

11227  
201.57.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**BOCIO DIFUSO TOXICO TRATADO CON <sup>131</sup>I.  
TREINTA AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**

**TESIS DE POSTGRADO**

para obtener el Título de Especialista en  
**MEDICINA INTERNA**

presenta

**JUAN ROSAS GUZMAN**



*Vo. Bo.*  
*R. G. M.* *[Signature]*

México, D. F.

**TESIS C.E.  
FALLA DE ORDEN**

1986



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

1. HISTORIA DEL TRATAMIENTO CON IODO RADIATIVO PARA BOCIO DIFUSO TOXICO.....	1
2. EL TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO.....	4
a) Drogas antitiroideas (DAT).....	
b) Cirugia.....	
c) Iodo estable.....	
d) Dexametasona.....	
e) Antagonistas adrenérgicos.....	
f) Radioiodo.....	
3. BOCIO DIFUSO TOXICO TRATADO CON $^{131}\text{I}$ . EXPERIENCIA DE TREINTA AÑOS.....	13
4. BIBLIOGRAFIA.....	40

## HISTORIA DEL TRATAMIENTO CON IODO RADIACTIVO PARA BOCIO DIFUSO TOXICO

En 1923 el tratamiento conservador para pacientes con tirotoxicosis se basaba en la radioterapia externa, cuando Means y Holms se referían a esta modalidad terapéutica como: "algunas veces cura el hipertiroidismo", requiriéndose de 6 a 12 meses para aliviar los síntomas<sup>1</sup>. El efecto buscado con la radioterapia era la lesión directa de la célula folicular del tiroides, encontrándose "curación" en un 30% de los pacientes y en otro porcentaje similar ausencia de respuesta. En esta época el tratamiento de elección era la cirugía, empleándose iodo estable en el preoperatorio para disminuir el grado de tirotoxicosis y facilitar el procedimiento.

El año de 1934 marcó el descubrimiento de la radioactividad inducida y en ese mismo año el físico italiano Fermi y colaboradores, prepararon los primeros isótopos radioactivos del iodo. En vista de que el iodo se absorbe selectivamente por tiroides se consideró que la irradiación Beta del radioiodo pudiera tener un mayor efecto que el obtenido por la radioterapia externa que necesitaba pasar por la piel y tejidos subyacentes hasta llegar a tiroides.

El iodo radiactivo se preparó por bombardeo nuclear de telurio metálico, usándose 14 MeV (millones de electrón volta). Los principales isótopos producidos de esta manera fueron el <sup>130</sup>I (vida media 12.6 hrs) y el <sup>131</sup>I (vida media de 8 días).

El uso del iodo radiactivo en el estudio de la fisiología tiroidea fue reportada por Hertz, Roberts y Evans<sup>4</sup>; posteriormente Hertz y otros investigadores utilizaron varios radioisótopos del iodo, encontrando que los pacientes hipertiroideos captaban hasta un 80% de pequeñas dosis de iodo radioactivo por la tiroides algunas horas después de su adminis

tracción<sup>5</sup>, estableciendo las bases para el tratamiento con radioyodo<sup>6-8</sup>.

Los primeros pacientes con hipertiroidismo tratados con radioyodo<sup>1</sup> fueron 28 en 1941, recibiendo una dosis promedio de 5 mCi de <sup>130</sup>I; durante 1942 la dosis promedio se incrementó a 10 mCi y en 1943 a 14.5 mCi, siendo la dosis única más grande administrada de 21 mCi, usada en un paciente con bocio multinodular tóxico. En 1943 Hertz ingresó a la marina de los Estados Unidos que participó en la Segunda Guerra Mundial, siguiendo sus pacientes e investigaciones clínicas al Dr. Chapman<sup>1</sup>.

En 1946 se reporta el primer caso de hipotiroidismo secundario a <sup>130</sup>I observándose desde entonces como su principal complicación. En esta fecha el <sup>131</sup>I se hace disponible en forma comercial y siendo un radioisótopo más estable, es más ampliamente utilizado. Cinco años después la Comisión de Energía Atómica de Estados Unidos reporta que 130 hospitales y clínicas utilizan el radioyodo para el tratamiento de hipertiroidismo, convirtiéndose con las drogas antitiroideas<sup>2-3</sup> en el manejo de primera elección de este padecimiento.

Ya para 1953 en el Hospital General de Massachusetts habían sido tratados 520 pacientes hipertiroides. En este hospital fue donde se trató el primer paciente con <sup>130</sup>I (16 mCi), una mujer de 60 años con enfermedad de Graves el 21 de enero de 1941.

Los primeros estudios clínicos en la década de los sesentas mostraron una frecuencia de hipotiroidismo postradiación con <sup>131</sup>I, a dosis de 140 a 160 microCi/gramo de tejido tiroideo calculado, de 7 a 12% en los primeros dos años con un incremento anual de 3% después del primer año y una incidencia de aproximadamente 30% a 5 años<sup>7-14</sup>.

Para tratar de reducir la incidencia de hipotiroidismo inducido por la irradiación, se utilizó el <sup>125</sup>I, el cual tiene baja energía y penetra

solamente a corta distancia dentro de la célula tiroidea, irradiando el ápice de la célula folicular y parcialmente el núcleo. Esto no se ha demostrado y la incidencia de hipotiroidismo después de  $^{125}\text{I}$  es similar a la observada con  $^{131}\text{I}$  y por tanto no hay mayores ventajas con el uso de  $^{125}\text{I}$ . 13-14

Con la utilización del radioiodo no se ha encontrado mayor incidencia de cáncer de tiroides<sup>11</sup>, leucemia<sup>10</sup> o anomalías genéticas<sup>12</sup>, siendo en la actualidad ampliamente utilizado en todo el mundo como un arma terapéutica para el hipertiroidismo.

## EL TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO

La tirotoxicosis de la enfermedad de Graves es debido a una síntesis y liberación aumentada de hormonas tiroideas. Las actuales medidas terapéuticas van encaminadas a bloquear uno o más de los pasos de la síntesis hormonal o a reducir el tejido glandular. Ningún esquema de tratamiento es el ideal y cada uno tiene varios inconvenientes.

### 1. DROGAS ANTITIROIDEAS: (DAT).

Los medicamentos más comúnmente usados son el metimazol y el propiltiouracilo que actúan inhibiendo la unión de iodotirosina y por tanto la formación de moniodotironina y diiodotironina. Además propiltiouracilo inhibe la conversión de T4 a T3. Aunque su vida media plasmática es limitada, al acumularse en tiroides, su efecto puede alcanzar hasta 24 hrs. después de una dosis terapéutica. Estos medicamentos atraviesan la placenta e inhiben la función tiroidea del feto, por lo que están contraindicadas en el embarazo.

La dosis inicial de metimazol varía de 30 a 45 mg al día, pudiendo requerirse en algunos casos dosis mucho mayores. La respuesta al tratamiento tiene un periodo de latencia que en promedio es de 1 a 2 semanas y que depende fundamentalmente de las hormonas almacenadas, pues las DAT no inhiben su liberación. El estado metabólico normal se alcanza en aproximadamente 6 semanas y entonces se puede reducir la dosis en una tercera parte. Su administración será por tiempo prolongado esperando que haya remisión, que sería independiente del efecto de las DAT, pues no se modifica la fisiopatogenia de la enfermedad de Graves. En los últimos años el porcentaje de las remisiones ha disminuido, por razones no completamente claras, llegando a menos de 15% al año.

