



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO
FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



**RESPUESTA A DOSIS DE RADIOYODO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE GRAVES Y SU RELACIÓN CON TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
PREVIO CON TIONAMIDAS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

**MEDICINA NUCLEAR
E IMAGINOLOGÍA MOLECULAR**

PRESENTA:

ALEJANDRO VALLES LINARES

ASESORES:

CRISTIAN LUNA DE LA LUZ

DAFNE ODEMARIS MORENO PEÑA



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Oliva Granados Rangel
Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en
Medicina Nuclear e Imaginología Molecular
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional la Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Cristian Luna de la Luz
Asesor de Tesis
Unidad Médica de Alta Especialidad
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional la Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Alejandro Valles Linares
Residente de Tercer año de Medicina Nuclear e Imaginología Molecular
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional la Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de Registro de Protocolo
R-2020-3501-102

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN	82
CONCLUSIONES.....	91
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93

RESUMEN

“Respuesta a dosis de radioyodo en pacientes con enfermedad de Graves y su relación con tratamiento farmacológico previo con tionamidas”

Introducción: El ^{131}I es una de las alternativas terapéuticas para la enfermedad de Graves, sin embargo a pesar de múltiples estudios, no se ha llegado a un consenso para los factores predictores de respuesta, entre ellos el tratamiento previo con tionamidas.

Objetivo general: Demostrar la correlación entre la respuesta a la dosis de radioyodo y la dosis previa de tionamidas.

Material y métodos: Estudio transversal descriptivo, llevado a cabo en el servicio de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza, en pacientes con enfermedad de Graves y bocio multinodular que recibieron tratamiento con radioyodo entre el 01 de marzo de 2017 al 31 de julio de 2019. Análisis con SPSS v26: *Phi* de Pearson, *V* de Cramer, *d* de Cohen, regresión lineal y logística.

Resultados: Se analizaron 106 pacientes, demostrando múltiples variables asociadas con la respuesta al tratamiento, pero solo el volumen tiroideo y la tirotoxicosis post yodo permitieron la construcción de un modelo predictor de respuesta. La dosis de mantenimiento de tionamidas previa al tratamiento con radioyodo se encontró asociada pero no fue estadísticamente significativa en el modelo predictor.

Conclusiones: Es posible la determinación de un modelo predictor de respuesta al radioyodo que permita establecer un esquema de dosificación estandarizado ajustado al volumen, llevando a un tratamiento individualizado con menor exposición a radiación.

Palabras clave: Yodo 131 , radioyodo, enfermedad de Graves, tionamidas, volumen tiroideo, respuesta al tratamiento.

ABSTRACT

“The response of the radioiodine dose in patients with Graves’ disease and the correlation with previous pharmacological treatment”

Introduction: The radioiodine ^{131}I is one of the therapeutics alternatives for the Graves’ disease; however, and after several studies, it has not been possible to come up to an agreement for predictive factors for response like the thionamides in the treatment of Graves’.

General objective: To demonstrate the correlation between the response of the radioiodine dose and the previous dose of thionamides.

Methods and materials: A descriptive cross-sectional study which takes place in the *Servicio de Medicina Nuclear del Centro Medico Nacional de la Raza*, in patients with Graves’ disease and multinodular goiter who received a radioiodine treatment between March 1st, 2017 to July 31st, 2019. Analysis with SPSS v26: Pearson’s Phi, Creamer’s V, Cohen’s D, lineal and logistic regressions.

Results: 106 patients who were analyzed, demonstrating multiples variables associated with the response to the treatment, but only the thyroid volume and the thyrotoxicosis post iodine allowed the construction of a predictor model of response. The maintenance dose of thionamides prior to treatment with radioiodine was found to be associated but not statistically significant in the predictor model.

Conclusions: it is possible to determinate a predictor model for response to the radioiodine which allows to stablish a standardized dosing schedule adjusted to the volume. The same that leads to an individualized treatment with less radiation exposure.

Key words: Iodine131, radioiodine, Graves' disease, thionamides, thyroid volume, response to treatment.

INTRODUCCIÓN

La tirotoxicosis se define por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) como el estado clínico derivado de la acción inapropiadamente alta de las hormonas tiroideas en los tejidos, por alta concentración tisular de hormonas tiroideas; mientras que el hipertiroidismo se define como la síntesis y secreción inapropiadamente altas de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. [1,2] La enfermedad de Graves es una patología autoinmune y la principal causa de hipertiroidismo en regiones con aporte suficiente de yodo en la dieta, con afección aproximada del 0.2-2% de la población, usualmente con afección a mujeres relativamente jóvenes (usualmente entre la tercera y quinta década de la vida). [1-10] Causada por la estimulación de los receptores de la hormona estimulante de tiroides (rTSH) por anticuerpos anti-receptores de tirotropina (TRAb).

Las acciones celulares de las hormonas tiroideas son mediadas por la triiodotironina (T_3 , forma activa de la hormona tiroidea), uniéndose a dos receptores nucleares específicos (receptores de hormona tiroidea α y β) que se ven involucrados en la regulación de diversos genes, así como la regulación de numerosas funciones fisiológicas entre sus funciones no genómicas (incremento de la termogénesis, la tasa metabólica, reducción del colesterol sérico y las resistencias vasculares sistémicas). La tirotoxicosis no controlada se asocia con pérdida de peso, osteoporosis, fibrilación auricular, eventos embólicos, debilidad muscular, temblores, síntomas neuropsiquiátricos, colapso cardiovascular y muerte. Sólo existe una correlación moderada entre las alteraciones hormonales y la presentación clínica. [1, 11, 12] La oftalmopatía de Graves se reporta en un 20-30% de los casos. [10]

La sospecha clínica se establece en un paciente con un crecimiento tiroideo simétrico, orbitopatía de reciente inicio e hipertiroidismo moderado a severo (siendo TSH la mejor vía de screening). Un abordaje diagnóstico con base en titulación de TRAb (con un menor costo, y un diagnóstico más rápido) y el índice de captación de radioyodo (RAIU, >20-30%, hasta >90%), este último siendo una

opción en caso de que no contar con titulación de TRAb de 3a generación o el diagnóstico se encuentra en duda. [1, 2]

El manejo sintomático se basa en el uso de betabloqueadores, principalmente en pacientes añosos, con frecuencia cardíaca >90 lpm o enfermedad cardiovascular coexistente, contraindicados en casos de asma; en caso de no tolerar tal tratamiento, existe como alternativa el verapamilo y diltiazem. [1] Para el manejo del hipertiroidismo se cuenta con tres alternativas principales: los fármacos antitiroideos (ATDs), el radioyodo (RAI) y la tiroidectomía, cada uno con sus respectivas ventajas y desventajas, y cuyo uso se basa en el escenario clínico particular y diversos factores agregados (ventajas, riesgos, costo-beneficio, valores y preferencias del paciente). [1-8, 13, 14] El RAI es la medida terapéutica más usada en los Estados Unidos, sin embargo en Europa, América Latina y Asia se ha preferido el uso de los ATDs. [1, 3]

Sin embargo, el uso de RAI se ha visto desplazado recientemente de forma parcial en Estados Unidos por los ATDs como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad de Graves, sin embargo con fracaso terapéutico hasta en 1 de cada 2 pacientes (tratamiento con menor eficacia). Brito *et al* reporta una frecuencia de efectos adversos en ATDs del 12%, con RAI del 6% y 24% en el tratamiento quirúrgico. Así como tiempo medio de fracaso al tratamiento de 6.8 meses en ATDs, y de 3 meses en el caso del RAI. [15]

De las 3 modalidades, el RAI es el que posee el mejor perfil de efectividad y seguridad, haciendo mención del manejo quirúrgico como efectivo y relativamente seguro (en manos de cirujanos experimentados). Mientras que el tratamiento con ATDs con altas tasas de recurrencia y efectos adversos significativos. [3, 4, 12, 13, 17-19] Agregado a esto, en un análisis realizado por Donovan *et al*, el RAI fue clasificado como la modalidad con mejor perfil económico (evaluación costo-efectividad) como tratamiento de primera línea, en comparación con ATDs y el manejo quirúrgico. [20] Además, los pacientes con enfermedad de Graves tienen un 23% de mayor riesgo de mortalidad para todas las causas de muerte, y el doble de riesgo para eventos cardiovasculares mayores; sin embargo, un tratamiento

temprano y exitoso con RAI está asociado con un decremento en un 50% del riesgo de mortalidad, comparado con ATDs, siendo recomendado un control intensivo del hipertiroidismo por enfermedad de Graves, con miras a disminuir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad general. [21, 22]

El RAI (^{131}I) es un radionúclido emisor β , con un decaimiento a ^{131}Xe , con una emisión gamma de 364 keV (84%, 80-723 keV) y una partícula beta con una energía máxima de 0.61 MeV, energía promedio de 0.192 MeV y un rango promedio en tejidos de 0.4 mm (hasta 3 mm), vida media física ($T_{1/2 \text{ phys}}$) 8.02 días. Posee un mecanismo de acción directo mediado por lesión al ADN, así como un indirecto a través de radicales libres reactivos con macromoléculas. Es absorbido en el intestino delgado, captado por los tirocitos por medio del simportador sodio-yodo, para ser concentrado, oxidado e incorporado a la tiroglobulina y posteriormente a T_4 y T_3 . Con administración oral o intravenosa. En uso para tratamiento de enfermedades tiroideas benignas desde los años 40s. [2, 4, 5]

Las situaciones clínicas que favorecen el uso de RAI son: mujeres que planean un embarazo a futuro (>6 meses), comorbilidades que incrementan el riesgo quirúrgico, síntomas compresivos leves a moderados, cuello previamente operado o irradiado externamente, falta de acceso a un cirujano de tiroides experimentado, contraindicaciones para ATDs o falla terapéutica de los mismos. La parálisis hipokalémica periódica, hipertensión pulmonar por falla cardíaca derecha, e insuficiencia cardíaca congestiva también pueden ser considerados, así como profesiones en las que la lesión del nervio laríngeo recurrente debe ser contemplada. Siendo sus contraindicaciones el embarazo, lactancia, coexistencia (o sospecha) de cáncer de tiroides, incapacidad para seguir las medidas de protección radiológica o la planeación de un embarazo a corto plazo (4-6 meses), y relativas el hipertiroidismo descontrolado y la orbitopatía activa (especialmente fumadores). Evitando su uso en pacientes menores de 5 años. [1, 2, 3]

La mayoría de los pacientes que alcanzan el eutiroidismo o el hipotiroidismo con la administración de RAI, lo hacen en un periodo de 2 a 3 meses, ocasionalmente lo

hacen de forma más tardía, sin considerarse una segunda dosis de forma usual antes de los 6 meses. [23]

Factores propios de los pacientes que deben considerarse: mayor importancia a un control definitivo de la enfermedad, evitar la cirugía y efectos adversos de los ATDs, menor importancia al reemplazo hormonal de hormonas tiroideas de por vida, rápida resolución del hipertiroidismo y el potencial desarrollo o empeoramiento de la orbitopatía (en estudio profilaxis con esteroides). [1, 3, 6, 7] Sin embargo, a largo plazo no se han observado diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida de los pacientes en las tres modalidades. [3, 8] Aunque se habla de menor riesgo cardiovascular para tiroidectomizados. [24]

La preparación de los pacientes para recibir una dosis de radioyodo ha de tener en consideración lo siguiente: la administración de betabloqueadores en pacientes con riesgo de agravamiento del hipertiroidismo, pretratamiento con tionamidas en pacientes con riesgo incrementado de complicaciones, descontinúandolas 2-3 días antes de la administración del RAI, y reinicio de las mismas 3-7 días después (elevación transitoria de T_4 y T_3 a los 7 días), optimización del tratamiento de comorbilidades y prueba inmunológica de embarazo 48-72 horas antes y anticoncepción por los siguientes 4 a 6 meses (mujeres). [1, 2, 23, 25-27] En cuanto al periodo de discontinuación de los ATDs previo a la administración del RAI, aún existe una falta de consenso en este punto. [28]

Las desventajas del uso del RAI son la ocurrencia relativamente frecuente de hipotiroidismo como resultado del tratamiento, la probable exacerbación de la orbitopatía de Graves (OG) (especialmente en fumadores, hábito que incrementa el riesgo de desarrollar GO o de exacerbar la preexistente), el riesgo de requerir una segunda (e incluso tercera) dosis, así como los riesgos asociados a la radiación [25, 27-29]. Algunos estudios sugieren que el riesgo de exacerbación de GO es mayor en dosis subsecuentes que en primeras dosis [28]. El esquema de corticoesteroides previo a la dosis de RAI ha de considerarse en pacientes con GO leve o moderada, así como en aquellos que presentan factores de riesgo para desarrollo de la misma, como lo son valores elevados de anticuerpos y

tabaquismo. [23, 25, 28, 30, 31]. Los efectos adversos asociados a la terapia con RAI son dolor en región anterior del cuello secundario a la tiroiditis por radiación y el empeoramiento transitorio de la tirotoxicosis. El incremento de peso tras la corrección de la tirotoxicosis usualmente es secundario a la ingesta calórica excesiva a pesar del retorno a un metabolismo normal. [23] Actualmente se considera que la administración de RAI en patología tiroidea benigna no incrementa el riesgo a largo plazo de padecimiento de neoplasias malignas (no así con el tratamiento de patología tiroidea maligna), sin embargo un estudio publicado por Kitahara *et al* ha puesto de nuevo sobre la mesa la posibilidad de incremento de riesgo de padecer neoplasias posteriormente a la administración de RAI acorde a dosis absorbida, justificando la búsqueda de minimización de dosis. [32, 33]

El uso de ATDs puede disminuir la captación y vida media efectiva del RAI, por lo que las tionamidas han de ser suspendidas 2-3 días antes, y el propiltiouracilo (PTU) 2-3 semanas (hasta 8). Lo anterior sólo demostrado para el PTU, ya que las tionamidas carecen del grupo sulfidrilo responsable de esta relación. [2, 34]

Una de las grandes controversias del tratamiento con RAI es la dosificación del mismo, ya que a pesar de que no existen diferencias significativas para la resolución del hipertiroidismo entre la administración con dosis fijas contra la dosis individualizada, otros factores han de ser considerados, ya que dosis bajas disminuyen la probabilidad de hipotiroidismo, pero aumentan la de fracaso terapéutico, y las dosis altas incrementan el título de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, con probable incremento de riesgo para tiroiditis de Hashimoto y de cáncer de tiroides (no comprobado), así como de efectos estocásticos propios de la radiación; motivo por el cual desde los años 40s no existe un consenso que determine la metodología de dosificación del radioyodo [1, 2, 4, 25, 27, 34, 35]

La ATA recomienda el uso de dosis fijas de 10-15 mCi (370-555 MBq) (200-800 MBq por la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM), siendo usual 400-600 MBq; y el método de Gatheshead 400 MBq más suspensión de ADTs por 2 semanas) o el cálculo de la dosis en función de la fórmula:

$$[mCi] = \text{Peso glandular [g]} * 50 - 200 \frac{\mu Ci}{g} * \frac{1}{RAIU\% 24h}$$

O

$$[MBq] = \frac{F}{\ln 2} \cdot \frac{M[g] \cdot D[Gy]}{\int_0^{\infty} RIU(t) dt}$$

(EANM), así como alternativa la dosimetría en función del depósito específico de radiación a la tiroides (150 Gy). Con evidencia de requerimientos mínimos de $>150\mu Ci/g$. [1, 2, 34, 36-40] Sin embargo, esta variabilidad en cuanto a las múltiples propuestas de dosificación se basa en los objetivos de cada centro, que oscilan entre privilegiar la efectividad, el eutiroidismo, los efectos secundarios de la terapia y el costo-efectividad, sin llegar, como se mencionó anteriormente, a un consenso definitivo. [1-5, 9, 29, 34, 35, 41-43]

Respecto a las dosis estandarizadas, estas a su vez se dividen en dosis fijas y en dosis estandarizadas ajustadas por volumen/ peso tiroideo (calculadas también en función de la patología tratada, con volumen obtenido por ultrasonografía o por estimación clínica), y poseen la desventaja de involucrar de forma usual una exposición innecesaria tanto para el paciente, como a las personas que le rodean, pero en cambio suelen tener mayores tasas de éxito al tratarse de dosis más altas. Esta situación nos lleva al hecho de que con las dosis estandarizadas, especialmente con las dosis fijas, exista una sobredosificación de los pacientes, con el consiguiente incumplimiento de los principios ALARA (exposición tan baja como sea razonablemente posible). En cambio, las dosis individualizadas llevan a una mayor posibilidad de fracaso al tratamiento a largo plazo. [9, 19, 37, 44-49] Este último tipo de dosificación, al requerir de la medición del volumen tiroideo por ultrasonografía y el RAIU, posee a su vez la desventaja de incrementar la logística, los tiempos y los costos de operación; motivo por el que algunos centros no se pueden permitir este esquema de dosificación ya que el cálculo de la dosis para el paciente puede llegar incluso a superar en costo a la dosis terapéutica misma. [46, 47] En cuanto a los tiempos que involucran a los esquemas

individualizados, estos son más prolongados ya que por ejemplo el cálculo del RAIU requiere al menos de dos visitas al servicio de medicina nuclear, con las implicaciones que esto tiene para con el paciente y para un servicio que en algunas ocasiones (como es el caso de nuestro centro) se encuentra, de por sí, ya saturado. [46] Esta afección temporal para la administración del RAI con dosis estandarizadas va más allá de la logística necesaria y los costos de operación, ya que se ha sugerido que la captación tiroidea del yodo, al tratarse de un mecanismo dinámico más que estático, en el que la vida media biológica es variable y el asumir un modelo cinético de primer orden es demasiado simplista, tendrá variaciones temporales que llevarán a diferir el RAIU entre su cálculo y el momento de la aplicación de la dosis, pudiendo explicar la menor proporción en las tasas de éxito que se ha observado en algunas series. [19]

