

11213  
6  
2º



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado  
Instituto Nacional de la Nutrición  
Salvador Zubirán  
Departamento de Endocrinología  
Diabetes y Metabolismo de Lípidos

ALTERNATIVAS DE TERAPEUTICAS EN EL  
BOCIO NODULAR.

TESIS DE POSGRADO  
Que para obtener la Especialidad en  
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRIOLOGIA  
p r e s e n t a  
DR. JORGE EDUARDO SALDAÑA IMAÑA



Director de Tesis: Dr. Bernardo Pérez Enriquez  
Profesor del Curso: Dr. Juan A. Rull Rodrigo

México, D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

## **CONTENIDO**

### **1. - INTRODUCCION**

### **2. - PACIENTES Y METODOS**

### **3. - RESULTADOS**

### **4. - CONCLUSIONES**

### **5. - REFERENCIAS**

## INTRODUCCION

## ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN EL BOCIO NODULAR

En el bocio multinodular no hay consenso con relación a sus mecanismos fisiopatológicos, lo que se pone de manifiesto al observar los resultados variables y controversiales del tratamiento con hormonas tiroideas a dosis supresivas y de la resección quirúrgica, surgiendo la necesidad de encontrar otra alternativa. Una mejor opción de tratamiento sería  $^{131}\text{I}$  con el que la relación riesgo/beneficio es más favorable, además de tener un efecto citorreductor bien demostrado. Sin embargo, los pocos estudios realizados con esta modalidad se caracterizan por emplear dosis de hasta 50 mCi de  $^{131}\text{I}$  y ocasionalmente dosis mayores. No existe hasta el momento un estudio que haya evaluado la efectividad del  $^{131}\text{I}$  utilizando dosis mayores que aseguren la ablación del tejido tiroideo. Por este motivo el presente trabajo pretende evaluar el efecto citorreductor de una dosis ablativa de  $^{131}\text{I}$  en el bocio multinodular.

FISIOPATOLOGIA.- Los trabajos sobre la fisiopatología del bocio nodular, realizados por el grupo de Hugo Studer (1,2) han permitido establecer que existe una heterogeneidad en las funciones que desempeñan las células del folículo tiroideo. En efecto, existen patrones de función y de crecimiento que no comparten todas las células foliculares, salvo aquellas provenientes de una misma clona. De esta forma se ha observado que ante el estímulo con TSH solo algunos grupos celulares preferentemente se

duplicarán y otros incrementarán sus funciones intracelulares. Este grupo de investigadores también ha demostrado que una vez que el crecimiento, de algunas clonas celulares, ha sido inducido por la estimulación de TSH y se han reclutado células foliculares que se duplican en forma autónoma, la supresión de TSH con hormonas tiroideas ya no frenará su crecimiento.

FACTORES ESTIMULANTES DEL CRECIMIENTO TIROIDEO En 1980 H.A. Drexhage (9) demuestra por primera vez la presencia de inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento tiroideo en ocho de diez pacientes con bocio coloide. En los ocho pacientes, el bocio coloide no se redujo o solo tuvo una reducción parcial utilizando tratamiento supresivo con tiroxina. En tres casos el bocio colc recurrió despues de cirugía. En los que fueron recuperados, el estudio histopatológico demostró nuevamente la presencia de bocio coloide. En este contexto, R.D. van der Gaag en 1985 (10) empleando un bioensayo citoquímico de alta sensibilidad, demuestra en el 76 % (11/14) de pacientes con bocio no endémico de tipo difuso o nodular, la existencia de inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento tiroideo. En el 80 % (9/11) de los casos con bocio recurrente postcirugía se encontraron dichas inmunoglobulinas. Es necesario indicar que en éste trabajo se comenta que el tratamiento con tiroxina, durante varios años, no tuvo efecto sobre el tamaño del bocio en varios de los pacientes estudiados.

Tradicionalmente se acepta que la deficiencia de iodo condiciona la presencia de bocio. Sin

embargo, se ha demostrado en algunos estudios (11,12), que aún la ingesta menor de 10 ug de iodo no condiciona una prevalencia anormal de bocio. Aunque estas observaciones denotan una situación excepcional, son de gran interés en la conceptualización de la fisiopatología del bocio endémico. Efectivamente, en algunas zonas con deficiencia de iodo, parece ser necesario que existan los factores adicionales para el desarrollo de bocio. Entre estos factores se encontraría las inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento tiroideo como se ha demostrado en un estudio reciente realizado en individuos provenientes de una zonas endémicas de bocio, en los que se observó la presencia de dichas inmunoglobulinas en más del 60 % (13). En otras zonas de bocio endémico se ha sugerido también que otros factores distintos de la deficiencia de iodo podrían jugar un papel importante en la patogénesis del bocio. Estas sustancias provenientes del pasto, cassava, bambú, papas dulces, nueces y agua contaminada, contienen compuestos antitiroideos que probablemente son la causa del bocio en esas áreas.

Finalmente existen otros factores de crecimiento que probablemente participan en el desarrollo del bocio y que son secretados en forma autócrina por las células tiroideas. Recientemente, se ha identificado un péptido llamada Factor de Crecimiento Proveniente de los Tirocitos (TDGF) en las células foliculares de los pacientes con Graves. Este péptido tiene dos formas moleculares (17KDa y 43KDa) y se ha purificado mediante cromatografía de intercambio iónico. Su unión a las células FRTL-5 no

fué inhibida por otros péptidos que se conoce que estimulan el crecimiento tiroideo, como son TSH, el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y el Factor de Crecimiento tipo Insulinoide I (IGF-I). Estos dos últimos factores de crecimiento funcionan en forma autócrina o parácrina (14,15,16).

HIPERTIROIDISMO SUBCLINICO Y RIESGOS CON EL TRATAMIENTO SUPRESIVO CON HORMONAS TIROIDEAS.- J. Smeulers y C.P.A. Persson han demostrado mediante prueba de estimulación con TRH, que hasta el 60 % de los pacientes con bocio nodular considerado eutiroideo, tienen hipertiroidismo subclínico (3,4). Esta observación debe tenerse en cuenta en los pacientes de más de 60 años, en los que se desee suprimir la TSH con hormonas tiroideas, ya que en ellos existe un mayor riesgo de desencadenar trastornos cardiovasculares, como son fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca, aún con dosis sustitutivas de hormonas tiroideas. Así mismo, se ha descrito en mujeres postmenopáusicas, que el tratamiento supresivo con hormonas tiroideas disminuye la función T supresora y de las células NK, lo que predispone teóricamente, al desarrollo de enfermedades autoinmunes y a una menor vigilancia inmunológica contra el desarrollo de las neoplasias (5,6).

Por otra parte, al analizar los trabajos relacionados con el tratamiento del bocio nodular empleando dosis supresivas de hormonas tiroideas se puede concluir que la frecuencia de desaparición del bocio, en aquellos tratados por seis meses o más, es de alrededor del 15 % (7,8).