Las reacciones secundarias se presentan en una pequeña proporción

de pacientes, siendo de las más graves, la agranulocitosis ( $< 1\%$ ). Esta complicación puede ser por hipersensibilidad o por efecto de dosis, en ambos casos se logra una recuperación total en la mayor parte de los enfermos. Otras reacciones a las DAT son rash cutáneo, mialgias, artralgias, neuritis, trombocitopenia, colestasis intrahepática, adenomegalias, hipertrofia de glándulas salivales, edema y psicosis.

La presencia de cualquiera de estas entidades o la falta de remisión será indicación para utilizar otra medida terapéutica.

## 2. CIRUGIA:

Su efecto es mediante la reducción del tejido tiroideo, de tal manera que el remanente sea incapaz de producir cantidades excesivas de hormonas tiroideas. Realizando una tiroidectomía subtotal se obtiene remisión en la mayor parte de los casos y recidiva del hipertiroidismo en menos del 10%. Por otro lado las desventajas son: a) hipotiroidismo postoperatorio que alcanza una incidencia relacionada directamente al tiempo de observación (43% a 10 años). b) el sangrado post cirugía es una de las complicaciones más graves, pudiendo ocasionar la muerte por asfixia. c) otra de las complicaciones temidas es la lesión de los nervios laríngeos recurrentes; si es bilateral produce estridor laríngeo y obstrucción de la vía aérea, requiriendo traqueostomía de urgencia; si el daño es unilateral habrá disfonía transitoria o permanente. d) hipoparatiroidismo transitorio o permanente. La magnitud dependerá del número de paratiroides lesionadas y la calidad de la irrigación sanguínea de las restantes. El cuadro clínico varía desde cambios en la personalidad, tetania, estridor laríngeo y aún la muerte si no es tratado oportunamente con calcio endovenoso. En los casos de hipoparatiroidismo transitorio se pueden requerir hasta varios meses para su recuperación.

Todas estas complicaciones guardan una relación inversa con la experiencia del cirujano, por lo que se aconseja que la cirugía de la enfermedad de Graves sea por un médico experimentado.

Con el objeto de disminuir la morbilidad y la mortalidad, los pacientes que serán operados, pasarán por una preparación que incluye drogas anti tiroideas y iodo estable que depletará las reservas hormonales, involución de las células foliculares, reducción de la vascularidad y consecuentemente el retorno a un estado metabólico normal. Como medida complementaria para disminuir los síntomas se indicará beta bloqueador. Hasta haber logrado lo anterior se programará la cirugía.

La mortalidad asociada directamente al procedimiento es de 0 a 3.1%.

#### 4. IODO ESTABLE:

Su administración produce inhibición de la organificación del iodo, efecto conocido como Wolff-Chaikoff. Además inhibe la liberación de las hormonas tiroideas, reflejándose en un control agudo de la tirototoxicosis. Sus desventajas son: al aumentar los depósitos tiroideos de iodo, se puede retardar la respuesta clínica a las DAT. Al disminuir la captación de iodo, no se podrá usar radioiodo con fines terapéuticos durante varias semanas.

La respuesta puede ir desde parcial a completa y al cabo de cierto tiempo perder su efecto, fenómeno de escape.

Las indicaciones para su uso son: En la preparación de cirugía, crisis tirotóxica, emergencias quirúrgicas y en el hipertiroidismo con afectación cardíaca que ponga en peligro la vida. Su efecto benéfico después de tratamiento con  $^{131}\text{I}$  no es aceptado por todos los autores. El iodo siempre deberá combinarse con DAT y su dosis es de 6 mg por día. Su efectos secundarios

darios son: rash cutáneo, fiebre, rinitis, conjuntivitis, vasculitis, etc.

#### 5. DEXAMETASONA:

Actúa inhibiendo la secreción de hormonas tiroideas y la conversión periférica de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>. Por tanto está indicada para el control agudo del hipertiroidismo grave a dosis de 2 mg cada 6 hrs. en conjunto con DAT y antagonistas adrenérgicos.

#### 6. ANTAGONISTAS ADRENERGICOS:

Los fármacos que depletan catecolaminas (reserpina o guanetidina) o bloquean su acción (propranolol) son capaces de antagonizar los síntomas más frecuentes de la tirotoxicosis, además propranolol inhibe la conversión de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>.

Deberán considerarse tan sólo como medicamentos complementarios a las DAT, <sup>131</sup>I o cirugía. La dosis habitual de propranolol varía de 60 a 160 mg al día, dividida cada 6 a 8 hrs. y se pueden requerir hasta más de 300 mg en 24 hrs. No deberá usarse en asmáticos, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en pacientes con bloqueo A-V y con insuficiencia cardíaca. Su uso durante el embarazo no es completamente aceptado.

#### 7. RADIOIODO:

El tratamiento del bocio difuso tóxico con radioiodo es un método seguro, fácil de administrar, económico y relativamente libre de efectos secundarios.

Los efectos de la irradiación a nivel celular varían de acuerdo a la dosis de exposición y se pueden identificar uno o más de los siguientes cambios histológicos:

a) Retrazo para iniciar la mitosis, seguida de mitosis normal o prolongada.

b) Restricción del potencial mitótico con muerte celular en el siguiente ciclo de reproducción después de tratamiento con  $^{131}\text{I}$ .

c) Inhibición de la mitosis.

d) Muerte celular temprana o tardía.

En los siguientes días posteriores a la administración de radioyodo ocurre edema, necrosis epitelial e infiltrado de leucocitos polimorfonucleares y linfocitos, pudiendo catalogarse como tiroiditis postradiación.

A largo plazo los hallazgos más relevantes son: fibrosis intersticial atrofia celular, endarteritis e infiltrado linfocitario. Los efectos de la irradiación son desiguales porque los folículos tiroideos varían de tamaño y en su grado de captación del radioyodo; así mientras algunas células están expuestas a una intensa irradiación y mueren inmediatamente, otras solamente sufren de daño en grado variable.

En el caso óptimo, el objetivo de la administración de  $^{131}\text{I}$  en el hipertiroidismo es producir un daño suficiente a la glándula tiroidea para reducir la hiperfunción presente sin llegar a un daño excesivo que ocasione hipotiroidismo.

La causa del hipotiroidismo después del tratamiento con radioyodo está abierta a discusión, se puede dividir en hipotiroidismo de rápida instalación, el cual ha mostrado una relación directa con las dosis de  $^{131}\text{I}$  administradas y una incidencia tardía sobre la cual se especula, con varios factores: 1) atrofia isquémica del parénquima debido a fibrosis perivascular y endarteritis obliterante, 2) el recambio celular es lento, unido a la capacidad de proliferación limitada, 3) destrucción autoinmune, por liberación de antígenos tiroideos debido a la irradiación y 4) historia natural del bocio difuso tóxico.

La irradiación de los diferentes tejidos varía ampliamente, debido

a que algunos como estómago, glándulas salivales y mamarías mantienen un gradiente de iodo 15 a 20 veces mayor que el plasma. Los niveles séricos iniciales de radioiodo caen rápidamente al captarse por tiroides y excretarse por riñón. Las paratiroides reciben la mayor dosis de irradiación por estar unidos a la tiroides pudiendo observarse una reducción en la reserva paratiroidea. Las glándulas salivales son los órganos que siguen en cuanto a la irradiación recibida, refiriéndose únicamente inflamación temporal con dosis ablativa.

