cirugía estuviera absolutamente contraindicada.

3. En EE.UU., con un contenido dietético de yodo elevado y en las áreas yododeficientes tras la suplementación con yodo como Dinamarca o Brasil, las captaciones de I^{131} son bajas, resultando dosis terapéuticas muy altas, que según las normativas requieren ingreso hospitalario. En este sentido la administración de TSH humana recombinante previa al tratamiento con I^{131} puede representar una ventaja.

En la última década se ha descrito como la administración de **TSH humana recombinante** previa al tratamiento con I^{131} del bocio multinodular tóxico o normofuncionante puede mejorar la eficacia del tratamiento con I^{131} . La hormona TSH recombinante se introdujo inicialmente como parte del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides porque administrada antes del tratamiento ablativo con I^{131} evita la fase previa de hipotiroidismo intenso (240-242). Posteriormente se ha demostrado como la administración de TSH recombinante (dosis entre 0,01 y 0,9 mg) previa al tratamiento con I^{131} del bocio multinodular provoca un aumento de las captaciones del radionúclido (potencialmente puede doblarlas) y una distribución más extensa y homogénea entre los nódulos estimulando la captación de I^{131} relativamente más en las zonas frías que en las

hipercaptantes. El resultado es una mayor reducción del volumen tiroideo de hasta un 60%, pero a expensas de una incidencia de hipotiroidismo mayor y más temprana (243-248). A pesar de todo abre un nuevo campo para aumentar la eficacia en la reducción de volumen tiroideo del tratamiento con I^{131} del bocio multinodular, especialmente voluminoso, y la posibilidad de tratamiento de éstos con I^{131} a pesar de unas captaciones de I^{131} bajas que obligan a dosis terapéuticas de I^{131} altas, situación típica de áreas con bocio endémico que han sido suplementadas con yodo (244, 247-248).

Tabla 8. Resultados del tratamiento con I^{131} del bocio multinodular no tóxico⁺

	n= Edad	Dosis (mCi)	Volumen tiroideo	Reducción bocio	Hipotiroidismo Seguimiento
Kay et al (134)	n= 14 59 (31-81)	200-400 μ Ci/g * 45 (20 - 100)	Perímetro Cervical	79% de casos #	7% 1,5 años
Verelst et al (135)	n= 15 67 (62-86)	75-100 μ Ci/g * 32 (20 - 50)	Escintigrafía 175 \pm 13 ml	39%	30% 2,5 años 100% 10 años
Hegedüs et al (133)	n= 25 56 (41-79)	100 μ Ci/g * 15 (7 - 27)	Ecografía 73 \pm 6 ml	41%	8% 1 año
Nygaard et al (136)	n= 69 57 (30-81)	100 μ Ci/g * 15 (4 - 30)	Ecografía 74 ml (21-296)	34% a 1º año 55% a 2º año	22% 5 años
Huysman et al (137)	n= 17 66 (46-86)	100 μ Ci/g * 70 (37 - 150)	RM 269 \pm 153 ml	40%	0% 1 año
Wesche et al (138)	n= 10 48 (40-74)	120 μ Ci/g * 20 (14 - 65)	Ecografía 88 \pm 15 ml	48% a 1º año 59% a 2º año	40% 2 años
De Klerk et al (193)	n= 27 60 (36-81)	30– 130 μ Ci/g * 194 \pm 198 ml	Tomografía 194 \pm 198 ml	34%	22% 1 año
Le Moli et al (165)	n= 50 53 (30-82)	120 μ Ci/g *	Ecografía 82 ml (17-325)	49%	58% 8 años
Bonnema et al (164)	n= 23 67 (42-86)	100-150 μ Ci/g *	RM 311 \pm 133 ml	34%	14% 1 año

* Corregido por las captaciones de I^{131} a las 24h.

Reducción de volumen tiroideo no cuantificada

Tabla 9. Comparación entre el tratamiento con I¹³¹ y cirugía del bocio multinodular no tóxico

	I ¹³¹	Tiroidectomía subtotal bilateral	Tiroidectomía total
Coste	Bajo	Alto	Alto
Hipotiroidismo	20 - 58%	20 -70%	100%
Recurrencia	<8%	15-40%	0%
Reducción bocio	40-60% gradual (30% >1 dosis)	Descompresión rápida Diagnóstico histológico	
Complicaciones	↑ volumen transitorio <1%	Riesgo quirúrgico Hipoparatiroidismo 1% Parálisis del nervio recurrente 1% Traqueomalacia <10% (endotorácico)	

IV. CONCLUSIONES

1. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN Y TAMAÑO TIROIDEOS TRAS EL TRATAMIENTO CON RADIOYODO A DOSIS BAJAS CALCULADAS DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES. FACTORES PRONÓSTICOS

- I. La incidencia de hipotiroidismo permanente a largo plazo es alta: probabilidad a los 12 años de seguimiento de casi el 90% y la probabilidad mediana de casi 2 años.
- II. La tasa de recidiva es del 26% al 30%.
- III. El hipotiroidismo transitorio aparece del 10% al 12% de los pacientes tratados con I^{131} durante los 6 primeros meses posteriores al I^{131} y ocasionalmente requiere tratamiento sustitutivo. Concentraciones de TSH superiores a 45 mU/L durante los primeros 6 meses del tratamiento con I^{131} descartan el hipotiroidismo transitorio.
- IV. El tratamiento con I^{131} produce siempre una disminución significativa del volumen tiroideo e inversamente proporcional a la función tiroidea final.
- V. Factores pronósticos de la evolución de la función tiroidea:
 1. La evolución de la función tiroidea durante los 6 primeros meses posteriores al I^{131} no refleja la función tiroidea final.
 2. Las concentraciones de T3 pretratamiento superiores a 9 nmol/l confieren un riesgo menor de desarrollar hipotiroidismo permanente. Las concentraciones de T4 total pretratamiento superiores a 300 nmol/l confieren un riesgo mayor de fallo del tratamiento.
 3. El retratamiento no confiere un riesgo mayor de desarrollar hipotiroidismo permanente.
 4. El pretratamiento con antitiroideos (retirados previamente al I^{131}) o cirugía no influye sobre la evolución de la función tiroidea.
 5. Las captaciones de I^{131} a las 2h superiores al 70% confieren un riesgo mayor de desarrollar hipotiroidismo transitorio.

6. El desarrollo de hipotiroidismo transitorio no es pronóstico de la función tiroidea final.
7. El volumen tiroideo ecográfico basal superior a 45 ml y/o al tercer mes del I¹³¹ superior a 24,4 ml es pronóstico de persistencia del hipertiroidismo.
8. El volumen tiroideo ecográfico al tercer mes del I¹³¹ inferior a 8,5 ml y/o al sexto mes inferior a 9,3 ml es pronóstico de desarrollo de hipotiroidismo permanente al primer año del tratamiento con I¹³¹.

En consecuencia, el protocolo del tratamiento con I¹³¹ del hipertiroidismo por enfermedad de Graves en el Hospital Universitario de Bellvitge ha sido modificado, siendo actualmente a dosis bajas fijas de I¹³¹ (Apéndice 3), que manteniendo la intención terapéutica de restablecer el eutiroidismo, disminuye el coste al obviar el cálculo de la dosis con resultados a largo plazo comparables.

2. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN Y TAMAÑO TIROIDEOS DEL ADENOMA Y BOCIO MULTINODULAR TÓXICO TRAS TRATAMIENTO CON RADIOYODO

- I. Consigue una restauración rápida del eutiroidismo (superior al 90% para el adenoma tóxico y superior al 80% para el bocio multinodular, al tercer mes), con una incidencia baja de hipotiroidismo (0% para el adenoma tóxico y 20% para el bocio multinodular tóxico a los 2 años de seguimiento) obviando las complicaciones del tratamiento quirúrgico.
- II. Consigue una reducción del volumen tiroideo, superior al 50% para el adenoma tóxico y al 40% para el bocio multinodular tóxico, durante los 6 meses posteriores al tratamiento.
- III. No se han demostrado factores pronósticos de la evolución de la función tiroidea del adenoma y bocio multinodular tóxico a las dosis de I¹³¹ administradas. Tampoco se han demostrado factores pronósticos de la reducción del volumen tiroideo en ambos casos, siempre que se consiga el control del hipertiroidismo.
- IV. Dada la eficacia de este tipo de tratamiento, se confirma su indicación en el caso de adenoma o bocio multinodular tóxicos incluso con bocio voluminoso (reducción esperable del 50% y 40%, respectivamente) o si fuera necesaria una restauración rápida del eutiroidismo (durante los primeros 3 meses), como excelente alternativa al tratamiento quirúrgico.

A partir de este estudio, en el Hospital Universitario de Bellvitge la indicación del tratamiento con I¹³¹ se amplía para adenoma y bocio multinodular tóxico compresivos (Apéndice 2) y bocio multinodular no tóxico (Apéndice 3).

V. BIBLIOGRAFÍA

1. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN Y TAMAÑO TIROIDEOS TRAS EL TRATAMIENTO CON RADIOYODO A DOSIS BAJAS CALCULADAS DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES.

FACTORES PRONÓSTICOS

1. Furszyfer J, Kurland LT, McConahey WM, Elveback LR. Graves' disease in Olmsted Country, Minnesota, 1935 through 1967. *Mayo Clin Proc.* 1970;45:636.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7:481.
3. Adams DD, Purves HD. Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. *Proc Univ Otago Med Sch.* 1956;32:11.
4. McKenzie JM. The bioassay of thyrotrophin in serum. *Endocrinology.* 1958;63:372.
5. Manley SW, Bourke JR, Hawker RW. The thyrotrophin receptor in guinea-pig thyroid homogenate: interaction with the long-acting thyroid stimulator. *J Endocrinol.* 1974;61:437.
6. Mehdi SQ, Nussey SS. A radio-ligand receptor assay for the long-acting thyroid stimulator. *Biochem J.* 1975;145:105.
7. Smith BR, Hall R. Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet.* 1974;2:427.
8. Endo K, Amir SM, Ingbar SH. Development and evaluation of a method for the partial purification of immunoglobulins specific for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:1113.
9. Hinds WE, Takai N, Rapaport B, Filetti S, Clark OH. Thyroid-stimulating immunoglobulin bioassay using cultured human thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:1204.
10. Atkinson S, Kendall-Taylor P. The stimulation of thyroid hormone secretion in vitro by thyroid-stimulating antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:1263.
11. Bitensky L, Alagband-Zadeh J, Chayen J. Studies on thyroid stimulating hormones and the long-acting thyroid stimulating hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1974;3:363.
12. Vitti P, Rotella CM, Valente WA, Cohen J, Aloj SM, Laccetti P, et al. Characterisation of the optimal stimulatory effects of Graves' monoclonal and serum immunoglobulin G on Adenosine^{3'}-5'-monophosphate production in FRTL-5 thyroid cells: a potential clinical assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:782.
13. Burnett FM. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge University Press, Cambridge 1959.
14. Allison AC. Unresponsiveness to self antigens. *Lancet.* 1971;2:1401.
15. Weigle WO. The induction of autoimmunity in rabbits following injection of heterologous or altered heterologous thyroglobulin. *J Exp Med.* 1965;121:289.
16. Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Chiovato L, Bottazzo GF. Lectin induced expression of DR antigens on human cultured follicular thyroid cells. *Nature.* 1983;304:71-73.
17. Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldman M. Hypothesis: Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in the induction of endocrine autoimmunity. *Lancet.* 1983;2:1115-1119.
18. Adorini L, Harvey LA, Miller A, Sercarz EE. Fine specificity of regulatory T cells II suppressor and helper T cells are induced by different regions of gen egg-white lysozyme in a genetically non-responder mouse strain. *J Exp Med.* 1979;150:293.
19. Aguayo J, Inaka R, Row VV, Volpé R. Studies of HLA-DR expression on cultured human thyrocytes: effect of antithyroid drugs and others agents on interferon gamma-induced HLA-DR expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:903-908.

20. Montani V, Shong M, Taniguchi SI, Suzuki K, Giuliani C, Napolitano G, et al. Regulation of major histocompatibility class II gene expression in FRTL-5 thyrocytes: Opposite effects of interferon and methimazole. *Endocrinology*. 1998;139:290-302.
21. Zantut-Wittmann, DE, Tambascia MA, Trevisan MA, Pinto GA, Vassallo J. Anthithyroid drugs inhibit in vivo HLA-DR expresión in thyroid follicular cells in Graves' disease. *Thyroid*. 2001;11:575-580.
22. Carey C, Skosey C, Pinnamanent KM. Thyroid abnormalities in children of patients who have Graves' disease: possible pre-Graves' disease. *Metabolism*. 1980;20:360.
23. Saxena KM. Inheritance of thyroglobulin antibody in thyrotoxic children. *Lancet*. 1965;1:583.
24. Tami H, Suematsu H, Ikemi Y. Responses to TRH and T3 suppression tests in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;47:475.
25. Harvarld B, Hauge M. A catamnestic investigation of Danish twins. *Dan Med Bull*. 1956;3:150.
26. Svejgaard A, Platz P, Ryder LP. HLA and disease susceptibility: clinical implications. *Clin Immunol Allergy*. 1984;4:567-580.
27. Chen Q, Huang W, She JX, Baxter F, Volpé R, Maclaren MK. HLA-DRB1*08, DRB1*03/DRB3*0101 and DRB3*0202 are susceptibility genes for Graves' disease in North America Caucasians, whereas DRB1*07 is protective. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3182-3186.
28. Heward JM, Allahabadia A, Daykin J, Carr-Smith J, Daly A, Armitage M, et al. Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of the major histocompatibility complex and Graves' disease: replication using a population case-control and family based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3394-3397.
29. Farid NR. Immunogenetics and autoimmune thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clins North Am*. 1987;16:229-245.
30. Pacini F, Sridama V, Pressendo J, DeGroot LJ, Medof ME. Binding of immunoglobulin-G from patients with thyroid autoimmune disease to normal lymphocytes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18:229.
31. Sridama V, Pacini F, DeGroot LJ. Decreased suppressor T-lymphocytes in autoimmune thyroid disease detected by monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:316.
32. Thielemans C, Vanhaelst L, De Waele M, Jonckheer M, Van Camp B. Autoimmune thyroiditis: a condition related to a decrease in T-suppressor cells. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1981;15:259.
33. Iwatani Y, Amino N, Mori H, Asari S, Izumiguchi Y, Kumahara Y, et al. T lymphocyte subsets in autoimmune thyroid diseases and subacute thyroiditis detected with monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:251.
34. Wall JR, Baur R, Scheleusner H, Bandy-Dafoe P. Peripheral blood and intrathyroidal mononuclear cell populations in patients with autoimmune thyroid disorders enumerated using monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:164.
35. MacLean DB, Miller KB, Brown R, Reichlin S. Normal immunoregulation of in vitro antibody secretion in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53:801.
36. Okita N, Topliss D, Lewis M, Row VV, Volpé R. T-lymphocyte sensitization in Graves' and Hashimoto's diseases confirmed by an indirect migration inhibition factor test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52:523.
37. Pacini F, DeGroot LJ. Studies of immunoglobulin synthesis in cultures of peripheral T and B lymphocytes: reduced T-suppressor cell activity in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18:219.
38. Beall GN, Kruger SR. Production of human antithyroglobulin in vitro. Regulation by T cells. *Clin Immunol Immunopathol*. 1980;16:498.
39. Pozzilli P, Andreani D. Increased killer cells in Graves' disease. *Horm Metab Res*. 1982;14:56.
40. Heberman RB. Possible role of natural killer cells in host resistance against tumours and others diseases. *Clin Immunol Allergy*. 1983;3:479.

41. Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto' disease: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4656-4664.
42. Awata T, Kurihara S, Itika M, Takei S, Inoue I, Ishii C, et al. Association of CTLA-4 gene A/G polymorphism (IDDM12 locus) with acute-onset and insulin-depleted IDDM as well as autoimmune thyroid disease (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) in the Japanese population. *Diabetes.* 1998;47:128-129.
43. Donner H, Rau H, Walfish PG, Braun J, Siegmund T, Finke R, et al. CTLA-4 alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:143-146.
44. Heward JM, Allahabadia A, Armitage M, Hattersley A, Dodson PM, Macleod K, et al. The development of Graves' disease and the CTLA-4 gene on chromosome 2q33. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2398-2401.
45. Park YJ, Chung HK, Park DJ, Kim WB, Kim SW, Koh JJ, et al. Polymorphism in the promoter and exon 1 of the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene associated with autoimmune thyroid disease in Koreans. *Thyroid.* 2000;10:453-459.
46. Takara M, Komiya I, Kinjo Y, Tomoyose T, Yamashiro S, Akamine H, et al. Association of CTLA-4 gene A/G polymorphism in Japanese type 1 diabetic patients with younger age of onset and autoimmune thyroid disease. *Diabetes Care.* 2000;23:975-978.
47. Yanagawa T, Hidaka Y, Guimaraes V, Soliman M, DeGroot LJ. CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasians population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:41-45.
48. Yanagawa T, Taniyama M, Enomoto S, Gomi K, Maruyama H, Ban Y, et al. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to Graves' disease in Japanese. *Thyroid.* 1997;7:843-846.
49. Donner H, Braun J, Seidi C, Rau H, Finke R, Ventz M, et al. Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4130-4132.
50. Braun J, Donner H, Siegmund T, Walfish PG, Usadel KH, Badenhop K. CTLA-4 promoter variants in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens.* 1998;51:563-566.
51. Kinjo Y, Takasu N, Komiya I, Tomoyose T, Takara M, Kouki T, et al. Remission of Graves' hyperthyroidism and A/G polymorphism at position 49 in exon 1 of cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 gen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2593-2596.
52. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-534.
53. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: A comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:765-769.
54. 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 Int Med.* 1991;229:415-420.
55. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: The Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:561-566.
56. Fan Y, Weiping T, Zhongyan S, Haixia G, Yushu L, Ying J, et al. Epidemiological survey on the relationship between different iodine intakes and the prevalence of hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2002;146: 613-618.
57. Seck T, Scheidt-Nave C, Zielgler R, Pfeilschifter J. Prevalence of thyroid gland dysfunction in 50-to 80-year-old patients. An epidemiologic cross-sectional study in a south-western community. *Med Klin.* 1997;92:642-646.
58. Delange F, de Benoist B, Alniwick D. Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid.* 1999;9:545-556.

59. Todd CH, Allain T, Gomo ZAR, Hasier JA, Ndiweni M, Oken E. Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe. *Lancet*. 1995;346:1563-1564.
60. Sundick RS, Herdegem D, Brown TR. Thyroiditis induced by dietary iodine may be due to the increased immunogenicity of highly iodinated thyroglobulin. In: Drexhage HA, Wiersinga WM, eds. *The thyroid and autoimmunity*. Amsterdam. 1986:213-215.
61. Motsbeck A, Galvan G, Bauer P, Eber O, Atefie K, Dam K, et al. The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:367-374.
62. Premawardhana LDKE, Parkes AB, Smyth PPA, Wijeyaratne CN, Jayasungha A, De Silva DGH, et al. Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri-Lankan schoolgirls-is iodine the cause? *Eur J Endocrinol*. 2000;143:185-188.
63. Chiovato L, Pinchera L. Stressful life events and Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 1996;134:680-682.
64. Melander A. Aminergic regulation of thyroid activity: importance of the sympathetic innervation and of the mast cells of thyroid gland. *Acta Med Scand*. 1977;201:257.
65. Melander A, Sundler F. Appearance of amine-containing mast cells in the mouse thyroid induced by the human long acting thyroid stimulator (LATS). *Endocrinology*. 1973;92:1362.
66. Melander A, Sundler F. TSH-induced appearance and stimulation of amine-containing mast cells in the mouse thyroid. *Endocrinology*. 1971;89:528.
67. Melander A, Sundler F, Westgren U. Intrathyroidal amines and the synthesis of thyroid hormones. *Endocrinology*. 1973;93:193.
68. Iversen K. Temporary rise in the frequency of thyrotoxicosis in Denmark 1941-1945. Rosenkilde and Bagger, Copenhagen 1948.
69. Falconer IR, Hetzel BS. Effect of emotion, stress and TSH on thyroid vein hormone levels in sheep with exteriorized thyroids. *Endocrinology*. 1964;75:42.
70. Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. *Eur J Endocrinol*. 1995;133:507-512.
71. Lidman K, Kriksson U, Norberg R, Fragraeus A. Indirect immunofluorescence staining of human thyroid by antibodies occurring in *Yersinia enterocolitica* infections. *Clin Exp Immunol*. 1976;23:429.
72. Shenkman L, Bottone EJ. Antibodies to *Yersinia enterocolitica* in thyroid disease. *Ann Intern Med*. 1976;85:735.
73. Weiss M, Ingbar SH, Winblad S, Kasper DL. Demonstration of a saturable binding site for thyrotrophin in *Yersinia enterocolitica*. *Science*. 1983;219:1331.
74. Guilquin J, Viard J-P, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART: highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 1998;352:1907-1908.
75. Jubault V, Penforinis A, Schillo F, Hoen B, Izambart M, Timsit J. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4254-4257.
76. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:547-551.
77. Wiener L, Stout BD, Cox JW. Influence of b-sympathetic blockade with propranolol on the hemodynamic of hyperthyroidism. *Am J Med*. 1969;46:227.
78. Baeza A, Aguayo J, Kaplan M, Pineda G. Rapid preoperative preparation in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;35:439-442.
79. Toft AD, Irvine WJ, Campbell RWF. Assessment by continuous cardiac monitoring of minimum duration of preoperative propranolol treatment in thyrotoxic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976;5:195-198.
80. Toft AD, Irvine WJ, Sinclair I, McIntosh D, Seth J, Cameron EHD. Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis. *N Engl J Med*. 1978;298:643-647.
81. Ventrella SM, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *Endocrinologist*. 1994;4:391-399.

82. Wartofsky L, Ransil BJ, Ingbar SH. Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis. *J Clin Invest.* 1970;49:78-86.
83. Robuschi G, Manfredi A, Salvi M, Gardini E, Montermini M, d'Amato L, et al. Effects of sodium ipodate and iodide on free T4 and free T3 concentrations in patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 1986;9:287-291.
84. Roti E, Robuschi G, Gardini E, Montermini M, Salvi M, Manfredi A, et al. Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28:305-314.
85. Shen DC, Wu SY, Chopra IJ, Huang HW, Shian LR, Bian TY, et al. Long-term treatment of Graves' hyperthyroidism with sodium ipodate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:723-727.
86. Fontanilla JC, Scheider AB, Sarne DH. The use of oral radiographic contrast agents in the management of hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001; 11:561-567.
87. Martino E, Bartalena L, Loviselli A, Sica V, Petrini L, Grasso L, et al. Therapy of Graves' disease with sodium ipodate is associated with high recurrence rate of hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1991;14:847-851.
88. Emerson CH, Anderson AJ, Howard WJ, Utiger RD. Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodide treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40:33.
89. Caldwell G, Errington M, Toft AD. Resistant hyperthyroidism induced by sodium ipodate used as treatment for Graves' disease. *Acta Endocrinol (Oxf).* 1989;120:215-216.
90. Berghout A, Wiersinga WM, Brummelkamp WH. Sodium ipodate in the preparation of Graves' hyperthyroid patients for thyroidectomy. *Horm Res.* 1989;31:256-260.
91. Williams DE, Chopra IJ, Orgiazzi J, Solomon DH. Acute effects of corticosteroids on thyroid activity in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41:354.
92. McKeown NJ, Tews MC, Gossain VV, Shah SM. Hyperthyroidism. *Emerg Med Clin North Am.* 2005;23:669-85.
93. Lazarus JH, Addison GM, Richards AR, Owen GM. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet.* 1974;2:1160.
94. Godley AF, Stanbury JB. Preliminary experience in the treatment of hyperthyroidism with potassium perchlorate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14:70.
95. Georges JL, Normand JP, Lenormand ME, Schwob J. Life-threatening thyrotoxicosis induced by amiodarone in patients with benign heart disease. *Eur Heart J.* 1992;13:129.
96. McKenzie JB, Mackenzie CG, McCollum EV. The effect of sulfanilylguanidine on the thyroid of the rat. *Science.* 1941;94:518-9.
97. Richer CP, Clisby KH. Toxic effects of the bitter-tasting phenylthiocarbamide. *Arch Pathol.* 1942;33:46-57.
98. Astwood EB. Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. *JAMA.* 1943;122.
99. Mackenzie CG, Mackenzie JB. Effects of sulfonamides and thiourea on the thyroid gland and basal metabolism. *Endocrinology.* 1943;32:183.
100. Van Winkle W Jr, Hardy SM, Hazel GR. The clinical toxicity of thiouracil. *JAMA.* 1946;130:343-347.
101. Astwood EB, VanderLaan WP. Thiouracil derivatives of greater activity for the treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol.* 1945;44:588-589.
102. Green WL. Mechanism of action of antithyroid compounds. In: Wernwe SC, Ingbar SH, eds. *The Thyroid.* New York: Harper & Row, 1978:77-88.
103. Stanley MM, Astwood EB. 1-methyl-mercaptoimidazole: an antithyroid compound highly active in man. *Endocrinology.* 1949;44:588-589.
104. Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, Maloof F, Ridgway EC. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:101-7.

105. Low LCK, McCrudden DC, Alexander WD, Hilditch TE, Skellern GG, Knight BI. Intrathyroidal iodide binding rates and plasma methimazole concentrations in hyperthyroid patients on small doses of carbimazole. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12:315-318.
106. Cooper DS, Bode HH, Nath B, Saxe V, Maloof F, Ridgway EC. Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58:473-9.
107. Davidson B, Soodak M, Neary JT, Strout HV, Kieffer JD, Mover H, et al. The irreversible inactivation of thyroid peroxidase by methylmercaptoimidazole, thiouracil, and propylthiouracil in vitro and its relationship to in vivo findings. *Endocrinology*. 1978;103:871-82.
108. Engler H, Taurog H, Dorris ML. Preferential inhibition of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine formation by propylthiouracil and methylmercaptoimidazole in thyroid peroxidase-catalyzed iodation of thyroglobulin. *Endocrinology*. 1982;110:190-7.
109. Monaco F, Santolamazza C, De Ros I, Andreoli A. Effects of propylthiouracil and methylmercaptoimidazole on thyroglobulin synthesis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1975;79:248-58.
110. Taurog A. The mechanism of action of the thioureyline antithyroid drugs. *Endocrinology*. 1976;98:1031-46.
111. Chopra IJ. A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T4) to 3,3',5-triiodothyronine (T3) in vitro. *Endocrinology*. 1977;101:453-63.
112. Greer MA, Meihoff WC, Studer H. Treatment of hyperthyroidism with a single daily dose of propylthiouracil. *N Engl J Med*. 1965;227:888-891.
113. Jansson R, Dahlberg PA, Johansson H, Linström B. Intrathyroidal concentrations of methimazole in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:129-132.
114. McFarlane IA, Davies D, Longson D, Shalet SM, Beardwell CG. Single daily dose short term carbimazole therapy for hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18:557-561.
115. Wartofsky L, Glinioer B, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayana Y. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid*. 1991;1:129-135.
116. Fenzi G, Hashizume K, Roudebush C, DeGroot LJ. Changes in thyroid-stimulating immunoglobulins during antithyroid therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48:572.
117. Pinchera A, Liberti P, Martino E, Fenzi GF, Grasso L, Rovis L, et al. Effects on antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and the antithyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969;29:231.
118. Beck JS, Young RJ, Simpson JG, Gray ES, Nicol AG, Pegg CA, et al. Lymphoid tissue in the thyroid gland and thymus of patients with primary thyrotoxicosis. *Br J Surg*. 1973;60:769-771.
119. Hallengren B, Forsgren A, Melander A. Effects of antithyroid drugs on lymphocyte function in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;51:2984-639.
120. MacGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM. Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N Engl J Med*. 1980;303:302.
121. Weiss I, Davis TF. Inhibition of immunoglobulin-secreting cells by antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53:1223-1228.
122. Ludgate ME, Ratanachaiyavong S, Weetman AP, Hall R, McGregor AM. Analysis of T cell subsets in Graves' disease: alterations associated with carbimazole. *Br Med J*. 1984;288:526.
123. Pacini F, DeGroot LJ. Studies of immunoglobulin synthesis in cultures of peripheral T and B lymphocytes. Reduced T-suppressor cell activity in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18:219.
124. Sridama V, Pacini F, DeGroot LJ. Decreased suppressor T lymphocytes in autoimmune thyroid diseases detected by monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:316.

125. Brunner T, Mogil RJ, LaFace D, Yoo NJ, Mahboubi A, Echeverri F, et al. Cell-autonomous Fas (CD95/Fas-ligand) interaction mediates activation-induced apoptosis in T-cell hybridomes. *Nature*. 1995;373:441-443.
126. Kagi D, Vignaux F, Ledermann B, Burki K, Depraetere V, Nagata S, et al. Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. *Science*. 1994;265:528-530.
127. Suda T, Takahashi T, Goldstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumour necrosis factor family. *Cell*. 1993;75:1169-1178.
128. Belgian D, Gold D, Salary H, Moore J, Franzusoff A, Duke RC. A role for CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature*. 1995;377:630-632.
129. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science*. 1995;270:1180-1192.
130. Runic R, Lockwood CJ, Ma Y, Dipasquale B, Guller S. Expression of Fas ligand by human cytotrophoblast: implications in placentation and fetal survival. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3119-3122.
131. Hahne M, Rimoldi D, Schroter M, Romero P, Schreier M, French LE, et al. Melanoma cell expression of Fas (Apo1/CD95) ligand: implications for tumour immune escape. *Science*. 1996;274:1363-1366.
132. Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, Leone A, Tsokos M. Fas ligand is present in tumours of the Ewing' sarcoma family and is cleaved into a soluble form by a metalloproteinase. *Am J Pathol*. 1998;153:1947-1956.
133. O'Connell J, O'Sullivan GC, Collins JK, Shanahan F. The Fas counterattack: Fas-mediated T cell killing by colon cancer cells expressing Fas ligand. *J Exp Med*. 1996;184:1075-1082.
134. Rabinowich H, Reichert TE, Kashii Y, Gastman BR, Bell MC, Whiteside TL. Lymphocyte apoptosis induced by Fas ligand-expressing ovarian carcinoma cells. Implications for altered expression of T cell receptor in tumour-associated lymphocytes. *J Clin Invest*. 1998;101:2579-2588.
135. Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, Mastorakos G, Tseleni-Balafouta ST, Koutras DA, et al. Fas/Fas ligand up regulation and Bcl-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2199-2203.
136. Mitsiades N, Poulaki V, Mastorakos G, Tseleni-Balafouta ST, Kotoula V, Koutras DA, et al. Fas ligand expression in thyroid carcinomas: a potential mechanism of immune evasion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2924-2932.
137. Mitsiades N, Poulaki V, Tseleni-Balafouta S, Chrousos GP, Koutras DA. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease. *Thyroid*. 2000;10:527-532.
138. Tanaka M, Suda T, Haze K, Nakamura N, Sato K, Kimura F, et al. Fas ligand in human serum. *Nat Med*. 1996;2:317-322.
139. Amrhein JA, Kenny FM, Ross D. Granulocytopenia, lupus-like syndrome and others complications of propylthiouracil therapy. *J Pediatr*. 1970;76:54-63.
140. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. *Br Med J*. 1988;297:262-265.
141. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med*. 1983;98:26-29.
142. Wiberg JJ, Nuttall FQ. Methimazole toxicity from high doses. *Ann Intern Med*. 1972;77:414-416.
143. Lamm DCC, Lindsay RH. Accumulation of 2-(¹⁴C) propylthiouracil in human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Pharmacol*. 1979;28:2289-2296.
144. Sera N, Ashizawa K, Ando T, Abe Y, Ide A, Usa T, et al. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmatic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2000;10:595-600.
145. Wall JR, Fang SL, Kuroki T, Ingbar SH, Braverman LE. In vitro immunoactivity to propylthiouracil, methimazole and carbimazole in patients with Graves' disease: a possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Clin Endocrinol Metab*.