TRATAMIENTO QUIRURGICO.- Si bien se acepta que

el tratamiento quirúrgico está indicado en los pacientes con bocio nodular asociado a carcinoma de tiroides y en aquellos con datos compresivos severos, la recidiva del bocio nodular después de cirugía alcanza hasta el 15% (17). Al mismo tiempo debe considerarse la morbilidad asociada con la anestesia y cirugía. En la cirugía realizada en los hospitales escuela es más frecuente observar la lesión de nervios recurrentes y el hipoparatiroidismo permanente. Los cirujanos en entrenamiento tienen una experiencia limitada en este tipo de cirugía, lo cual representa un factor primordial para una mayor frecuencia de morbilidad. Estas observaciones son aplicables también a los cirujanos con poca experiencia que operan en hospitales privados.

En conclusión, si tomamos en cuenta los elementos analizados, es posible cuestionar los beneficios que pueden tener las diversas conductas terapéuticas mencionadas, al evaluar sus riesgos. En efecto, la diversidad etiopatogénica y fisiopatológica característica del bocio nodular permite comprender la falta de respuesta al tratamiento supresivo con hormonas tiroideas. Además, deben tenerse en cuenta los riesgos con los que se asocia dicha terapéutica en pacientes mayores de 60 años y en las mujeres postmenopáusicas. Ambos grupos son en los que con mayor frecuencia se diagnostica bocio nodular, por lo que la terapéutica supresiva con hormonas tiroideas no deberá considerarse como una alternativa en dichos pacientes. Además, el costo y morbilidad de la cirugía son también factores limitantes en una proporción considerable de casos. Por lo tanto,



debemos evaluar otros tratamientos en los que la morbilidad y la relación riesgo/beneficio sean mas favorables. Entre estas otras opciones se encuentra el tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , cuyo efecto citorreductor se ha demostrado sin lugar a dudas. Además, tiene un bajo riesgo de complicaciones y su costo es mucho menor que de la cirugía tiroidea. En consecuencia, la terapéutica con radioiodo es la alternativa mas apropiada en la mayoría de los casos de bocio nodular eutiroideo o asociado con hipertiroidismo.

BOCIO MULTINODULAR TRATADO CON  $^{131}\text{I}$ . Los trabajos realizados por Lazlo Hagedús et al. en Dinamarca (18), de Thomas W.H. Kay et al. de Australia (19) y la experiencia de la Clínica de Tiroides del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (20), permiten concluir que el  $^{131}\text{I}$  tiene un excelente efecto citorreductor en el bocio nodular. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento, se caracterizan por emplear dosis hasta de 50 mCi de  $^{131}\text{I}$  y solo excepcionalmente dosis cercanas a los 100 mCi. Con dosis menores de 50 mCi la frecuencia de respuesta significativa se obtiene en el 30 % de los casos y en un periodo de tiempo que varía entre uno y seis años. Sin embargo, cuando se han administrado dosis cercanas a 100 mCi se ha logrado obtener una mayor reducción del bocio, en menos tiempo.

RADIOBIOLOGIA TIROIDEA Y DOSIS OPTIMA DE  $^{131}\text{I}$ . La dosis de tratamiento con  $^{131}\text{I}$  debe depositar por lo menos 20 a 30 Grays (2000 a 3000 rads) en el tejido tiroideo para que el riesgo de neoplasias

tiroides post-radiación sea mínimo o nulo (21). Se ha establecido que una dosis de 10 mCi en un individuo de 70 kg. cuya tiroides tiene un peso de 15 gr. y una captación del 25 %, deposita 130 Grays en la tiroides y da una exposición de radiación corporal total de 0.045 Grays. Los estudios de A. W. G. Goolden (22) indican que para lograr una ablación tiroidea completa en 10 meses se requiere administrar una dosis de 180 a 400 Grays. Con dosis mayores a ésta, la ablación del tejido tiroideo es similar pero ocurre en menor tiempo.

Durante muchos años ha existido inquietud sobre el desarrollo de neoplasias extratiroides, como son leucemia, cancer gástrico y de vejiga, con el uso del  $^{131}\text{I}$  (23). Los casos que han presentado dichas neoplasias recibieron dosis acumulativas de  $^{131}\text{I}$  que sobrepasaron los 350 mCi, aunque el riesgo fue mayor con una dosis acumulativa superior a los 500 mCi.

Por otra parte, se ha demostrado en varios estudios (23) que el empleo de una dieta baja en yodo duplica o triplica la dosis de radiación que recibirá la tiroides. Este recurso permite asegurar que una dosis que condicione una radiación corporal total menor, depositará una radiación mayor en el tejido tiroideo.

#### OBJETIVO

En este estudio se evaluó el efecto citorreductor de una dosis ablativa de 150 mCi de  $^{131}\text{I}$ , en una cohorte de 30 pacientes con bocio nodular.

**PACIENTES Y METODOS****PACIENTES**

Se realizó cálculo de la muestra en base a series previas de uso de 131 I en bocios nodulares, encontrando que son necesarios treinta pacientes para encontrar diferencias estadísticamente significativas de 2.5 %. Por otra parte, si tomamos en cuenta la dosis empleada y el tipo de evaluación por ultrasonografía con determinación de volúmen las diferencias que esperamos encontrar serán con mucho superiores y en tiempo más corto a lo reportado.

Los pacientes se escogieron de acuerdo a criterios de inclusión que se detallan a continuación.

**CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes con bocio nodular que cumplan las siguientes características :

Mayores de 40 años.

Con bocios de 3 a 5 veces el tamaño normal de la tiroides. Que no hayan recibido tratamiento previo, tengan recidiva después de tratamiento quirúrgico o que no hayan tenido una reducción mayor del 50% del volúmen tiroideo con tratamiento supresivo con hormonas tiroideas.

Que no tengan carcinoma de tiroides demostrado por biopsia de aspiración con aguja fina, en áreas sospechosas clínicamente.

Que tengan o no datos obstructivos leves o moderados.

**CRITERIOS DE EXCLUSION**

Pacientes que tengan alguna otra enfermedad terminal que limite su seguimiento prospectivo.

Pacientes con datos de obstrucción severa.

Pacientes con una glándula tiroides seis veces o mas del tamaño normal. Pacientes en los que se demuestre cancer de tiroides.

#### METODOS

En todos los pacientes se les realizaron los siguientes estudios de laboratorio y gabinete:

Pruebas de función tiroidea.

Anticuerpos contra tiroglobulina y peroxidasa tiroidea.

Prueba de estimulación con 200 ug de TRH IV, con determinación de TSH en tiempos: basal, 15', 30', 60' y 90' .

Gamagrama de tiroides con 131 I

Ultrasonido de tiroides, al ingreso, calculando el volumen del bocio.