Como se comentó anteriormente, para ambos métodos de cálculo el volumen tiroideo puede obtenerse de forma clínica o por ultrasonografía, siendo esta última la más recomendable. [48]

Sin embargo, al momento de comparar ambos métodos no se encuentran diferencias significativas entre los resultados, aunado a que los métodos de dosificación se establecen de forma heterogénea a lo largo del globo, con múltiples variaciones entre diferentes países e incluso a niveles locales. [19, 48]

Minimizar la dosis, en cualquiera de los esquemas de dosificación disponible, puede disminuir o suprimir la exposición innecesaria a la radiación, reducción de costos terapéuticos, además de la disminución de la estancia intrahospitalaria. [50] En cambio el uso de dosis mayores lleva a mayores proporciones de efectividad del RAI. [35, 43]

Se ha propuesto la relación de la dosis de ATDs previos a la administración de RAI para con los requerimientos del mismo y los resultado a la terapia, que ha de ser explorado para determinar si se trata de una relación directa como reflejo de la severidad de la enfermedad de Graves, o de la interferencia para con la biodistribución del radionúclido, ya que la descripción de este fenómeno ha

recaído principalmente en el PTU y en periodos relativamente cortos de suspensión de ATDs, sin llegar a una conclusión que le defina o excluya como factor predictor de respuesta al radioyodo, así como tampoco existe consenso respecto al periodo de suspensión de los ATDs previo a la administración de RAI. [4, 9, 34, 48] Recientemente Kwak *et al* publicaron los resultados de su estudio, en el cual se asocia el manejo previo con ATDs al fracaso de tratamiento con RAI, especialmente con esquemas superiores a 3 meses con metimazol. [51]

Al día de hoy un factor que se ha asociado a la efectividad de la terapia con RAIU ha sido el %RAIU a las 24 horas (utilizado actualmente para el cálculo de dosis individualizadas de ^{131}I), y descartando como factores que se ven involucrados: el %RAIU a las 2-3 horas, la edad, el sexo, los niveles de T_3 , T_4 y TSH previos a la administración de RAIU. [39, 41, 52]. Algunos otros estudios, como el de Haase *et al*, sugieren factores como la reducción del volumen a los 6 meses del RIU [50]. Otros, como el de Lind *et al* refieren los valores preterapéuticos de T_3 , el RAIU y el manejo previo con ATDs. [29] Mientras que Plazinska *et al* sugiere el tabaquismo como factor predisponente al fracaso terapéutico. [31] Algunos otros dan mayor relevancia a los laboratoriales iniciales (FT_4 , TRAb, T_3). [53, 54] En el caso de Yang, el tamaño del bocio, la dosis y el esquema de dosificación. [44, 55] Canto *et al* solo menciona el volumen tiroideo. [46, 56]

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo: Demostrar la correlación entre la respuesta a la dosis de radioyodo y la dosis previa de tionamidas, en pacientes tratados por enfermedad de Graves en el departamento de medicina nuclear del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo marzo 2017 a julio 2019.

Tipo de estudio:

Se trata de un estudio observacional retrospectivo transversal y descriptivo. En pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves, tratados con ^{131}I en el departamento de medicina nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, que recibieron tratamiento previo con tionamidas, y cuyo seguimiento se llevó a cabo en el mismo centro.

Criterios de selección:

Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves por clínica y/o perfil tiroideo, que cuenten con expediente en el Centro Médico Nacional La Raza, que hayan recibido su primer dosis de ^{131}I en el departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza según disponibilidad de archivo en el departamento. Tener un seguimiento mínimo de 12 meses posterior a la administración del radioyodo, haber recibido tratamiento con tionamidas antes del radioyodo y que hayan alcanzado la fase de mantenimiento y que se les haya realizado un ultrasonido tiroideo previo a la dosis de ^{131}I , cuyo reporte contemple medición de ambos lóbulos tiroideos

Exclusión:

No contar con expediente en el Centro Médico Nacional La Raza, la administración de segundas dosis, antes de los 6 meses post-radioyodo y/o tratamiento quirúrgico (tiroidectomía, hemitiroidectomía)

Eliminación:

Expediente clínico incompleto, o haber interrumpido el seguimiento antes de los 12

meses.

Descripción general del estudio: Previa autorización por el comité de investigación y de ética del hospital, se procedió de forma inicial a la selección de pacientes con una revisión del archivo del Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza con respecto a las dosis terapéuticas de radioyodo, durante el periodo marzo 2017 a julio 2019 (periodo disponible en el archivo del Departamento de Medicina Nuclear), incluyendo casos donde el tratamiento fue indicado para enfermedad de Graves o bocio multinodular, y cuyo envío a dicho departamento provenga del Centro Médico Nacional La Raza. Posteriormente se procedió a la búsqueda y consulta de los expedientes clínicos de tales pacientes, discriminando aquellos que cumplan con algún criterio de exclusión, como lo son la ausencia de ultrasonografía previa a la administración de radioyodo, o sin cálculo del peso glandular, ausencia de tratamiento farmacológico (tionamidas) previo a la administración del ^{131}I , así como un seguimiento del paciente menor a 12 meses posterior a la administración del radioyodo; e incluyendo únicamente las primeras dosis de ^{131}I -NaI. Se recolectaron los datos a partir de la consulta de los expedientes clínicos, con especial énfasis en las siguientes variables: respuesta a terapia con radioyodo (basado en pruebas de función tiroidea), dosis de ^{131}I -NaI administrada, dosis de tionamidas previa a la administración de radioyodo, dimensiones glandulares calculadas por ultrasonografía y agregando las variables de edad y sexo, como probables fuentes de confusión. Se realizó el análisis estadístico y posteriormente se redactó el reporte final.

El volumen tiroideo fue calculado en función de la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen tiroideo} = (0.479 * LLW * LLH * LLD) + (0.479 * RLW * RLH * RLD)$$

Donde LLW es anchura de lóbulo izquierdo, LLH altura de lóbulo izquierdo, LLD profundidad de lóbulo izquierdo, RLW anchura del lóbulo derecho, RLH altura del lóbulo derecho y RLD profundidad de lóbulo derecho. En caso de existir un resultado de cálculo de volumen tiroideo en el reporte de ultrasonografía de cuello,

se omitió este y se calculó el volumen en función de las medidas proporcionadas por el médico radiólogo; lo anterior con la finalidad de estandarizar los resultados de los cálculos de volúmenes tiroideos en nuestra población.

Análisis estadístico: Se llevó a cabo con apoyo del programa estadístico SPSS versión 26, al obtener de forma inicial las características generales de la población de los tres grupos estudiados: hipertiroidismo (enfermedad de Graves y bocio multinodular tóxico, agrupados), y de forma independiente la enfermedad de Graves y el bocio multinodular. Después se calcularon los coeficientes de asociación entre las variables estudiadas y la respuesta al tratamiento con radioyodo, el coeficiente *Phi* de Pearson y *V* de Cramer para las variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas se obtuvo la *d* de Cohen. Posteriormente se procedió a la realización de regresiones logísticas individuales para cada una de las variables, teniendo como variable dependiente la respuesta al tratamiento, para luego hacer una regresión logística multivariada con las variables independientes consideradas para la determinación del modelo predictor de respuesta. Se obtuvo la correlación de variables y se decidió de forma individual en cada caso para la mejor construcción del modelo cero. Se obtiene un modelo cero final que se corrige en cuestión de residuos, para finalmente obtener los resultados de la regresión logística que nos permita establecer un modelo predictor de respuesta, así como las ecuaciones correspondientes al mismo. Se obtuvieron los gráficos correspondientes que demostraron la capacidad predictora del modelo. Para la correlación entre el volumen tiroideo calculado por ultrasonografía y el peso tiroideo estimado clínicamente, se obtuvieron de forma inicial los coeficientes *Phi* de Pearson y *V* de Cramer, para después realizar una regresión lineal.

RESULTADOS

Descripción general de la población:

Se revisaron 1065 expedientes electrónicos en el periodo de estudio, teniendo las siguientes características de la población:

Fueron atendidas 860 mujeres (80.8%) y 205 hombres (19.2%) (Tabla 1, figura 1).

		Sexo			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	860	80.8	80.8	80.8
	Masculino	205	19.2	19.2	100.0
	Total	1065	100.0	100.0	

Tabla 1: Frecuencias sexo

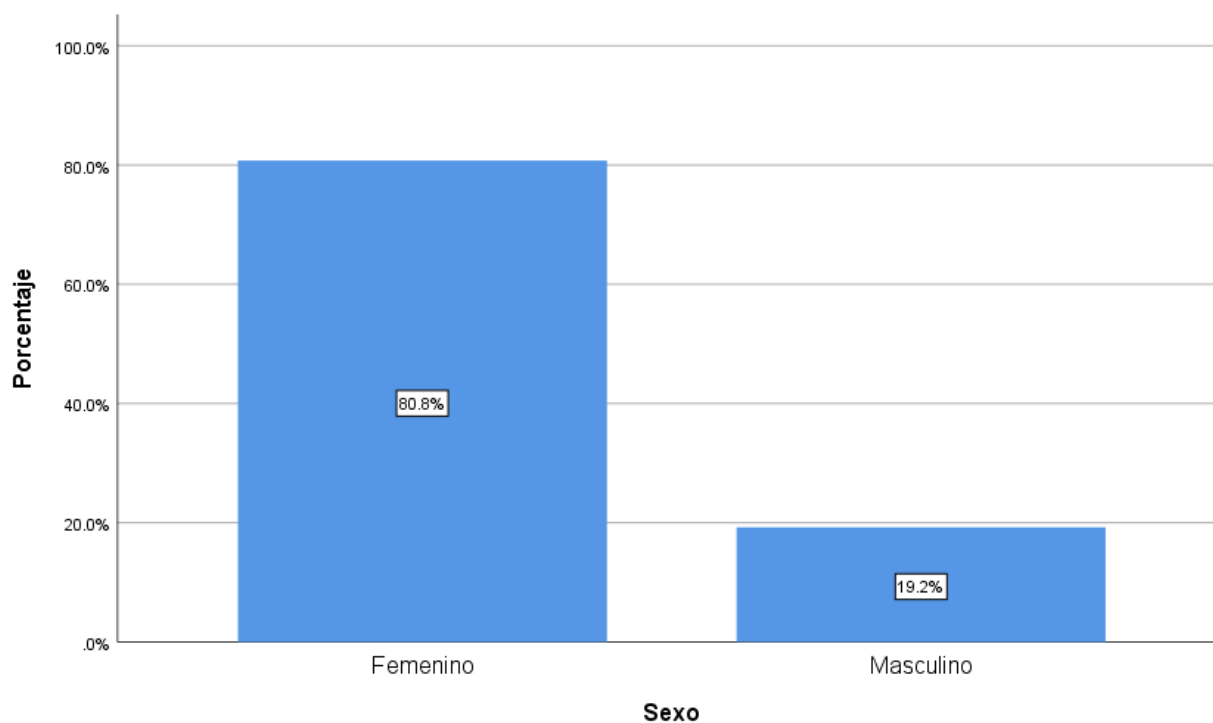


Figura 1: Frecuencias sexo.

Los diagnósticos de envío fueron los siguientes (de los pacientes que pudo obtenerse tal información, siendo 647): 38 pacientes (5.9%) con adenoma tóxico, 71 (11%) con bocio multinodular, 3 pacientes (0.5%) con bocio multinodular no

tóxico, 186 (28.7%) con diagnóstico de bocio tóxico difuso, 18 pacientes (2.8%) enviados por carcinoma papilar de tiroides, 202 pacientes (31.2%) con envío por enfermedad de Graves, 1 paciente (0.2%) por tiroiditis de Hashimoto. Un total de 119 pacientes (18.4%) fueron enviados solo con el diagnóstico de hipertiroidismo, mientras que 8 (1.2%) se enviaron para la administración de una segunda dosis y 1 (0.2%) una tercera (Tabla 2, figura 2).

		Diagnóstico			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Segunda dosis	8	.8	1.2	1.2
	Adenoma tóxico	38	3.6	5.9	7.1
	Bocio multinodular	71	6.7	11.0	18.1
	Bocio multinodular (no tóxico)	3	.3	.5	18.5
	Bocio tóxico difuso	186	17.5	28.7	47.3
	Carcinoma papilar	18	1.7	2.8	50.1
	Enfermedad de Graves	202	19.0	31.2	81.3
	Tercera dosis	1	.1	.2	81.5
	Hipertiroidismo	119	11.2	18.4	99.8
	Tiroiditis de Hashimoto	1	.1	.2	100.0
	Total	647	60.8	100.0	
Perdidos	418	39.2			
Total	1065	100.0			

Tabla 2: Frecuencias diagnóstico.

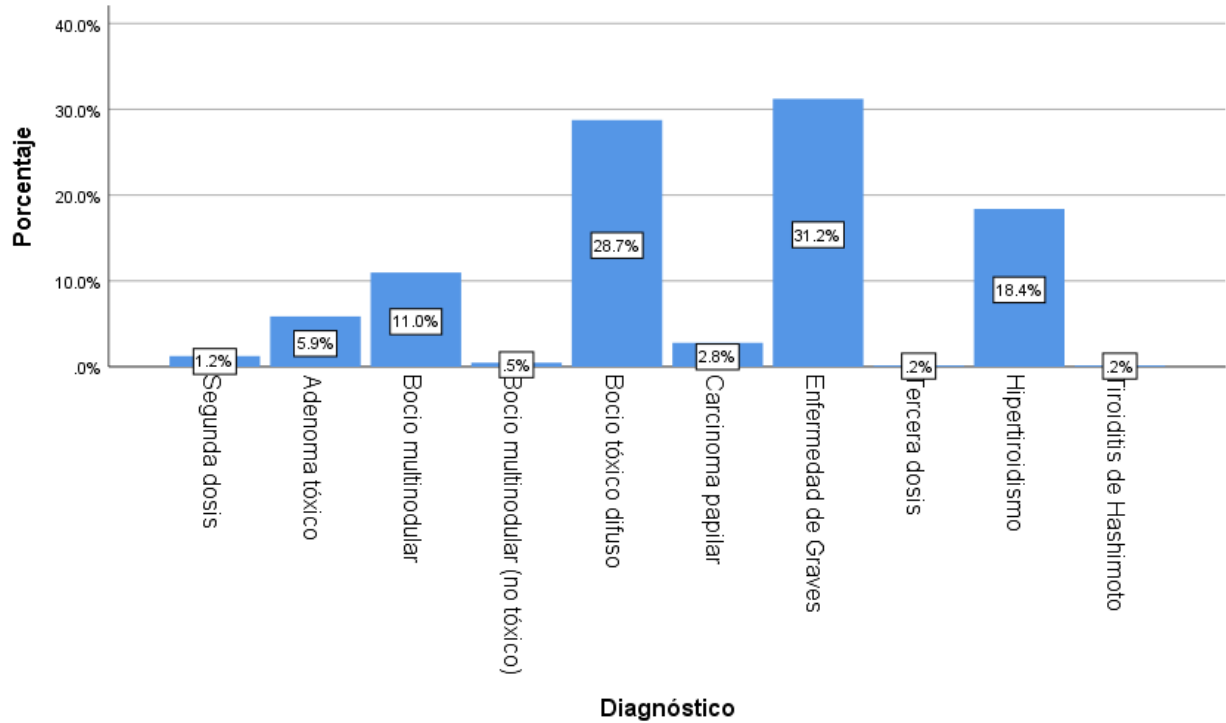


Figura 2: Frecuencias diagnóstico.

Las edades de los pacientes enviados (de aquellas que pudieron recolectarse los datos, siendo un total de 646 pacientes) presentaron una media de 42.6 años, una mediana de 43 años, una moda de 42 años, así como una desviación estándar de 14.827 y una varianza de 219.829, una asimetría de 0.041 (error estándar de 0.096), una curtosis de -0.429 (error estándar de 0.192), así como un rango de 72 (de 9 a 81 años). Podemos apreciar que el rango de edad con mayor número de pacientes enviados es el de 41 a 50 años (Tabla 3, figura 3).

		Edad (Agrupada)			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1 - 10	2	.2	.3	.3
	11 - 20	52	4.9	8.0	8.4
	21 - 30	89	8.4	13.8	22.1
	31 - 40	139	13.1	21.5	43.7
	41 - 50	170	16.0	26.3	70.0
	51 - 60	120	11.3	18.6	88.5
	61 - 70	55	5.2	8.5	97.1

	71 - 80	17	1.6	2.6	99.7
	81+	2	.2	.3	100.0
	Total	646	60.7	100.0	
Perdidos		419	39.3		
Total		1065	100.0		

Tabla 3: Frecuencias edad (agrupada).