- 1984;58:868-872.
146. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drugs-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid*. 1999;9:29-31.
 147. Parker LN. Hepatitis and propylthiouracil. *Ann Intern Med*. 1975;82:228-229.
 148. Weiss M, Hassin D, Bank H. Propylthiouracil-induced hepatitis. *Arch Intern Med*. 1980;140:1184-1185.
 149. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned?. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1727-33.
 150. Fischer MG, Nayer HR, Miller A. Methimazole-induced jaundice. *JAMA*. 1973;223:1028-1029.
 151. Martinez-Lopez JI, Greenberg SE, Kling RR. Drug-induced hepatic injury during methimazole therapy. *Gastroenterology*. 1962;43:84-87.
 152. Vasily DB, Tyler WB. Propylthiouracil-induced cutaneous vasculitis: case presentation and review of the literature. *JAMA*. 1980;23:456-461.
 153. Aksoy M, Erdem S. Aplastic anaemia after propylthiouracil. *Lancet*. 1968;1:1379.
 154. Martelo OJ, Katims RB, Yunis AA. Bone marrow aplasia following propylthiouracil therapy. *Arch Intern Med*. 1967;120:587-590.
 155. Fewell RA, Engel EF, Zimmerman SL. Acute thrombopenic purpura associated with administration of propylthiouracil. *JAMA*. 1950;143:891-892.
 156. Reynolds LR, Bhatena D. Nephrotic syndrome associated with methimazole therapy. *Arch Intern Med*. 1979;139:236-237.
 157. Hirata Y. Methimazole and insulin autoimmune syndrome with hypoglycaemia. *Lancet*. 1983;2:1037-1038.
 158. Sanke T, Kondo M, Moriyama Y, Nanjo K, Iwo K, Miyamura K. Glucagon binding autoantibodies in a patient with hyperthyroidism treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:1140-1144.
 159. Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Tanaka LM, Rodrigues HF, Werner MC, et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:563-570.
 160. Chowdhury TA, Dyer PH. Clinical, biochemical and immunological characteristics of relapsers and non-relapsers of thyrotoxicosis treated with antithyroid drugs. *J Intern Med*. 1998;244:293-297.
 161. Grebe SK, Feek CM, Ford HC, Fagerstrom JN, Cordwell DP, Delahunt JW, et al. A randomized trial of short-term treatment of Graves' disease with high-dose carbimazole plus thyroxine versus low-dose carbimazole. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:585-592.
 162. Lucas A, Salinas I, Rius F, Pizarro E, Granada ML, Foz M, et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism?. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2410-2413.
 163. Page SR, Sheard CE, Herbert M, Hopton M, Jeffcoate WJ. A comparison of 20 or 40 mg per day of carbimazole in the initial treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45:511-515.
 164. Raber W, Kmen E, Waldhäusl 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.
 165. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1516-1521.
 166. Wenzel KW, Lente JR. Syndrome of persisting thyroid stimulating immunoglobulins and growth promotion of goiter combined with low thyroxine and high triiodothyronine serum levels in drug treated Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1983;6:389-394.
 167. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Takurai A, Suzuki S, Takeda T, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease: effects of the level of antibodies to thyroid stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Eng J Med*. 1991;324:947-953.

168. McIver B, Rae P, Beckett G, Wilkinson E, Gold A, Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with antithyroid drug. *N Engl J Med.* 1996;334:220-224.
169. Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, Givner ML, Lehmann L, Reddy S, et al. Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:814-818.
170. Tamai H, Hayaki I, Kawai K, Komaki G, Matsubauashi S, Kuma K, et al. Lack of effect of thyroxine administration on elevated thyroid stimulating hormone receptor antibody levels in treated Graves' disease patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1481-1484.
171. Greer MA, Kammer H, Bouma DJ. Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *N Engl J Med.* 1977;297:173-176.
172. Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy V, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:675-679
173. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long-term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1241-1245.
174. Tamai H, Nakagawa T, Fukino O, Ohsako N, Shinzato R, Suematsu H, et al. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy. *Ann Intern Med.* 1980;92:488-490.
175. Bing RF, Rosenthal FD. Early remission in thyrotoxicosis produced by short courses of treatment. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1982;100:221-223
176. Bouma DJ, Kammer H, Greer MA. Follow-up comparison of short-term versus 1 year antithyroid drug therapy for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:1138-1142.
177. Burr WA, Fitzgerald MG, Hoffenberg R. Relapse after short-term antithyroid therapy for Graves' disease. *N Engl J Med.* 1979;300:200.
178. Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Sys Rev.* 2005;18:CD0003420.
179. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long-term remission after medical therapy for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:98-102.
180. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid.* 1997;7:369-375.
181. Glinoeer D, Nayer P, Bex M. Effects of L-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs : a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2001;144: 475-483.
182. Solomon BL, Evaul JE, Burman KD, Wartofsky LD. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake?. *Ann Inter Med.* 1987;107:510-512.
183. Weetman AP, McGregor AM, Campbell H, Lazarus JH, Ibbertson HK, Hall R. Iodine enhances IgG synthesis by human peripheral blood lymphocytes in vitro. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983;103:210-215.
184. Sundick RS, Herdegen DM, Brown TR, Bagchi N. The incorporation of dietary iodine into thyroglobulin increases its immunogenicity. *Endocrinology.* 1986;suppl 119:11.
185. Wenzel BE, Gutekunst R, Scriba PC. Iodine induces autoantigen in human thyroid epithelial cell cultures from patients with Graves' disease. *Endocrinology.* 1986;suppl 119:16.
186. Rabinowe SL, Larsen PR, Antman EM. Amiodarone therapy and autoimmune thyroid disease: increase in a new monoclonal antibody-defined T cell subset. *Am J Med.* 1986;81:53-57.
187. Azizi F. Environmental iodine intake affects the response to methimazole in patients with diffuse toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:374-377.
188. Alexander WD, Harden RM, Koutras DA, Wayne E. Influence of iodine intake after treatment with antithyroid drugs. *Lancet.* 1965;2:866.

189. Dahlberg PA, Karlsson FA, Jansson R, Wide L. Thyrotropin-releasing hormone testing during antithyroid drug treatment of Graves' disease as an indicator of remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:1100-1104.
190. Martino E, Pinchera A, Capiferri R, Macchia E, Sardano G, Bartalena L, et al. Dissociation of responsiveness to thyrotropin-releasing hormone and thyroid suppressibility following antithyroid drug therapy of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43:543-549.
191. Teng CS, Yeung RT. Changes in thyroid-stimulating antibody activity in Graves' disease treated with antithyroid drugs and its relationship to relapse: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:144-147.
192. McGregor AM, Smith BR, Hall R, Petersen MM, Miller M, Dewar PJ. Prediction of relapse in hyperthyroid Graves' disease. *Lancet.* 1980;1:1101-1103.
193. de Bruin TW, Bolk JH, Bussemaker JK, Stijnen T, Schreuder GM, de Vries RR, et al. Graves' disease: immunological and immunogenetic indicators of relapse. *Br Med J.* 1988;296:1292-1295.
194. Garcia-Mayor RV, Paramo C, Luna Cano R, Perez Mendez LF, Galofre JC, Andrade A. Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism. Significance treatment duration and TRAb determination of lasting remission. *J Endocrinol Invest.* 1992;15:815-820.
195. Madec AM, Laurent MC, Lorcy Y, Le Guerrier AM, Rostagnat-Stefanutti A, Orgiazzi J, et al. Thyroid stimulating antibodies: an aid to the strategy of treatment of Graves' disease? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;21:247-255.
196. Murakami M, Koizumi Y, Aizawa T, Yamada T, Takahashi Y, Watanabe T, et al. Studies of thyroid function and immune parameters in patients with hyperthyroid Graves' disease in remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:103-108.
197. Kim TY, Park YJ, Park do J, Chung HK, Kim WB, Kohn LD, et al. Epitope heterogeneity of thyroid-stimulating antibodies predicts long-term outcome in Graves' patients treated with antithyroid drug. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:117-124.
198. Aizawa T, Ishihara M, Koizumi Y, Hashizume K, Takasu N, Yamada T, et al. Serum thyroglobulin concentrations as an indicator for assessing thyroid stimulation in patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. *Am J Med.* 1990;89:175-180.
199. Gardener DF, Rothman J, Utiger RD. Serum thyroglobulin in normal subjects and patients with hyperthyroidism due to Graves' disease: effects of T3, iodide 131I and antithyroid drug. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1979;11:585-594.
200. Kawamura S, Kishino B, Tajima K, Mashita K, Tarui S. Serum thyroglobulin changes in patients with Graves' disease treated with long-term antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:507-512.
201. Allanic H, Fauchet R, Lorcy Y, Gueguen M, Le Guerrier AM, Genetet B. A prospective study of the relationship between relapse of hyperthyroid Graves' disease after antithyroid drugs and HLA haplotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:719-722.
202. Schleusener H, Schwander J, Holl G, Badenhop K, Hensen J, Finke R, et al. Do HLA-DR typing and measurement of TSH-receptor antibodies help in the prediction of the clinic course of Graves' thyrotoxicosis after antithyroid drug treatment? *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;115 (suppl 281):318-324.
203. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 1989;320:271-277.
204. Sato A, Takemura Y, Yamada T, Ohtsuka H, Sakai H, Miyahara Y, et al. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3602-3605.
205. Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Itoh E, Matsunaga M, Tamaki H. Recurrence of thyrotoxicosis after attack of allergic rhinitis in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1667-1770.
206. Komiya I, Yamada T, Sato A, Kouki T, Nishimori T, Takasu N. Remission and recurrence of hyperthyroid Graves' disease during and after methimazole treatment when assessed by IgE and interleukin-13. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3540-3544.

207. Nakanishi K, Taniguchi Y, Ohta Y. Increased soluble interleukin-2 receptor levels in autoimmune thyroid diseases. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991;125:253-258.
208. Tamaru M, Matsuura B, Onji M. Increased levels of serum interleukin-12 in Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 1999;141:111-116.
209. Miyauchi S, Matsuura B, Onji M. Increased levels of serum interleukin-18 in Graves' disease. *Thyroid*. 2000;10:815-819.
210. Wahrenberg H, Wennlund A, Hoffstedt J. Increased adipose tissue secretion of interleukin-6, but no of leptin, plasminogen activator inhibitor-1 or tumour necrosis factor alpha, in Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:607-611.
211. Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Fassbinder J, et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. Results from a long-term prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:451-457.
212. Werga-Kjellman P, Zedenius J, Tallstedt L, Traisk F, Lundell G, Tallin G. Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten-year experience. *Thyroid*. 2001;11:187-192.
213. Hermann M, Roka R, Richter B, Koriska K, Gobl S, Freissmuth M. Reoperation as treatment of relapse after subtotal thyroidectomy in Graves' disease. *Surgery*. 1999;125:522-528.
214. De Roy van Zuidewijn DB, Songun I, Kievit J, van de Velde CJ. Complications of thyroid surgery. *Ann Surg Oncol*. 1995;2:56-60.
215. Hermann M, Roka R, Richter B, Freissmuth M. Early relapse after operation for Graves' disease: postoperative hormone kinetics and outcome after subtotal, near-total and total thyroidectomy. *Surgery*. 1998;124:894-900.
216. Kasuga Y, Sugeno A, Kobayashi S, Kaneko G, Masuda H, Fujimori M, et al. Clinical evaluation of the response to surgical treatment of Graves' disease. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170:327-330.
217. Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy?. *Surgery*. 1996;120:1020-1025.
218. Winsa B, Rastad J, Akerström G, Johansson H, Westermark K, Karlsson A. Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with or without endocrine ophthalmopathy. *Eur J Endocrinol*. 1995;132:406-412.
219. Eriksson MA, Rubenfield S, Garben AJ. Propranolol does not prevent thyroid storm. *N Engl J Med*. 1977;296:263-265.
220. Hellman R, Kelly KL, Mason WD. Propranolol for thyroid storm. *N Engl J Med*. 1977;297:671-672.
221. Bewsher PD, Pegg CA, Stewart DJ, Lister DA, Michie W. Propranolol in the surgical management of thyrotoxicosis. *Ann Surg*. 1974;180:787-790.
222. Feek CM, Sawers JS, Irvine WJ, Beckett GJ, Ratcliffe WA, Toft AD. Combination of potassium iodide and propranolol in preparation of patients with Graves' disease for thyroid surgery. *N Engl J Med*. 1980;302:883-885.
223. Whitesell FB Jr, Balck BM. A statistical study of the clinical significance of lymphocytic and fibrocytic replacements in the hyperplastic thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;9:1202-1215.
224. Farnell MB, Van Heerden JA, McConahey WM. Hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Am J Surg*. 1981;142:535-538.
225. Michie W, Pegg CAS, Bewsher PD. Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br Med J*. 1972;1:13-17.
226. Beahrs OH, Sakulsky SB. Surgical thyroidectomy in the management of exophthalmic goiter. *Arch Surg*. 1968;96:512.
227. Mellièrè D, Saliou C, Etienne G, Becquemin JP. Place de la chirurgie dans le traitement des hyperthyroïdies diffuses. *Nouv Press Méd*. 1990 ;19 :1887-1891.
228. Olsen WR, Nishiyama RH, Graber LH, Arbor A. Thyroidectomy for hyperthyroidism. *Arch Surg*. 1970;101:175-180.
229. Perzik SL. Total thyroidectomy in the management of Graves' disease. *Am J Surg*. 1976;131:284-287.
230. Harada T, Shimaoka K, Arita S, Nakanishi Y. Follow-up evaluation of thyroid function after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *World J Surg*. 1984;8:436-444.

231. Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A. Natural course of Graves' disease after subtotal thyroidectomy and management of patients with postoperative thyroid dysfunction. *Am J Med Sci.* 1991;302:8-12.
232. Mori Y, Matoba N, Miura S, Sakai S, Taira Y. Clinical course of thyroid stimulating hormone (TSH) receptor antibodies during surgical treatment of Graves' disease. *World J Surg.* 1992;16:690-696.
233. Bradley III EL, Lietchty RD. Modified subtotal thyroidectomy for Graves' disease: a two-institution study. *Surgery.* 1983;94:955-958.
234. Lietchty RD, Silverberg SG, Hernandez J. Limited subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *Arch Surg.* 1981;116:561.
235. Makiuchi M, Miyakava M, Sufenoya A. An evaluation of several prognostic factors in the surgical treatment for thyrotoxicosis. *Surg Gynecol Obst.* 1981;152:639-641.
236. Jörtsö E, Lennquist S, Lundström B, Norrby K, Smeds S. The influence of remnant size, antithyroid antibodies, thyroid morphology, and lymphocytic infiltration on thyroid function after subtotal resection for hyperthyroidism. *World J Surg.* 1987;11:365-376.
237. Palit TK, Miller CC, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease : a meta-analysis. *J Surg Res.* 2000;90:161-165.
238. Thjodleifsson B, Hedley AJ, Donald D. Outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis in Iceland and Northeast Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;367.
239. Toft AD, Irvine WJ, McIntosh D, Seth J, Cameron EHD, Lidgard GP. Temporary hypothyroidism after treatment of thyrotoxicosis. *Lancet.* 1976;2:817-818.
240. Davis RH, Fourman P, Smith JWG. Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Lancet.* 1961;2:1432.
241. Chou FF, Wang PW, Huang SC. Results of subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid.* 1999;9:253-257.
242. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, et al. The course of opthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a cas control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:503-508.
243. Tallstedt L, Lundell G, Törning O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of opthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1992;326:1733-1738.
244. Bech K, Feldt-Rasmussen U, Bliddal H, Data J, Blichert-Toft M. The acute changes of thyroid stimulating immunoglobulins, thyroglobulin and thyroglobulin antibodies following subtotal thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982;16:235.
245. Hardisty CA, Talbot CH, Munro DS. The effect of partial thyroidectomy for Graves' disease on serum long-acting thyroid stimulator protector (LATS-P). *Clin Endocrinol (Oxf).* 1981;14:181.
246. Galkin EV, Grakv BS, Prtopopov AV. First clinical experience of radioendo-vascular functional thyroidectomy in the treatment of diffuse toxic goiter. *Vestn Rentgenol Radiol.* 1994;3:29-35.
247. Perona F, Barile A, Oliveri M, Quadri P, Ferro C. Superior thyroid artery lesion after US-guided chemical parathyroidectomy: angiographic diagnosis and treatment by embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1999;22:249-250.
248. White Jr. RI. Interventional radiology: reflections and expectations. *Radiology.* 1987;162:593-600.
249. Xiao H, Zhuang W, Wang S, Yu B, Chen G, Zhou M, et al. Arterial embolization: a novel approach to thyroid ablative therapy for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3583-3589.
250. Larsen PR, Davies TF, Hay LD. The thyroid gland: anatomy and histology. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *William's textbook of endocrinology*, ed 9. Harcourt, Asia: Science Press and W. B. Saunders;391.
251. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *J Am Med Assoc.* 1946;131:81.
252. Porath BM, Hockman A, Gross L. A comparison of iodine-125 and iodine-131 as tracers in the diagnosis of thyroid disorders. Physical aspects. *J Nucl Med.* 1966;7:88-99.

253. Gillespie FC, Orr JS, Greig WR. Microscopic dose distribution from ¹²⁵I in the toxic thyroid gland and its relation to therapy. *Br J Radiol.* 1970;43:40-47.
254. Greig WR, Smith JFB, Orr JS. Comparative survivals of rat thyroid cells in vivo after ¹³¹I, ¹²⁵I and X irradiations. *Br J Radiol.* 1970;43:542-548.
255. Lewitus Z, Lubin E, Rechnic J. Treatment of thyrotoxicosis with ¹²⁵I and ¹³¹I. *Semin Nucl Med.* 1971;1:411-421.
256. McDougall IR, Greig WR. ¹²⁵I therapy in Graves' disease. Long-term results in 355 patients. *Ann Intern Med.* 1976;85:720-723.
257. Siemsen JK, Wallak MS, Martin RB. Early results of ¹²⁵I therapy of thyrotoxic Graves' disease. *J Nucl Med.* 1974;15:257-260.
258. Weidinger P, Jhonson PM, Werner SC. Five years' experience with iodine-125 therapy of Graves' disease. *Lancet.* 1974;2:74-77.
259. Alexander EK, Larsen PR. High dose ¹³¹I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1073-1077.
260. Kendall-Taylor P, Keir MJ, Ross WM. Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism. *Br Med J.* 1984;289:361-363.
261. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves's hyperthyroidism: Results of a prospective, randomized, multicenter study. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:59-63.
262. Scott GR, Forfar JC, Toft AD. Graves' disease and atrial fibrillation: the case for even higher doses of therapeutic iodine-131. *Br Med J.* 1984;289:399-370.
263. Braga M, Walpert N, Burch H, Solomon B, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid.* 2002;12:135:139.
264. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after ¹³¹I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3016-3021.
265. Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahqvist I. Incidence of hypothyroidism occurring after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 1982;23:103-107.
266. Watson AB, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG, Rogers TGH. Outcome following standardized 185 MBq dose of ¹³¹I therapy for Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28:487-496.
267. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34:71-76.
268. Jarlov AE, Hegedüs L, Gjorup T, Hansen JM. Accuracy of the clinical assessment of thyroid size. *Dan Med Bull.* 1991;38:87-89.
269. Metso S, Jatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:641-648.
270. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:1-5.
271. Chiovato L, Fiore E, Vitti P. Outcome of thyroid function in Graves' patients with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:40-46.
272. Goolden AWG, Stewart JSW. Long-term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1986;24:217-222.
273. Lucas KJ. Use of thyroid ultrasound volume in calculating radioactive iodine dose in hyperthyroidism. *Thyroid.* 2000;10:151-155.
274. Murakami Y, Takamatsu J, Sakane S, Kurna K, Ohsawa N. Changes in thyroid volume in response to radioactive iodine for Graves' hyperthyroidism correlated with activity of thyroid-stimulating antibody and treatment outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3257-3260.

275. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen M, Soe-Jensen P. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Int Med.* 1995;238:491-497.
276. Sridama V, McCornick 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;16:426-432.
277. Connell JM, Hilditch TE, Robertson J, Coghill G, Alexander WD. Radioprotective action of carbimazole in radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Eur J Nucl Med.* 1987;13:358-361.
278. Marcocci C, Giancchetti D, Masini I. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Investig.* 1990;13:513-520.
279. Sabri O, Zimny M, Schults G, Schrenberger M, Reinartz P, Willmes K. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1229-1233.
280. Velkeniers B, Vanhaelst L, Cytryn R, Jonckheer MH. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. *Lancet.* 1988;21:1127-1129.
281. Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren G, Cederquist ES. Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:1132-1138.
282. Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 2000;41:1006-1009.
283. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey W, Becker DV. Malignant and benign neoplasm of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the co-operative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:976-998.
284. Hoffman DA, McConahey WM, Diamond EL, Kurland LT. Mortality in women treated for hyperthyroidism. *Am J Epidemiol.* 1982;115:243-254.
285. Safa AN, Schumacher OP, Rodríguez-Antúnez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (¹³¹I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1975;292:167-171.
286. Pochin EE. Leukaemia following radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *Br Med J.* 1960;ii:1545-1550.
287. Saenger EL, Thoma GE, Tompkin EA. Incidence of leukaemia following treatment of hyperthyroidism. *JAMA.* 1968;205:856-862.
288. Hayek A, Chapman EM, Crawford JD. Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. *N Engl J Med.* 1970;283:949-953.
289. Sarkar SD, Bierwalters WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. *J Nucl Med.* 1976;17:460.
290. Edmons CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol.* 1986;59:45-51.
291. OzaKi O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwazaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg.* 1994;14:437-441.
292. Caillou B, Troalen F, Baudin E. Na⁺/I⁻ symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4102.
293. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med.* 1998;338:712-718.
294. Goldman MB, Maloof F, Monson RR. Radioactive iodine therapy and breast cancer: follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol.* 1988;127:969-980.
295. Hall P, Berg G, Bjelkengren G, Boice Jr JD, Ericsson UB, Hallquist A, et al. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer.* 1992;50:886-890.
296. Goldman MB, Monson RR, Maloof F. Cancer mortality in women with thyroid disease. *Cancer Res.* 1990;50:2283-2289.
297. Robertson JS, Gorman CA. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 1976;17:826-835.

298. Russell WL, Kelly EM. Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in man. *Proc Natl Acad Sci Usa*. 1982;79:542.
299. McDermott MT, Kidd GS, Dodson Jr LE, Hofeldt FD. Radioiodine induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med*. 1983;75:353-359.
300. Stensvold AD, Jorde R, Sundsfjord J. Late and transient increases in free T4 after radioiodine treatment for Graves' disease. *J Endocrinol Investig*. 1997;20:580-584.
301. Ljunggren JG, Topping O, Wallin G, Taube A, Tallstedt L, Hamberger B, et al. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid*. 1998;8:653-659.
302. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A, et al. Increased aggressiveness of thyroid carcinomas in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:830-835.
303. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2805-2809.
304. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules. Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992;93:363-369.
305. Huver GK, Safirstein R, Neufeld D, Davies TF. Thyrotropin receptor autoantibodies induce human thyroid cell growth and c-fos activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:1142-1147.
306. Kashima K, Yokoyama S, Daa T, Takahashi K, Nakayama I, Noguchi S. c-myc expression is associated with increased proliferation activity in thyroid follicular cells of Graves' disease as stimulated by autoantibodies. *Eur J Endocrinol*. 1996;135:69-79.
307. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A. Thyroid nodules in Graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med*. 1999;159:1705.
308. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery*. 1985;98:1148-1153.
309. Pacini F, Elisei R, Di Coscio GC, Anelli S, Macchia E, Concetti R, et al. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest*. 1988;11:107-112.
310. Wahl RA, Goretzi P, Meybier H, Nitschke J, Linder M, Roher HD. Coexistence of hyperthyroidism and thyroid cancer. *World J Surg*. 1982;6:385-390.
311. Wang C, Capro LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:189-218.
312. Cheetham TD, Wraight PW, Hughes IA, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people. *Horm Res*. 1998;42:258-262.
313. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: Implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:9-14.
314. Williams D. Thyroid cancer and the Chernobyl accident. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:6-8.
315. Perrild H, Grütters-Kieslich A, Feldt-Rasmussen U, Grant D, Martino E, Kayser L, Delange F. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood. A European questionnaire study. *Eur J Endocrinol*. 1994;131:467-473.
316. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27:127-149.
317. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JF Jr. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med*. 1981;304:525-528.
318. Lamberg BA, Ikonen E, Teramo K. Treatment of maternal hyperthyroidism with antithyroid agents and changes in thyrotropin and thyroxine in the newborn. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981;97:186-195.
319. Marchant B, Brownlie BEW, Hart DM, Horton PW, Alexander WD. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45:1187-1193.

320. Mestman JH, Manning PR, Hodgman J. Hyperthyroidism and pregnancy. *Arch Intern Med.* 1974;134:434-439.
321. Hashizume K, Ichikawa K, Nishii Y, Kobayashi M, Sakurai A, Miyamoto T, et al. Effect of administration of thyroxine on the risk of postpartum recurrence of hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:6-10.
322. McCarroll AM, Hutchinson M, McAuley R, Montgomery DAD. Long-term assessment of children exposed in utero to carbimazole. *Arch Dis Child.* 1976;51:532-536.
323. Shumutzler C, Kohrle J. Implications of the molecular characterization of the sodium-iodine symporter (NIS). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1998;106:S1.
324. Kung AWC, Jones BM. A change from stimulatory to blocking antibody activity in Graves' disease during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83: 514-518.
325. Lazarus JH. Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid.* 2002;12:861-865.
326. Gorman CA. Radioiodine and pregnancy. *Thyroid.* 1999;9:721-726.
327. Zanonico PB, Radiation dose to patients and relatives incidence to 131I therapy. *Thyroid.* 1997;7:199-204.
328. Bonnema SJ, Bartalena L, toft AD, Hegedüs L. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in larger goitres. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:1-11.
329. Bartalena L, Marcocci C, Bogáís F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998;338:73-78.
330. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Tallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1733-1738.
331. Topping, Tallstedt L, Tallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: a prospective randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2986-2993.
332. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Delluno E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med.* 1998;129:632-635.
333. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment?. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:494-497.
334. Karlsson AF, Dahlberg PA, Jansson R, Westermarck K, Enoksson P. Importance of TSH receptor activation in the development of severe endocrine ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121:132-141.
335. Bartalena L, Marcocci C, Bogáís F, Panicucci M, Lepira A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1989;321:1349-1352.
336. Glinoe D, Hesh D, Lagasse R, Lauberg P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;115:3-23.
337. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1518-1524.
338. Escobar F, Luna V, Fernández ML, Quesada M, Glinoe D. Evolución de los criterios diagnósticos y terapéuticos en la enfermedad de Graves en España. Comparación de dos encuestas realizadas en 1987 y 1995. *Med Clin (Barc).* 1998;111:205-210.
339. Perez C, Scrimshaw NS, Muñoz SA. Technique of endemic goitre surveys. In: *Endemic goitre.* World Health Organization. Series Ginebra 1960;44:369.
340. Hayes AA, Akre CM, Gorman CA. Iodine-131 treatment of Graves' disease using modified early iodine-131 uptake measurement in therapy dose calculations. *J Nucl Med.* 1990;31:519-522
341. Leslie WD, Peterdy AE, Dupont JO. Radioiodine treatment outcomes in thyroid glands previously irradiated for Graves' hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 1988; 39:712-716.
342. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos L, Kunze W, Scriba PC. Volumetrie der schilddrüsenlappen mittels realtime sonographie. *Dtsch Med Wochenschr.*

- 1981;106:1338-1340.
343. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Gumà A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:629-634.
 344. Irvine WJ, Toft AD, Lidgard GP, Gray RS, Seth J, Cameron EHD. Spectrum of thyroid function in patients remaining in remission after antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. *Lancet*. 1977;ii:179-181.
 345. Kaplan EL, Meier P. Non-Parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
 346. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:163-170.
 347. Codaccioni JL, Orgiazzi J, Blanc P, Pugeat M, Roulier R, Carayon P. Lasting remissions in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone: a pattern of spontaneous evolution of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67:656-662.
 348. McLarty DG, Brownlie BEW, Alexander WD, Papapetrou PD, Horton P. Remission of thyrotoxicosis during treatment with propranolol. *Br Med J*. 1973;2:332-334.
 349. Weetman AP, McGregor AM, Hall R. Evidence for the effect of antithyroid drugs on the natural history of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;21:163.
 350. Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, Takamatsu J, Komaki G, Matsubayashi S, et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69:49-53.
 351. Virgili N, Gómez JM, Montaña E, Soler J, Castell M, Roca M. Evolución a corto plazo de la enfermedad de Graves Basedow tratada con I131. Prevalencia del hipotiroidismo transitorio. *Rev Clin Esp*. 1988;183:300-303.
 352. Leblond CP, Walker BE. Renewal of cell population. *Physiol Rev*. 1956;36:255-277.
 353. Kaise K, Kaise N, Yoshida K. Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (¹³¹I) therapy for hyperthyroid Graves' disease. *Endocrinol Jpn*. 1991;38:429-433.
 354. Bearcroft CP, Toms GC, Williams SJ, Noonan K, Monson JP. Thyroxine replacement in post-radioiodine hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34:115-118.
 355. Ludgate ME, Vassart G. The thyrotropin receptor. *Ball Clin Endocrinol Metab*. 1995;9:95-113.
 356. Morris L, Waxman A, Braunstein GD. Accuracy considerations when using early (four or six hour) radioactive iodine uptake to predict twenty-four-hour values for radioactive iodine dosage in the treatment of Graves' disease. *Thyroid*. 2000;10:779-787.
 357. Jonkheer MH, Flamen P, Velkeniers B, Vanhaelst L, Kaufman L. Radioiodine turnover studies as a means to predict stable intrathyroidal iodine stores and comments upon its use in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism. *Thyroid*. 1993;3:11-16.
 358. Catargi B, Lepart F, Guyot M, Valli N, Ducassou D, Tabarin A. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and other possible factor affecting outcome. *Eur J Endocrinol*. 1999;141:117-121.
 359. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklin JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3611-3617.
 360. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. *Dan Med Bull*. 1990;37:249-263.
 361. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. The value of thyroid volume measured by ultrasonography in the diagnosis of goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;28:409-414.
 362. Leisner, B. Ultrasound evaluation of thyroid diseases. *Horm Res*. 1987;26:33-41.
 363. Tannahill AJ, Hooper MJ, England M, Ferriss JB, Wilson GM. Measurement of thyroid size by ultrasound, palpation and scintiscan. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1978;8:483-486.
 364. Chen JJS, LaFrance MD, Allo MS, Cooper DS, Landerson PW. Single photon emission computer tomography of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:1240-1246.