Con una dosis de 5 mCi de  $^{131}\text{I}$  se tiene la siguiente exposición en rads:

	rads absorbidos
paratiroides	1650
glándulas salivales	250
estómago	100
mama	100
riñón	50
hígado	50
vejiga	20
sangre	12.5
músculo y hueso	12.5
testículo	12.5
ovario	12.5

Las indicaciones para la administración de radioiodo en el hipertiroidismo son:

a) pacientes con alto riesgo por patología cardiovascular o en enfermos con hipertiroidismo apático cuya única manifestación es a nivel cardiovascular. En estos casos pueden ser fatales por la presencia de arritmias graves o embolización secundaria a fibrilación auricular.

- b) en aquellos enfermos con riesgo elevado de neoplasia tiroidea. En este sentido destaca la historia de irradiación tiroidea en la infancia.
- c) cuando hay deseo de embarazo a corto plazo en vista de los posibles efectos colaterales de las drogas antitiroideas o la cirugía durante la gestación.
- d) la falta de remisión al usar sólo drogas antitiroideas o cirugía.
- e) contraindicación de cirugía en pacientes con bocios que ocasionen síntomas compresivos.
- f) hipersensibilidad a los medicamentos de acción antitiroidea.
- g) aunque aún no hay consenso, se sugiere su administración en niños y adolescentes al no haberse documentado problemas teratogénicos, carcinogénicos o leucemogénicos hasta en la actualidad y por la respuesta poco satisfactoria a drogas antitiroideas y a cirugía. Se puede excluir la morbilidad quirúrgica con este procedimiento.
- h) aunque es tema de discusión, se recomienda en una gran parte de los casos, como medicamento de primera elección. Con dosis relativamente elevadas se controla rápidamente la tirotoxicosis, iniciándose a corto plazo tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas para el manejo de hipotiroidismo secundario (ver adelante).

Las contraindicaciones absolutas para el tratamiento con iodo 131I son: el embarazo o hipersensibilidad al iodo. Es contraindicación relativa para algunos autores su uso en la niñez y en la adolescencia.

Dosis: son muchos los esquemas propuestos para decidir la dosis de radioiodo a administrar. Ninguno de ellos ofrece alguna ventaja sobre los demás, y todos han fallado en lograr el eutiroidismo sostenido. La

conducta más ampliamente aceptada es la de calcular los uCi de 140 a 200 por gramo de tejido tiroideo estimado. Los bocios grandes con hipertiroidismo grave necesitan mayor cantidad de <sup>131</sup>I por su recambio más rápido.

En la actualidad hay dos tendencias en relación a la dosis de <sup>131</sup>I

- 1) prescribir dosis bajas (menor a 100 uCi por gramo de tejido calculado) con lo cual hay un bajo porcentaje de hipotiroidismo en el primer año de observación, teniendo como inconveniente la tirotoxicosis persistente en un elevado número de pacientes. Por otro lado estudios a largo plazo han mostrado un ascenso progresivo en la incidencia de hipotiroidismo alcanzandose una magnitud similar con el uso de dosis elevadas.
- 2) administrando dosis altas (mayor de 10 mCi totales) se logra a corto plazo control del hipertiroidismo pero también se desarrolla hipotiroidismo que puede llegar hasta más de 90% en el primer año de observación, necesitán dose sustitución hormonal de por vida.

Para evitar exacerbación de la tirotoxicosis con el <sup>131</sup>I se aconseja dar de 1 a 3 meses previos drogas anti-tiroideas y/o beta bloqueador, suspendiéndolos 3 días antes y continuandolos 24 hrs. después hasta por 8 semanas antes de evaluar la respuesta.

Como ya señalamos la complicación más frecuente es el hipotiroidismo temprano y tardío, aunque también se tendrán en cuenta la crisis tirotóxica ( $< 1\%$ ), tiroiditis y traqueitis postradiación, rara vez hipopartiroidismo y (hasta ahora no confirmada totalmente) progresión de la oftalmopatía.

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes que son tratados con <sup>131</sup>I por bocio difuso tóxico requieren dos o más dosis para controlar la tirotoxicosis. La explicación radica en la susceptibilidad individual a la irradiación y a la velocidad del recambio de radioiodo en la glándula tiroides que disminuye o facilita el daño celular. En algunos enfer

mos se llega a necesitar hasta 4 a 6 dosis de  $^{131}\text{I}$ , por resistencia al radiofármaco, ya que en la exposición a dosis bajas solo mueren las células sensibles.

## BOCIO DIFUSO TOXICO TRATADO CON <sup>131</sup>I TREINTA AÑOS DE EXPERIENCIA

### INTRODUCCION:

El tratamiento con <sup>131</sup>I para el bocio difuso tóxico (BDT) ha demostrado su eficacia y especificidad, teniendo como principal inconveniente el desarrollo de hipotiroidismo. Durante los últimos años en estudios retrospectivos se ha identificado un incremento en la frecuencia de hipotiroidismo en los pacientes tratados con radioyodo, hecho que se ha tratado de explicar por varias razones: por una mayor sensibilidad de métodos de laboratorio para valorar la función tiroidea; debido a un mayor contenido de yodo en la alimentación y con resultados no del todo concluyentes, el uso menos frecuente de drogas anti-tiroideas<sup>15-19,39,42,43</sup>.

El Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) es uno de los pioneros al utilizar el <sup>131</sup>I en México como otra medida terapéutica en la enfermedad de Graves. El presente estudio analiza las características y la evolución de los pacientes tratados durante un periodo de observación de 30 años. Comparamos los resultados obtenidos, con otras series reportadas en Estados Unidos y en Europa.

### PACIENTES Y METODOS:

En la Clínica de Tiroides del INNSZ (desde 1953 a 1983) en forma retrospectiva se analizó el efecto terapéutico del <sup>131</sup>I en 1178 pacientes con diagnóstico de bocio difuso tóxico. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que tenían cirugía tiroidea previa, los de bocio nodular tóxico y los que tenían alguna neoplasia tiroidea.

El análisis estadístico se realizó por el método actuarial y con la prueba de Mantel-Haenszel<sup>20</sup>, dividiéndose el grupo total de pacientes por décadas y con periodos de observación iniciales de un año y posteriormente con intervalos

de dos años.

Del grupo total, requirieron una dosis del radionúclido 856 pacientes (72.6%) y los restantes dos o más dosis.

En las décadas de 1953-1963 se les administró una dosis de radioyodo a 273 pacientes; de 1963-1973 a 364 y de 1973 a 1983 a 541.

La edad promedio de los enfermos fue de 39.9 años, con límites de 14 a 88 años y la mayoría estuvo comprendida entre la cuarta y sexta décadas de la vida (Tabla 1, Fig. 1). Se observó un predominio del sexo femenino (970) sobre el masculino (208), con una relación de 4.6 a 1.

La dosis única promedio durante la primera década fue de  $7.1 \pm 1.75$  mCi (equivalente a 262.7 MBq); en la segunda  $6.3 \pm 2.8$  mCi (233.1 MBq) y en la tercera  $8.2 \pm 2.6$  mCi (303.4 MBq). La dosis de irradiación calculada en rads que recibieron los pacientes fue entre 5000 y 10000 (50 a 100 Grays).

El tamaño y peso de la glándula tiroides se calculó exclusivamente por palpación y así, el 16.6% tenían un peso calculado menor o igual a 30 grs, la mayoría se estimaron entre 31 a 60 grs. (62.2%) y el resto fueron bocios mayores de 60 grs. (21.1%).