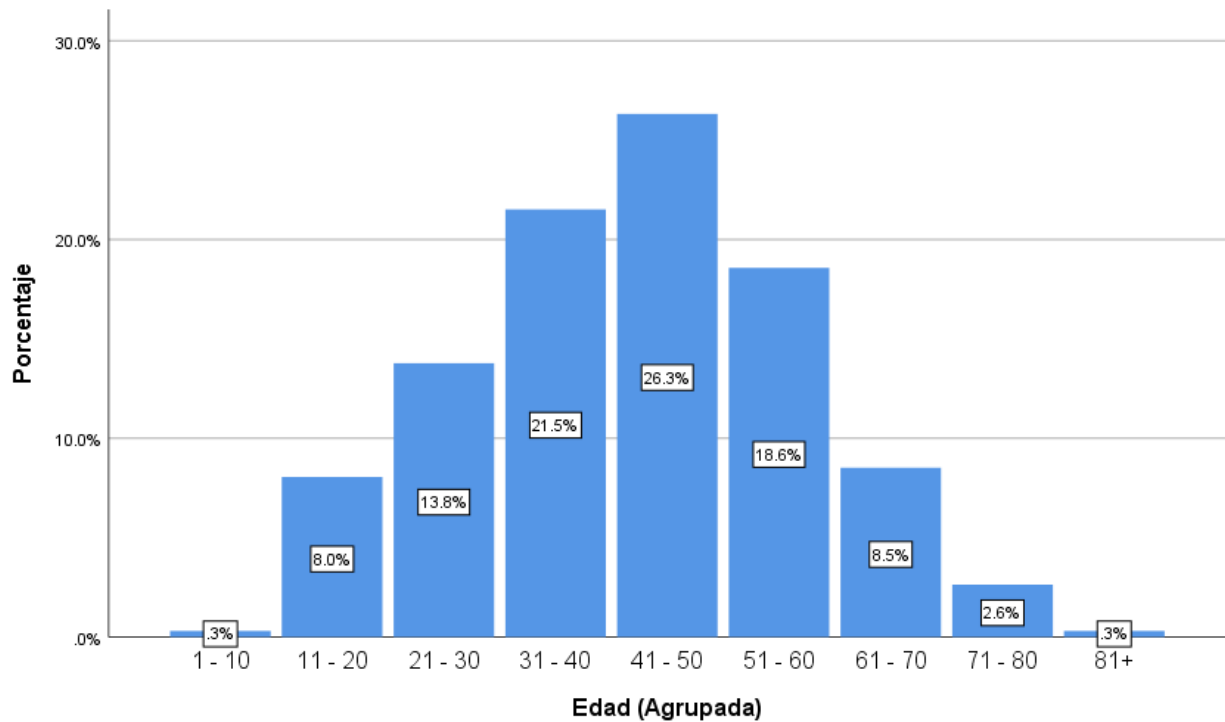


Figura 3: Frecuencias edad (agrupada).

Las dosis recibidas de los pacientes enviados (de aquellas que pudieron recolectarse los datos, siendo un total de 1063 pacientes) presentaron una media de 884 Mbq (23.83 mCi), una mediana de 925 Mbq (25 mCi), una moda de 1106.3 Mbq (29.9 mCi), así como una desviación estándar de 220.292 y una varianza de 48528.419, una asimetría de -0.509 (error estándar de 0.075), una curtosis de -0.850 (error estándar de 0.150), así como un rango de 736 (de 370 a 1106.3 Mbq) (Tabla 4, figura 4).

En el periodo de estudio se administraron un total de 939689 Mbq (25.397 Ci).

		Dosis Mbq		Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
		Frecuencia	Porcentaje		
Válido	370	40	3.8	3.8	3.8
	555	118	11.1	11.1	14.9
	666	1	.1	.1	15.0
	740	306	28.7	28.8	43.7
	925	160	15.0	15.1	58.8
	1073	8	.8	.8	59.5
	1106	430	40.4	40.5	100.0
	Total	1063	99.8	100.0	
Perdidos		2	.2		
Total		1065	100.0		

Tabla 4: Frecuencias dosis en megabequerelios.

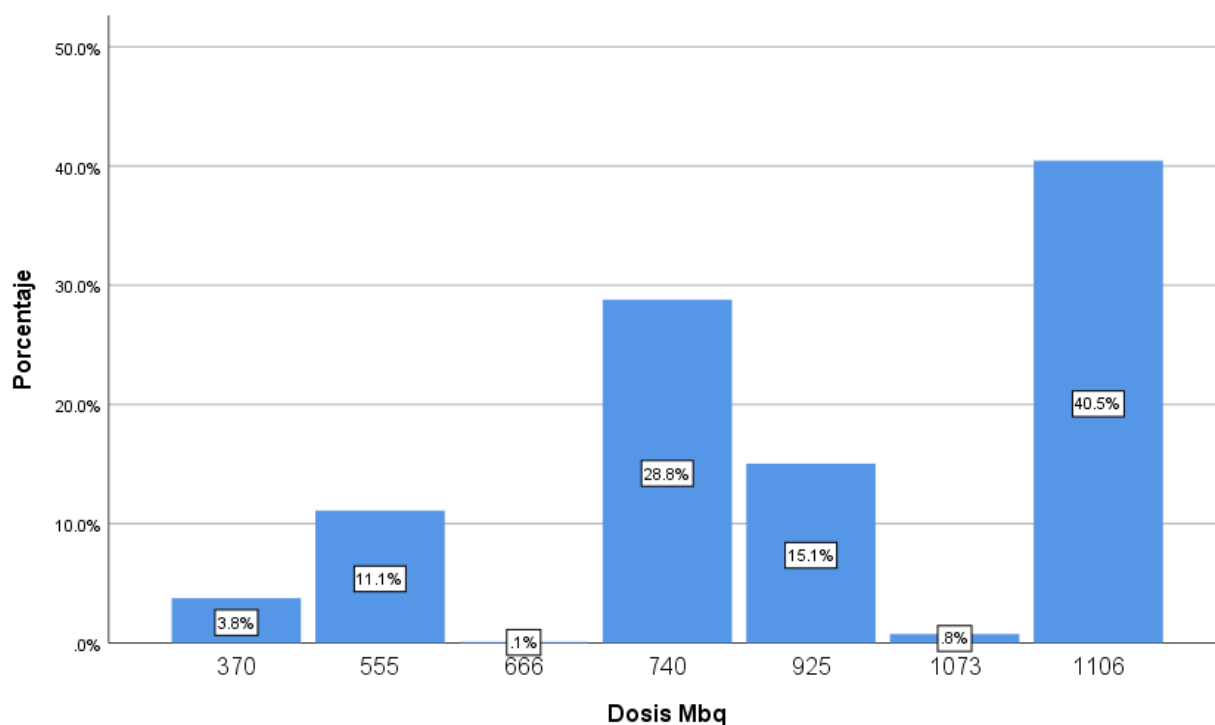


Figura 4: Frecuencias dosis en megabequerelios.

Hipertiroidismo (enfermedad de Graves y bocio multinodular)

Descripción de la población:

De los 1065 expedientes electrónicos consultados (que van del 01 de marzo del

2016 al 31 de julio del 2019, para asegurar un seguimiento mínimo de los pacientes de 12 meses), se obtuvieron 107 que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales se excluye 1 paciente al cumplir los criterios, pero suspender el seguimiento por pérdida de seguridad social.

De los 106 pacientes referidos 87 (79.8%) fueron mujeres y 22 (20.2%) hombres. En cuanto al diagnóstico de envío, 87 (79.8%) fueron por enfermedad de Graves, y 22 (20.2%) por bocio multinodular. Del total de pacientes 69 (63.3%) recibieron un esquema de prednisona previo a la dosis con radioyodo, mientras que 40 (36.7%) no la recibieron. En cuanto a la respuesta al tratamiento, 100 pacientes (91.7%) tuvieron una respuesta favorable al tratamiento, mientras que 9 pacientes (8.3%) tuvieron un fracaso del tratamiento con radioyodo. Cabe recordar que se analizaron solamente primeras dosis, fueron excluidas de análisis las dosis subsecuentes. De los pacientes que presentaron una respuesta favorable al tratamiento (100), 96 (96%) desarrollaron hipotiroidismo, requiriendo el inicio de terapia sustitutiva con levotiroxina, mientras que 4 (4%) presentaron eutiroidismo, a los 12 meses de seguimiento.

En las variables cuantitativas recolectadas la población estudiada presentó:

Respecto a la dosis recibida se obtuvo una media de 922.454 MBq (24.93 mCi), una mediana de 925 MBq (25 mCi), una moda de 1106.3 MBq (29.9 mCi), una desviación estándar de 188.393, varianza de 35491.755, una asimetría de -0.39 (con un error estándar de 0.231), curtosis de -1.335 (error estándar de 0.459), rango de 551.3, una suma de 100547.5 MBq (2.717 Ci). Las frecuencias se presentan en la tabla 5 y la figura 5, en las cuales se aprecia que la mayor parte de los pacientes recibieron la dosis máxima permitida de forma ambulatoria (1106.3 MBq, 29.9 mCi).

		Dosis MBq		Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
		Frecuencia	Porcentaje		
Válido	555.0 (15 mCi)	7	6.4	6.4	6.4
	666.0 (18 mCi)	1	.9	.9	7.3
	740.0 (20 mCi)	35	32.1	32.1	39.4
	925.0 (25 mCi)	15	13.8	13.8	53.2
	1073.0 (29 mCi)	6	5.5	5.5	58.7
	1106.3 (29.9 mCi)	45	41.3	41.3	100.0
	Total	109	100.0	100.0	

Tabla 5: Frecuencias dosis en MBq.

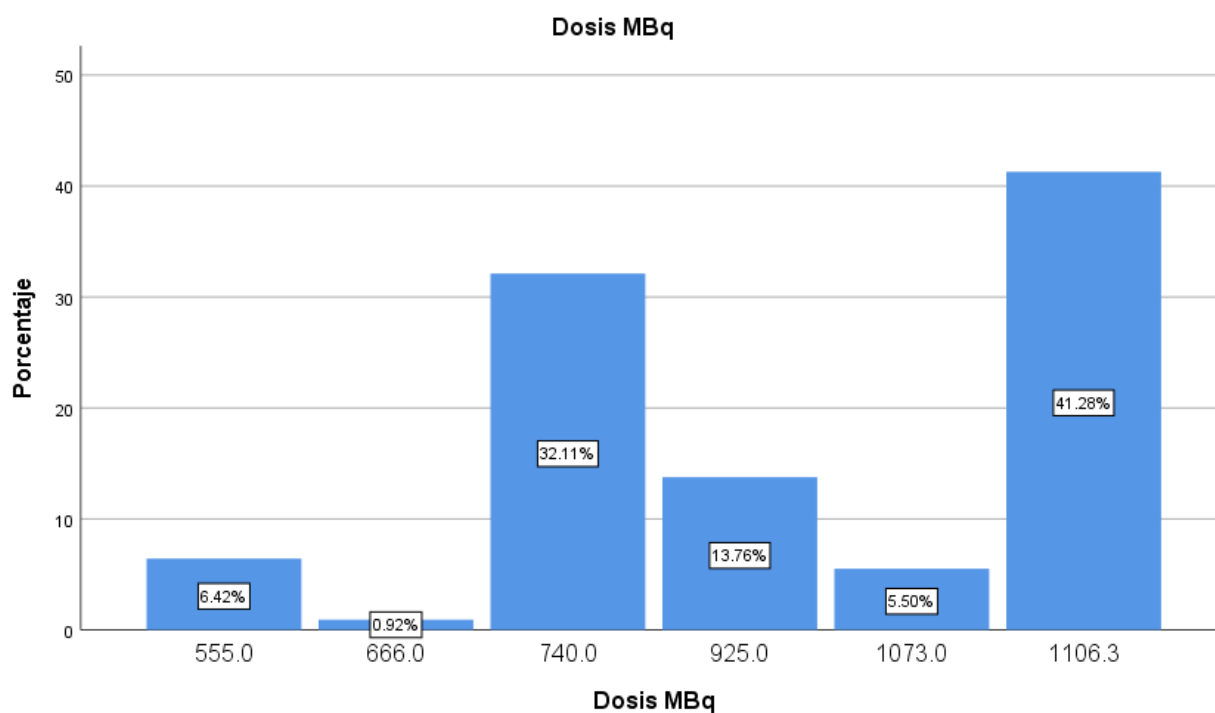


Figura 5: Frecuencias dosis en MBq.

Para la dosis de mantenimiento de tiamazol (en miligramos cada 24 horas) se obtuvo una media de 19.836 mg, una mediana de 15 mg, una moda de 30 mg, una desviación estándar de 10.263, varianza de 105.339, una asimetría de 0.666 (con un error estándar de 0.234), curtosis de -0.174 (error estándar de 0.463), rango de 42.5. Las frecuencias se presentan en la tabla 6 y la figura 6. Cabe destacar que la totalidad de los pacientes recibieron tiamazol como terapia farmacológica antitiroidea.

		Tiamazol (mg/24h)		
		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	2.5	1	.9	.9
	5.0	6	5.6	6.5
	7.5	1	.9	7.5
	10.0	21	19.6	27.1
	15.0	25	23.4	50.5
	20.0	18	16.8	67.3
	22.5	1	.9	68.2
	30.0	27	25.2	93.5
	40.0	2	1.9	95.3
	45.0	5	4.7	100.0
	Total	107	100.0	

Tabla 6: Frecuencias dosis de mantenimiento de tiamazol.

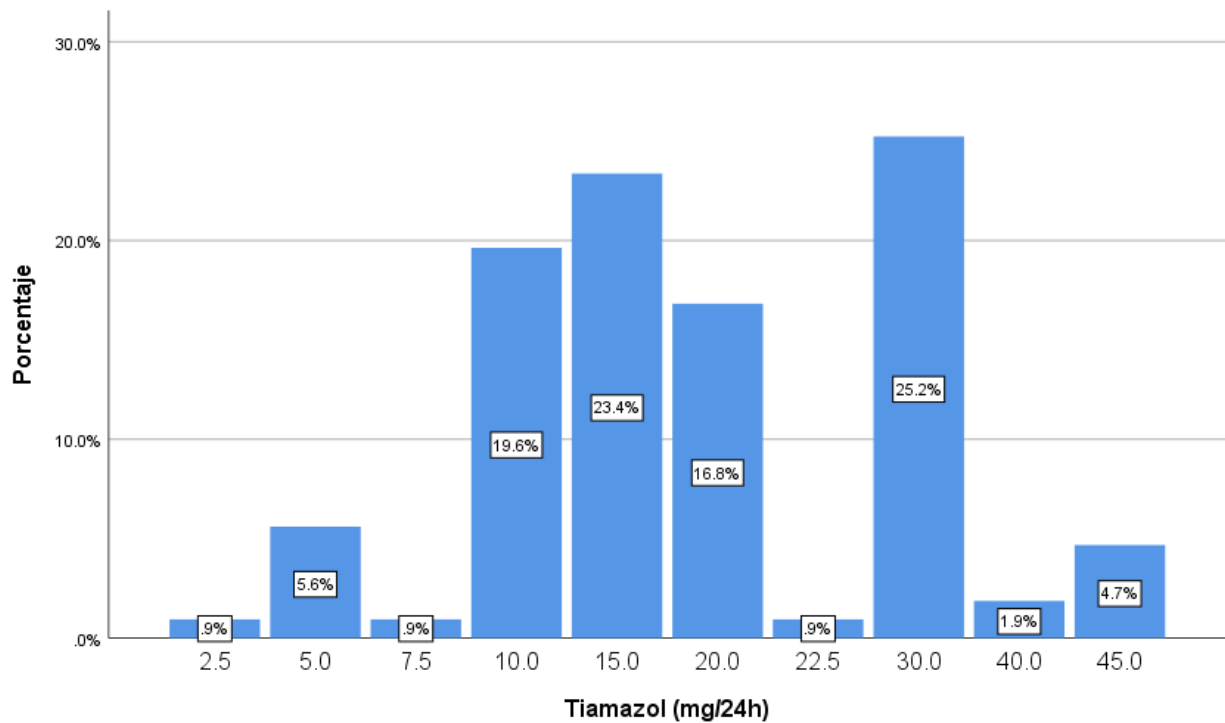


Figura 6: Frecuencias dosis de mantenimiento de tiamazol.

En cuanto a la variable volumen tiroideo (mililitros) se obtuvo una media de 26.391 ml, una mediana de 22.882 ml, una desviación estándar de 16.52, varianza de 272.926, una asimetría de 2.046 (con un error estándar de 0.231), curtosis de 6.255 (error estándar de 0.459), rango de 101.358. Las frecuencias se presentan

en la tabla 7 y la figura 7, de las cuales podemos apreciar que la mayoría (35.8%) de los volúmenes tiroideos de la muestra se encuentran dentro del rango 15.0001-25 ml.

Volumen tiroideo (ml) (Agrupada)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 5.0001 - 15	24	22.0	22.0	22.0
15.0001 - 25	39	35.8	35.8	57.8
25.0001 - 35	24	22.0	22.0	79.8
35.0001 - 45	11	10.1	10.1	89.9
45.0001+	11	10.1	10.1	100.0
Total	109	100.0	100.0	

Tabla 7: Frecuencias volumen tiroideo (ml).