Biopsia por aspiración con aguja fina en por lo menos cuatro sitios distintos de la glándula.

En los pacientes con hipertiroidismo se les administró Metimazol en una dosis mínima de 30 mg. al día, durante el tiempo necesario hasta que estén eutiroideos. En los pacientes, que tengan una captación de 131 I menor del 30 %, se empleó también Metimazol con el fin de incrementar la captación de 131 I a un mínimo de 30 %.

En todos los casos se usó una dieta baja en iodo durante por lo menos una semana antes de que reciban la dosis ablativa de 131 I. Se realizó captación de 131 I un día antes de que recibieran la dosis ablativa. El tratamiento con el radioiodo se realizó en estancia corta, donde permanecieron los pacientes por tres días.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Los estudios mencionados previamente se realizaron al ingreso del paciente al protocolo y antes del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . Se siguieron a los pacientes clínicamente con perfil tiroideo cada 3 meses y en el caso de hipotiroidismo recibieron dosis sustitutivas de hormonas tiroideas. Se realizó seguimiento con ultrasonido cuando se encontraron cambios notorios durante el examen físico en el seguimiento.

Se hizo una primera evaluación integral de los resultados al cumplirse un año de comenzado el estudio.

## RESULTADOS

Se incluyó en el estudio 20 mujeres, eutiroides con bocio nodular (BN), de 60 g o más, mayores de 40 años ( 41 - 79). La dosis ablativa media de 131 I usada fué de 140 mCi ( tabla 1 ).

Se encontró una disminución mayor al 50% del volúmen inicial del bocio en 15 pacientes (75%) a partir de los dos meses de administrada la dosis ablativa de 131 I. La diferencia encontrada en el volúmen despues del tratamiento con 131 I es estadísticamente significativa  $P < 0.001$  (Tabla 2a-2b). Si se relaciona el porcentaje de disminución del BN con el tiempo que tomó esta reducción ( Fig. 1 ), se observa que la rapidez en la reducción del BN es mayor cuando la captación está por encima de 30 %. Si agrupamos los bocios según la captación de 131 I antes del tratamiento se ve que cuanto mayor es la captación el tiempo requerido en la reducción es menor ( Tabla 3a-3b-3c ), esta diferencia es notoria entre el grupo con captaciones menores a 30% y el grupo de captaciones entre 31 a 40 % y de 42 a 58 %. Pero cuando se analiza el tiempo que necesitan los BN para reducir tamaños similares dentro de éstos últimos dos grupos hay variaciones aunque no estadísticamente significativas. Entre dos y seis meses es el tiempo que tomó la reducción del volúmen inicial para captaciones entre 42 y 58 %, entre tres y seis meses para captaciones de 31 a 40 %, no hallandose diferencias estadísticamente significativas.

Cuando se relaciona la captación de la glándula previa a la administración de 131 I. y el tiempo que

tomó la respuesta en cada caso independientemente del tamaño, se encuentra una relación inversa entre estas dos variables, se observa que las captaciones mayores a 30 % reducen notablemente el tiempo que le toma al 131 I conseguir la disminución del volúmen ( Fig. 2 ). Hay dos pacientes con reducción menor del volúmen, que se debe a hipotiroidismo sin tratamiento sustitutivo por tres semanas.

Para conocer la disminución del volúmen glandular según las características del BN se analizó el U.S. agrupandose a los pacientes por la presencia de calcificaciones, quistes o ambas cosas ( Tabla 4a-4b-4c ). El 70 % de los casos tenían calcificaciones y zonas quísticas en uno o ambos lobulos tiroideos, cuatro no tuvieron ninguna lesión de éste tipo. Comparando la reducción en volúmen en ambos grupos No se observó que los BN con éste tipo de lesiones tuvieran reducciones de tamaño diferentes de los que no las tenían. La presencia o no de calcificaciones no condiciona la respuesta al tratamiento.

Haciendo el mismo análisis para el tipo histológico ( tabla 5 ), no se observó diferencias entre bocios coloides e hiperplásicos, los tres pacientes con bocio hiperplásico que no disminuyeron más del 50 % se siguieron solamente dos meses y uno de ellos hizo hipotiroidismo transitorio sin tratamiento que influyo en la velocidad de disminución del BN.

Un elemento que contmpló la selección de los pacientes para el estudio fué las características gamagráficas con el fin de evaluar la respuesta que tendría el BN con defectos de captación al efecto citorreductor del 131 I.

Por la imagen gamagráfica se hizo la distribución en dos grupos ( Fig 3 ). Los que tenían zonas hipocaptantes y/o no captantes y los que tenían una captación homogénea. El 85 % de los pacientes tenían alguna zona hipocaptante o no captante en uno o ambos lóbulos de la tiroides en relación con nódulos palpables a la exploración, el 15 % restante, tres pacientes, tenían captaciones homogéneas. Cuando relacionamos estos dos grupos con el porcentaje de disminución del bocio, observamos que la disminución del tamaño del bocio en ambos son similares. En esta gráfica se observa en el grupo de los hipocaptantes, los tres pacientes antes mencionados que estuvieron hipotiroideos con una respuesta inferior a los demás explicable por éste evento. Dentro del grupo de captación defectuosa el 65 % de los casos tuvo una reducción mayor al 50 % de su volúmen. El que un BN tenga zonas no captantes o hipocaptantes en un gamagrama convencional con 131 I, no determina la respuesta a una dosis ablativa con éste mismo elemento.

Como se observó disminución del tamaño de las zonas con captación defectuosa, fué necesario evaluar la capacidad de captación de éste tejido hiperplásico que sí respondió al 131 I. Para esto se comparó la imagen gamagráfica antes de la administración de 200 uCi de 131 I con los gamagramas que se tomaron a las 48 horas y siete días después de administrada la dosis ablativa. Se vió que las zonas consideradas en un gamagrama convencional como "hipocaptantes o no captantes" captan 131 I a las 48 horas cuando se administraba 150 mCi, captación que es mas intensa en la imagen de los siete días



(Ver gamagramas). Lo que demuestra que las células que dan origen a los nódulos tiroideos en estos bocios son clonas de células que conservan la función de la célula tiroidea normal con un retardo o enlentecimiento de las misma. Además, no se puede atribuir la reducción en el tamaño de las zonas de aparente falta de captación al material radioactivo captado por las zonas adyacentes normales porque como se observa en los gamagramas, el tamaño de estas zonas con defectos de captación son lo suficientemente grandes como para beneficiarse de la radiación Beta proveniente de células vecinas que sabemos cubren un radio de aproximadamente dos milímetros desde el lugar donde se encuentran localizado el  $^{131}\text{I}$ .