El seguimiento de los pacientes tratados se realizó de julio de 1953 hasta junio de 1983, por la Clínica de Tiroides del INNSZ. Los diagnósticos de bocio difuso tóxico como el de hipotiroidismo secundario al uso terapéutico del  $^{131}\text{I}$ , se llevaron a cabo sobre bases clínicas, captación de  $^{131}\text{I}$ , gammagrafía de tiroides y cuantificación hormonal. Inicialmente se determinó la función tiroidea con yodo protéico y captación de  $\text{T}_3$  por eritrocitos y posteriormente medi

ción de hormonas tiroideas por radioinmunoanálisis (RIA) a partir de 1974.

Las dosis administradas variaron entre 140 a 190 uCi por gramo de tejido calculado y se determinó la cantidad en uCi en función de la intensidad de la tirotoxicosis y de la captación de  $^{131}\text{I}$  a las 24 hrs.

#### RESULTADOS:

El análisis de nuestros resultados se enfocaron fundamentalmente hacia el conocimiento de la frecuencia de hipotiroidismo en forma global, desarrollado en los pacientes que recibieron una o varias dosis y su relación con cada una de las décadas. De ésta manera en la primera década estudiada (1953-1963), los pacientes que requirieron una o varias dosis de radioyodo para el control del hipertiroidismo fueron respectivamente: 201 (73.6%) y 72 (26.4%); en la segunda (1963-1973), 263 (72.3%) y 101 (27.7%), y en la tercera (1973-1983), 392 (72.5%) y 149 (27.5%). En las tres décadas hubo una proporción semejante de pacientes que recibieron una o varias dosis. Tabla 2.

En los pacientes tratados con dosis única de  $^{131}\text{I}$ , la frecuencia de hipotiroidismo en el primer año de observación se elevó aproximadamente en un 50% de la primera a la segunda década, encontrándose en la tercera un incremento de más de 300%. A los 6 años del tratamiento el porcentaje de hipotiroideos en cada una de las décadas fue de 19.6%, 39.4% y 55.6% respectivamente. Tabla 3.

En las décadas de 1963 a 1973 y de 1973 a 1983 se observó un incremento notorio en la frecuencia de hipotiroidismo durante todo el tiempo de observación, a pesar de una dosis promedio de  $^{131}\text{I}$  muy similar con la primera década. Figuras 2, 3, 4 y 6.

Analizando el período comprendido de 1980-1983, en que las dosis promedio fueron mayores ( $10.0 \pm 2.7$  mCi), la incidencia de hipotiroidismo al año fue 53.19% y a los dos años 60.13%. Tabla 5, Figura 5.

El incremento anual de hipotiroidismo después del primer año de observación fue de 1.6%, 3.9% y 2.8% respectivamente en cada una de las décadas, con un tiempo de seguimiento promedio de 6 años. En la tabla 4 se comparan las dosis promedio en general con las recibidas por los pacientes que desarrollaron mixedema al recibir dosis únicas.

Sólo dos pacientes desarrollaron crisis tirotóxica (0.16%), la que se resolvió con el tratamiento habitual. La mortalidad relacionada directamente a la administración del radioyodo, fue de cero.

Los pacientes tratados con dosis única, se dividieron en dos grupos: los que recibieron menos o igual a 6 mCi y más de 6 mCi. Los resultados del tratamiento se analizaron por el método actuarial y en cada una de las décadas. De los datos obtenidos se observó una proporción de hipotiroidismo similar para ambos grupos, excepto en la década de 1963-1973, en que paradójicamente los pacientes que recibieron una dosis mayor de  $^{131}\text{I}$  tuvieron un porcentaje de hipotiroidismo menor, como se observa en la tabla 6.

La frecuencia de hipotiroidismo en los pacientes menores de 40 años fue ligeramente mayor, en comparación con los mayores de 40 años. Llama la atención la frecuencia mayor de enfermos varones en la última década, con una relación femenino/masculino menor. Tablas 7 y 8.

Los pacientes que requirieron más de una dosis para controlar la tirotoxicosis fueron 322 (27.3%) y se distribuyeron de acuerdo al número de dosis administradas como se observa en la tabla 9. El 79.1% de éstos, necesita

ron dosis y sólo un caso recibió cinco dosis, que sumaron un total de 58 mCi. En cuanto a la cantidad de mCi de  $^{131}\text{I}$  utilizados en este grupo, la mayor parte estuvo entre 11 y 20 mCi como dosis total (67.35) y únicamente 23 casos ameritaron más de 30 mCi (7%). Tabla 10.

Cursaron con hipotiroidismo transitorio 141 (16.4%) del grupo de dosis única y 55 (17%) de los que recibieron varias dosis, no incluyéndose éstos en el análisis del grupo de pacientes con hipotiroidismo.

#### DISCUSION:

El tratamiento del bocio difuso tóxico con radioyodo tiene las siguientes ventajas: es un método seguro, fácil de administrar, económico y relativamente libre de efectos secundarios. El principal inconveniente es el desarrollo de hipotiroidismo<sup>15,21,23 y 41</sup>. La aparición temprana de mixedema se ha atribuido a la magnitud de la dosis administrada, reportándose hasta en más de 90% de los pacientes a los 6 meses, con el uso de dosis elevadas<sup>24</sup>. Cuando se utilizan dosis fijas de 15 mCi, se desarrolla mixedema en el 58% de los casos en los primeros 6 meses y 64% al año de observación<sup>25</sup>.

En el análisis de nuestra estadística, al dividir a los pacientes entre los que habían recibido dosis menores o iguales a 6 mCi y mayores de 6 mCi, observamos una frecuencia similar de hipotiroidismo, excepto de 1963-1973, en que, los que habían recibido dosis mayores tuvieron un menor porcentaje de hipotiroidismo, situación para la cual no tenemos una explicación satisfactoria. Contrariamente a lo observado por otros autores<sup>26-30</sup>, no encontramos mayor incidencia de mixedema en el grupo de pacientes que recibieron la dosis más elevadas de  $^{131}\text{I}$ . Sin embargo de 1980 a 1983 las dosis únicas promedio de  $^{131}\text{I}$  fueron mayores,  $10.0 \pm 2.7$  mCi, que en años previos

(Tabla 5), con una incidencia de hipotiroidismo de 53.19% al año y 60.13% a los dos años de observación, reflejándose el efecto de la magnitud de la dosis.

La detección de hipotiroidismo después del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , depende en gran parte del tiempo de seguimiento<sup>27-40</sup>. En esta revisión, encontramos una incidencia acumulativa en todo el grupo del 64.6%, hasta 15 años después, con un incremento anual después del primer año, de 2.9%. Figura 6. En la literatura, estudios retrospectivos similares han encontrado incidencia acumulativa del 48% a 17 años<sup>27</sup>, 43% a 14 años<sup>28</sup>, más de 60% a 10 años<sup>21</sup> y finalmente Holm reportó 74% después de 22 años<sup>15</sup>. Figura 7. Como se observa nuestros resultados son similares a los reportados previamente.

En el primer año posterior a la administración de  $^{131}\text{I}$ , se caracteriza por un ascenso rápido en la incidencia de mixedema. Nosotros encontramos un 25.1% con dosis única promedio de 7.1 mCi. Otros autores como Glennon<sup>27</sup> 4% con  $\leq 3$  mCi, Holm<sup>15</sup> 8% con 5 mCi, Dunn<sup>28</sup> 20% con 8 mCi, Burke<sup>22</sup> 31% con 9 mCi y Nofal<sup>21</sup> 41% con 10-18 mCi, se observó cierta relación entre la frecuencia de hipotiroidismo y las dosis administradas. Tabla 11.