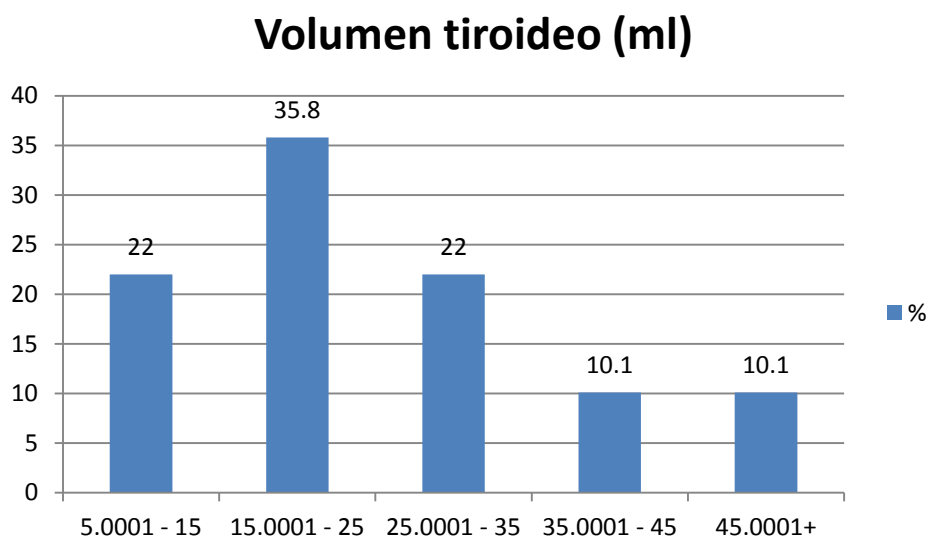


Figura 7: Frecuencias volumen tiroideo (ml).

Para la variable dosis de radioyodo (en megabequerelios por mililitro de tejido tiroideo) se obtuvo una media de 45.626 MBq/ml, una mediana de 41.534 MBq/ml, una desviación estándar de 23.888, varianza de 570.661, una asimetría de 1.271 (con un error estándar de 0.231), curtosis de 1.866 (error estándar de 0.459), rango de 124.647. Las frecuencias se presentan en la tabla 8 y la figura 8,

pudiendo apreciar que la mayor proporción de los pacientes (23.9%) recibieron una dosis de 28.0001-38 MBq/ml.

		MBq/ml (Agrupada)			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	8.0001 - 18	8	7.3	7.3	7.3
	18.0001 - 28	16	14.7	14.7	22.0
	28.0001 - 38	26	23.9	23.9	45.9
	38.0001 - 48	24	22.0	22.0	67.9
	48.0001 - 58	9	8.3	8.3	76.1
	58.0001 - 68	6	5.5	5.5	81.7
	68.0001 - 78	10	9.2	9.2	90.8
	78.0001+	10	9.2	9.2	100.0
	Total	109	100.0	100.0	

Tabla 8: Frecuencias dosis (MBq/ml).

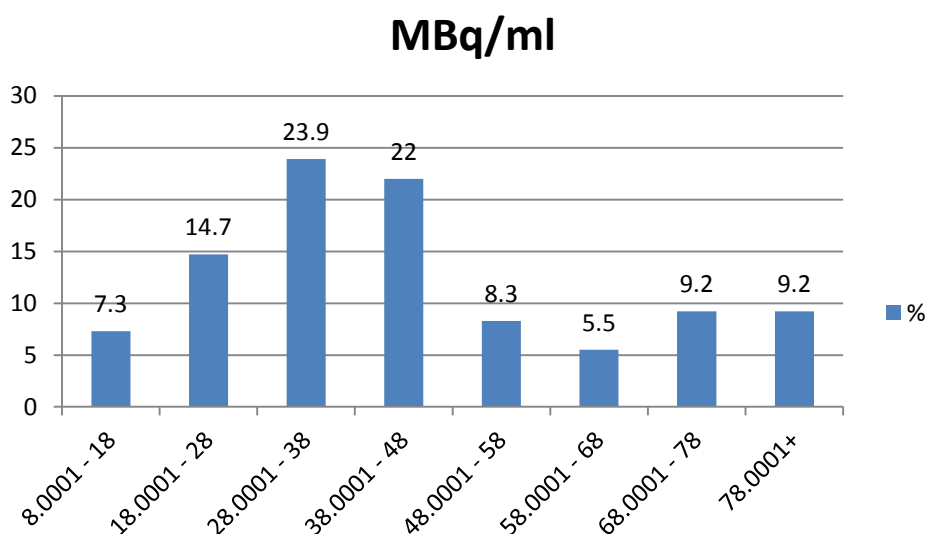


Figura 8: Frecuencias dosis (MBq/ml).

En cuanto a la variable edad al momento de la dosis de radioyodo se obtuvo una media de 43.55 años, una mediana de 43 años, moda de 42 años, una desviación estándar de 13.903, varianza de 193.305, una asimetría de 0.066 (con un error estándar de 0.231), curtosis de -0.392 (error estándar de 0.459), rango de 67. Las frecuencias se presentan en la tabla 9 y la figura 9, pudiendo apreciar que la

mayor proporción de los pacientes (27.5%%) recibieron la dosis de radioyodo cuando se encontraban en el rango de edad de 41 a 50 años. Cabe agregar que las edades en la muestra tienen un comportamiento normal.

		Edad a la dosis (Agrupada)			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	11 - 20	6	5.5	5.5	5.5
	21 - 30	15	13.8	13.8	19.3
	31 - 40	25	22.9	22.9	42.2
	41 - 50	30	27.5	27.5	69.7
	51 - 60	21	19.3	19.3	89.0
	61 - 70	10	9.2	9.2	98.2
	71+	2	1.8	1.8	100.0
	Total	109	100.0	100.0	

Tabla 9: Frecuencias edad a la dosis (años).

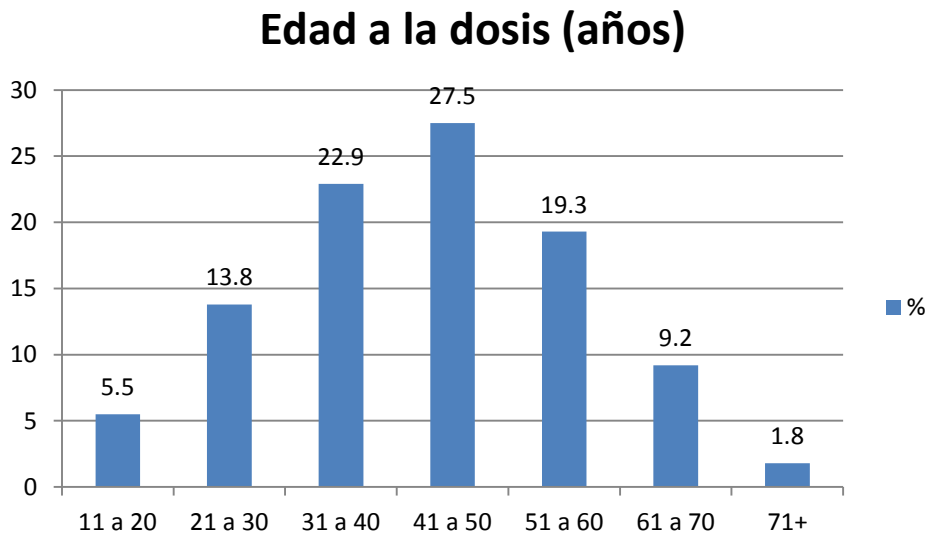


Figura 9: Frecuencias edad a la dosis (años).

Se realiza la asociación de variables para con la variable resultado (codificada como éxito o fracaso, con referencia en fracaso), tanto las variables cualitativas como cuantitativas, en el grupo de las dos patologías (enfermedad de Graves y bocio multinodular), obteniendo lo siguiente:

Variables cualitativas:

En el apartado de graficación, la cual fue realizada mediante el uso del programa SPSS versión 26 de IBM, se obtuvieron gráficas de barras por porcentaje de casos, teniendo en eje x a la variable resultado (variable de agrupación) y en el eje y a las variables a correlacionar, gráficas en las que podemos observar:

Con la variable sexo tenemos un porcentaje de éxito del 92.0% y de fracaso de 8.0% para el sexo femenino, y éxito de 90.9% y fracaso de 9.1% para el sexo masculino (figura 10). Gráfico en el que podemos observar una distribución en porcentaje de éxitos y fracasos bastante similar entre ambos sexos, con lo cual podemos inferir que no existe una asociación significativa entre ambas variables.

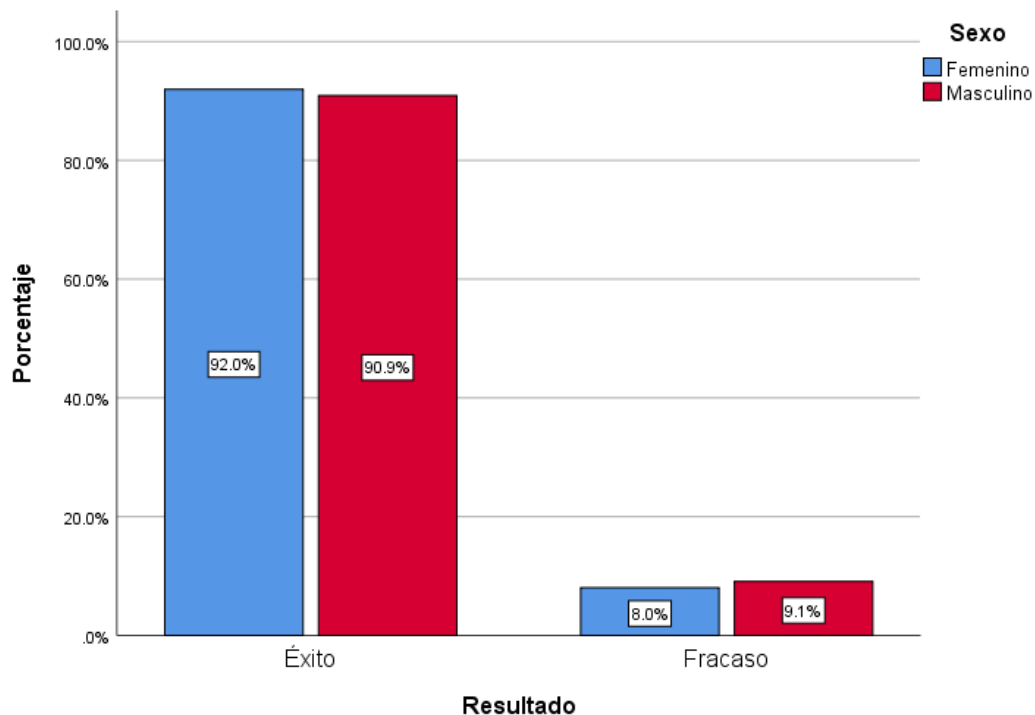


Figura 10: Gráfica de barras resultado contra sexo, porcentajes por grupo.

Con la variable diagnóstico tenemos un porcentaje de éxito de 90.8% y de fracaso 9.2% para el diagnóstico enfermedad de Graves, y un éxito de 95.5% y fracaso de 4.5% para el diagnóstico bocio multinodular (figura 11). En la gráfica podemos observar una proporción discretamente menor de éxito en el grupo de pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Graves respecto al bocio multinodular,

pudiendo inferir cierta asociación, pero probablemente poco significativa, o no significativa.

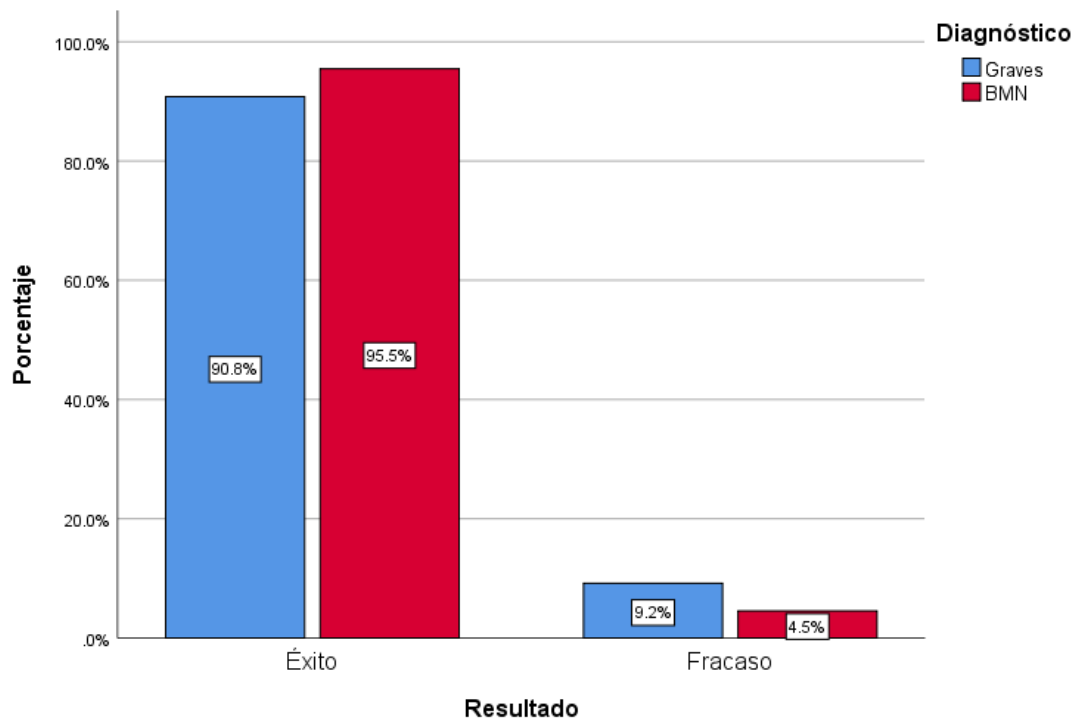


Figura 11: Gráfica de barras resultado contra diagnóstico, porcentajes por grupos. BMN: bocio multinodular.

En la variable esquema de prednisona previo a dosis de radioyodo tenemos un porcentaje de éxito del 97.5% y de fracaso de 2.5% en pacientes sin esquema de prednisona, y éxito de 89.4% y fracaso de 11.6% para el grupo de pacientes con esquema de prednisona pre dosis de radioyodo (figura 12). Pudiendo observar en la gráfica de barras de estas dos variables una proporción mayor de fracasos en el grupo de pacientes con antecedente de un esquema de prednisona previo a la dosis de radioyodo, comparado con aquellos pacientes que no lo recibieron, pudiendo inferir la probabilidad de una asociación de variables que quizá sea significativa.

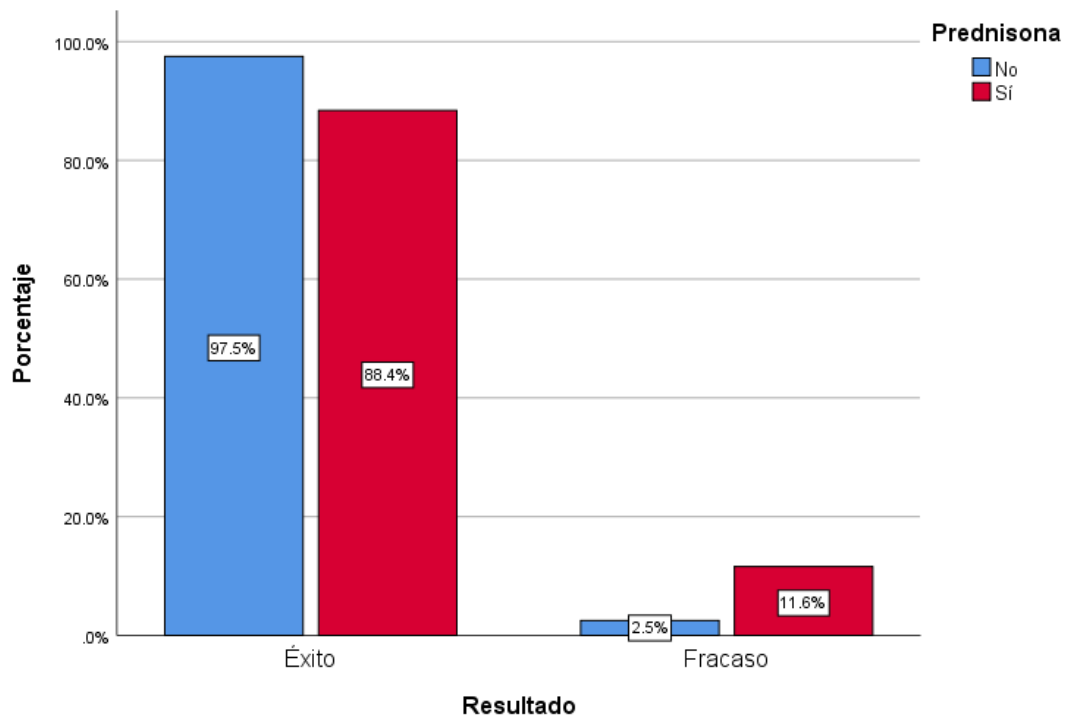


Figura 12: Gráfica de barras resultado contra esquema de prednisona previo a dosis de radioyodo.