Al margen de la evaluación ultrasonográfica todos los pacientes fueron evaluados con parámetros clínicos como la medición de la circunferencia del cuello y la medición del tamaño de los nódulos mediante cinta adhesiva, siempre fue realizada por la misma persona antes y después de la administración del  $^{131}\text{I}$ . Ambos parámetros demostraron la reducción del bocio en general y de los nódulos en particular, pero para evaluar objetivamente la disminución el estudio U.S. es mas confiable.

La medición de la circunferencia del cuello es útil en los bocios voluminosos pero va siendo menos precisa en la medida que éstos reducen su tamaño haciendo difícil encontrar diferencias en la medición en tanto mas cercana es la circunferencia del cuello a la normal. El perímetro del cuello normal varía de acuerdo a la constitución de la

persona debiendo considerarse un cuello normal cuando son visibles los canales pre-traqueales y se diferencia adecuadamente los musculos esternocleidomastoideos aún así el contenido de grasa de la zona hace menos precisa la medición. Documentar cambios en el tamaño de los bocios con cinta adhesiva permite una recolección de datos mas objetiva para un análisis posterior.

Una observación clínica fué el cambio en la consistencia de la glándula despues de la administración del 131 I que comienza a notarse a partir de los 2 meses del tratamiento. Al ir disminuyendo de tamaño los nódulos se hace cada vez mas difícil su diferenciación lo que hace que éste procedimiento sea útil en la práctica clínica pero poco confiable cuando se pretende evaluar resultados en un protocolo.

Los síntomas que tenían los pacientes como disfagia, disnea en decúbito y disfonía intermitente desaparecieron a partir de los 45 días. A los dos meses el 80 por ciento de los pacientes consideró que el tamaño del bocio había disminuido a la mitad. Se realizó prueba de TRH en 11 pacientes ( 55 % ), se tomó como respuesta normal una elevación de los niveles de TSH de 6 a 22 uU/ml. El 54.5 % de los pacientes tuvieron una respuesta anormal ( Tabla 6 ), dos con falta de respuesta y tres con elevaciones subnormales. Los que tuvieron una respuesta deficiente a la estimulación con TRH tenían además el antecedente de intolerancia al tratamiento supresivo con hormonas tiroideas.

Analizando la disminución de volumen del BN en relación a la prueba de TRH (Fig. 4), los tres

grupos mantienen una reducción similar pero la rapidez es mayor en los de respuesta anormal, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupo de elevación subnormal y normal.

Antes de la administración de la dosis ablativa de  $^{131}\text{I}$  se elevó la captación de la glándula en 18 pacientes con Metimazol, a dosis de 30 mg diarios que se suspendió 96 horas antes de la administración de  $^{131}\text{I}$  (tabla 7). El tiempo requerido para aumentar la captación fué variable con un mínimo de 26 días y un máximo de 65 días. La captación media aumentada fué de 16 %. En 16 pacientes que se prepararon de ésta forma se encontró datos clínicos leves de hipotiroidismo y en tres por la intensidad estos se tuvo que suspenderse el tratamiento antes de conseguir una captación por encima de 30 %.

Cuando analizamos las determinaciones de anticuerpos anti - tiroglobulina (AcTg) y anti - TPO (AcTPO) (Tabla 9a-9b-9c), en todos los casos los AcTg fueron negativos. Los anticuerpos AcTPO fueron detectables en 7 pacientes ( 35 % ). En uno con elevaciones de 1:102400 las determinaciones despues del tratamiento furon negativas y la disminución del volúmen de la glándula no fue diferente a los demás pacientes. Otro también con AcTPO de 102400 antes del  $^{131}\text{I}$  aumentó a 204800 despues del tratamiento, éste último tuvo una respuesta rápida en reducción del volúmen con disminución del 82 % en el lapso de tres meses e hipotiroidismo a los 50 días de administrada la dosis de  $^{131}\text{I}$ . En otros dos pacientes se observó elevación de título de anticuerpos de AcTPO de 1:800 a 1:12800 y otro de 1:12800 a 1:25600, el primero fué una paciente que

por encontrarse hipotiroidea tuvo un retraso en la respuesta al tratamiento con  $^{131}\text{I}$  y el otro caso que logró una disminución del 28.5 % en el lapso de dos meses fué la misma paciente que no respondió a la prueba de TRH.

El 65 % de los pacientes tuvieron ambos anticuerpos negativos antes de la administración del  $^{131}\text{I}$ , en los que se volvieron positivos los ActPO, cuatro casos (30 %), un solo paciente alcanzó el título de 1:25600 y la reducción del tamaño del bocio en este caso no fué diferente del resto de los pacientes.

El 95 % de los pacientes tuvo tiroiditis después de la administración de  $^{131}\text{I}$  (Tabla 10a-10b-10c), caracterizado por dolor local a la palpación, sensación ardorosa de la faringe, odinofagia y aumento de volumen de la glándula. Los síntomas comenzaron a presentarse desde las 48 horas después de la administración de  $^{131}\text{I}$  en el 31.5 % de los casos, entre los tres y cuatro días en el 26.3 % y entre el quinto y sexto día en 31.5 % de los pacientes, el momento de inicio de las molestias y la intensidad tiene una relación directa con el porcentaje de captación antes de la administración del  $^{131}\text{I}$ . En todos los casos los síntomas comenzaron estando los pacientes recibiendo 30 mg de prednisona al día, que se aumentó y prolongó para conseguir la desaparición de los síntomas. La duración del cuadro fué variable con una media de 16.8 días, un mínimo de 10 y un máximo de 32 días. De los pacientes que tuvieron tiroiditis con molestias locales el 47.7 % presentaron además síntomas de hipertiroidismo como palpitaciones

precordiales, nerviosismo, temblor distal, sudoración, de éstos seis pacientes ( 66.6 % ), se controlaron las molestias solo con bloqueadores beta, en un caso fué necesario utilizar Metimazol por la intensidad de los síntomas, éste paciente es el que se piensa tenía tiroiditis autoinmune. En otro caso no fué necesario ningún tratamiento al margen de la prednisona por lo leve de los síntomas. Una paciente tuvo inflamación transitoria de las glándulas salivales submaxilares a las 72 horas de la administración del 131 I, presentó xerostomía a los cinco meses.

Cinco pacientes notaron caída leve del cabello, que antes no presentaban al cumplir el mes de tratamiento y las que lo tenían notaron aumento en la intensidad del síntoma, pero transitorio en todos los casos.

Siete pacientes notaron una zona eritematosa con descamación de la piel en la región del bocio, transitoria, que se presentó entre las 3 y 6 semanas despues de la administración del 131 I.

Con el fin de evaluar efectos hematológicos de la dosis de 131 I administrata se tomó citología hemática completa en todos los pacientes antes y un mes despues de la dosis ablativa de 131 I , si bien existen diferencias mínimas antes y despues del tratamiento no son estadísticamente significativas  $P > 0.8$  (Tabla.11) En la série blanca el control realizado al mes muestra un aumento de la cantidad de leucocitos y neutrófilos que coincide con el cuadro de tiroiditis.