365. Crawford DC, Flower MA, Pratt BE, Hill C, Zweit J, McCready VR, et al. Thyroid volume measurement in thyrotoxic patients: comparison between ultrasonography and iodine-124 positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1997;24:1470-1478.
366. Nygaard B, Nygaard T, Court-Payen M, Jensen LI, Soe-Jensen P, Gerhard Nielsen K, et al. Thyroid volume measured by ultrasonography and CT. *Acta Radiol*. 2002;43:269-274.
367. Huysmans DA, de Haas MM, van den Broek WJ, Hermus AR, Baretz JO, Cortens FH, et al. Magnetic resonance imaging for volume estimations of large multinodular goiters: a comparison with scintigraphy. *Br J Radiol*. 1994;67:519-523.
368. Lazarus JH, Holl R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, McCulloch B, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *J Med*. 1996;89:429-435.
369. How J, Khir ASM, Beesher PD. Spontaneous remission of hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis. *Lancet*. 1980;ii:427.
370. Yoshinari M, Okamura K, Tokuyama T, Shiroozu A, Nakashima T, Inoue T, et al. Clinical importance of reversibility in primary goitrous hypothyroidism. *Br Med J*. 1983;287:720-722.
371. Toft AD, Irvine WJ, Sinclair I, McIntosh D, Seth J, Cameron EHD. Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis: a report of 100 cases treated with propranolol before operation. *N Engl J Med*. 1978;50:52-56.
372. Iseki M, Shimizu M, Oikawa T, Hojo H, Arikawa K, Ichikawa Y, et al. Sequential serum measurements of thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin G in transient familial neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:384-389.
373. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawz T, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Eng J Med*. 1992;326:513-518.
374. l'Allemand D, Grutters A, Heidemann P, Schurnbrand P. Iodine-induced alterations of thyroid function in newborn infants after prenatal and perinatal exposure to povidone iodine. *J Pediatr*. 1983;102:935-938.
375. Jackson HJ, Sutherland RM. Effect of povidone-iodine on neonatal thyroid function. *Lancet*. 1981;ii:992.
376. Spencer C, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S, et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem*. 1987;33:1391-1396.
377. Connell JMC, Hiblitch TE, Mc Cruden DC, Alexander WD. Transient hypothyroidism following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Br J Radiol*. 1983;56:309-313.
378. Dorfman SG, Young RL, Carretta RF. Transient hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 1977;137:256-257.
379. Fraser R, Abatt JD, Stewart FS. Radioiodine treatment of thyrotoxicosis. A single dose method following a drug preparation. *Br J Radiol*. 1954;27:23-26.
380. Gómez JM, Virgili N, Soler J, Fernández M, Montaña E. Transient hypothyroidism after iodine-131 treatment of Graves's disease. *Thyroidol Clin Exp*. 1989;3:149-152.
381. MacFarlane IA, Shalet SM, Beardwell CG, Khara JS. Transient hypothyroidism after 131I treatment of thyrotoxicosis. *Br Med J*. 1979;2:421-422.
382. Peden NR, Hart IR. The early development of transient and permanent hypothyroidism following radioiodine therapy for hyperthyroid Graves's disease. *Can Med Ass J*. 1984;130:1141-1144.
383. Sawers JSA, Toft AD, Irvine WJ, Brown NS, Seth J. Transient hypothyroidism after 131I therapy for thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50:226-229.
384. Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM, Ratcliffe JG, Seth J. Anomalous plasma TSH levels in patients developing hypothyroidism in the early months after 131I therapy for thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39:607-609.
385. Bellabarba D, Benard B, Langlois M. Pattern of serum thyroxine, triiodothyronine and thyrotropin after treatment of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1972;345-349.
386. Gordon A, Wagar G, Hernberg CA. Serum thyrotropin and response to TRH in patients who are euthyroid after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Acta Med Scan*. 1973;194:335-340.

387. Lucas T, Martin Zurro A, Roca M. Tratamiento de la enfermedad de Basedow con ¹³¹I. Incidencia de hipotiroidismo transitorio. *Endocrinología*. 1982;29:11-15.
388. Vageankis AG, Bravermann LE, Azizi F, Portmay GI, Ingbar SH. Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal for prolonged thyroid suppression therapy. *N Engl J Med*. 1978;293:681-684.
389. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez A, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:771-776.
390. Ericksson E, Ericksson K, Wahlberg P. Treatment of hyperthyroidism with standard doses of radioiodine aiming at ablation. *Acta Med Scand*. 1985;217:55-60.
391. Ratcliffe GE, Fogelman I, Maisey MN. The evaluation of radioiodine therapy for thyroid patients using fixed dose regime. *Br J Radiol*. 1986;59:1105-1107.
392. Sánchez-Franco F, García MD, Martín Zurro A. Transient lack of thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in treated hyperthyroid patients with normal or low serum thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38:1098-1102.
393. Chazenbalk GD, Wang Y, Guo J, Hutchison JS, Segal D, Jaume JC, et al. A mouse monoclonal antibody to a thyrotropin receptor ectodomain variant provides insight into the exquisite antigenic conformational requirement, epitopes and in vivo concentrations of human antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:702-710.
394. Chung HK, Kim WB, Park DJ, Kohn LD, Tahara K, Cho BY. Two Graves' disease patients who spontaneously developed hypothyroidism after antithyroid drug treatment: characteristics of epitopes for thyrotropin receptor antibodies. *Thyroid*. 1999;9:393-399.
395. Kim WB, Chung HK, Lee HK, Kohn LD, Tahara K, Cho BY. Changes in epitopes for thyroid-stimulating antibodies in Graves' disease sera during treatment of hyperthyroidism: Therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1953-1959.
396. Wortsman J, McConnachie P, Tahara K, Kohn LD. Thyrotropin receptor epitopes recognized by Graves' autoantibodies developing under immunosuppressive therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2302-2308.
397. Atkinson S, McGregor AM, Kendall-Taylor P, Peterson MM, Smith BR. Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' s immunoglobulins. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982;6:537-541.
398. Cho BY, YK, Chung JK. Changes in the properties of the thyrotropin receptor antibody in patients with Graves's disease after radioiodine treatment. *Kor J Intern Med*. 1990;5:51-57.
399. Khon LD, Valente WA, Laccetti P, Cohen JL, Aloj SM, Grollman EF. Multicomponent structure of the thyrotrophin receptor: relationship to Graves' disease. *Life Sci*. 1983;32:15.
400. Parmentier M, Libert F, Maenhaut C, Lefort A, Gerard C, Perret J, et al. Molecular cloning of the thyrotropin receptor. *Science*. 1989;246:1620-1622.
401. Tahara K, Ban T, Minegishi T, Kohn LD. Immunoglobulins from Graves' disease patient interact with different sites on TSH receptor/LH.CG receptor chimeras than either TSH or immunoglobulins from idiopathic myxedema patients. *Bioche Blophys Res Commun*. 1991;179:70-77
402. Wadsworth HL, Chazenbalk GD, Nagayama Y, Russo D, Rappaport B. An insertion in the human thyrotropin receptor critical for high affinity hormone binding. *Science*. 1990;249:1423-1425.
403. Murakami M, Miyashita K, Mizuma H, Yamada M, Iruichijima T, Takeuchi T, et al. Discrete characteristics of antibodies raised against thyrotropin related peptides whose sequences are not conserved in the luteinizing hormone / chorionic gonadotropin receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1747-1752.
404. Michelangeli VP, Poon C, Topliss DJ, Colman PG. Specific effects of radioiodine treatment on TSAb and TBAb levels in patients with Graves' disease. *Thyroid*. 1995;5:171-176.

405. Kung AWC, Lau KS, Kohn LD. Characterization of thyroid-stimulating blocking antibodies that appeared during transient hypothyroidism after radioactive iodine therapy. *Thyroid*. 2000;10:909-917.
406. Yoshida K, Aizawa Y, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, et al. Role of thyroid stimulating antibody in patients who developed hypothyroidism within one year after ¹³¹I treatment for Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:17-22.
407. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3488-3493.
408. Vestergaard H, Laurberg P. Radioiodine treatment of recurrent hyperthyroidism in patients previously treated for Graves' disease by subtotal thyroidectomy. *J Intern Med*. 1992;231:13-17.
409. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Propylthiouracil before ¹³¹I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluation by randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1256-1266.
410. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Kaise K, Fukazawa H, Kiso Y. Long-term effects of radioiodine on thyrotropin receptor antibodies in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:517-522.
411. Macchia E, Concetti R, Borgoni F, Cetani F, Fenzi CF, Pinchera A. Assays of TSH-receptor antibodies in 576 patients with various thyroid disorders: their influence, significance and clinical usefulness. *Autoimmunity*. 1989;3:103-112.
412. Althaus B, Staub JJ, Neri TM. HLA DR3 and DRw6 prognostic factors for the incidence of hypothyroidism in Graves' disease after radioiodine treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;113:323-328.
413. Imseis RE, Vandimddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:685-687.
414. Imamura M, Aoki N, Saito T, Ohno Y, Maruyama Y, Yamaguchi, et al. Inhibitory effects of antithyroid drugs on oxygen radical formation in human neutrophils. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;112:210-216.
415. Isman CA, Yegen BC, Alican I. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis. *J Endocrinol*. 2003;177:471-476.
416. Lodwell CP, Dobbs HJ, Spathis GS, McCready VR, Cosgrove DO, Harmer CL. Low-dose ¹³¹I in treatment of Graves's disease. *J R Soc Med* 1985;78:197-202.
417. Tsuruta M, Nagayama Y, Yokoyama N, Izumi M, Nagataki S. Long-term follow-up study on iodine-131 treatment of hyperthyroid Graves' disease based on the measurement of thyroid volume by ultrasonography. *Ann Nucl Med*. 1993;7:193-197.
418. Wasson JH, Sox HC Jr, Neff RK, Goldman R. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med*. 1985;313:793-799.
419. Wallaschofski H, Kaczmarek M, Miehle K, Hentschel B, Paschke R. Differences between thyrotropin receptor antibody bioactivity and inhibition of ¹²⁵I-bovine thyrotropin binding. *Thyroid*. 2000;10:897-907.
420. Kakinuma A, Chazenbalk GD, Jaume JC, Rapaport B, McLachlan SM. The human thyrotropin (TSH) receptor in a TSH binding inhibition assay for TSH receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2129-2134.
421. Kakinuma A, Morimoto I, Kuroda T, Fujihira T, Eto S, McLachlan SM, et al. Comparison of recombinant human thyrotropin receptors versus porcine thyrotropin receptors in the thyrotropin binding inhibition assay for thyrotropin receptor autoantibodies. *Thyroid*. 1999;9:849-855.
422. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoerman R, Badenhoop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:90-97.
423. Anderson JW, McConahey WM, Alcarón-Segovia D. Diagnostic value of thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1967;27:937.
424. Okamoto Y, Hamada N, Fujisawa T, Yamakawa J, Ohno M. Why no simple relationship between thyroid peroxidase activity-inhibiting immunoglobulins and thyroid function in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol (Oxf)*. 1991;124:442-448.

425. Martin A, Nakashima M, Zhou A, Aronson D, Werner AJ, Davies TF. Detection of major T cell epitopes on human thyroid stimulating hormone receptor by overriding immune heterogeneity in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3361-3366.
426. Worthington J, Byefield PG, Himsworth RL. Heterogeneity of circulating TSH-receptor antibodies in thyroid disease demonstrated directly by chromatography. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34:147-154.
427. Baldet L, Madec AM, Papachristou C, Stefanutti A, Origazzi J, Jaffil C. Thyroid stimulating antibody: an index of thyroid stimulation in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;116:7.
428. McLachlan S, Pegg CAS, Atherton MC, Middleton SL, Dickinson A, Clark F, et al. Subpopulation of thyroid autoantibody secreting lymphocytes in Graves' and Hashimoto thyroid glands. *Clin Exp Immunol.* 1986;65:319.
429. Rapapoort B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyropropin (TSH) receptor: Interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev.* 1998;19:673-716.
430. Takata I, Suzuki Y, Sato T. Human thyroid stimulating activity and clinical state in antithyroid treatment of juvenile Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1980;94:46-52.
431. Kim WB, Chung HK, Park YJ, Park DJ, Tahara K, Kohn LD, et al. The prevalence and clinical significance of blocking thyrotropin receptor antibodies in untreated hyperthyroid Graves' disease. *Thyroid.* 2000;10:579-586.
432. Valente WA, Vitti P, Rotella CM, Vaughan MM, Aloj SM, Grollman EF, et al. Antibodies that promote thyroid growth: a distinct population of thyroid-stimulating autoantibodies. *N Engl J Med.* 1983;309:1028-1033.
433. Burch HB, Sellitti D, Barnes SG, Nagy EV, Bahn RS, Burman KD. Thyrotropin receptor antisera for the detection of immunoreactive protein species in retroocular fibroblasts obtained from patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1384-1391.
434. Rieu M, Raynaud A, Richard A, Laplanche S, Sambor B, Berrod J.L. Evidence for the effect of antibodies to TSH receptors on the thyroid ultrasonographic volume in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:667-671.
435. Okamoto Y, Hamada N, Fujisawa T. Why no simple relationship between thyroid peroxidase activity-inhibiting immunoglobulins and the thyroid function in autoimmune thyroid disease?. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991;124:442-448.
436. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocrin Rev.* 1992;13:569-611.
437. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest.* 2001;24:763-769.
438. Vulpoi C, Zbranca E, Mogos V, Preda C, Galesanu C, Toma C, et al. The use of echography in the diagnosis of autoimmune thyropathies. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 1997;101:113-119.
439. Ralls PW, Mayekawa OS, Lee KP. Color-flow doppler sonography in Graves' disease: "Thyroid inferno". *Am J Roentg.* 1988;150:781-784.
440. Vitti P, Raga T, Mancusi F. Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1992;126:128-131.
441. Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR. Thyroid hypoechogenicity after methimazole withdrawal in Graves' disease: a useful index for predicting recurrence?. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:201-06.
442. Sostre S, Reyes MM. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 1991;14:115-121.
443. Brander A. Ultrasound appearances in the Quervain's subacute thyroiditis with long-term follow-up. *J Inter Med.* 1992;232:321-325.
444. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A, et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 1995;18:857-861.

445. Morosini PP, Simonella G, Mancini V, Argalia G, Lucarelli F, Montironi R, et al. Color doppler sonography patterns related to histological findings in Graves' disease. *Thyroid*. 1998;8:577-582.
446. Tokuda Y, Kasagi K, Iida Y. Sonography of subacute thyroiditis: changes in the findings during the course of the disease. *J Clin Radiol*. 1990;18:21-26.
447. Irving WJ, Gray RS, Toft AD, Seth J, Lidgard GP, Cameron EHD. Spectrum of thyroid function in patients remaining in remission after antithyroid drugs therapy for thyrotoxicosis. *Lancet*. 1979;ii:179-181.
448. Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents. *J Clin Invest*. 1979;64:1429-1436.
449. Boi F, Loy M, Piga M, Serra A, Atzeni F, Mariotti S. The usefulness of conventional and echo colour doppler sonography in the differential diagnosis of toxic multinodular goitres. *Eur J Endocrinol*. 2000;143:339-346.
450. Becker D, Bair HJ, Becker W, Gunter E, Lohner W, Lerch S, et al. Thyroid autonomy with color-coded image-directed Doppler sonography: internal hypervascularization for the recognition of autonomous adenomas. *J Clin Ultrasound*. 1997;25:63-69.
451. Kraiem Z, Glaser B, Yigla M, Pauker J, Sadeh O, Sheinfeld M. Toxic multinodular goiter: a variant of autoimmune hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;60:150-155.

2. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN Y TAMAÑO TIROIDEOS DEL ADENOMA Y BOCIO MULTINODULAR TÓXICO TRAS TRATAMIENTO CON RADIOYODO

1. Orgazzi JJ, Mornex R: Hyperthyroidism. In Greer MA (ed): The thyroid gland. p.442. Raven Press, New York, 1990.
2. Parma J, Duprez L, van Sande J, Cochaux P, Gervy C, Mockel J, et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature*. 1993;365:649-651.
3. Führer D, Holzapfel HP, Wonerow P, Scherbaum WA, Paschke R. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3885-3891.
4. Paschke R, Tonacchera M, Van Sande J, Parma J, Vassart G. Identification and functional characterization of two new somatic mutations causing constitutive activation of the thyrotropin hyperfunctioning autonomous adenomas of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1785-1789.
5. Porcellini A, Ciullo I, Laviola L, Amabile G, Fenzi G, Avvedimento VE. Novel mutations of thyrotropin receptor gene in thyroid hyperfunctioning adenomas. Rapid identification by fine needle aspiration biopsy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:657-661.
6. Russo D, Arturi F, Wicker R, Chazenbalk GD, Schlumberger M, DuVillard JA, et al. Genetic alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1347-1351.
7. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Hermans J, Rocmans P, Van Vliet G, et al. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2695-2701.
8. Lyons J, Landis CA, Harsh G. Two G proteins oncogenes in human endocrine tumours. *Science*. 1990;249:655.
9. O'Sullivan C, Barton CM, Staddon SL. Activating point mutations of the GPS oncogene in human thyroid adenomas. *Molec Carcinogen*. 1992;4:345.
10. Georgopoulos NS, Sykiotis GP, Sgourou A, Papachatzopoulou A, Markou KB, Kyriazopoulou V, et al. Autonomously functioning thyroid nodules in a former iodine-deficient area commonly harbour gain-of-function mutations in the thyrotropin signalling pathway. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:287-292.
11. Russo D, Arturi F, Suarez HG, Schulmberger M, Du VJ, Crocetti U, et al. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1548-1551.
12. Führer D, Kubisch C, Scheibler U, Lamesch P, Krohn K, Paschke R. The extracellular thyrotropin receptor domain is not a major candidate for mutations in toxic thyroid nodules. *Thyroid*. 1998;8:997-1001.
13. Trülsch B, Krohn K, Wonerow P, Chey S, Holzapfel HP, Ackermann F, et al. Detection of thyroid-stimulating hormone receptor and GSalph mutations: in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis. *J Mol Med*. 2001;78:684-691.
14. Vanvooren V, Uchino S, Duprez L, Costa MJ, Vandekerkhove J, Parma J, et al. Oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in the Japanese population. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:287-291.
15. Arturi F, Scarpelli D, Coco A, Sacco R, Bruno R, Filetti S, et al. Thyrotropin receptor mutations and thyroid hyperfunctioning adenomas ten years their first discovery: unresolved questions. *Thyroid*. 2003;13:341-343.
16. Watson N, Linder ME, Druey KM, Kehrl JH, Blumer KJ. RGS family members: GTPase-activating proteins for heterotrimeric G-protein alpha-subunits. *Nature*. 1996;383:172-175.

17. Gärtner R, Schopohl D, Schaefer S, Dugrillon A, Erdmann A, Toda S, et al. Regulation of transforming growth factor beta 1 messenger ribonucleic acid expression in porcine thyroid follicles in vitro by growth factors, iodine, or delta iodolactone. *Thyroid*. 1997;7:633-640.
18. Eszlinger M, Krohn K, Frenzel R, Kropf S, Tonjes A, Paschke R. Gene expression analysis reveals evidence for inactivation of the TGF-beta signalling cascade in autonomously functioning thyroid nodules. *Oncogene*. 2004;23:795-804.
19. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;128:51-55.
20. Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50:1089-1093.
21. Emrich D, Erlenmaier U, Pohl M, Luig H. Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid. *Eur J Nucl Med*. 1993;20:410-414.
22. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med*. 1990;89:602-608.
23. Greig WR, Boyle JA, Duncan A, Nicol J, Gray MJ, Buchanan WW, et al. Genetic and non-genetic factors in simple goitre formation: evidence from a twin study. *Q J Med*. 1967;36:175-188.
24. Malamos B, Koutras DA, Kostamis P, Kraolios AC, Rigopoulos GA, Zerefos NS, et al. Endemic goitre in Greece: a study of 379 twins pairs. *J Med Genet*. 1967;4:16-18.
25. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3071-3075.
26. Corral J, Martin C, Perez R, Sanchez I, Mories MT, San Millan JL, et al. Thyroglobulin gene point mutation associated with non-endemic simple goitre. *Lancet*. 1993;341:462-464.
27. Neumann S, Willgerodt H, Ackermann F, Reske A, Jung M, Reis A, et al. Linkage of familial euthyroid goiter to the multinodular goiter-1 locus and exclusion of the candidate genes thyroglobulin, thyroperoxidase, and Na⁺/I⁻ symporter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3750-3756.
28. Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, et al. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet*. 1997;61:1123-1130.
29. McKay JD, Williamson J, Lesueur F, Stark M, Duffield A, Canzian F, et al. At least three genes account for familial papillary thyroid carcinoma: TCO and MNG1 excluded as susceptibility loci from a large Tasmanian family. *Eur J Endocrinol*. 1999;141:122-125.
30. Capon F, Tacconelli A, Giardina E, Sciacchiato S, Bruno R, Tassi V, et al. Mapping a dominant form of multinodular goiter to chromosome Xp22. *Am J Hum Genet*. 2000;67:1004-1007.
31. Perez-Centeno C, Gonzalez-Sarmiento R, Mories MT, Corrales JJ, Miralles-García JM. Thyroglobulin exon 10 point mutation in a patient with endemic goiter. *Thyroid*. 1996;6:423-427.
32. Gonzalez-Sarmiento R, Corral J, Mories MT, Corrales JJ, Miguel-Velado E, Miralles-García JM. Monoallelic deletion in the 5' region of the thyroglobulin gene as a cause of sporadic nonendemic simple goiter. *Thyroid*. 2001;11:789-793.
33. Pannain S, Weiss RE, Jackson CE, Dian D, Beck JC, Sheffield VC, et al. Two different mutations in the thyroid peroxidase gene of a large inbred Amish kindred: power and limits of homozygosity mapping. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1061-1071.
34. Bakker, Bikker H, Vulmsa T, de Randamie JS, Wiedijk BM, De Vijlder JJ, et al. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodine organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3708-3712.
35. Niu DM, Hwang B, Chu YK, Liao CJ, Wang PL, Lin CY. High prevalence of a novel mutations (2268 insT) of the thyroid peroxidase gene in Taiwanese patients with total iodine organification defect, and evidence for a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab*.

- 2002;87:4208-4212.
36. Corral J, Martin C, Perez R, Sanchez I, Mories MT, San Millan JL, et al. Thyroglobulin gene point mutation associated with non-endemic simple goitre. *Lancet*. 1993;341:462-464.
 37. Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai SI, et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺/I⁻ symporter. *Nature Genetics*. 1997;16:124-125.
 38. Kosugi S, Inoue S, Matsuda A, Jhiang SM. Novel, missense and loss-of-function mutations in the sodium/iodide symporter gene causing iodide transport defect in three Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3373-3376.
 39. Kosugi S, Bahayana S, Dean HJ. A novel mutations in the sodium/iodide symporter gene in the largest family with iodide transport defect. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3248-3253.
 40. Matsuda A, Kosugi S. A homozygous missense mutation of the sodium/iodide symporter gene causing iodide transport defect. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3966-3971.
 41. Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Okada S, Nose O, et al. Recurrent T354P mutations of the Na⁺/I⁻ symporter in patients with iodide transport defect. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2940-2943.
 42. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994;4:107-128.
 43. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century?. *Thyroid*. 2001;11:437-447.
 44. Jarlov AE, Nygaard B, Hegedus L, Hartling SG, Hansen JM. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. *Thyroid*. 1998;8:393-398.
 45. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Lauberg P, Ovesen L, Perrild H. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:479-485.
 46. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med*. 1991;91:363-370.
 47. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, 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.
 48. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med*. 2003;138:315-318.
 49. Wesche MF, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:701-706.
 50. Andersen-Ranberg K, Jeune B, Hoier-Madsen M, Hegedüs L. Thyroid function, morphology and prevalence of thyroid disease in a population-based study of Danish centenarians. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:1238-1243.
 51. Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology*. 1999;140:5705-5711.
 52. Hampel R, Kulberg T, Kein K, Jerichow JU, Pichmann EG, Clausen V, et al. Goiter incidence in Germany is greater than previously suspected. *Med Klin*. 1995;90:324-329.
 53. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Macherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:561-566.
 54. Berghout MF, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med*. 1990;89:602-608.

55. Lauberg 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's 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;229:415-420.
56. Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A, et al. Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg.* 1992;16:583-587.
57. Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, Miyauchi A, Sugawara M. Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up. *World J Surg.* 1994;18:495-498.
58. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology.* 2000;215:801-806.
59. Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Mann K, et al. Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2002;110:348-354.
60. Wiener JD. Long-term follow-up in untreated Plummer's disease (autonomous goiter) *Clin Nucl Med.* 1987;12:198-203.
61. Elte JW, Bussemaker JK, Haak A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. *Postgrad Med J.* 1990;66:186-190.
62. Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A. Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58:615-618.
63. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med.* 2002;162:439-443.
64. Knudsen N, Lauberg P, Perrild H, Bulow I, Ovesen I, Jorgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid.* 2002;12:879-888.
65. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med.* 1995;333:1688-1694.
66. Orenstein H, Peskind A, Raskind MA. Thyroid disorders in females psychiatric patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry.* 1988. 145:1428-1430.
67. Elnagar B, Eltom A, Will L, Wide L, Gebre-Medhin M, Karlsson FA. Iodine status, thyroid function and pregnancy: Study of Swedish and Sudanese women. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:351-355.
68. Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology.* 1999;140:5705-5711.
69. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumour cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1072-1077.
70. Li M, Liu DR, Qu CY, Zhang PY, Qian QD, Zhang CD, et al. Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake. *Lancet.* 1987;2:257-259.
71. Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of non-malignant thyroid disease. *Thyroid.* 2001;11:457-469.
72. Kang AS, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): Surgery versus radioiodine. *Surgery.* 1998.132:916-923.
73. Beahrs OH, Vandertoll DJ. Complications of secondary thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;17:535-539.
74. Geerdgen JP, Frolund L. Recurrence of non-toxic goitre with and without postoperative thyroxine medication. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;21:529-533
75. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Van Trotsenburg P, Smits NJ, Van Der Gaag RD, et al. The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;31:193-199.
76. Reeve TS, Curtin A, Fingleton L, Kennedy P, Mackie V, Porter T. Can total thyroidectomy be performed as safely by general surgeons in provincial centres as by surgeons in specialized endocrine surgical units?. Making the case for surgical training. *Arch Surg.* 1994;129:834-836.

77. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998;228:320-330.
78. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg.* 1998;176:71-75.
79. Torre G, Borgonovo G, Amato A, Arezzo A, Ansaldo G, De Negri A, et al. Surgical management of substernal goiter: analysis of 237 patients. *Am Surg.* 1995;61:826-831.
80. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery; prospective multicenter study in Germany. *World J Surg.* 2000;24:1335-1341.
81. Ríos A, Rodríguez JM, Torregrosa N, Piñero A, Canteras M, Parrilla P. Hipoparatiroidismo e hipocalcemia en el postoperatorio de la cirugía del bocio multinodular. Estudio multivariante de los factores de riesgo: *Med Clin (Barc).* 2004;122:365-368.
82. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery.* 1998;123:2-7.
83. Deus J, Gil I, García C, Sancho MA, Alonso MA, Moreno MJ. Aspectos quirúrgicos de los bocios multinodulares. A propósito de una serie de 608 casos. *Cir Esp.* 2001;69:25-29.
84. Lo CY, Tam SC. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: documentation of graft function. *Arch Surg.* 2001;136:1381-1385.
85. Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg.* 1994;81:1555-1556.
86. Seiler CA, Glaser C, Wagner HE. Thyroid gland surgery in an endemic region. *World J Surg.* 1996;20:593-597.
87. Al Suliman NN, Rytov NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Graversen HP. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur J Surg.* 1997;163:13-20
88. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Takayama JI, Kurihara H. Are there significant benefits of minimally invasive endoscopic thyroidectomy? *World J Surg.* 2004;14:125-128.
89. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Rubino F, Boscherini M, Perillo W. Minimally invasive, totally gasless video-assisted thyroid lobectomy. *Am J Surg.* 1999;177:342-342.
90. Miccoli P, Bellantone R, Mourard M, Walz M, Reffaelli M, Berti P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multiinstitutional experience. *World J Surg.* 2002;26:972-975.
91. Yeung GH. Endoscopic thyroid surgery today: a diversity of surgical strategies. *Thyroid.* 2002;12:703-706.
92. Gagner M, Inabnet WB 3er d. Endoscopic thyroidectomy for solitary thyroid nodules. *Thyroid.* 2001;11;161-163
93. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg.* 2000;24:891-897.
94. Bean WJ. Renal cysts: treatment with alcohol. *Radiology* 1981;138:329-331.
95. Ryan WG, Schwartz TB, Harris J. Sclerosis of thyroid cyst with tetracycline. *N Eng J Med.* 1983;308:157
96. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Bergonzi M, Garavaglia G, Raineri P, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. *Radiology.* 1990;175:827-829.
97. Spiezia S, Cerbone G, Assanti AP, Colao A, Siciliani M, Lombardi G. Power Doppler ultrasonographic assistance in percutaneous ethanol injection of autonomously functioning thyroid nodules. *J Ultrasound Med.* 2000;19:39-46
98. Lippi F, Ferrari C, Manetti L, Rago T, Santini F, Monzani F, et al. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study. The Multicenter Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3261-3264.

99. Bennedback FN, Karstrup S, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 1997;136:240-250.
100. Mazzeo S, Toni MG, DeGaudi C, Caramella D, Pinto F, Lencioni R, et al. Percutaneous injection of ethanol to treat autonomous thyroid nodules. *AJR.* 1993;161:871-876.
101. Di Lelio A, Rivolta M, Casati M, Capra M. Treatment of autonomous thyroid nodules: value of percutaneous ethanol injection. *AJR.* 1995;164:207-213.
102. Martino E, Murtas ML, Loviselli A, Piga M, Petrini L, Miccoli P, et al. Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *Surgery.* 1992; 112:1161-1164.
103. Cerbone G, Spiezia S, Colao A, Marzullo P, Assanti AP, Lucci R, et al. Percutaneous ethanol injection under Power Doppler ultrasound assistance in the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:752-759.
104. Pappini E, Pacella CM, Verde G. Percutaneous ethanol injection (PEI): what is its role in the treatment of benign thyroid nodules?. *Thyroid.* 1995;5:147-150.
105. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, D'Aloiso L, Nirchio V, Bisceglia M, et al. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules. *Thyroid.* 1996;6:403-408.
106. Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R, Ghiggi MR, Nirchio V, Bisceglia M, Trischitta V. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five year follow-up study. *Thyroid.* 1999;9:763-767.
107. Bennedback FN, Nielsen LK, Hegedüs L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:830-835.
108. Zingrillo M, Collura D, Ghiggi MR, Nirchio V, Trischitta V. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3905-3907.
109. Bennedback FN, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid.* 1999;9:225-233.
110. Monzani F, Caraccio N, Goletti O, Casolaro A, Lippolis PV, Cavina E, et al. Treatment of hyperfunctioning thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: eight years' experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1998;106:S54-S58.
111. Zingrillo M, Modoni S, Conte M, Frusciante V, Trischitta V. Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. *J Nucl Med.* 2003;44:211-212.
112. Goletti O, Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Lippolis PV, Pucciarelli M, et al. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomously functioning single thyroid nodules: optimization of treatment and short term outcome. *World J Surg.* 1992;16:784-789.
113. Monzani F, Goletti O, Caraccio N, Del Guerra P, Ferdeghini M, Pucci E, et al. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomous thyroid adenoma: hormonal and clinical evaluation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36:491-497.
114. Pappini E, Panunzi C, Pacella CM, Bizzarri G, Fabbrini R, Petrucci L, et al. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:411-416.
115. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Reschini E, Marchi RM, Bonifacino A. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4 years experience. *Radiology.* 1994;190:529-533.
116. Özdemir H, Ilgit ET, Yucel C, Atila S, Isik S, Cakir N, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules: safety and efficacy of sonographically guided percutaneous injection of ethanol. *AJR.* 1994;163:929-932.
117. Nakada K, Katoh C, Kanegae K, Tsukamoto E, Itoh K Tamaki N. Percutaneous ethanol injection therapy for autonomously functioning thyroid nodule. *Ann Nucl Med.* 1996;10:171-176.