Posteriormente por medio del programa estadístico SPSS se obtienen coeficientes de asociación de las variables de estudio contra la variable resultado (variable de agrupación, fracaso como referencia). Siendo los coeficientes *phi* de Pearson (ϕ) y el coeficiente de contingencia de Cramer (*V* de Cramer) (tabla 10).

	<i>Phi</i> de Pearson	Significación	<i>V</i> de Cramer	Significación
Diagnóstico*Resultado	-0.07	0.48	0.07	0.48
Prednisona*Resultado	0.16	0.1	0.16	0.1
Sexo*Resultado	0.02	0.87	0.02	0.87

Tabla 10: Coeficiente *phi* de Pearson y *V* de Cramer para variables cualitativas contra resultado

Con base en los resultados del coeficiente *phi* de Pearson y *V* de Cramer para las variables cualitativas se obtuvieron para las tres variables (diagnóstico, prednisona

y sexo) se obtienen asociaciones débiles (<0.3) para las tres, siendo todas estadísticamente no significativas.

Variables cuantitativas:

Se procedió a la graficación con el programa estadístico SPSS versión 26, con gráficas de cajas y bigotes, teniendo en eje de las x a la variable resultado (como variable de agrupación) y en eje de las y a las variables a correlacionar. Obteniendo lo siguiente:

En la gráfica de cajas y bigotes de tiamazol (en miligramos por 24 horas) contra el resultado podemos observar cierto solapamiento del que podemos inferir que de existir una asociación entre ambas variables esta podría no ser importante, sin embargo podemos observar también una mayor tendencia al fracaso en pacientes que reciben una mayor dosis de mantenimiento de tiamazol (Figura 13).

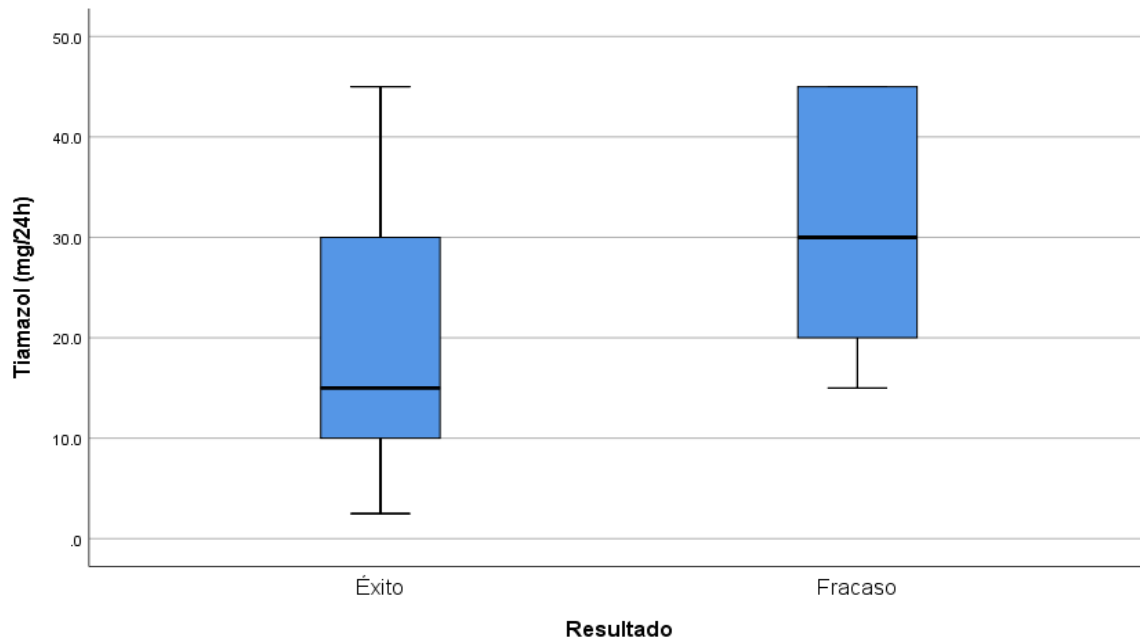


Figura 13: Gráfica de cajas y bigotes resultado contra dosis de tiamazol (en miligramos por 24 horas).

La graficación de las variables resultado contra volumen tiroideo (lóbulo tiroideo derecho + lóbulo tiroideo izquierdo, en mililitros) nos muestra poco solapamiento,

que nos permite inferir la existencia de asociación entre ambas variables, de probable intensidad alta (Figura 14).

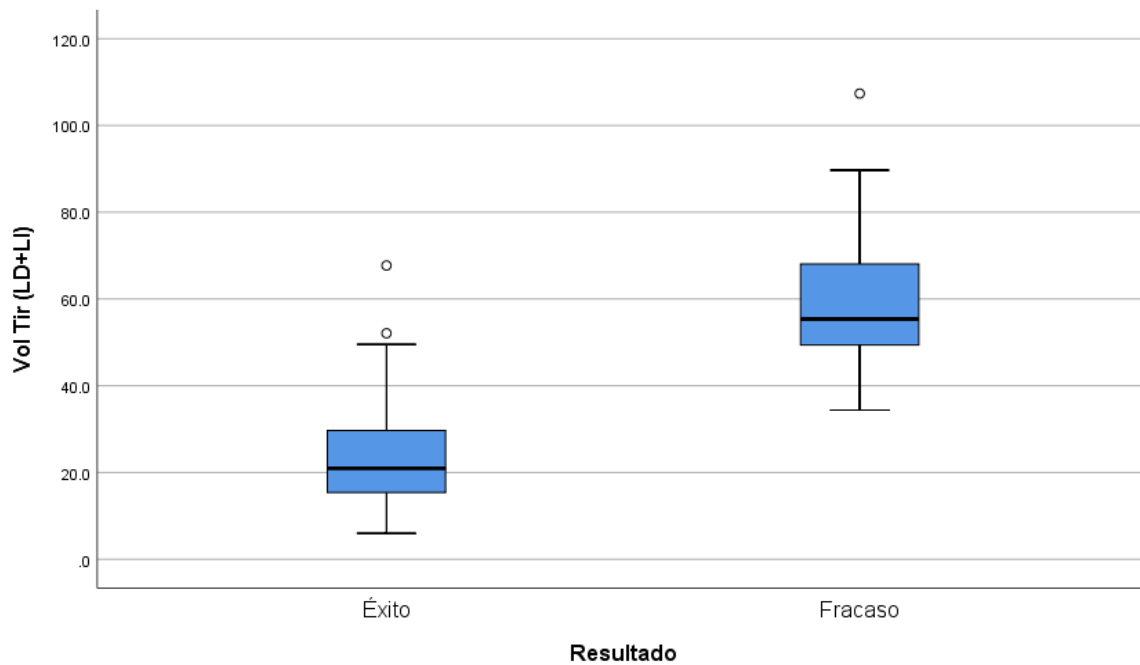


Figura 14: Gráfica de cajas y bigotes resultado contra volumen tiroideo (en mililitros).

En la gráfica de cajas y bigotes de las variables resultado contra dosis en megabequerelios por mililitro de tejido tiroideo (medido por ultrasonografía) podemos observar un solapamiento muy escaso, por lo que podemos inferir la existencia de una asociación entre las variables que es muy probablemente de intensidad alta (Figura 15).

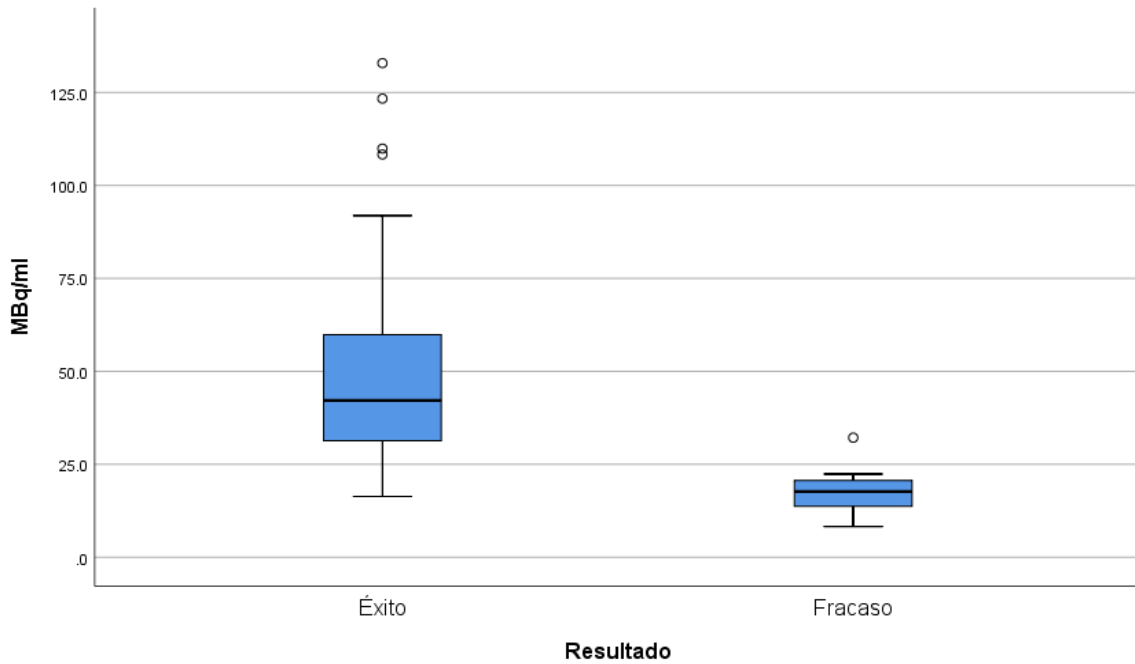


Figura 15: Gráfica de cajas y bigotes resultado contra megabequerelios por mililitro de tejido tiroideo.

Al graficar las variables resultado contra edad a la dosis podemos observar un evidente solapamiento de ambos grupos, lo que nos permitirá inferir la nula o escasa asociación entre ambas variables (Figura 16).

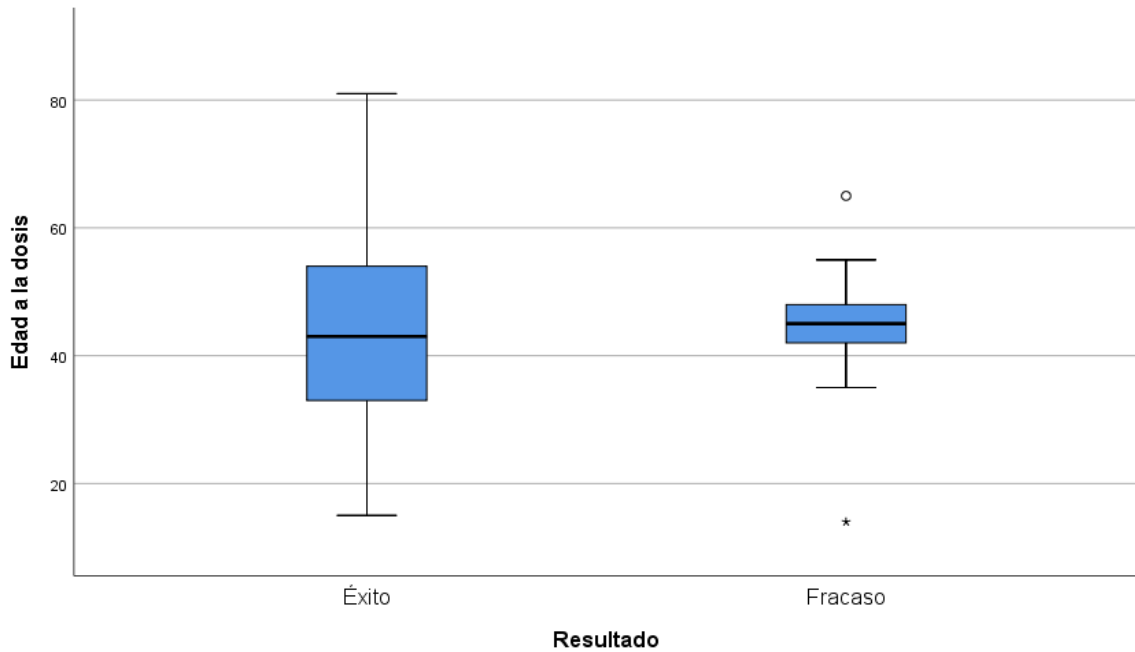


Figura 16: Gráfica de cajas y bigotes, resultado contra edad a la dosis.

Se obtienen coeficientes de asociación de las variables de estudio contra la variable resultado (variable de agrupación, fracaso como referencia), siendo en este caso el índice de asociación d de Cohen. Fueron utilizados el programa estadístico SPSS para la realización de t test para muestras independientes, y los valores obtenidos fueron procesados con el Effect Size Calculator for T Tests para la obtención de la d de Cohen (tabla 11).

Variables	Índice d de Cohen
MBq/ml*Resultado	1.34588678
Dosis MBq*Resultado	-0.3141643
Dosis MBq/kg*Resultado	-1.4322158
Tiamazol mg/ml*Resultado	-1.1971003
Vol tiroideo (ml)*Resultado	-3.0217893
Edad (años)*Resultado	-0.0007159

Tabla 11: Índices de asociación d de Cohen para variables cuantitativas contra resultado.

Se aprecia una intensidad de asociación alta (>0.8) positiva para la dosis en megabequerelios por mililitro, alta negativa para dosis en megabequerelios por kilogramo de peso, tiamazol en miligramos al día y volumen tiroideo en mililitros (calculado por ultrasonografía), así como una intensidad de asociación baja (>0.2 - <0.5) negativa para la dosis en megabequerelios; por último no se aprecia asociación (<0.2) entre la edad al momento de la dosis y el resultado de la terapia con radioyodo.

Regresión logística:

Posteriormente se procede a la realización de un modelo de regresión logística en el programa estadístico SPSS versión 26, con el resultado de la terapia con radioyodo como variable dependiente (con fracaso como referencia), lo anterior con un modelo de regresión por pasos hacia atrás, con punto de corte para el residuo de 2.0 (tabla 12).

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	
Paso 1 ^a	Sexo	.350	1.870	.035	1	.852	1.418	
	Dosis MBq	-.001	.011	.003	1	.954	.999	
	MBq/kg	.801	.532	2.264	1	.132	2.227	
	Diagnóstico			2.716	2	.257		
	Diagnóstico(1)	788.846	523.332	2.272	1	.132	.	
	Diagnóstico(2)	2.525	2.264	1.245	1	.265	12.495	
	Tiamazol (mg/24h)	.001	.006	.015	1	.903	1.001	
	Vol Tir (LD+LI)	.020	.217	.008	1	.928	1.020	
	MBq/ml	-.325	.402	.653	1	.419	.723	
	Prednisona	2.380	2.207	1.163	1	.281	10.808	
	Edad a la dosis	.024	.057	.181	1	.670	1.025	
	Constante	- 798.585	529.475	2.275	1	.131	.000	
	Paso 2 ^a	Sexo	.358	1.862	.037	1	.847	1.431
MBq/kg		.793	.509	2.428	1	.119	2.209	
Diagnóstico				2.954	2	.228		
Diagnóstico(1)		780.758	500.063	2.438	1	.118	.	
Diagnóstico(2)		2.506	2.217	1.278	1	.258	12.258	
Tiamazol (mg/24h)		.001	.006	.014	1	.906	1.001	
Vol Tir (LD+LI)		.009	.104	.007	1	.933	1.009	
MBq/ml		-.344	.242	2.014	1	.156	.709	
Prednisona		2.379	2.204	1.165	1	.280	10.789	
Edad a la dosis		.025	.056	.198	1	.656	1.025	
Constante		- 790.101	504.292	2.455	1	.117	.000	
Paso 3 ^a		Sexo	.428	1.665	.066	1	.797	1.535
		MBq/kg	.806	.485	2.766	1	.096	2.239
	Diagnóstico			3.134	2	.209		
	Diagnóstico(1)	793.762	476.295	2.777	1	.096	.	
	Diagnóstico(2)	2.482	2.187	1.287	1	.257	11.964	
	Tiamazol (mg/24h)	.001	.006	.020	1	.887	1.001	
	MBq/ml	-.360	.154	5.431	1	.020	.698	

	Prednisona	2.485	1.819	1.866	1	.172	12.005
	Edad a la dosis	.026	.054	.239	1	.625	1.027
	Constante	- 802.703	482.193	2.771	1	.096	.000
Paso 4 ^a	Sexo	.435	1.658	.069	1	.793	1.544
	MBq/kg	.799	.479	2.778	1	.096	2.223
	Diagnóstico			3.152	2	.207	
	Diagnóstico(1)	786.863	471.129	2.789	1	.095	.
	Diagnóstico(2)	2.469	2.176	1.287	1	.257	11.805
	MBq/ml	-.357	.152	5.508	1	.019	.700
	Prednisona	2.450	1.790	1.873	1	.171	11.590
	Edad a la dosis	.026	.053	.236	1	.627	1.026
	Constante	- 795.679	476.944	2.783	1	.095	.000
Paso 5 ^a	MBq/kg	.764	.453	2.846	1	.092	2.147
	Diagnóstico			3.182	2	.204	
	Diagnóstico(1)	752.752	445.260	2.858	1	.091	.
	Diagnóstico(2)	2.510	2.160	1.350	1	.245	12.309
	MBq/ml	-.354	.151	5.472	1	.019	.702
	Prednisona	2.470	1.789	1.907	1	.167	11.819
	Edad a la dosis	.023	.052	.196	1	.658	1.023
	Constante	- 760.847	450.355	2.854	1	.091	.000
Paso 6 ^a	MBq/kg	.806	.465	3.000	1	.083	2.238
	Diagnóstico			3.229	2	.199	
	Diagnóstico(1)	793.278	457.435	3.007	1	.083	.
	Diagnóstico(2)	2.481	2.116	1.375	1	.241	11.951
	MBq/ml	-.369	.158	5.409	1	.020	.692
	Prednisona	2.123	1.565	1.838	1	.175	8.352
	Constante	- 800.548	463.022	2.989	1	.084	.000
Paso 7 ^a	MBq/kg	.600	.373	2.587	1	.108	1.822
	Diagnóstico			3.048	2	.218	
	Diagnóstico(1)	591.227	366.838	2.598	1	.107	5.840E+25 6
	Diagnóstico(2)	1.463	1.640	.796	1	.372	4.317
	MBq/ml	-.308	.115	7.160	1	.007	.735

Constante	- 594.853	371.661	2.562	1	.109	.000
-----------	--------------	---------	-------	---	------	------

Tabla 12: Primera regresión logística por pasos hacia atrás. Variables en la ecuación.