### DOSIS DE $^{131}\text{I}$ ADMINISTRADA

Nº DE PACIENTES	DOSI en mCi
13	150
1	140
1	135
1	125
3	100

Tabla. 1

Ptc.	VOLUMEN DE B.N.		%
	VOL (l)	VOL (d)	
1	204.13	69.52	65.9
2	1707.4	632.04	62.9
3	769.37	221.09	71.0
4	369.73	156.82	57.5
5	269.54	33.92	87.4
6	514.59	179.69	65.0
7	137.24	30.54	77.7
8	706.85	112.31	82.0
9	187.35	27.90	85.1
10	508.86	180.95	64.4

l Antes 131 l d Despues 131 l

Tabla. 2a

P <0.001

VOLUMEN DE B.N.

Ptc.	VOL (l)ml	VOL (d)ml	%
11	158.34	47.59	69.9
12	164.93	43.10	73.8
13	285.12	102.67	63.9
14	297.65	71.19	76.0
15	141.00	40.99	70.9
16	384.62	132.48	64.0
17	348.16	73.97	73.8
18	526.21	94.44	82.0
19	279.51	147.41	47.2
20	327.99	234.20	28.5

l Antes 1311 d Despues 1311 Tabla. 2b

P < 0.001



**PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL VOLUMEN  
DEL B.N. Y TIEMPO TRANSCURRIDO  
SEGUN CAPTACION DE 131 I PREVIA  
( CAPTACIONES « 30 % » )**

CAPT. 131 I	% DE DISMINUCION	TIEMPO (meses)
22	65.9	15
25	87.4	9
27	62.9	14
29	69.9	7

Tabla. 3a

**PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL VOLUMEN  
DEL B.N. Y TIEMPO TRANSCURRIDO  
SEGUN CAPTACION DE 131 I PREVIA  
(CAPT. ENTRE 29 - 40 %)**

CAPT. 131 I	% DE DISMINUCION	TIEMPO (meses)
31	64.0	4
32	82.0	3
24	77.7	4
35	57.5	6
35	70.9	4
36	76.0	5
38	65.0	6
39	85.1	5
39	73.8	5
40	73.8	3

Tabla. 3b

PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL VOLUMEN  
DEL B.N. Y TIEMPO TRANSCURRIDO  
SEGUN CAPTACION DE 131 I PREVIA  
(CAPT. ENTRE 42 - 58 %)

CAPT. 131 I	% DE DISMINUCION	TIEMPO (meses)
42	82.0	3
43	71.0	10
47	64.0	2
48	28.5	6
49	47.2	2
58	63.9	2

Tabla. 3C

**PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL B.N.  
CON AREAS QUISTICAS Y CALCIFICACIONES**

( CAPTACIONES < 30 % )

CAPT. 131 I	CALCIF.	CALCF-QUISTE	QUISTES
22		65.9	
25		87.4	
27		82.9	
29	69.9		

Tabla. 4a

**PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL B.N.  
CON AREAS QUISTICAS Y CALCIFICACIONES**

(CAPT. ENTRE 31 - 40 %)

CAPT. 131 I	CALCIFIC.	CALCIF+QUISTE	QUISTES
31		64.0	
32		82.0	
34		77.7	
35		57.5	
35		70.9	
36		76.0	
38			65.0
39		85.1	
39			
40		73.8	

Tabla. 4b

**PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL B.N.  
CON AREAS QUISTICAS Y CALCIFICACIONES  
(CAPT. ENTRE 42 - 58 %)**

CAPT. 131	CALCIF.	CALCIF.-QUISTE	QUISTE
42			
43		71.0	
47			
48	64.4		
49	47.2		
58		63.9	

Tabla. 4c

**PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL B.N.  
TIPO HISTOLOGICO**

	PACIENTES						
PORCENTAJE DX. HISTLOG.	30	40	50	60	70	80	90
COLOIDE					4	1	2
HIPERPLASIA	2		1	1	4	1	
COLOIDE + HIPERPLASIA				1		1	
HIPERPLASIA + TIROIDITIS			1	1		1	
TOTAL Pct.	2		2	3	6	4	2

Tabla. 5

Tabla. 6

## PRUEBA DE TRH

Pc.	BASAL uU/ml	30 min. uU/ml
5	0.30	2.10
11	1.13	5.20
7	0.68	3.20
4	0.25	4.40
15	0.30	6.10
9	0.82	8.00
12	0.80	3.00
17	0.18	0.90
3	0.30	9.50
10	0.68	7.20
13	0.03	0.02



### TRATAMIENTO CON METIMAZOL

Pc.	DOSIS mg/d	TIEMPO (dias)	CAPTACION(a)	CAPTACION (d)
3	30	57	23	58
6	30*	40	17	38
8	30*	35	15	42
9	30	28	21	39
10	30	27	18	48
11	30	35	11	27
12	30	65	9	29
13	30	45	20	38
14	30*	45	21	36
15	30	27	20	35
16	30*	37	15	31
17	30	50	24	40
18	30	40	6	32
19	30	26	21	48
20	30*	60	20	40

\* Se aumento la dosis a 45 mg.

(a) Antes

(d) Despues

Tabla. 7

DETERMINACION DE ANTICUERPOS  
ANTI-TIROIDEOS  
( CAPTACIONES + 30 % )

CAPT. 131 I	Ac TPO		Ac Tg
	ANTES	DESPUES	ANTES / DESPUES
22	(-)	(-)	(-)
25	(-)	1:25600	(-)
27	(-)	1:6400	(-)
29	(-)	(-)	(-)

**DETERMINACION DE ANTICUERPOS  
ANTI-TIROIDEOS  
(CAPT. ENTRE 31 - 40 %)**

CAPT. 1311	Ac TPO		Ac Tg
	ANTES	DESPUES	ANTES / DESPUES
31	(-)	(-)	(-)
32	(-)	(-)	(-)
24	(-)	(-)	(-)
35	1:800	1:12800	(-)
35	(-)	(-)	(-)
36	1:800	(-)	(-)
38	(-)	(-)	(-)
39	(-)	(-)	(-)
39	1:1600	(-)	(-)
40	(-)	1:3200	(-)

Tabla. 9b

**DETERMINACION DE ANTICUERPOS  
ANTI-TIROIDEOS  
(CAPT. ENTRE 42 - 58 %)**

CAPT. 1311	Ac TPO		Ac Tg ANTES / DESPUES
	ANTES	DESPUES	
42	1:102400	1:204800	(-)
43	(-)	(-)	(-)
47	1:102400	(-)	(-)
48	(-)	1:3200	(-)
49	1:6400	1:3200	(-)
58	1:12800	1:25600	(-)