Al comparar los resultados del grupo que desarrolló hipotiroidismo con dosis bajas, en la década de 1953 a 1963 (8.25% al primer año de observación), éste es similar al 5% reportado por Golden<sup>29</sup> y el 6% de Hagen<sup>30</sup>. Estas observaciones realizadas en épocas iguales dan resultados aproximados. El análisis de las décadas posteriores han mostrado un incremento notorio en la incidencia de mixedema; 18.8% de 1963-1973 y 37.7% de 1973-1983 en el primer año de observación. Cunnien<sup>18</sup> y Holm<sup>17</sup> han encontrado resultados semejantes.

El incremento anual de hipotiroidismo después del primer año de observación

reportado en la literatura, varía entre 1.7% hasta 6%-28. En nuestra serie éste fue de 2.9%. Tabla 11.

La mayor frecuencia de hipotiroidismo observada en las últimas décadas se ha tratado de explicar por varios factores, en los que se incluyen los siguientes: edad, sexo, disposición de métodos de laboratorio más precisos, administración previa de drogas antitiroideas, origen autoinmune de la enfermedad de Graves, variación individual y un consumo mayor de yodo en la alimentación, que prolonga la vida media biológica de  $^{131}\text{I}$  (VMB $^{131}\text{I}$ ) de 15.7 a 21.1 días, (un incremento de 34% en la VMB del  $^{131}\text{I}$ ) 19-21, 47, 48 y 52.

El ascenso progresivo en la prevalencia de hipotiroidismo con el paso de los años independientemente de las dosis utilizadas, puede reflejar la historia natural de la enfermedad de Graves y/o la disminución de tejido folicular dañado directamente por la partícula beta del  $^{131}\text{I}$ , tanto a nivel de la membrana celular como en el núcleo. Es conocido también el deterioro progresivo en la función tiroidea por endarteritis y aumento de tejido fibroso intraglandular ocasionado por la irradiación<sup>50-51</sup>.

Con los resultados obtenidos, el criterio terapéutico de la Clínica de Tiroides del INNSZ es administrar una dosis alta de  $^{131}\text{I}$  (dosis promedio de 15 mCi), buscando la remisión de la tirotoxicosis lo más rápido posible e iniciar oportunamente el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas por el resto de la vida. Esta conducta, es deseable especialmente en pacientes de alto riesgo por cursar con patología cardiovascular<sup>32-45-46</sup>, las cuales pueden desarrollar complicaciones graves a partir de un hipertiroidismo larvado, aún más si se tiene en cuenta el bajo índice de remisión, usando sólo drogas antitiroideas (DAT)<sup>33</sup>. La remisión con DAT se obtiene en menos de 15% al año en comparación con el 60% o más con una sola dosis de  $^{131}\text{I}$ . Otros casos clínicos de aplicación electiva de  $^{131}\text{I}$  en

BDT son: pacientes con tirotoxicosis y con riesgo de desarrollar una neoplasia tiroidea (historia de irradiación externa en cabeza y cuello); cuando existe deseo de embarazo a corto plazo y hay que resolver definitivamente el hipertiroidismo; la falta de remisión al usar solo DAT o cirugía; hipersensibilidad a DAT o bien como terapéutica médica inicial.

Al igual que otros<sup>17,18,31-33</sup>, observamos una mayor tendencia a desarrollar hipotiroidismo en los pacientes menores de 40 años (Tabla 7), debido posiblemente a una mayor susceptibilidad a la irradiación. En la distribución por edades, la proporción de pacientes mayores y menores de 40 años fue similar. El tamaño del bocio guardó una proporción semejante en cada una de las décadas, por lo que no lo consideramos factor de sesgo de los resultados.

No fue posible analizar el uso de DAT en relación a la frecuencia de hipotiroidismo, por no contar con información de todos los casos y por la variación entre dosis y tiempo de administración previo al uso de <sup>131</sup>I.

En nuestra experiencia y de acuerdo a lo informado en la literatura, no hemos encontrado mayor frecuencia de neoplasias tiroideas<sup>16,49</sup>, lesiones de paratiroides ni leucemia<sup>34</sup> después de la administración de <sup>131</sup>I-44. Ocasionalmente se observó exacerbación de la tirotoxicosis y en sólo dos casos en éste estudio se desarrolló tormenta tiroidea (0.16%), con mortalidad de cero. Para evitar la complicación mencionada, se deben administrar DAT y/o beta bloqueador por lo menos 3 meses previos al <sup>131</sup>I, suspendiéndolos 48-72 hrs. antes del tratamiento con radioyodo y continuando este esquema 48 a 72 hrs. después, en algunos casos, hasta por 4 semanas antes de valorar la remisión del BDT.

En las diferentes décadas encontramos un porcentaje similar de pacientes que requirieron dos o más dosis de <sup>131</sup>I, siendo en total, el 27.3%. Otros

reportes consignan una prevalencia menor de hipertiroideos que ameritan una segunda dosis de radioyodo: 15% Goldsmith y col. y 8% Weise y col.<sup>24</sup>.

Cuando se usan dosis (únicas) bajas de <sup>131</sup>I, más frecuentemente se requieren varias dosis de radioyodo para el control del hipertiroidismo.

En el INNSZ la paciente más joven que ha recibido tratamiento con <sup>131</sup>I por BDT, tenía 14 años. Sin embargo, recientemente se ha utilizado con más frecuencia el <sup>131</sup>I para tratamiento del bocio difuso tóxico en niños y adolescentes, siendo un gran número de ellos los que no han respondido a DAT o cirugía<sup>35,53,54</sup>. El seguimiento a largo plazo en este grupo no ha mostrado un incremento de alteraciones genéticas, comparados con la población general<sup>36-37</sup>. La irradiación gonadal con el uso de <sup>131</sup>I es comparable a la ocasionada por una radiografía simple y sin consecuencias a la fertilidad<sup>38</sup>.

A diferencia de otras series, el análisis del grupo estudiado se concentra sólo en pacientes adultos con bocio difuso tóxico, no intervenidos quirúrgicamente y sin haber administrado yoduros como tratamiento complementario.

TABLA 1. DISTRIBUCION POR EDADES EN CADA UNA DE LAS DECADAS

EDAD (AÑOS)	1953-1963	1963-1973	1973-1983
<20	5 (2.4%)	1 (0.38%)	11 (2.8%)
21-30	33 (16.4%)	36 (13.6%)	104 (26.5%)
31-40	65 (32.3%)	88 (33.4%)	88 (22.4%)
41-50	50 (24.8%)	99 (37.6%)	113 (28.8%)
51-60	38 (18.9%)	30 (11.4%)	52 (13.2%)
>60	10 (4.9%)	9 (3.4%)	24 (5.1%)

TABLA 2. NUMERO DE PACIENTES TRATADOS CON DOSIS UNICA O VARIAS DOSIS DE  $^{131}\text{I}$

	DOSIS UNICA (No.%)	VARIAS DOSIS (No.%)	TOTAL
1953-1963	201 (73.6)	72 (26.4)	273
1963-1973	263 (72.3)	101 (27.7)	364
1973-1983	392 (72.5)	149 (27.5)	541
1953-1983	856 (72.6)	322 (27.3)	1178

TABLA 3. INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO DESPUES DE TRATAMIENTO  
 CON DOSIS UNICA DE 131I AL AÑO Y A LOS SEIS AÑOS DE OBSERVACION  
 (METODO ACTUARIAL)