Esta regresión logística inicial se realiza para la construcción de un adecuado modelo cero, tomando como variable dependiente el resultado del tratamiento con radioyodo y como variables independientes el volumen tiroideo, la dosis en megabequerilios por mililitro de tejido tiroideo, el sexo, la dosis en megabequerelios, el diagnóstico (como variable categórica: enfermedad de Graves y bocio multinodular) y el antecedente de dosis de prednisona. No se considera la medición clínica del peso tiroideo debido al escaso número de pacientes que contaban con ese dato en el expediente clínico (con la consiguiente eliminación de casos por el procesamiento estadístico y pérdida de significancia del modelo resultante); motivo por el que será evaluada posteriormente esta variable con otra medida de asociación. Al realizar la regresión logística por pasos hacia atrás podemos observar que el modelo establece como únicas variables estadísticamente significativas en el paso cero al volumen tiroideo y a la dosis en megabequerilios por mililitro (ambas observadas en la *d* de Cohen con índice de asociación alto) (tabla 13), sin embargo en la secuencia de pasos solo se considera como variable estadísticamente significativa en el paso siete a la dosis en megabequerelios por mililitros (tabla 12); observando que la única variable que no sale del modelo es la constante megabequerelios por mililitro. Motivo por el que son evaluados los residuos, que son revisados de forma individual para mejorar la construcción del modelo, así como se realiza una segunda regresión logística para evaluación de correlaciones de variables (tabla 14).

Las variables no están en la ecuación^a

Paso 0	Variable	Puntuación		
		n	gl	Sig.
s	Sexo	.025	1	.874
	Dosis MBq	.824	1	.364
	MBq/kg	2.169	1	.141
	Diagnóstico	2.222	2	.329
	Diagnóstico(1)	2.218	1	.136
	Diagnóstico(2)	.885	1	.347
	Tiamazol (mg/24h)	.030	1	.863
	Vol Tir (LD+LI)	45.056	1	.000
	MBq/ml	13.368	1	.000
	Prednisona	2.765	1	.096
Edad a la dosis	.000	1	.999	

Tabla 13: Primera regresión logística por pasos hacia atrás. Paso cero.

		Const ante	Vol Tir (LD+LI)	MBq/ ml	Sexo	Dosis MBq	Diagnóst ico(1)	Diagnóst ico(2)
Pas o 1	Constante	1,000	-,727	-,760	,025	-,170	,534	,384
	Vol Tir (LD+LI)	-,727	1,000	,726	,020	-,463	-,442	-,197
	MBq/ml	-,760	,726	1,000	,000	-,238	-,772	-,736
	Sexo	,025	,020	,000	1,000	-,066	,002	,020
	Dosis MBq	-,170	-,463	-,238	-,066	1,000	-,003	-,102
	Diagnóstico(1)	,534	-,442	-,772	,002	-,003	1,000	,838
	Diagnóstico(2)	,384	-,197	-,736	,020	-,102	,838	1,000
	Prednisona	-,385	,343	,736	,008	-,295	-,831	-,706
Pas o 2	Constante	1,000	-,841	-,947	-,461		-,063	-,247
	Vol Tir (LD+LI)	-,841	1,000	,784	,043		-,261	,031
	MBq/ml	-,947	,784	1,000	,412		-,054	,075

	Sexo	-,461	,043	,412	1,000		,449	,388
	Diagnóstico(1)	-,063	-,261	-,054	,449		1,000	,856
	Diagnóstico(2)	-,247	,031	,075	,388		,856	1,000
	Prednisona	-,333	,061	,425	,372		-,426	-,447
Pas o 3	Constante	1,000	-,864	-,914	-,389		-,241	-,460
	Vol Tir (LD+LI)	-,864	1,000	,840	-,004		-,273	,033
	MBq/ml	-,914	,840	1,000	,231		,071	,225
	Sexo	-,389	-,004	,231	1,000		,759	,713
	Diagnóstico(1)	-,241	-,273	,071	,759		1,000	,847
	Diagnóstico(2)	-,460	,033	,225	,713		,847	1,000
Pas o 4	Constante	1,000	-,975	-,908			,453	-,136
	Vol Tir (LD+LI)	-,975	1,000	,884			-,630	,048
	MBq/ml	-,908	,884	1,000			-,519	-,167
	Diagnóstico(1)	,453	-,630	-,519			1,000	,447
	Diagnóstico(2)	-,136	,048	-,167			,447	1,000
Pas o 5	Constante	1,000	-,823	-,842		-,462	,854	,283
	Vol Tir (LD+LI)	-,823	1,000	,810		-,107	-,617	-,026
	MBq/ml	-,842	,810	1,000		,154	-,683	-,534
	Dosis MBq	-,462	-,107	,154		1,000	-,619	-,404
	Diagnóstico(1)	,854	-,617	-,683		-,619	1,000	,408
	Diagnóstico(2)	,283	-,026	-,534		-,404	,408	1,000
Pas o 6	Constante	1,000	-,722	-,815	,022	-,503	,718	,259

Vol Tir (LD+LI)	-,722	1,000	,773	,014	-,214	-,420	,084
MBq/ml	-,815	,773	1,000	-,007	,145	-,570	-,449
Sexo	,022	,014	-,007	1,000	-,050	,003	,026
Dosis MBq	-,503	-,214	,145	-,050	1,000	-,611	-,469
Diagnóstico(1)	,718	-,420	-,570	,003	-,611	1,000	,490
Diagnóstico(2)	,259	,084	-,449	,026	-,469	,490	1,000

Tabla 14: Segunda regresión logística por pasos hacia atrás. Matriz de correlaciones.

Tras veinte iteraciones y seis pasos se obtiene la matriz de correlaciones de la segunda regresión logística por pasos hacia atrás, que con un punto de corte de 0.5 podemos observar la existencia de correlación entre las variables volumen tiroideo en mililitros y dosis en megabequerelios (-.877), dosis en megabequerelios y dosis en megabequerelios por mililitro de tejido tiroideo (-.800), dosis en megabequerelios por kilogramo y diagnóstico de bocio tóxico difuso (1.000), volumen en mililitros y dosis en megabequerelios por mililitros (0.923).

Ya que en una adecuada construcción del modelo de regresión logística deben de considerarse las correlaciones entre variables independientes para evitar sesgos, y contemplando que las únicas variables estadísticamente significativas en el paso cero, así como con índices de asociación altos por la *d* de Cohen, son el volumen tiroideo en mililitros y la dosis en megabequerelios por mililitro, se decide a establecer modelos de regresión logística independientes para cada una de las dos variables, con la finalidad de decidir la expulsión de alguna en la construcción del modelo cero, o la modificaciones en las unidades de medida de las variables (tablas 15 y 16).

		Variables en la ecuación					
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Vol Tir (LD+LI)	,593	,393	2,283	1	,131	1,810
	Constante	-30,533	20,086	2,311	1	,128	,000

Tabla 15: Regresión logística método intro individual para volumen tiroideo en mililitros.

		Variables en la ecuación					
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	MBq/ml	-,522	,212	6,048	1	,014	,594
	Constante	9,649	4,241	5,177	1	,023	15513,233

Tabla 16: Regresión logística método intro individual para dosis en megabequerelios por mililitro.

Se aprecia en las tablas 15 y 16 que al procesar regresiones logísticas individuales para cada una de las variables correlacionadas a evaluar (volumen en mililitros y dosis en megabequerelios por mililitros, resto de variables independientes se conservan en el procedimiento), el modelo de predicción individual para la variable de volumen en mililitros deja de ser estadísticamente significativa ($p > 0.05$), mientras que la variable dosis en megabequerelios por mililitro conserva su significancia ($p > 0.05$); motivo por el que se desecha la variable volumen en mililitros para la construcción del modelo de predicción cero. Se procede del mismo modo con las variables megabequerelios por kilogramos y diagnóstico, al contraponerlas con la variable megabequerelios por mililitro (que en modelo subsiguiente también mostraron correlación > 0.5), siendo también expulsadas del modelo de predicción.

Procediendo con el nuevo modelo cero, ya sin las variables correlacionadas que podían sesgar el procedimiento, se realiza una nueva regresión logística por pasos hacia atrás (condicional), obteniendo los resultados que se aprecian en la tabla 17.

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Sexo	-.118	1.412	.007	1	.933	.889
	Tiamazol (mg/24h)	.000	.006	.000	1	.989	1.000
	MBq/ml	-.267	.082	10.504	1	.001	.765
	Prednisona	1.781	1.479	1.451	1	.228	5.936
	Edad a la dosis	.024	.043	.326	1	.568	1.025
	Constante	2.395	3.248	.544	1	.461	10.967
Paso 2 ^a	Sexo	-.119	1.411	.007	1	.933	.888
	MBq/ml	-.267	.082	10.552	1	.001	.765
	Prednisona	1.784	1.461	1.491	1	.222	5.955
	Edad a la dosis	.024	.043	.326	1	.568	1.025
	Constante	2.391	3.237	.545	1	.460	10.922
Paso 3 ^a	MBq/ml	-.267	.082	10.578	1	.001	.766
	Prednisona	1.787	1.463	1.492	1	.222	5.971
	Edad a la dosis	.026	.041	.399	1	.528	1.026
	Constante	2.309	3.086	.560	1	.454	10.062
Paso 4 ^a	MBq/ml	-.266	.083	10.347	1	.001	.766
	Prednisona	1.328	1.221	1.182	1	.277	3.773
	Constante	3.795	2.132	3.167	1	.075	44.467
Paso 5 ^a	MBq/ml	-.276	.086	10.340	1	.001	.759
	Constante	4.967	1.900	6.836	1	.009	143.552

Tabla 17: Regresión logística por pasos hacia atrás sin variables correlacionadas.

En esta nueva regresión logística los resultados indican que de las variables evaluadas para la construcción de un modelo predictor, la única estadísticamente significativa es dosis en megabequerelios por mililitro ($p < 0.01$). Por lo que el resto de las variables serán eliminadas en modelos subsiguientes (que obtuvieron también puntuaciones bajas en el modelo cero inicial).

A partir de esto se obtienen tres modelos de predicción en función de la eliminación de los residuos. El primer modelo se presenta en la tabla 18.

		Variables en la ecuación					95% C.I. para EXP(B)		
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso	MBq/ml	-.276	.086	10.340	1	.001	.759	.641	.898
1 ^a	Constante	4.967	1.900	6.836	1	.009	143.552		

Tabla 18: Regresión logística con residuo.

El primer modelo se obtiene sin eliminación de los residuos, siendo estadísticamente significativo al tener una $p < 0.01$, con una capacidad de predicción del 93.6% (modelo cero final del 91.7%). Con una R cuadrada de Cox y Snell de 26.3% (>20%), así como una R cuadrada de Nagelkerke de 60.6% (>20%). También se muestra un buen ajuste, pues en la prueba de Hosmer y Lemeshow se obtuvo un valor de 0.745 (mayor o igual a 0.05). Tomando en cuenta los coeficientes encontrados, podemos inferir que la dosis en megabequerelios por mililitro influye de forma negativa la posibilidad de fracaso del tratamiento con radioyodo, al incrementar la probabilidad de éxito con un Odds ratio 1.31:1 por cada unidad de megabequerelios por mililitro que se administra al paciente.

Los valores de los coeficientes obtenidos se utilizan en la fórmula:

$$\Pr(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(a+bx)}}$$

Donde $\Pr(y=1)$ es probabilidad de fracaso, a es el coeficiente B de la constante, b es el coeficiente B de la variable megabequerelios por mililitro, y x es el valor de megabequerelios por mililitro. Quedando como sigue:

$$\text{Probabilidad de fracaso} = \frac{1}{1 + e^{-(4.967 - 0.276 * MBq/ml)}}$$

Y para considerar la probabilidad de éxito en porcentaje aplicamos la siguiente fórmula:

$$\% \text{Probabilidad de éxito} = (1 - \text{Probabilidad de éxito}) * 100$$

Y a partir de lo anterior podemos obtener la siguiente tabla de probabilidades con una $p < 0.01$ (tabla 19):

Mililitros tiroides	Probabilidad de éxito
1	0.90940434
2	1.19500239
3	1.56887232
4	2.05727616
5	2.69356376
6	3.51957464
7	4.5869502
8	5.95803719
9	7.70585696
10	9.91236456
11	12.6639937
12	16.043433
13	20.1169652
14	24.9178207
15	30.4279778
16	36.5632432
17	43.1680017
18	50.025
19	56.8810581
20	63.4831333
21	69.6143444
22	75.1195782
23	79.9151557
24	83.9834878
25	87.3581103
26	90.1054808
27	92.3083551
28	94.0531591
29	95.4217949
30	96.4872105
31	97.3116733
32	97.9467499
33	98.4342132
34	98.8073567
35	99.0923962

Tabla 19: Tabla de probabilidad de éxito en función de MBq/ml, con una $p < 0.01$.

Lo anterior lo podemos expresar en la graficación de los valores y ecuación, obteniendo una curva sigmoidal (figura 17).

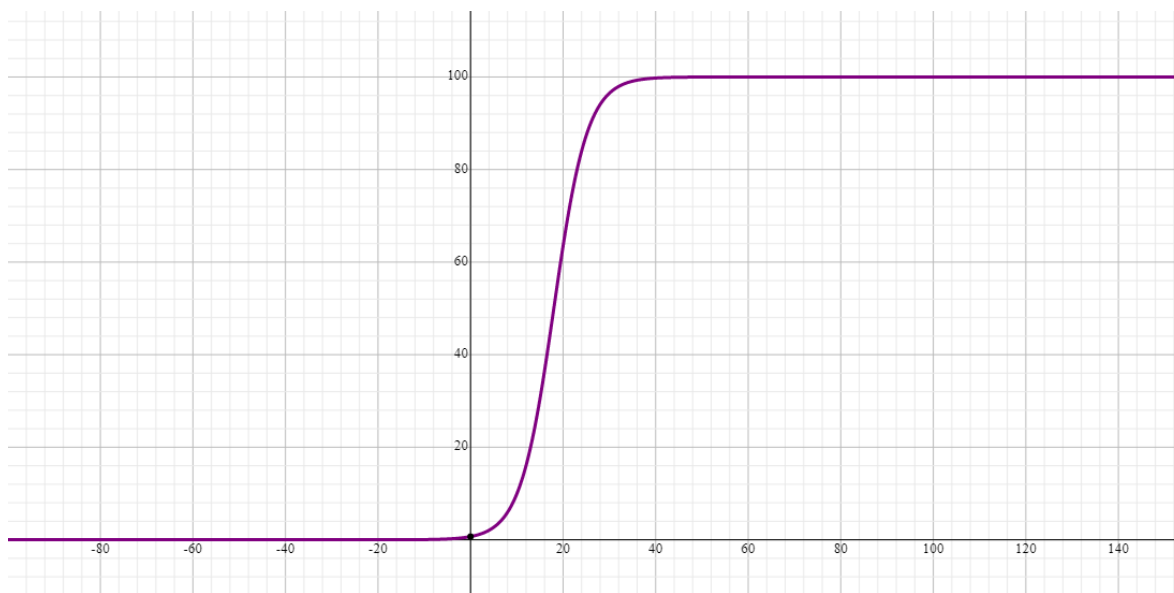


Figura 17: Curva sigmoidal de probabilidad de éxito $p < 0.01$

Se procede a la eliminación de los casos residuo (punto de corte varianza 2.0), obteniendo los siguientes resultados (tabla 20):

Variables en la ecuación						
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 3 MBq/ml	-,507	,206	6,075	1	,014	,602
Constante	8,996	3,943	5,205	1	,023	8073,457

Tabla 20: Regresión logística sin residuo.