Tabla. 9c

**TIROIDITIS POST RADIACION  
DISTRIBUCION SEGUN CAPTACION**

( CAPTACIONES DE 30% )

CAPT. 131 I	COMIENZO días	DURACION días	HIPERT.	PDN	BB	MTZ
22	4 d	15 d	-	SI	-	-
25	5 d	21 d	-	SI	-	-
27	-	-	-	-	-	-
29	6 d	10 d	-	SI	-	-

(a) días

Tabla. 10a

**TIROIDITIS POST RADIACION  
DISTRIBUCION SEGUN CAPTACION**

(CAPT. ENTRE 31 - 40 %)

CAPT. 131I	COMIENZO	DURACION	HIPERT.	PDN	BB	MTZ
31	6 d	15 d	-	si	-	-
32	5 d	15 d	si	si	si	-
24	6 d	12 d	-	si	-	-
35	5 d	20 d	si	si	-	-
35	2 d	15 d	si	si	si	-
36	6 d	32 d	si	si	-	-
38	4 d	15 d	si	si	si	-
39	4 d	10 d	-	si	-	-
39	4 d	20 d	-	si	-	-
40	2 d	20 d	si	si	si	-

(al) 01-88

Tabla. 10b

**TIROIDITIS POST RADIACION  
DISTRIBUCION SEGUN CAPTACION**

(CAPT. ENTRE 42 - 58 %)

CAPT. 131 I	COMIENZO	DURACION	HIPERT.	PDN	BB	MTZ
42	2 d	25 d	si	si	si	-
43	3 d	33 d	-	si	-	-
47	2 d	25 d	si	si	-	-
48	3 d	28 d	-	si	-	-
49	2 d	29 d	si	si	si	-
58	2 d	25 d	-	si	-	-

101 días

Tabla. 10c

### HEMATOCRITO

Pc.	ANTES DE 131 I	DESPUES DE 131 I
1	45.0	45.0
2	39.0	38.0
3	43.8	42.5
4	42.6	43.0
5	43.0	43.5
6	40.0	42.0
7	40.3	40.0
8	42.0	41.0
9	35.5	34.0
10	38.8	37.9
11	46.0	43.0
12	40.0	39.0
13	36.0	37.0
14	44.0	42.0
15	46.0	46.0
16	39.3	39.6
17	41.2	40.8
18	46.0	45.0
19	45.0	46.0
20	42.0	41.0

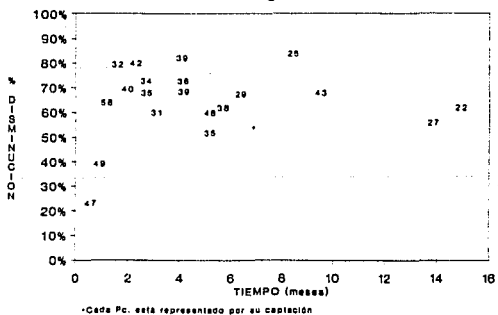
P\* 0.8

Tabla. 11



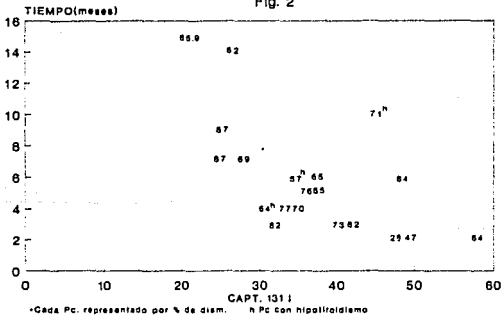
# PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL B.N. Y TIEMPO

Fig. 1



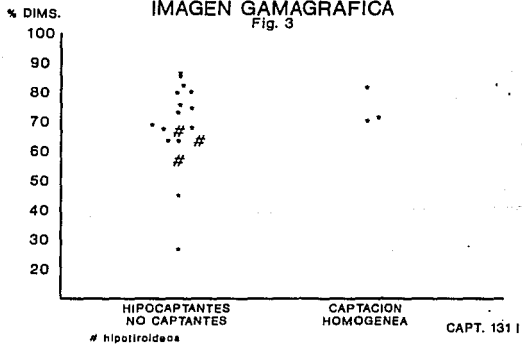
TIEMPO DE EVOLUCION Y CAPTACION DE 131 I  
 CON % DE DISMINUCION DEL B.N.

Fig. 2



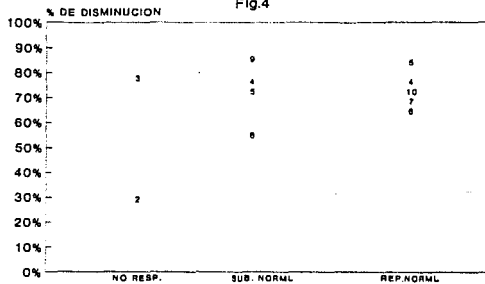
PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL B.N.  
IMAGEN GAMAGRAFICA

Fig. 3



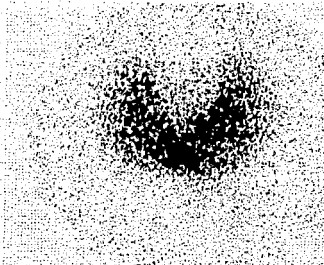
## PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL B.N. Y PRUEBA DE T.R.H.