	1ER. AÑO %	SEIS AÑOS %
1953-1963	10.00	19.61*
1963-1973	15.49	39.43*
1973-1983	38.86	55.69*

P < 0.001

TABLA 4. DOSIS UNICAS PROMEDIO DE  $^{131}\text{I}$  (+ D.E.) EN  $\text{mCi}$  ADMINISTRADAS AL GRUPO TOTAL DE PACIENTES EN CADA UNA DE LAS DECADAS Y EN AQUELLOS QUE DESARROLLARON HIPOTIROIDISMO

	GLOBAL	HIPOTIROIDEOS
1953-1963	$7.1 \pm 1.78$	$6.9 \pm 1.61$
1963-1973	$6.3 \pm 2.8$	$5.9 \pm 2.06$
1973-1983	$8.2 \pm 2.6$	$8.5 \pm 1.89$

**TABLA 5. INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO DESPUES DE  
 TRATAMIENTO CON DOSIS UNICA DE  $^{131}\text{I}$  AL AÑO DE  
 OBSERVACION (MÉTODO ACTUARIAL) Y EN RELACION A  
 LA DOSIS ADMINISTRADA**

	DOSIS PROMEDIO mCi	IER, AÑO %
1953-1963	7.1 $\pm$ 1.78	10.00
1963-1973	6.3 $\pm$ 2.8	15.49
1973-1983	8.2 $\pm$ 2.6	38.86
1980-1983	10.0 $\pm$ 2.7	53.19

TABLA 6. INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO DE ACUERDO A LA DOSIS ADMINISTRADA,  
 PRIMER AÑO DE OBSERVACION Y CON DOSIS UNICA  
 (MÉTODO ACTUARIAL)

	$\leq 6$ mCi %	$> 6$ mCi %
1953-1963	8.25	9.05
1963-1973	18.82	9.64
1973-1983	37.77	39.45

TABLA 7 . INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN MAYORES Y MENORES DE 40 AÑOS DESPUES DE TRATAMIENTO CON  $^{131}\text{I}$  AL AÑO Y A LOS SEIS AÑOS DE OBSERVACION. (METODO ACTUARIAL).

	1ER. AÑO %	SEIS AÑOS %
1953-1963 $\leq 40$ AÑOS	11.6	29.4
$> 40$ AÑOS	8.9	25.1
1963-1973 $\leq 40$ AÑOS	15.1	58.8
$> 40$ AÑOS	12.9	54.2
1973-1983 $\leq 40$ AÑOS	42.3	63.2
$> 40$ AÑOS	35.2	62.9

**TABLA 8. BOCIO DIFUSO TOXICO TRATADO CON 131I  
HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES QUE RECIBIERON DOSIS UNICAS**

---

	<b>FEMENINO/MASCULINO</b>	<b>RELACION</b>
<b>1953-1963</b>	<b>26/3</b>	<b>8,6/1</b>
<b>1963-1973</b>	<b>60/7</b>	<b>8,5/1</b>
<b>1973-1983</b>	<b>127/27</b>	<b>4,7/1</b>

---

TABLA 9. DOSIS TOTAL DE  $^{131}\text{I}$  QUE RECIBIERON AQUELLOS PACIENTES QUE AMERITARON 2 O MAS DOSIS DE  $^{131}\text{I}$  EN CADA UNA DE LAS DECADAS

	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	MCI
1953-1963	9	55	6	2			
1963-1973	15	71	12	2	1		
1973-1983	2	91	38	12	5	1	
1953-1983%	26(8.1)	217(67.3)	56(17.3)	16(4.9)	6(1.8)	1(0.3)	

**TABLA 10. NUMERO DE PACIENTES TRATADOS CON DOS O MAS DOSIS DE  $^{131}\text{I}$**   
**CANTIDAD DE DOSIS REQUERIDAS PARA EL CONTROL DEL HIPERTIROIDISMO**

<u>NO. DE DOSIS</u>	<u>1953-63</u>	<u>1963-73</u>	<u>1973-83</u>	<u>TOTAL</u>	<u>%</u>
2	59	85	113	257	79.1
3	12	12	31	55	17.0
4	1	4	4	9	2.7
5	0	0	1	1	1.1
	72	101	149	322	

TABLA 11. BOCIO DIFUSO TOXICO TRATADO  
CON 131I

AUTOR	DOSIS MCI	PORCENTAJE DE HIPOTIROI DISMO	INCREMENTO ANUAL DE HIPOTIROIDISMO DESPUES DEL PRIMER AÑO %
GLENON	3	4	3.4
SMITH	3	12	0.0
SMITH	5	14	3.5
GREEN	5	9	2.7
DUNN	8	20	1.7
BELING	4-8	7.5	3.2
BURKE	9	31	3.7
CASSIDY	6-12	20	6.0
MCGIRR	8-12	20	3.0
NOFAL	10-18	41	2.8
INNSZ	7.1	25.1	2.9

FIGURA 1. DISTRIBUCION POR EDADES EN CADA UNA DE LAS DECADAS

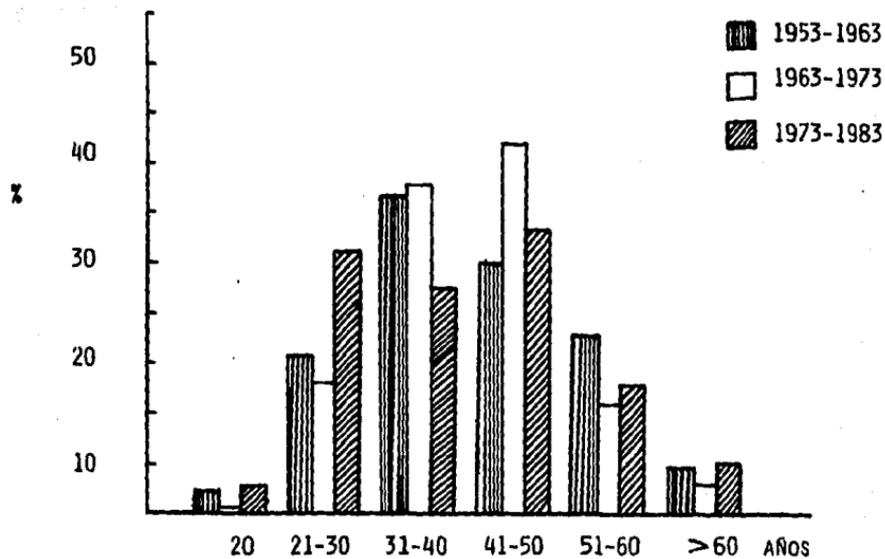


FIGURA 2  
FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO CON  
DOSIS UNICA DE  $^{131}\text{I}$  PARA BDT  
1953-1963

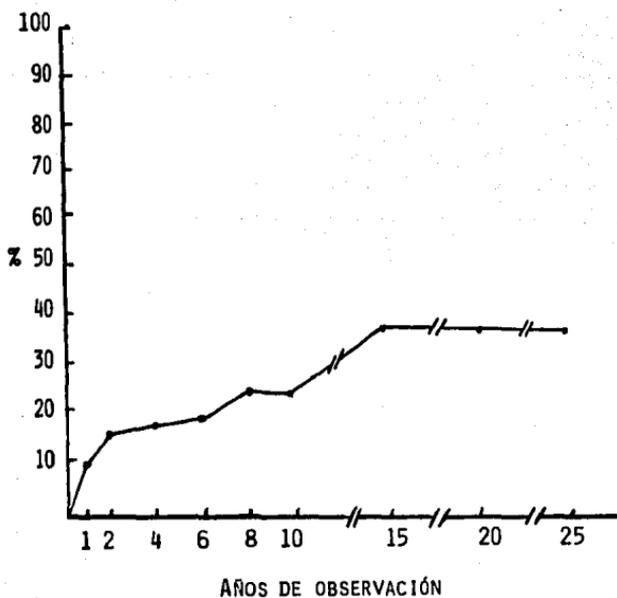


FIGURA 3  
FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO CON  
DOSIS UNICAS DE  $^{131}\text{I}$  PARA BDT  
1963-1973