De los resultados de la eliminación de los casos residuo se obtienen constantes de valores más altos, pero con disminución de la significancia estadística: con un efecto negativo de la variable megabequerelios por mililitro en el resultado (fracaso) de la dosis con radioyodo, que lleva a un incremento en la probabilidad de éxito con un Odds ratio de 1.66:1 por cada unidad de megabequerelios por mililitro administrada al paciente. Sin embargo la p sigue siendo estadísticamente significativa, aunque ahora con un valor < 0.05 . La capacidad de predicción se ve

incrementada a un 95.3% (modelo con residuo 93.6% y modelo cero 91.7%). La R cuadrada de Cox y Snell con un valor de 29% (>20%) y la R cuadrada de Nagelkerke de 75.7% (>20%). La prueba de Hosmer y Lemeshow que si bien se ve incrementada a 0.997, conservando su valor mayor o igual a 0.05.

La ecuación para cálculo de probabilidad de fracaso queda como sigue:

$$\text{Probabilidad de fracaso} = \frac{1}{1 + e^{-(8.996 - 0.507 * MBq/ml)}}$$

Y mediante la fórmula de probabilidad de éxito obtenemos la siguiente tabla de probabilidades (tabla 21):

MBq/ml	Probabilidad de éxito
1	0.02056766
2	0.0341439
3	0.05667644
4	0.09406484
5	0.15607918
6	0.25887191
7	0.42907233
8	0.71037737
9	1.17393504
10	1.93409545
11	3.17069156
12	5.15635382
13	8.27922153
14	13.0335002
15	19.9248161
16	29.2349567
17	40.6850664
18	53.2454306
19	65.4074992
20	75.8413287
21	83.9026157
22	89.6413984
23	93.492951
24	95.9766884
25	97.5373563
26	98.5020797
27	99.0923962

Tabla 21: Tabla de probabilidad de éxito p<0.05.

Y la consiguiente gráfica sigmoïdal (figura 18).

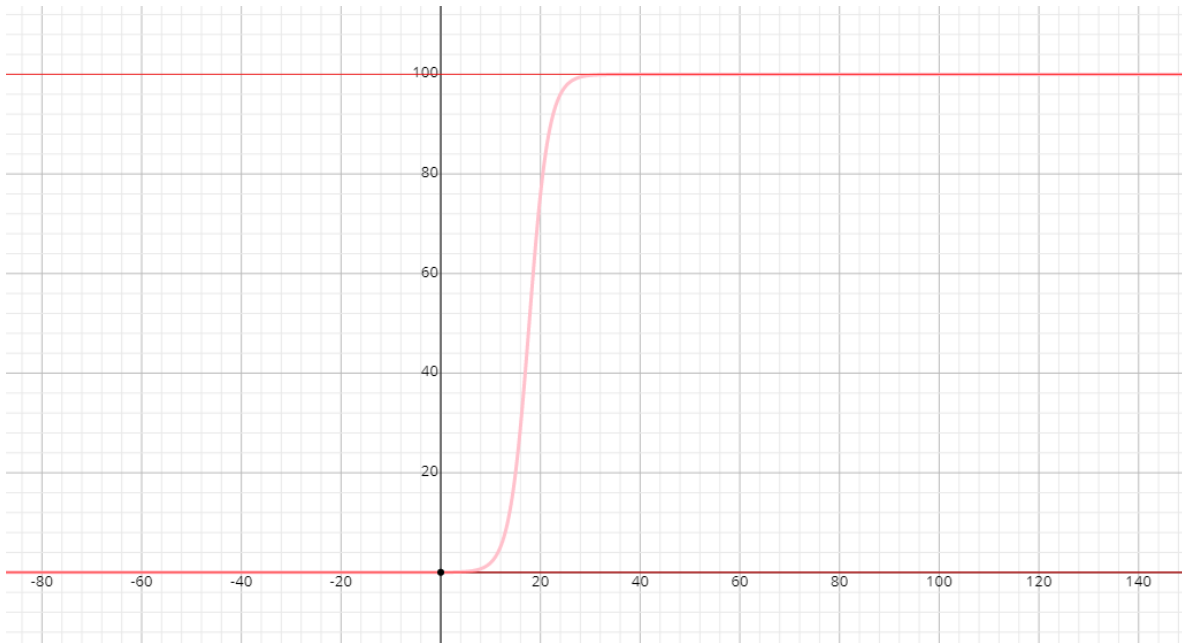


Figura 18: Curva sigmoïdal de probabilidad de éxito $p < 0.05$.

En la figura 19 podemos se realiza la comparación de ambas curvas, mostrando que a mayor significancia, constantes más bajas, y viceversa.

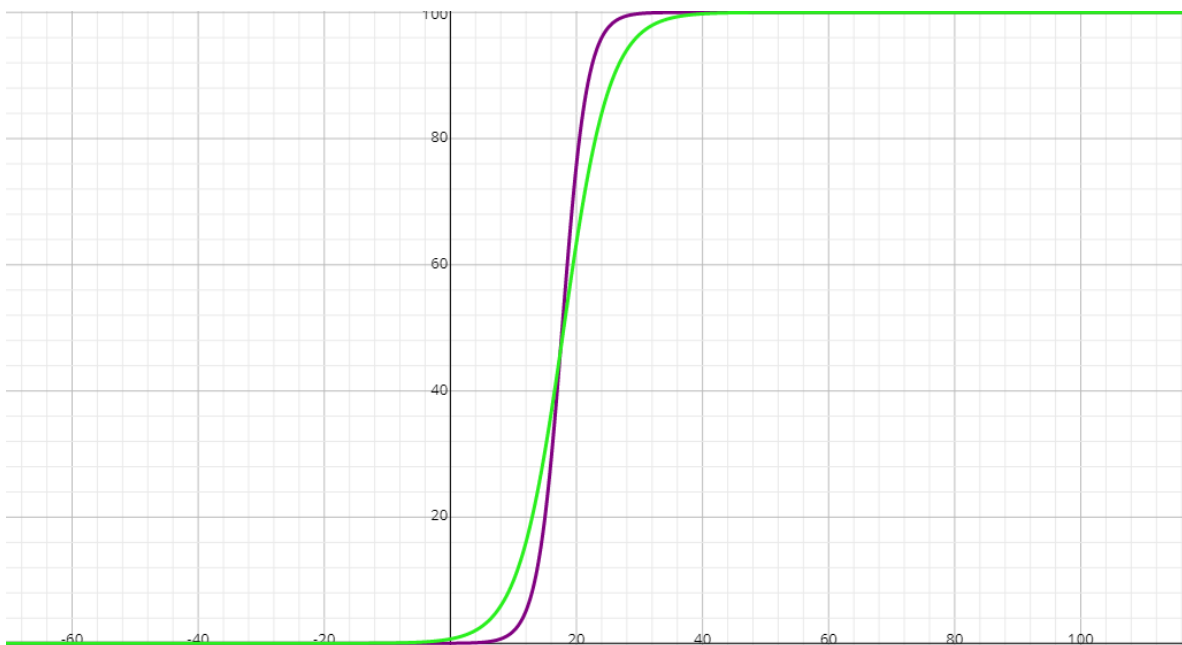


Figura 19 Curvas sigmoïdales de probabilidad (comparación). En verde curva $p < 0.01$, en morado curva $p < 0.05$.

Bocio multinodular

Descripción de la población:

Tenemos una muestra de 22 pacientes, de los cuales 19 (86.4%) son mujeres, y 3 (13.6%) hombres. De esos 22 pacientes 12 (54.5%) recibieron un esquema de prednisona previo a la dosis de radioyodo, mientras que 10 (45.5%) no lo recibieron. En lo que respecta a la respuesta al tratamiento con radioyodo, 21 pacientes (95.5%) tuvieron una respuesta favorable, y 1 paciente (4.5%) presentó fracaso al tratamiento. De los pacientes que tuvieron una respuesta favorable al tratamiento, 20 (95.2%) presentaron hipotiroidismo a los 12 meses de seguimiento, mientras que 1 paciente (4.8%) desarrolló eutiroidismo.

En las variables cuantitativas recolectadas, la población de bocio multinodular presentó:

Respecto a la dosis recibida se obtuvo una media de 906.668 MBq (24.5 mCi), una mediana de 832.5 MBq (22.5 mCi), una moda de 740 MBq (20 mCi), una desviación estándar de 177.939, varianza de 31662.333, una asimetría de 0.192 (con un error estándar de 0.491), curtosis de -2.041 (error estándar de 0.953), rango de 366.3, una suma de 19946.7 MBq (539.1 mCi). Las frecuencias se presentan en la tabla 22 y la figura 20, en las cuales se aprecia que la mayor parte de los pacientes recibieron una dosis de 740 Mbq (20 mCi).

		Dosis MBq			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	740.00	11	50.0	50.0	50.0
	925.00	2	9.1	9.1	59.1
	1106.30	9	40.9	40.9	100.0
	Total	22	100.0	100.0	

Tabla 22: Frecuencias dosis en megabequerelios

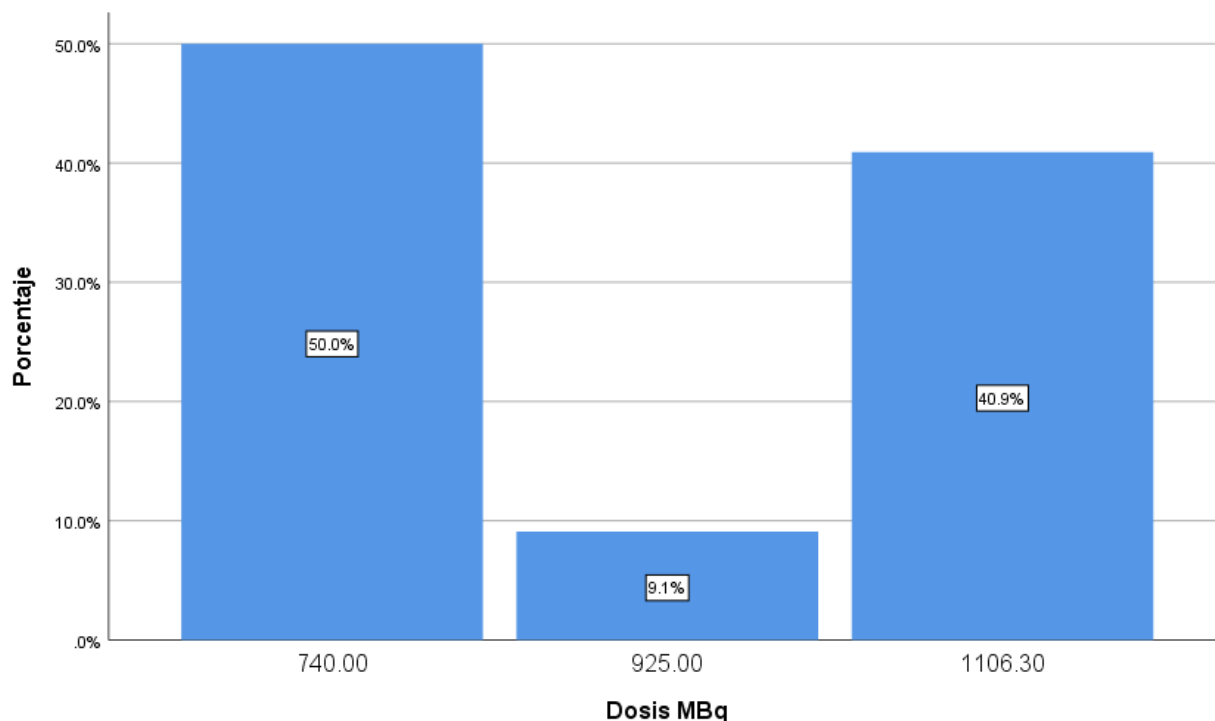


Figura 20: Frecuencias dosis en megabequerelios.

Para la dosis de mantenimiento de tiamazol (en miligramos cada 24 horas) se obtuvo una media de 16.31 mg, una mediana de 15 mg, una moda de 15 mg, una desviación estándar de 8.718, varianza de 76.012, una asimetría de 0.607 (con un error estándar de 0.501), curtosis de -0.725 (error estándar de 0.972), rango de 28. Las frecuencias se presentan en la tabla 23 y la figura 21. Se aprecia que la dosis con mayor número de casos es el de 15 mg, con 33.3% de los pacientes.

Tiamazol (mg/24h)				
		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	3	1	4.8	4.8
	5	1	4.8	9.5
	10	6	28.6	38.1
	15	7	33.3	71.4
	20	1	4.8	76.2
	30	5	23.8	100.0
	Total	21	100.0	

Tabla 23: Frecuencias dosis de mantenimiento de tiamazol (mg/ 24 horas).

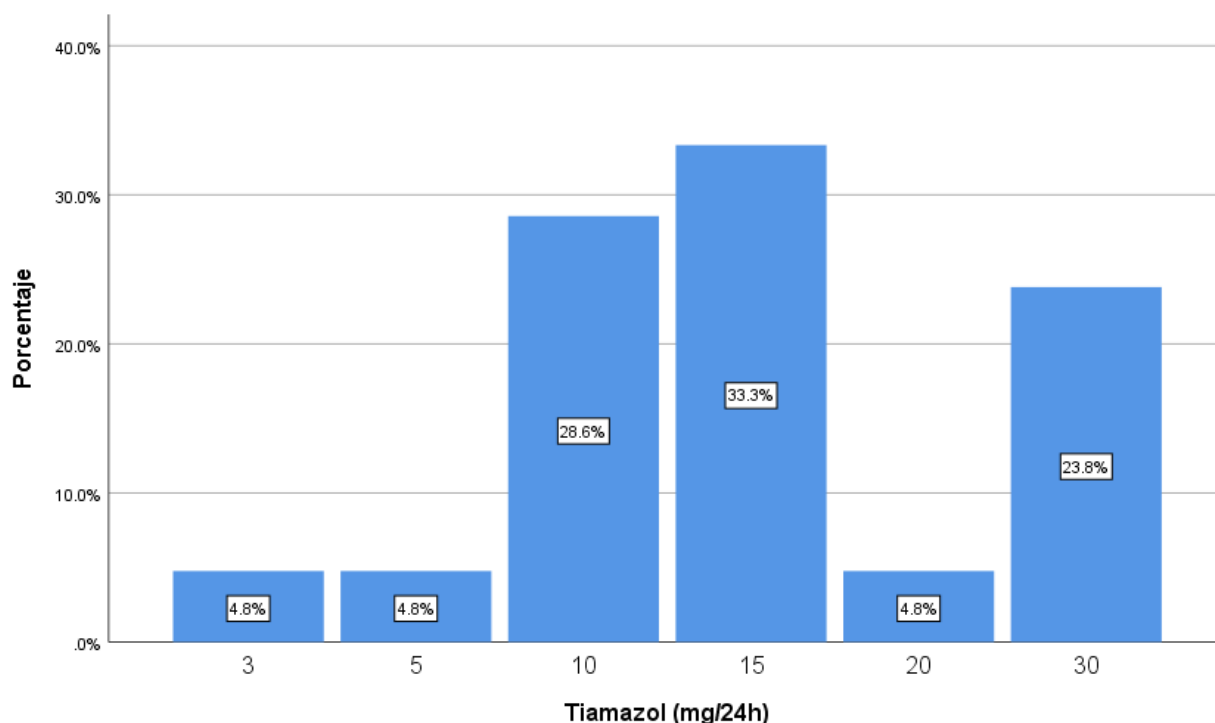


Figura 21: Frecuencias dosis de mantenimiento de tiamazol (mg/ 24 horas).

En cuanto a la variable volumen tiroideo (mililitros) se obtuvo una media de 25.169 ml, una mediana de 19.828 ml, una desviación estándar de 15.163, varianza de 229.934, una asimetría de 1.241 (con un error estándar de 0.491), curtosis de 1.483 (error estándar de 0.953), rango de 59.659. Las frecuencias se presentan en la tabla 24 y la figura 22, de las cuales podemos apreciar que la mayoría (45.5%) de los volúmenes tiroideo de la muestra se encuentran dentro del rango 15.0001 - 25 ml.

Vol Tir (LD+LI) (Agrupada)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	5.0001 - 15	4	18.2	18.2	18.2
	15.0001 - 25	10	45.5	45.5	63.6
	25.0001 - 35	3	13.6	13.6	77.3
	35.0001 - 45	3	13.6	13.6	90.9
	45.0001+	2	9.1	9.1	100.0
	Total	22	100.0	100.0	

Tabla 24: Frecuencias volumen tiroideo en mililitros (agrupada).