Fig.4



-Cada Pc. representado por el tiempo de evolución

DESPUES DE 131 I



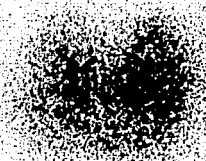
DESPUES DE 131 I



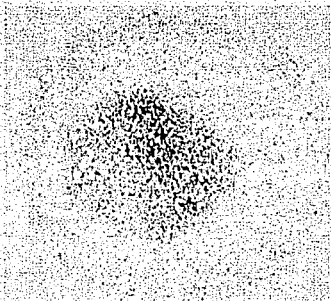
ANTES DE 131 I



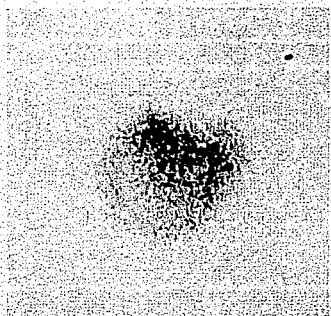
DESPUES DE 131 I



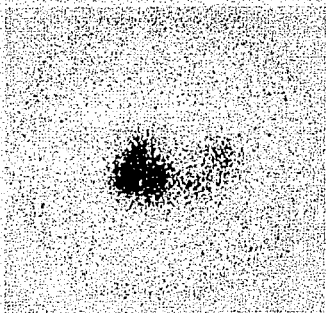
ANTES DE 131 I



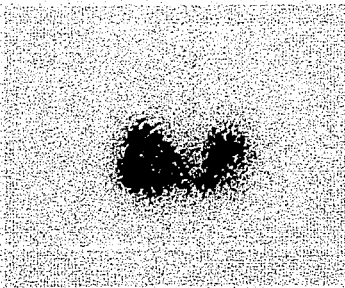
DESPUES DE 131 I



ANTES DE 131 I



DESPUES DE 131 I





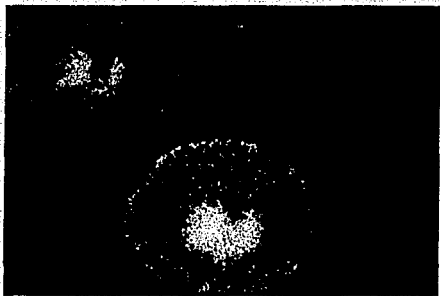
ANTES DE 131 I



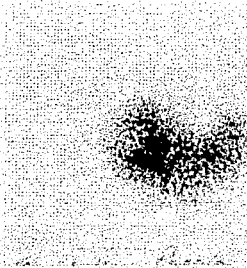
DESPUES DE 131 I



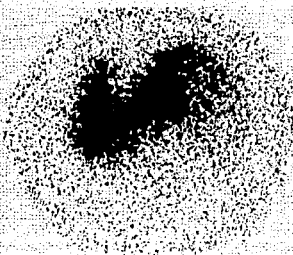
ANTES DE 131 I



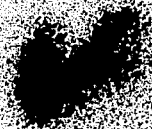
DESPUES DE 131 I



ANTES DE 131 I



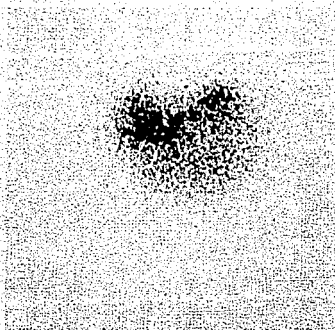
DESPUES DE 131 I



ANTES DE 131 I



DESPUES DE 131 I



## CONCLUSIONES

El tratamiento con  $^{131}\text{I}$  del bocio nodular eutiroideo grande es en el momento un tema controversial, a diferencia de los BN hipertiroideos que se sabe tienen una solución adecuada con el yodo radiactivo  $^{131}\text{I}$  el BN eutiroideo no ha sido estudiado de la misma manera.

Estos crecimientos tiroideos de varios años de evolución son objeto de tratamiento cuando por el tamaño alcanzado causan síntomas locales compresivos o bien cuando por motivos estéticos los pacientes demandan tratamiento. El empleo de hormonas tiroideas no brinda solución en estos casos y la conducta de preferencia ha sido quirúrgica. Las imágenes gammagráficas heterogeneas y el hallazgo frecuente por ultrasonido de áreas quísticas y calcificadas han servido de argumento para que se prefiera la resección quirúrgica del bocio.

Son contados los intentos de evaluar el efecto citorreductor del  $^{131}\text{I}$  en éste tipo de crecimientos tiroideos, los informes publicados a la fecha no incluyen glándulas tiroideas que superen los 60 gramos con defectos de captación y áreas quísticas y

calcificaciones además tampoco se ha evaluado una dosis ablativa de  $^{131}\text{I}$  lo suficientemente elevada para que permita conocer su capacidad como agente citorreductor eficaz sin dejar la interrogante de su efecto con dosis mayores. Por este motivo para establecer la efectividad de esta modalidad terapéutica es que se plantea un estudio que incluya a pacientes con las condiciones menos favorables para la acción terapéutica del  $^{131}\text{I}$  usando una dosis lo suficientemente alta que no deje duda sobre su capacidad de actuar o no en esta patología.

Para hacer una evaluación objetiva de cambios en el tamaño del BN se utilizó dos recursos clínicos y el ultrasonido. El método mas adecuado fué la determinación del volúmen de los bocios antes y despues de una dosis ablativa de  $^{131}\text{I}$  el últrasonido de control se realizó cuando se observaba una disminución del 50 % del tamaño de la glándula en la medición de la circunferencia del cuello. Esta medición y la de los nódulos, si bien es un método clínicamente útil el elemento de juicio para la evaluación de resultados fué el volúmen de la glándula.

La respuesta al tratamiento de  $^{131}\text{I}$  tomando en

cuenta el porcentaje de disminución del volúmen de la glándula fue bueno, demostrandose la utilidad del  $^{131}\text{I}$  en éste tipo de BN.

Se estableció tambien, que la rapidez de la disminución del volúmen está en directa relación a: La captación que se logre por la glándula previa a la administración de la dosis ablativa; a la cantidad de mCi de dosis de  $^{131}\text{I}$  administrada como tratamiento y en algunos casos además al componente autoinmune del bocio. No constituyendo factores pronósticos de respuesta al tratamiento las características histológicas, ultrasonográficas y gamagráficas de la lesión.

La magnitud de disminución del bocio y el tiempo en que transcurre esta reducción se realiza a expensas del tejido hiperplásico. En los trabajos de H. Studer se informa sobre la variabilidad en cuanto a crecimiento y función de las células tiroideas dentro de un mismo foliculo en una glándula normal y que los nódulos en los BN son clonas de células provenientes de una célula madre con determinadas características de crecimiento y funcionalidad, lo que explicaría que los nódulos que en los gamagramas con 200 uCi de  $^{131}\text{I}$  son hipocaptantes o no

captantes en apariencia, conserven esta función a una velocidad diferente que se hace aparente cuando la dosis administrada es alta consiguiendo de ésta manera concentrar dentro de la célula tiroidea el material radioactivo y por lo tanto la acción citorreductora que se busca. La rapidez en la reducción del bocio también dependerá de esta variabilidad celular, que explica que bocios de características y condiciones similares respondan con diferente magnitud de reducción y velocidad independientemente del componente quístico o grado de calcificación.

Cuando la captación de la glándula se eleva encima de 30 % la tiroiditis por radiación es frecuente, transitoria y de fácil tratamiento. El hipertiroidismo puede ser más intenso cuando existe el componente autoinmune dando lugar a una citorreducción más intensa y rápida con liberación de hormonas tiroideas. Los otros efectos que se encontraron durante el seguimiento de los pacientes no necesitan tratamiento.

Cuando se efectúan tratamientos con sustancias radioactivas queda la preocupación del efecto radioactivo a otros niveles. Las dosis empleadas en



éste estudio fueron menores de las que se usan para tratar neoplasias malignas tiroideas. Hay varios informes que descartan efectos secundarios a nivel medular y de otros organos el pacientes controlados por largo tiempo.

La citología hemática no mostró cambios significativos en ninguno de los pacientes.