118. Monzani F, Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, Casolaro A, Del Guerra P, et al. Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:9-15.
119. Komorowski J, Kuzdak K, Pomorski L, Bartos M, Stepien H. Percutaneous ethanol injection in treatment of benign non-functional and hyperfunctional thyroid nodules. *Cytobios*. 1998;95:143-150.
120. Tarantino L, Giorgio A, Mariniello N, de Stefano G, Perrotta A, Aloisio V, et al. Percutaneous ethanol injection of large autonomous hyperfunctioning thyroid nodules. *Radiology*. 2000;214:143-148.
121. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Casolaro A, Lippolis PV, Goletti O. Appearance of Graves' disease after percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid adenoma. *J Endocrinol Invest*. 1997;20:294-298.
122. Miccoli P, Bendinelli C, Monzani F. Surgical aspects of thyroid nodules previously treated by ethanol injection. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106:S75-S77.
123. Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, et al. US-guided percutaneous interstitial laser ablation. a feasibility study. *Radiology*. 2000;217:673-677.
124. Spiezia S, Vitale G, Di Somma C, Pio Assanti A, Ciccarelli A, Lombardi G, et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid*. 2003;13:941-947.
125. Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, Bianchini A, Guglielmi R, Crescezi A, et al. Thyroid tissue: us-guided percutaneous laser thermal ablation *Thyroid*. 2004;232:272-280.
126. Fontana B, Curti G, Biggi A, Fresco G. The incidence of hypothyroidism after radioactive iodine (¹³¹I) therapy for autonomous hyperfunctioning thyroid nodule evaluated by means of life-table method. *J Nucl Med Allied Sci*. 1980;24:85-91.
127. Goldstein R, Hart IR. Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with ¹³¹I. *N Engl J Med*. 1983;309:1477-1480.
128. Ross DC, Ridgway EC, Daniels GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1984;101:488-490.
129. Hegedüs L, Veiergang D, Karstrup S, Molholm J. Compensated ¹³¹I-therapy of solitary autonomous thyroid nodules: effects on thyroid size and early hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;113:226-232.
130. Mariotti S, Martino E, Francesconi M. Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid hot nodule. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;113:500-507.
131. Ratcliffe G, Cooke S, Fogelman I, Maisey M. Radioiodine treatment of solitary functioning thyroid nodules. *Br J Radiol*. 1986;59:385-387.
132. Huysmans DA, Corstens FH, Kloppenborg PW. Long-term follow-up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine. *J Nucl Med*. 1991;32:27-30.
133. Hegedüs L, Molholm Hansen B, Knudsen N, Molholm Hansen J. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *Br Med J*. 1988;297:661-662.
134. Kay TWH, d'Emden MC, Andrews JT, Martin FIR. Treatment of non-toxic multinodular goiter with radioactive iodine. *Am J Med*. 1988;84:19-22.
135. Verelst J, Bonnyns M, Glinoeer D. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990;122:417-421.
136. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Molholm Hansen J. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *Br Med J*. 1993;307:828-832.
137. Huysmans D, Hermus A, Cortens F, Barenstsz J, Kloppenborg P. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Int Med*. 1994;121:757-762.
138. Wesche M, Tiel-v-Buul M, Smits N, Wiersinga W. Reduction in goiter size by ¹³¹I therapy in patients wit non-toxic multinodular goiter. *Eur J Endocrinol*. 1995;132:86-87

139. Bennedback FN, Perrild H, Hegedüs L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:357-363.
140. Bennedback FN, Hagedüs L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2493-2498.
141. Bonnema SJ, Bennedback FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the non-toxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:5-12.
142. Bonnema SJ, Bennedback FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the non-toxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:112-117.
143. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992;93:363-369.
144. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. *Am J Med*. 1995;99:642-650.
145. Pelizzo MR, Bernante P, Toniato A, Fassina A. Frequency of thyroid carcinoma in a recent series of 539 consecutive thyroidectomies for multinodular goiter. *Tumori*. 1997;83:653-655.
146. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*. 2000;133:696-700.
147. Hamburguer JI. The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsch's disease. *Endocr Rev*. 1987;8:439-447.
148. Wiener JD. Plummer's disease: localized thyroid autonomy. *J Endocrinol Invest*. 1987;10:207-224.
149. Michigishi T, Mizukami Y, Shuke N, Sarake R, Noguchi M, Aburano T, et al. An autonomously functioning thyroid carcinoma associated with euthyroid Graves's disease. *J Nucl Med*. 1992;33:2024-2026.
150. Ferrari C, Reschini F, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol*. 1996;135:383-390.
151. Liel Y. The yield of adequate and conclusive fine-needle aspiration results in thyroid nodules is uniform across functional and goiter types. *Thyroid*. 1999;9:25-28.
152. Gharib H, Goellner JR, Zinsmesiter AR, Grant CS, van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med*. 1984;101:25-28.
153. Perez C, Scrimshaw NS, Muñoz SA. Technique of endemic goitre surveys. In: *Endemic goitre*. World Health Organization, Series Ginebra 1960;44:369-383.
154. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze W, Scriba PC. Volumetrie der schilddrüsenlappen mittels real-time sonographie. *Dtsch Med Wochenschr*. 1981;106:1338-1340.
155. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:197-202.
156. Sawin CT, Séller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331:1249-1252.
157. 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;130:350-356.
158. 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; 358:861-865.
159. Toft AD. Clinical practice: Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345:512-516.
160. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MC. Morbidity in patients with L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:500-503.

161. Hamburgewr JI, Hamburger SW. Diagnosis and management of large toxic multinodular goiters. *J Nucl Med.* 1985;26:888-892.
162. Allahabadia A, Daykin J, Shepard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3611-3617.
163. 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;61:641-648.
164. Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Knudsen DU, Bastholt L, Hegedüs L. The feasibility of high dose iodine 131I treatment as an alternative to surgery in patients with very large goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3636-3641.
165. Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM. Determinants of long-term outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:783-789.
166. Huysmans AK, Hermus RM, Edelbroek MA, Tjabbes T, Oostdijk W, Ross HA, et al. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters. *Thyroid.* 1997;7:535-539.
167. Nygaard B, Knudsen JH, Hegedüs L, Veje A, Hansen JE. Thyrotropin receptor antibodies and Graves's disease, a side-effect of 131I treatment in patients with non-toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2926-2930.
168. Nygaard B, Metcalfe RA, Phipps J, Weetman AP, Hegedüs L. Graves' s disease and thyroid associated ophthalmopathy triggered by 131I treatment in non-toxic goiter. *J Clin Invest.* 1999;22:481-485.
169. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Propylthiouracil before 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4439-4444.
170. Rasmussen SN, Hjort L. Determination of thyroid volume by ultrasonic scanning. *J Clin Ultrasound.* 1974;2:143.
171. Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Hola B, Schnohr P, et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:260-263.
172. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinant of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26:273-280.
173. Gómez JM, Maravall J, Gómez-Arnaiz N, Gumà A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:629-634.
174. Hussy E, Voth E, Schicha H. Determination of the thyroid volume by ultrasonography: comparison with surgical facts. *NuKlearmedizin.* 2000;39:102-107.
175. Schlögl S, Werner E, Lassmann M, Terekhova J, Muffert S, Seybold S, et al. The use of three-dimensional ultrasound for thyroid volumetry. *Thyroid.* 2001;11:569-574.
176. Reinartz P, Sabri O, Zimny M, Nowak B, Cremerius U, Setani K, et al. Thyroid volume measurement in patients prior to radioiodine therapy: comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Thyroid.* 2002;12:713-717.
177. Nygaard B, Faber J, Hegedüs L. Acute changes in thyroid volume and function following 131I therapy of multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 41:715-718.
178. Gittoes NJ, Millar MR, Daykin J, Sheppard MC, Franklyn JA. Upper airways obstruction in 153 consecutive patients presenting with thyroid enlargement. *Br Med J.* 1996;312:484.
179. van Doorn LG, Kranendonk SE. Partial unilateral phrenic nerve paralysis caused by a large intrathoracic goitre. *Neth J Med.* 1996;48:216-219.
180. Anders HJ. Compression syndromes caused by substernal goiters. *Postgrad Med J.* 1998;74:327-329.
181. Moron JC, Singer JA, Sardi A. Retroesternal goiter: a six-year institutional review. *Am Surg.* 1998;64:889-893.

182. Netterville JL, Coleman SC, Smith JC, Smith MM, Day T, Burkey BB. Management of substernal goiter. *Laryngoscope*. 1998;108:1611-1617.
183. Gurlek A, Usman A, Bayraktar M, Ozenc A. Horner's syndrome: recovery after surgical excision of intrathoracic benign multinodular goiter. *Endocr J*. 2000;47:643-644.
184. Geraghty JG, Coveney EC, Ciernan M, O'Higgins NJ. Flow volume loops in patients with goiters. *Ann Surg*. 1992;215:83-86.
185. Melissant CF, Smith SJ, Perlberger R, Verschakelen J, Lammers JW, Demedts M. Lung function, CT-scan and x-ray in upper airway obstruction due to thyroid goitre. *Eur Respir J*. 1994;7:1782-1787.
186. Jáuregui R, Lilker ES, Bayley A. Upper airway obstruction in euthyroid goiter. *JAMA*. 1997;238:2163-2166.
187. Thusoo TK, Gupta U, Koachlar K, Hira HS. Upper airway obstruction in patients with goiter studies by flow volume loops and effect of thyroidectomy. *World J Surgery*. 2000;24:1570-1572.
188. Bonnema SJ, Andersen PB, Knudsen DU, Hegedüs L. MR imaging of large multinodular goiters: observer agreement on volume vs observer disagreement on dimensions of the involved trachea. *AJR*. 2002;179:259-266.
189. Brown IG, Webster PM, Zamel N, Hoffstein V. Changes in trachea cross-sectional area during Mueller and Valsalva manoeuvres in humans. *J Appl Physiol*. 1986;60:1865-1870.
190. Hoffstein V. Relationship between lung volume, maximal expiratory flow, forced expiratory volume in one second and tracheal area in normal men and women. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:956-961.
191. Fouke JM, Strohl KP. Effect of position and lung volume on upper airway geometry. *J Appl Physiol*. 1987;63:375-380.
192. Mariotti RA, Zannini P, Viani MP, Voci C, Pezzuoli G. Surgical treatment of substernal goiters. *Int Surg*. 1991;76:12-17.
193. De Kler JM, Van Isselt JW, van Dijk A, Hakman ME, Pameijer FA, Koppeschaar HP, et al. Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter. *J Nucl Med*. 1997;38:372-376.
194. Bonnema SJ, Knudsen DU, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Bastholt L, et al. Does radioiodine therapy have an equal effect on substernal and cervical goiters volumes?. *Thyroid*. 2002;12:313-317.
195. Allo MD, Thompson NW. Rationale for the operative management of substernal goiters. *Surgery* 1983;94:969-977.
196. Sand ME, Laws HL, McElvein RB. Substernal and intrathoracic goiter. Reconsideration of surgical approach. *Am Surg*. 1983;49:196-202.
197. Michel LA, Bradpiece HA. Surgical management of substernal goitre. *Br J Surg*. 1988;75:565-569.
198. Howarth DM, Epstein MT, Thomas PA, Allen LW, Akerman R, Lan L. Outpatient management of patients with large multinodular goiters treated with fractionated radioiodine. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:1465-1469.
199. Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Meyer-Oelman A, Reinartz P, Buell U. Does thyroid stunning exist? A model with benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med*. 2002;27:1591:1597.
200. Hansen JM, Kampmann J, Madsen SN, Skovsted L, Solgaard S, Grytter C, et al. L-Thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic determination of thyroid volume. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1979; 10:1-6.
201. Perrild H, Hansen JM, Hegedüs L, Rytter L, Holm B, Gundtofte E, Johansen K. Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic scanning. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982; 100: 382-387.
202. Bongers H, Hotze LA, Schmitz R, Joseph K. LT4-monopreparation vs. LT4-LT3-compound preparation in the treatment of diffuse endemic goitre. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986; 113:242-248.
203. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Smits NJ, Touber JL. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet*. 1990; 336:193-197.

204. Wilders-Truschnig MM, Warnkross H, Leb G, Langsteger W, Eber O, Tiran A, et al. The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid growth stimulating immunoglobulins in endemic goitre patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 39:281-286.
205. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid*. 1997; 7:691-697.
206. Peters H, Hackel D, Schleusener H. Treatment of euthyroid struma. Comparable volume reduction with 400 micrograms iodine, 100 micrograms levothyroxine combined with 100 micrograms iodine or individually dosed levothyroxine. *Med Klin*. 1997; 92:63-67.
207. Kreissl M, Tiemann M, Hanscheid H, Rendl J, Reiners C. Comparison of the effectiveness of two different dosages of levothyroxine-iodide combinations for the therapy of euthyroid diffuse goiter. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001; 126: 227-231.
208. Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 998-1005.
209. Jensen MD, Gharrb H, Naessens JM, van Heerden JA, Mayberry WE. Treatment of toxic multinodular goiter (Plummer's disease): Surgery or radioiodine?. *World J Surg*. 1986;10:673-680.
210. Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med*. 1998;338:1438-1447.
211. Rödmark J, Järhult J. High long-term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goitre. *Eur J Surg*. 1995;161:725-727.
212. Geerdson JP, Frolund L. Thyroid function after surgical treatment of nontoxic goitre. A randomized study of postoperative thyroxine administration. *Acta Med Scand*. 1986;220:341-345.
213. Miccoli P, Antonelli A, Iaconni P, Alberti B, Gambuzza C, Baschieri L. Prospective randomized, double-blind study about effectiveness of levothyroxine suppressive therapy in prevention of recurrence after operation: result at the third year of follow-up. *Surgery*. 1993;114:1097-1101.
214. Bistrup C, Nielsen JD, Gregersen G, Franch P. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goitre: a randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:323-327.
215. Hegedüs L, Nygaard B, Hansen JM. Is routine thyroxine treatment to hinder postoperative recurrence of nontoxic goiter justified?. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:756-760.
216. Feldkamp J, Seppel T, Becker A, Klisch A, Schlaghecke R, Goretzki PE, et al. Iodide or L-thyroxine to prevent recurrent goiter in an iodine-deficient area: prospective sonographic study. *World J Surg*. 1997;21:10-14.
217. Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crummer P. Total thyroidectomy. The preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg*. 1987;206:782-786.
218. Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, Mishra SK. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region. *World J Surg*. 1998;25:307-310.
219. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM, Illomei G, Falaschi P. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur J Surg*. 1998;164:501-506.
220. Hisham AN, Azlina AF, Aina EN, Sarojah A. Total thyroidectomy: the procedure of choice of multinodular goitre. *Eur J Surg*. 2001;167:403-405.
221. Abdel Rahim AA, Ahmed ME, Hassan MA. Respiratory complications after thyroidectomy and the need for tracheostomy in patients with a large goitre. *Br J Surg*. 1999;86:88-90.
222. Vadasz P, Kotsis L. Surgical aspects of 175 mediastinal goiters. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14:393-397.
223. Baghat MC, Dhaliwal SS, Bonnema SJ, Hegedüs L, Walsh JP. Differences between endocrine surgeons and endocrinologists in the management of non-toxic multinodular goitre. *Br J Surg*. 2003;90:1103-12.

224. Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren G, Cederquist ES. Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:1132-1138.
225. Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren G, Ericsson UBC. Cancer risk in population examined with diagnostic doses of 131I. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:302-306.
226. Saenger EL, Thoma GE, Tompkin EA. Incidence of leukaemia following treatment of hyperthyroidism. *JAMA.* 1968;205:856-862.
227. Hoffman DA, McConahey WM. Breast cancer following iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst.* 1983;70:63-67.
228. Goldman MB, Maloof F, Monson RR. Radioactive iodine therapy and breast cancer: follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol.* 1988;127:969-980.
229. Holm LE, Hall P, Wiklund K. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:1072-1077.
230. Hall P, Berg G, Bjelkengren G, Boice Jr JD, Ericsson UB, Hallquist A, et al. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer.* 1992;50:886-890.
231. 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;280:347-355.
232. Huysmans DA, Buijs WC, van de Ven MT, van den Broek WJ, Kloppenborg PW, Hermus AR, et al. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large, multinodular goiters. *J Nucl Med.* 1996;37:2072-2079.
233. Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 2000;41:1006-1009.
234. Hoffman DA, McConahey WM, Diamond EL, Kurland LT. Mortality in women treated for hyperthyroidism. *Am J Epidemiol.* 1982;115:243-254.
235. Goldman MB, Monson RR, Maloof F. Cancer mortality in women with thyroid disease. *Cancer Res.* 1990;50:2283-2289.
236. Kogut MD, Kaplan SA, Collipp PJ, Tiamsic T, Boyle D. Treatment of hyperthyroidism in children. *N Engl J Med.* 1965;272:217-221.
237. Hayek A, Chapman EM, Crawford JD. Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. *N Engl J Med.* 1970;283:949-953.
238. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey W, Becker DV. Malignant and benign neoplasm of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the co-operative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:976-998.
239. Safa AN, Schumacher OP, Rodríguez-Antúnez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (131I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1975;292:167-171.
240. Ramirez L, Braverman LE, White B, Emerson CH. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2836-2839.
241. Robbiins RJ, Voelker E, Wang W, Macapinlac HA, Larson SM. Comparison use of recombinant human thyrotropin to facilitate radioiodine therapy: case report and review of literature. *Endocrine Practice.* 2000;6:460-464.
242. Ladenson PW, Ewerstz ME, Dickey RA. Practical application of recombinant thyrotropin testing in clinical practice. *Endocrine Practice.* 2001;7:195-199.
243. Huysmans DA, Nieuwlaat WA, Erdtsieck RJ, Shellekens AP, Bus JW, Bravenboer B, et al. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodine uptake in non-toxic nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3592-3596.
244. Nieuwlaat WA, Hermus AR, Sivo-Prndelj F, Cortens FH, Huysman DA. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution on thyroid scintigrams of multinodular goitre. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5330-5336.
245. Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedüs L. Pretreatment with a single low dose of recombinant human thyrotropin allow dose reduction of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:6113-6114.

246. Nieuwalaat, WA, Huysmans DA, van den Bosch HC, Sweep CG, Ross HA, Corstens FH. Pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyrotropin allows dose reduction of radioiodine therapy in patients with nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3119-3121.
247. Nieuwlaat WA, Hermus AR, Ross HA, Buijs WC, Edelbroek MA, Bus JW, et al. Dosimetry of radioiodine therapy in patients with nodular goiter after pre-treatment with a single, low dose of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med.* 2004;45:626-633.
248. Silva MNC, Rubió IGS, Ramao R, Gebrin EMMS, Buchpiguel C, Tomimori E, et al. Administration of a single dose of recombinant human thyrotrophin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goiters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:300-308.

VI. APENDICE 1

Guía del usuario para la radioprotección

Para el tratamiento de su enfermedad, usted ha recibido una sustancia radioactiva por lo que la semana posterior debe seguir las precauciones siguientes:

1. Procure no salir a la calle.
2. No utilice el transporte colectivo.
3. Evite estar cerca de niños y mujeres embarazadas durante mucho tiempo.
4. Beba mucha agua y zumo de limón.
5. No prepare comida para otras personas.
6. Limpie sus utensilios de comer y ropa aparte, aunque puede utilizar la lavadora y el lavavajillas.
7. Haga correr 2 veces el agua del WC cuando lo utilice.
8. Duerma en una habitación solo/a y no mantenga relaciones sexuales.
9. Evite el embarazo durante los 6 meses siguientes al tratamiento.
10. El médico le indicará cuando puede volver a trabajar.

VII. APÉNDICE 2

Transcripción parcial del protocolo de actuación en la patología tiroidea elaborado por el Servicio de Endocrinología y Nutrición en colaboración con el Servicio de Cirugía General y Digestiva, Servicio de Medicina Nuclear y Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge (última edición 2004).

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO

Tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow

a) Antitiroideos

- Pacientes de menos de 40 años, si es el primer brote, el volumen del bocio es moderado y tienen facilidades para el control.
- Embarazadas
- Determinados pacientes con oftalmopatía de Graves.

Debe utilizarse preferentemente el metimazol (Tirodri[®] 5 mg). La dosis inicial oscila entre 30 y 45 mg/día y disminuir progresivamente cada 2 semanas hasta una dosis de mantenimiento de entre 5 y 15 mg/día. Se puede dar en una o fraccionar en 3 tomas. El tiempo total de tratamiento será de 6-12 meses.

En pacientes embarazadas o con hipersensibilidad al metimazol, utilizar el propiltiouracilo, a dosis 10 veces superior a la del metimazol, siguiendo la misma pauta descendente (solicitar su preparación como fórmula magistral).

Inicialmente se puede tratar con β -bloqueantes, excepto contraindicaciones, durante 30-45 días: propanolol (Sumial[®] 120-160 mg/día, fraccionado en 3 o 4 tomas) o atenolol (Blokium[®], Tenormin[®] 50-100 mg/día en una sola toma), ajustando la dosis según la respuesta clínica.

En caso de recidiva o persistencia está indicado repetir la tanda de antitiroideos en pacientes menores de 18 años; en el resto se realizará tratamiento con I¹³¹ o cirugía.

b) I¹³¹

Es el tratamiento de elección para todos los pacientes de más de 40 años y a los de más de 18 años con recidiva de la enfermedad, excepto contraindicaciones.

Se administrarán desde el momento del diagnóstico β -bloqueantes. Únicamente se tratarán con antitiroideos, previamente al I¹³¹, los pacientes con hipertiroidismo grave, retirándose 7 días, excepcionalmente 3 días, antes del tratamiento. Igualmente se valorará individualmente la posibilidad de tratar con antitiroideos después del I¹³¹.

El objetivo del tratamiento con I¹³¹ es corregir el hipertiroidismo manteniendo al paciente eutiroideo el máximo tiempo posible.

Dosis a administrar: 6 mCi (222 MBq).

Indicación de dosis ablativa: asegurar la cura del hipertiroidismo si hay persistencia del hipertiroidismo y/o cardiopatía.

c) Cirugía

Son candidatos los portadores de bocio muy voluminoso, sospecha de carcinoma asociado, motivo estético, falta de colaboración y/o imposibilidad de seguir otro tratamiento. Es el tratamiento de elección para pacientes de menos de 25 años con recidiva después de 6 o 12 meses de tratamiento con antitiroideos (excepcionalmente podrá optarse por el I¹³¹, si lo prefiere el paciente y médico responsable).

El paciente será preparado, preferentemente, con antitiroideos a dosis decrecientes, durante un periodo aproximado de 45 días y los últimos 10 días antes de la intervención se añadirá yoduro potásico: 5 gotas de Lugol tres veces al día (8 mg de yodo por gota) o bien una gota de solución saturada de yodo tres veces al día (35-50 mg de yodo por gota). En algunos casos se puede efectuar una preparación rápida mediante tratamiento con β -bloqueantes 7-10 días antes de la operación, más reposo y sedantes.

Tratamiento del adenoma tóxico

a) Antitiroideos

Únicamente se utilizan, durante unos 45 días como preparación para la cirugía, o en enfermos muy sintomáticos antes del I^{131} ; excepcionalmente de forma indefinida en algunos pacientes en los que están contraindicados los otros tratamientos.

b) I^{131}

Es el tratamiento de elección para pacientes de más de 40 años con nódulo no compresivo y en general con un diámetro inferior a 5 cm.

Dosis a administrar: 14,9 mCi (551 MBq).

c) Cirugía

Son candidatos los pacientes de menos de 40 años, portadores de un nódulo compresivo, en general de más de 5 cm, cuando se sospeche neoplasia asociada, así como en casos individuales por motivo estético, cancerofobia, etc.

Tratamiento del bocio multinodular tóxico

a) Antitiroideos

Igual que para el adenoma tóxico

b) I^{131}

En pacientes de más de 40 años con bocio no compresivo.

Dosis a administrar: 14,9 mCi (551 MBq).

c) Cirugía

Son candidatos los pacientes de menos de 40 años, los de más de 40 años con bocio compresivo y los portadores de una gran masa de tejido funcionante que haga difícil el tratamiento con I^{131} .

El tratamiento se realiza por el Servicio de Cirugía Digestiva y General y el de Cirugía Torácica si presenta extensión subesternal.

Los pacientes deben ser derivados a consultas externas del Servicio de Endocrinología donde se decidirá el tratamiento y se realizará el seguimiento:

I¹³¹: Mensualmente durante 6 meses a todos los pacientes tratados con I¹³¹.

Una vez eutiroideos, el control de la función tiroidea es anual en el caso de la enfermedad de Graves y cada 2 años en los bocios nodulares tóxicos.

No se realizará gammagrafía de control al 6º mes, excepto en el nódulo autónomo y bocio multinodular tóxico.

En el caso del adenoma tóxico o bocio multinodular tóxico, pasados 2 meses del tratamiento si el estado del paciente lo requiere se repetirá el procedimiento.

Cirugía: Valoración definitiva de la función tiroidea a los 2 y 6 meses de la intervención.

Contraindicaciones del tratamiento del hipertiroidismo con I¹³¹:

1. Gestación. Evitar el embarazo hasta un año después del I¹³¹ en mujeres y 6 meses en el hombre.
2. Lactancia: Suprimirla
3. La existencia de un nódulo frío en principio es una contraindicación por el peligro de una neoplasia coexistente. Sin embargo, se puede proceder a la citología por punción aspiración para excluirla y, una vez excluída, se puede administrar el tratamiento.
4. La oftalmopatía de Graves no contraindica el tratamiento, pero según su gravedad es mejor la cirugía o bien el tratamiento con I¹³¹ más prednisona.

El Servicio de Medicina Nuclear explicará al paciente las características del tratamiento, las condiciones (aislamiento, ingreso, etc.), las medidas de radioprotección y firma del consentimiento informado. El Servicio de Medicina Nuclear emitirá un informe dirigido al Servicio de Endocrinología con las actuaciones realizadas.

VIII. APÉNDICE 3

Transcripción parcial del protocolo de actuación en la patología tiroidea elaborado por el Servicio de Endocrinología y Nutrición en colaboración con el Servicio de Cirugía General y Digestiva, Servicio de Medicina Nuclear y Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge (última edición 2004)

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON I¹³¹ DEL BOCIO MULTINODULAR NO TÓXICO

Indicación

Bocio multinodular con eutiroidismo o hipertiroidismo subclínico con manifestaciones compresivas y/o contraindicación quirúrgica absoluta o relativa (edad superior a 70 años).

Contraindicación

Obstrucción respiratoria alta grave (el tratamiento de elección es quirúrgico), excepto si hubiera contraindicación quirúrgica absoluta o relativa.

Procedimiento

El Servicio de Endocrinología seleccionará los pacientes candidatos.

El Servicio de Medicina Nuclear explicará al paciente las características del tratamiento, las condiciones (aislamiento, ingreso, etc.), las medidas de radioprotección, firma del consentimiento informado y citará al enfermo en consultas externas de Endocrinología una semana después del tratamiento, donde se realizará el seguimiento.

Exploraciones complementarias:

1. Medición del volumen tiroideo: Basal, 1º mes, 3º mes, 1º año y 2º año.
 Si extensión intratorácica: TAC (volumen tiroideo y diámetro traqueal).
 Si no intratorácico: ecografía (volumen tiroideo).
 Exploración indicada según exploración clínica y radiografía de tórax.
2. Función tiroidea: Basal, 1º mes, 3º mes, 1º año y 2º año.
3. Anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales, antiperoxidasa y TSI): Basal y si se desarrollara hipertiroidismo.

Tratamiento con I¹³¹ : Dosis fija de 14,9 mCi (551 MBq).

El tratamiento se hará ambulatoriamente y algunos pacientes ingresarán en braquiterapia hasta cumplir la tasa de exposición según normativa (3-5 días).

Ante la posibilidad de edema traqueal por tiroiditis r dica en enfermos con compromiso de la luz traqueal y tratados con dosis altas, se advertir  al enfermo que si presenta dolor cervical anterior con disnea o estridor acuda a consultas externas de Endocrinología. Clínicamente se presenta sobre el décimo día postratamiento.

Criterios de fracaso del tratamiento y segunda dosis

1. Reducción del volumen tiroideo inferior al 30% al primer año de tratamiento.
2. Persistencia del diámetro traqueal inferior al 50% al primer año del tratamiento.

IX. APÉNDICE 4

Trabajos publicados respecto al tema

1. **Gómez-Arnaiz N**, Gómez JM, Orti A, Gavaldà L, Villabona C, Leyes P, Soler J. Transient hypothyroidism after iodine-131 therapy for Graves's disease. *J Nucl Med* 1995;36:1539-1542.
2. **Gómez-Arnaiz N**, Gómez JM, Villabona C, Soler J. Transient hypothyroidism after iodine-131 therapy for Graves's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:526-527 (comentario).
3. **Gómez-Arnaiz N**, Gómez Saez JM, Orti Llavería A, Gavaldà Mestre L, Mairal Pairó LI, Soler Ramón J. Resultados del tratamiento de la enfermedad de Graves Basedow con ¹³¹I a dosis bajas calculadas. *Rev Clin Esp* 1998;198:57-60.
4. **Gómez-Arnaiz N**, Maravall J, Mora J, Gómez JM. Eficacia del tratamiento con radioyodo del adenoma y bocio multinodular tóxicos. *Rev Clin Esp* 1999;199:637-640.
5. Gómez JM, **Gómez-Arnaiz N**, Amat M, Biondo S, Rafecas A, Jaurrieta E, Soler J. Hypothyroidism after iodine-131 or surgical therapy for Graves' disease hyperthyroidism. *Ann Endocrinol* 2000;61:184-191.
6. Gómez JM, Maravall J, **Gómez-Arnaiz N**, Gumà A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:629-634.
7. **Gómez-Arnaiz N**, Andía E, Gumà a, Abós R, Soler J, Gómez JM. Ultrasonographic thyroid volume as a reliable prognostic index of radioiodine-131 treatment outcome in Graves's disease hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2003;35:492-497.
8. Maravall J, **Gómez Arnaz N**, Gumà A, Abòs R, Soler J, Gómez JM. Reference values of thyroid volume in a healthy non-iodine-deficient Spanish population. *Horm Metab Res* 2004;36:645-649.