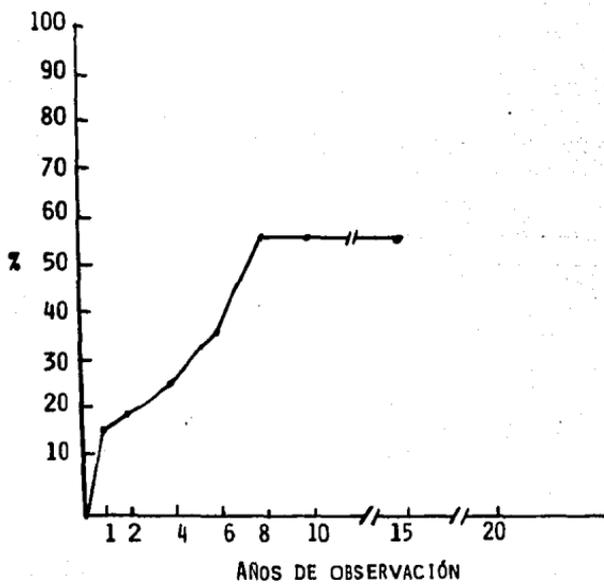


FIGURA 5  
FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO CON  
DOSIS UNICAS DE  $^{131}\text{I}$  PARA BDT

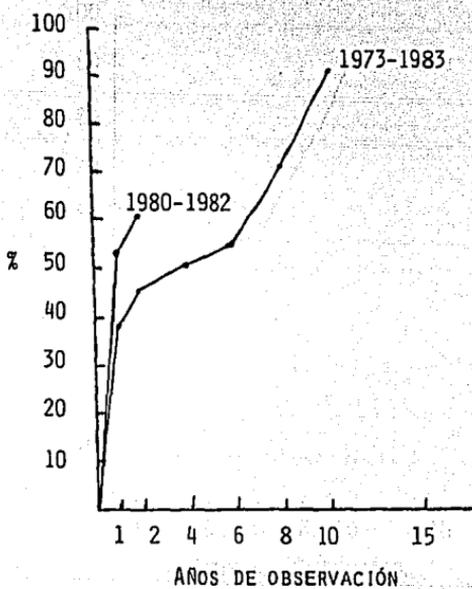
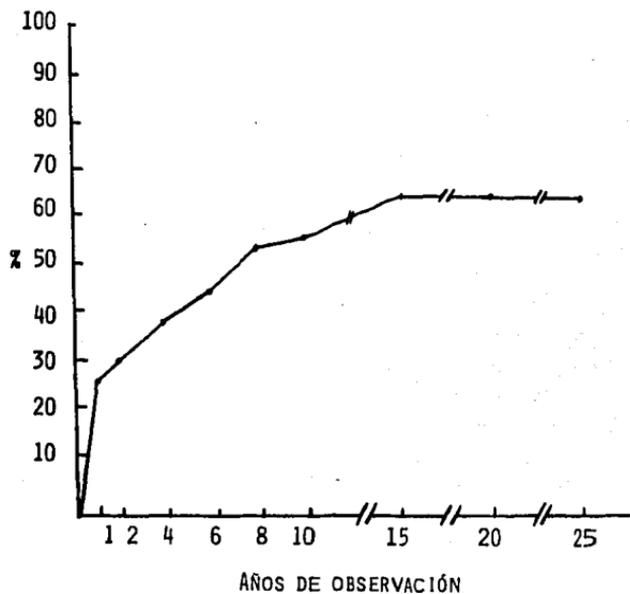
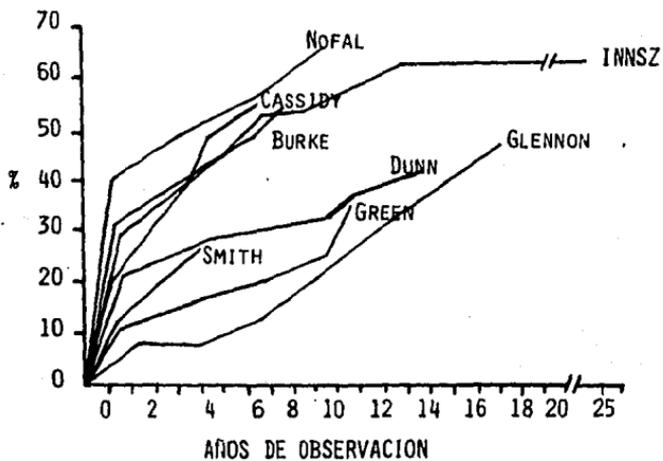


FIGURA 6  
FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO CON  
DOSIS UNICAS DE  $^{131}\text{I}$  PARA BDT  
1953 - 1983



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FIGURA 7  
BOCIO DIFUSO TOXICO TRATADO CON 131I



## BIBLIOGRAFIA

1. Chapman, E.M.: The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *J.A.M.A.* 131:86-91, 1946.
2. Mackenzie, C.G.: Effect of sulfonamides and thioureas on the thyroid gland and basal metabolism. *Endocrinology* 32:185, 1943.
3. Astwood, E.B.: Treatment of hyperthyroidism with thioureas and thiouracil. *J.A.M.A.* 122:78, 1943.
4. Hertz, S.; Roberts, A. and Evans, R.D.: Radioactive iodine as one indicator in the study of thyroid physiology. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 38:510, 1938.
5. Hertz, S.; Roberts, A. and Salter, W.T.: Radioactive iodine as one indicator in thyroid physiology. The metabolism of iodo disease in Graves' disease. *J. Clin. Investigation* 21:624, 1942.
6. Myant, N.B.: Prognostic value of early tests of thyroid function after treatment of thyrotoxicosis by  $^{131}\text{I}$ . *Brit. J. Radiol.* 26:139, 1953.
7. Goldsmith, R.: Experience with radioiodine tracer test in radioiodine treated thyrotoxic patients. *Am. J. Med. Sci.* 227:403, 1954.
8. Hertz, S.; Robert, A.: Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. *J. Clin. Investigation* 21: 624, 1942.
9. Chapman, E.M.: The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: Ten years experience. *Medicine* 34:261-321, 1955.
10. Pochin, E.E.: Leukaemia following radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *British Medical Journal* ii, 1545-1550, 1960.
11. Dobyns, B.M.; Sheline and col.: Malignant and benign neoplasm of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: A report of the Cooperative thyrotoxicosis follow up study. *J. Of. Clinical Endocrinology and Metabolism.* 38:976-998, 1974.
12. DeGroot, L.J.: The thyroid and its diseases. New York, Wiley 1975.
13. Bremner, W.F.; Spencer and col.: The assesment of  $^{125}\text{I}$  treatment of thyrotoxicosis. *Clinical Endocrinology* 5:225-234, 1976.
14. McDougall, I.R. and Greig, M.R.:  $^{125}\text{I}$  therapy in Graves' disease: Long term results in 355 patients. *Ann. of Internal Medicine.* 85:720-723, 1976.
15. Holm, L.E.; Lundell G.; Israelsson, A. and Dahlqvist, I.: Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine- $^{131}\text{I}$  therapy for hyperthyroidism. *J. Nucl. Med.* 23:103-107, 1982.