Signos leves de hipotiroidismo comienzan a hacerse evidentes a partir de los 4 meses de tratamiento en los bocios sin aparente alteración autoinmune. El tratamiento sustitutivo es suficiente para mantener al paciente eutiroides y que continúe el efecto citorreductor del  $^{131}\text{I}$ . Comenzar tratamiento con hormonas tiroideas inmediatamente despues de la administración del  $^{131}\text{I}$  supone adecuar las dosis a la tolerancia del paciente y al grado de tiroiditis, de lo contrario debe realizarse un seguimiento frecuente en busca del comienzo del hipotiroidismo, los parámetros mas útiles son: La búsqueda de signos tempranos de hipotiroidismo; la tendencia de las sucesivas mediciones de TSH con doble anticuerpo y la tendencia de los niveles de tiroglobulina. La relación inversa de éstos últimos anuncia el comienzo de una falta de función tiroidea adecuada.

La hiperplasia que se produce en la glándula tiroidea en los pacientes que están hipotiroideos por más de dos semanas es fácilmente reversible con el estado eutiroideo sin necesidad de utilizar dosis supresivas para TSH.

Existen varios trabajos que informan del componente autoinmune en los bocios nodulares(1,2,5,13), hasta el momento el papel que desempeña la autoinmunidad en la fisiopatología no es claro. Sin embargo lo observado en éste trabajo indica que favorecería la reducción del bocio en los casos que está presente.

En conclusión, el uso de  $^{131}\text{I}$  es la forma adecuada de tratamiento de bocios nodulares eutiroideos sin importar lo heterogéneo de su captación ni de que tenga áreas quísticas y calcificaciones con una relación riesgo beneficio óptima, en comparación a otras alternativas como cirugía y tratamiento supresivo con hormonas tiroideas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 -Studer H, Ramell E. SIMPLE GOITER AND ITS VARIANTS. EUTHYROID AND HIPERTHYROID MULTINODULAR GOITER. End. Rev. 1982,3:40-60.
- 2 -Studer H, Jakpob H.J, Gerbere H. NATURAL HETEROGENEITY OF THYROID CELLS. THE BASIS FOR UNDERSTANDING THYROID FUNCTION AND NODULOAR GOITER GROWTH End. Rev. 1989,10:125-135.
- 3 -Geerdsen j. PRECLINICAL HIPERTHYROIDISM IN MULTINODULAR GOITER J. Clin. Endocrinol. 1976,43:810-815.
- 4 -Sukido K. Shimano T. Nilshisawa J. et al. RESPONSE TO THYROTROPHIN RELEASING HORMONE AND T3 SUPPRESSIBILITY IN EUTHYROID MULTINODULAR GOITER Clin. Endocrinol. 1977,7:389-342.
- 5 -Graebek J, Loebenstein M, Kassal F et.al. IMMUNOLOGICAL FEATURES OF NONINMUNOGENIC HIPERTIROIDISM J. Clin. Endocrinol. 1985,60:175-182.
- 6 -Diamond T., Nery L and Hales I.. A THERAPEUTIC DILEMMA: SUPPRESSIVE DOSES OF THYROXINE SIGNIFICANTLY REDUCE BONE MINERAL MEASUREMENTS IN BOTH PREMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH THYROID CARCINOMA. J. Clin. Endocrinol.1991,72:1184-1187.
- 7 -Shimaoka K, Sokal J.E..SUPPRESSIVE THERAPY OF NONTOXIC GOITER. A. J. Medicine 1974,57:1201-129.
- 8 -Astwood E.B,, Cassidy J.B, Auerbach G.D. et.al. TREATMENT OF GOITER AND THYROID NODULES WITH TIROXIN. JAMA 1960,174:459-463.

9 -Drexhage H.A, Bottazzo G.F, Doniach D. EVIDENCE FOR THYROID GROWTH STIMULATING IMMUNOGLOBULINS IN SOME GOITROUS THYROID DISEASE. LANCET 1980,2:287-921.

10 -Van der Gaag R.D, Adrexhage H, Wiersinga W.M. et.al. J. Clin.Endocrinol. 1984,60:1123-1230.

11 -Choufoer J.C, van Rhijn M, Kassenaar A.H. et.al. ENDEMIC GOITER IN WESTERN NEW GUINEA: IODINE METABOLISM IN GOITRUS AND NONGOITROUS SUBJECTS.J. Clin. E ndocrinol. 1963,23:1203-1216.

12 -Marie A.. ENDEMIC GOITER. The Thyroid Ed. Sidney J.B. Lippincott Co. 1986:705-721.

13 -Madeiros N. IMMUNOGLOBULINAS ESTIMULANTES DEL CRECIMIENTO TIROIDEO Y BOCIO ENDEMICO J. Clin. Endocrinolo. 1984,60:1223-1231.\*

14 -KUBOTA K, Fukuf Y, Sasaki N. et.al.PURIFICATION AND IDENTIFICATION OF THYROCYTE-DERIVED GRANTH FACTOR (TDGF) SECRETED BY CULTURED HUMAN THYROCYTES. Memories fo the XXIV meeting of AMERICAN THYROID ASSOCIATION. 1989,p.T-22.

15 -Marciel R.M, Lopes M.C., Alberti V.N. Thyroid growth factor and goiter. 10th International thyroid conference The Hague Holanda 1991,p. T -143.

16 -Shamerry K. EVIDENCE THAT INSULIN -LIKE GROWTH FACTOR (IGF - I ), IS AN AUTOCRIN GROWTH FACTOR THAT SYNERGIZES c AMP MEDIATED GROWTH IN FRTL5 CELLS. ACTAS 1987 P. t-60.

17 -Geerdsen JP, Frolund L. RECURRENCE OF NON-TOXIC GOITER WITH AND WITHOUT POSTOPERATIVE THYROXINE MRDICATION. Clin. Endocrinol. (Oxf) 1984,21:529-533.

18 -HEGEDÜS I. bHansen B. Knudsen N. et.al. REDUCTION OF SIZE OF THYROID WITH RADIOACTIVE IODINE IN MULTINODULAR NON-TOXIC GOITRE.BMJ,297:661-662.

19 -Kay T, Emden C, Andrews T. et.al. TREATMENT OF NON-TOXIC MULTINODULAR GOITER WITH RADIOACTIVE IODINE. A. J.MEDICINE 1988,84:19-22.

20 -Perez B.TRATAMIENTO DEL SOCIO MULTINODULAQR CON 131-I.Memorias de la Sociedad Mexicana de Endocrinologia 1985

21 -Halman K. RADIOIODINE TREATMENT OF HYPERTIROIDISM, A MORE LIBERAL POLICY Clin. Endocrinol. 1985,2:467-489.

22 -Golden E. Davey JB. THE ABLATION OF NORMAL THYROID TISSUE WITH IODINE 131 I. BJR 1963,36:340-345.

23 -Maxon H, Smith H. RADIODINE 131 IN THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF METASTATIC WELL DIFFERENTIATED THYROID CANCER. Endocrinol.and Metab.1990,19:685-718.