16. Holm, L.E.; Dahlqvist, I. et al.: Malignant thyroid tumors after iodine-131 therapy. A retrospective cohort study. *N. Engl. J. of Med.* 303:188-191, 1980.
17. Holm, L.E.: Changing annual incidence of hypothyroidism after iodine 131 therapy for hyperthyroidism, 1951-1975. *J. Nucl. Med.* 23:108-112, 1982.
18. Cunnien, A.J.; Hay, I.D., et al: Radioiodine induced hypothyroidism in Graves' disease: Factors associated with the increasing incidence. *J. Nucl. Med.* 23:978-982, 1982.
19. Hays, M.T.: Hypothyroidism following iodine-131 therapy. *J. Nucl. Med.* 23:176, 1982.
20. Coldman, A.J. and Elwood, J.M.: Examining survival data. *CMA Journal* 20:1065-1071, 1979.
21. Nofal, M.M., Bierwaltes, W.H. and Patno, M.E.: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide <sup>131</sup>I. *J.A.M.A.* 197:605, 1966.
22. Burke, G.; Silverstein, G.E.: Hypothyroidism after treatment with sodium iodine <sup>131</sup>I. *J.A.M.A.* 210:1051-1058, 1969.
23. Bronsky, D.; Kiako, R.T. et al.: Post therapeutic myxedema. *Arch. Intern. Med.* 121:113, 1968,
24. Wise, P.H.; Burnet, R.B.; Ahmad and Harding, P.E.: Intentional radioiodine ablation in Graves's disease. *The Lancet* 2:1231, 1975.
25. Kendall-Taylor, P. Keir, J.M. and Ross, W.M.: Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: Long term follow up study. *Brit. Med. J.* 289:361-363, 1984.
26. Smith, R.N. and Wilson, G.M.: Clinical trial of different doses of <sup>131</sup>I in treatment of thyrotoxicosis. *Brit. Med. J.* 1:129-132, 1967.
27. Glennon, J. A., Gordon, E.S. and Sawin, C.T.: Hypothyroidism after low dose <sup>131</sup>I treatment of hyperthyroidism. *Ann Internal Medicine* 76:721-723, 1972.
28. Dunn, J.T.; Chapman, E.M.: Rising incidence of hypothyroidism after radioactive-iodine therapy of thyrotoxicosis. *N. Engl. J. Med.* 271:1037, 1964.
29. Golden, A.W.G.; Russel, T.: Treatment of thyrotoxicosis with low doses of radioactive iodine. *Br. Med. J.* 3:442-443, 1969.
30. Hagen, G.A.; Ouellette R.P. and Chapman, E.M.: Comparison of high low dosage of <sup>131</sup>I in the treatment of thyrotoxicosis. *N. Engl. and J. of Med.* 277:559, 1967.
31. Malone, J.F.; Cullen, M.J.: Two mechanisms for hypothyroidism after <sup>131</sup>I therapy. *The Lancet* 2:73-75, 1976.

32. Scott, G.R.; Forfar, J.C. and Toft, A.D.: Graves' disease and atrial fibrillation: The case for even higher doses of therapeutic iodine 131. *Brit. Med. J.* 289:399-400, 1984.
33. Wartofsky, L.: Low remission after therapy for Graves' disease. Possible relation of dietary iodine with antithyroid therapy results. *J.A.M.A.* 226:1083, 1973.
34. Saenger, E.L.; Thomas, G.E.; Tompkins, A.: Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J.A.M.A.* 205:855-862, 1968.
35. Hamburger, J.I.: Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *The. J. of Clin. Endocr. and Metab.* 60:1019, 1985.
36. Crile Jr., G.; Schumacher, O.P.: Radioactive iodine treatment of Graves' disease. *Am.J. Dis. Child.* 110:501, 1965.
37. Freitas, J. E.; Swanson, D.P.; Gross, M.D.: 131I: optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? *J. Nucl. Med.* 20:847, 1979.
38. Robertson, J. S.; Gorman, C.A.: Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *J. Nucl. Med.* 17: 826, 1976.
39. Von Hofe, S. E.; Dorfman, S.W.; Carreta, R. F., et al.: The increasing incidence of hypothyroidism within one year after radioiodine therapy for toxic diffuse goiter. *J. Nucl. Med.* 19: 180-184, 1978.
40. Cevallos, J.L.; Hagen, G.A.; Maloof, F., et al.: Low dosage 131I therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiters): A five year follow up study. *N. Engl. J. Med.* 290:141-143, 1974.
41. Segal, R.L.; Silver, S.; Vohalem, S.B. et al.: Myxedema following radioactive iodine therapy of hyperthyroidism. *Am. J. Med.* 31-354-364, 1961.
42. Robertson, J. S.; Nolan, N.E.; Wahner, et al.: Thyroid radioiodine uptakes and scans in euthyroid patients. *Mayo Clin. Proc.* 50: 79-84, 1975.
43. Wong, E.T.; Schultz, A.L.: Changing values for the normal thyroid radioactive iodine uptake test. *J.A.M.A.* 238:1741, 1977.
44. Halnan, K.E.: Risk from radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *Br. Med. J.* 287:1821-1822, 1983.
45. Forfar, J.C.; Miller, H.C.; Toft, A.D.: Oculit thyrotoxicosis: A correctable cause of "idiopathic" atrial fibrillation. *Am. J. Card.* 44:9-12, 1979.
46. Staffurth, J.; Gibberd, M.D.; Tang Fui, S.N.E.: Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Br. Med. J.* 1977, U 688-90.

47. Braverman, L.E.; Woeber, K.A. and Ingbar, S.H.: Induction of myxedema by iodide in patients euthyroid after radioiodine or surgical treatment of diffuse toxic goiter. N. Engl. J. Med. 281: 811-821, 1969.
48. Harrison, M.T.; Alexander, W. D., Harden, R.M.: Thyroid function and iodine metabolism in iodine-induced hypothyroidism. The Lancet 1: 1238-1241, 1963.
49. McDougall, I.R.; Kennedy, J. S. and Thomson, J. A.: Thyroid carcinoma following iodine-131 therapy. Report of a case and review of the literature. J.Clin. Endocr. 33:287, 1971.
50. Greig, W.R.: Radiation, thyroid cell and <sup>131</sup>I therapy-hypotesis. J. Clin. Endocr. and Metab. 25:1411-1417, 1965.
51. Al-Hindawi, A.Y.; Wilson, G.M.: Effect of irradiation on function and survival of rat thyroid cells. Clin. S.C. 28:555, 1965.
52. Burke, M.D. and Silverstein, G.E.: Hypothyroidism after treatment with sodium iodide I131. J.A.M.A. 210:1051, 1969.
53. Hayek, A.; Chapman, E.M.; Crawford, J.D.: Long term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radio active iodine. N. Engl. J. Med. 283:949, 1970.
54. Safa, A.M.; Schumacher, O.P.; Rodriguez-Antunez, A.: Long-term following up results in children and adolescents treated with <sup>131</sup>I for hyperthyroidism. N. Engl. J. Med. 292:167, 1975.
55. Hershman, J.M.: "The treatment of hyperthyroidism". Ann Inter. Med. 64:1306, 1966.