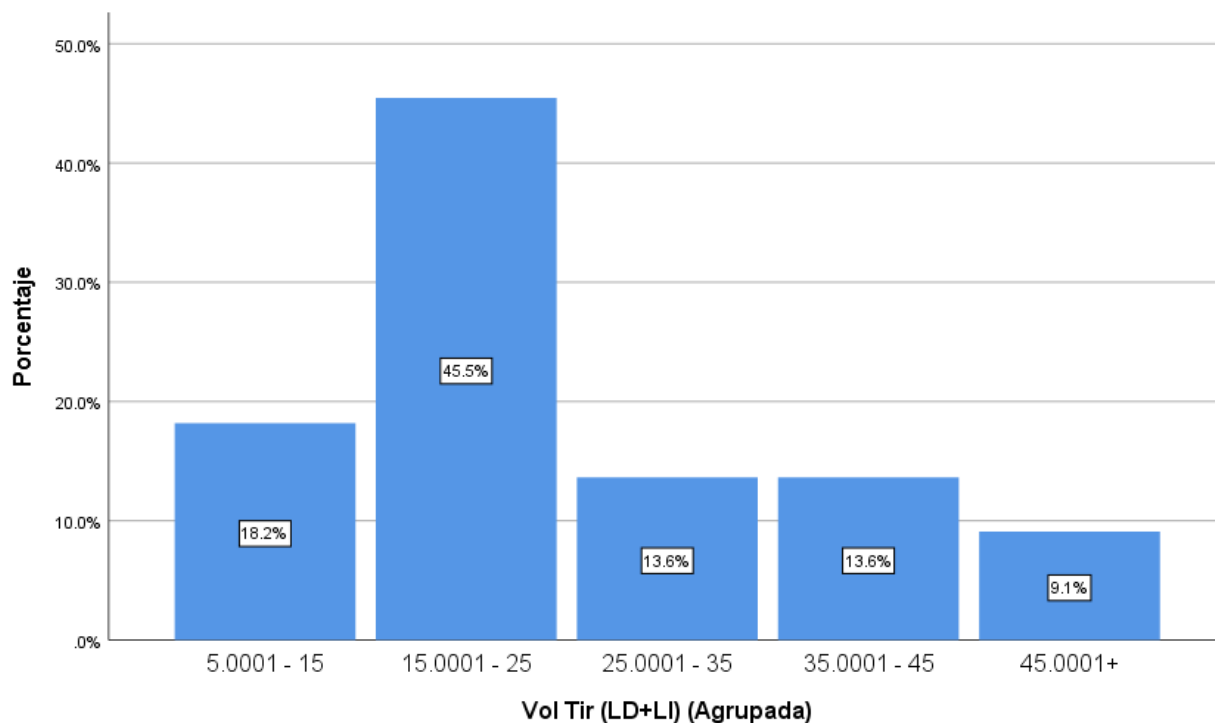


Figura 22: Frecuencias volumen tiroideo en mililitros (agrupada).

Para la variable dosis de dosis de radioyodo (en megabequerelios por mililitro de tejido tiroideo) se obtuvo una media de 47.889 MBq/ml, una mediana de 44.247 MBq/ml, una desviación estándar de 26.031, varianza de 677.637, una asimetría de 0.861 (con un error estándar de 0.491), curtosis de -0.075 (error estándar de 0.953), rango de 91.992. Las frecuencias se presentan en la tabla 25 y la figura 23, pudiendo apreciar que la mayor proporción de los pacientes (22.7%) recibieron una dosis de en el rango de 38.0001-48 Mbq/ml.

		MBq/ml (Agrupada)			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	8.0001 - 18	2	9.1	9.1	9.1
	18.0001 - 28	4	18.2	18.2	27.3
	28.0001 - 38	3	13.6	13.6	40.9
	38.0001 - 48	5	22.7	22.7	63.6
	48.0001 - 58	2	9.1	9.1	72.7
	58.0001 - 68	1	4.5	4.5	77.3
	68.0001 - 78	1	4.5	4.5	81.8

78.0001+	4	18.2	18.2	100.0
Total	22	100.0	100.0	

Tabla 25: Frecuencias dosis en megabequerelios por mililitros (agrupada).

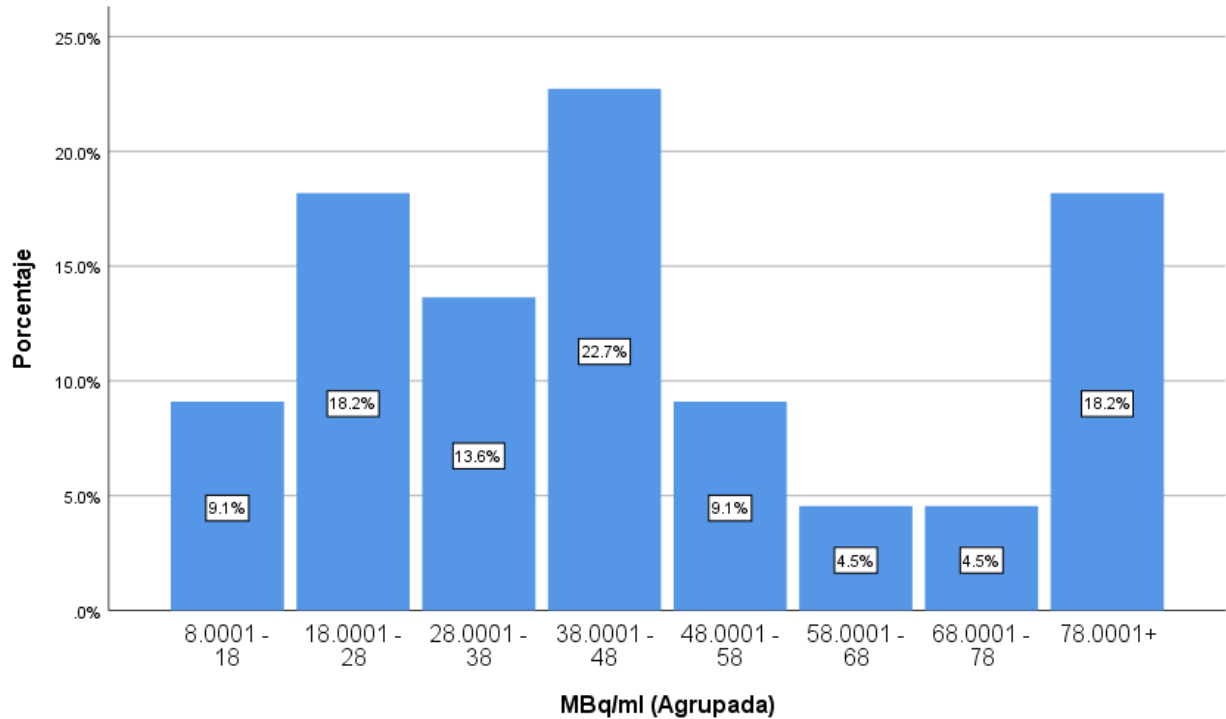


Figura 23: Frecuencias dosis en megabequerelios por mililitro (agrupada).

Para la variable edad al momento de la dosis de radioyodo se obtuvo una media de 49.18 años, una mediana de 54 años, moda de 60 años, una desviación estándar de 12.719, varianza de 161.775, una asimetría de -0.612 (con un error estándar de 0.491), curtosis de -0.999 (error estándar de 0.953), rango de 42 (25 a 67). Las frecuencias se presentan en la tabla 26 y la figura 24, pudiendo apreciar que la mayor proporción de los pacientes (40.9%) recibieron la dosis de radioyodo cuando se encontraban en el rango de edad de 51 a 60 años.

Edad a la dosis (Agrupada)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	21 - 30	3	13.6	13.6	13.6
	31 - 40	3	13.6	13.6	27.3
	41 - 50	4	18.2	18.2	45.5
	51 - 60	9	40.9	40.9	86.4
	61 - 70	3	13.6	13.6	100.0
	Total	22	100.0	100.0	

Tabla 26: Frecuencias edad a la dosis (agrupada).

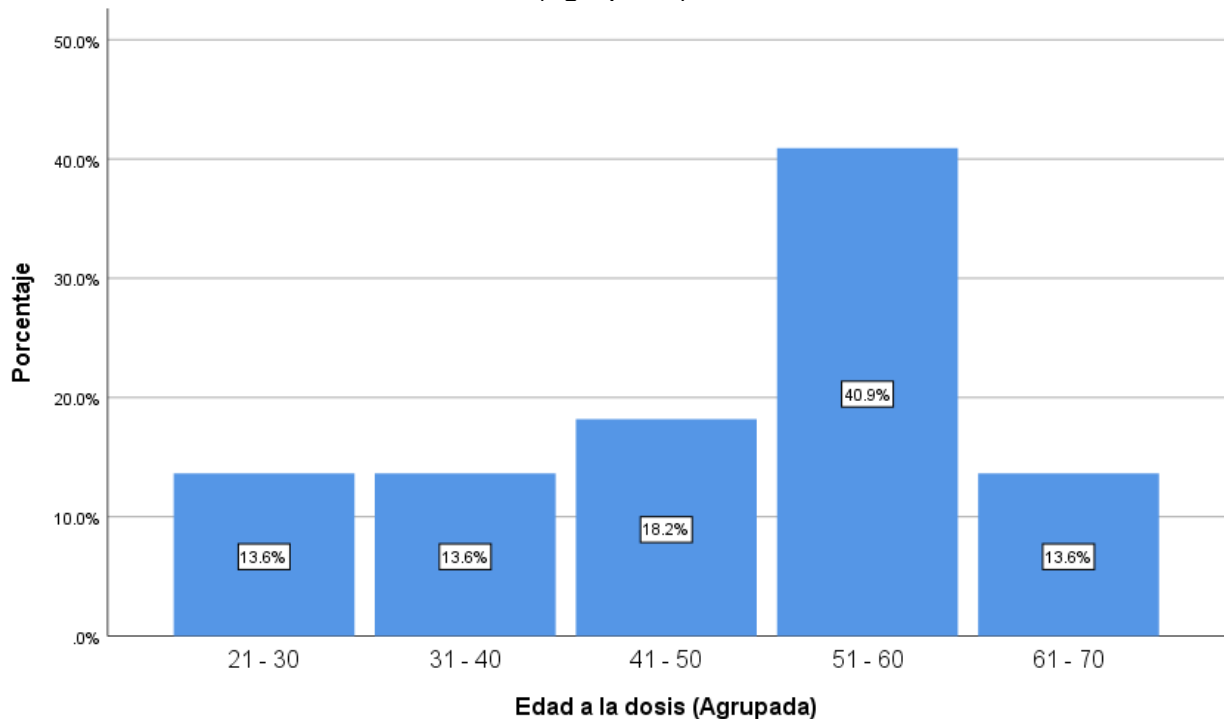


Figura 24: Frecuencias edad a la dosis (agrupada).

Variables cualitativas, asociación de variables:

El procesamiento de los datos se hace también con el programa estadístico SPSS versión 26. Respecto a las variables cualitativas (sexo y esquema de prednisona pre tratamiento con radioyodo) se obtienen también las gráficas de barras de estas variables contra el resultado a la dosis de radioyodo (figura 25 y 26), en las cuales se puede observar la mayor proporción de fracasos en el sexo femenino, así como en el grupo que recibió esquema de prednisona comparado con el que no lo hizo. Sin embargo, estos valores han de tratarse con cuidado, ya que la N de esta

patología es la más baja de las tres (22) y presenta solo un evento de fracaso en la muestra.

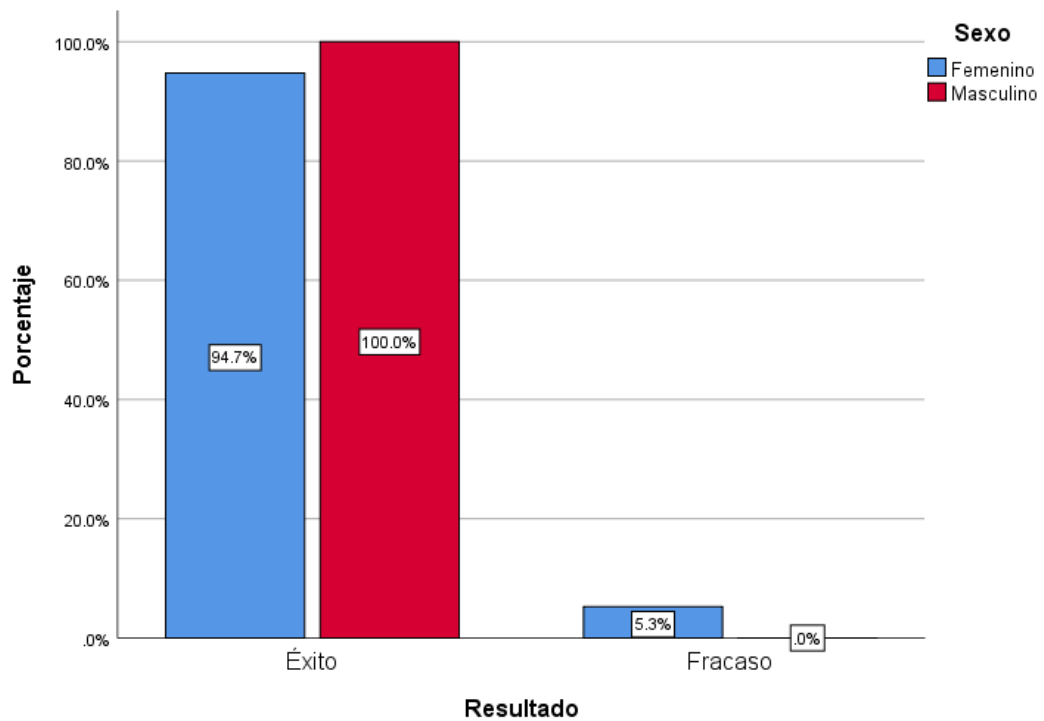


Figura 25: Gráfica de barras resultado contra sexo, porcentajes por grupo.

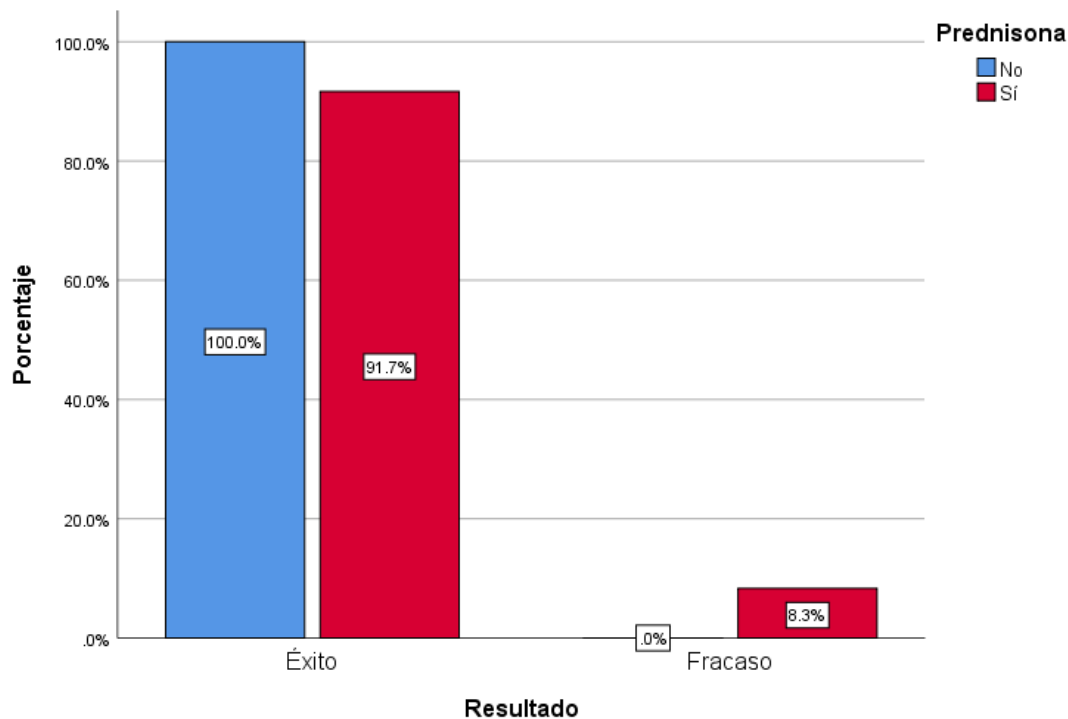


Figura 26: Gráfica de barras resultado contra esquema de prednisona previa al radioyodo, porcentajes por grupo.

Respecto a las medidas de asociación, se obtienen como en el resto de los grupos la ϕ de Pearson (ϕ) y el coeficiente de contingencia V de Cramer, los cuales son mostrados en la tabla 27, y de la cual podemos inferir que si bien la asociación es débil para ambas variables (<0.3) y de carácter negativo para la variable sexo y positivo para el esquema de prednisona, ninguna de las dos tuvo significancia estadística ($p < 0.05$).

Variable	ϕ de Pearson	Significación	V de Cramer	Significación
Prednisona*Resultado	0.199	0.350	0.199	0.350
Sexo* Resultado	-0.087	0.684	0.087	0.684

Tabla 27: Coeficiente ϕ de Pearson y V de Cramer para variables cualitativas contra resultado.

Variables cuantitativas, asociación de variables:

En el caso de estas variables, se graficaron también por cajas y bigotes (figuras 27

a 31), de las cuales podemos observar que la variable tiamazol en dosis cada 24 horas (figura 27) presenta tendencia al fracaso en dosis altas del tratamiento antitiroideo, al presentar un 50% de fracaso a la dosis de 30 mg/día (dosis más alta presentada en pacientes con este diagnóstico). La variable volumen tiroideo en mililitros (figura 28) presenta una tendencia al fracaso en volúmenes tiroideos altos, sin embargo el volumen tiroideo mayor presentado en pacientes con bocio multinodular respondió de manera exitosa al tratamiento. En la variable dosis en megabequerelios por mililitros (figura 29) podemos ver una tendencia al fracaso con dosis bajas de radioyodo expresado en la unidad mencionada, con un solapamiento leve entre ambos grupos. Respecto a la variable edad a la dosis (figura 30) se encuentra un obvio solapamiento de ambos grupos, indicando una carencia de asociación. De nuevo, tales inferencias han de leerse con precaución por la N del grupo y la presencia de un único caso de fracaso.

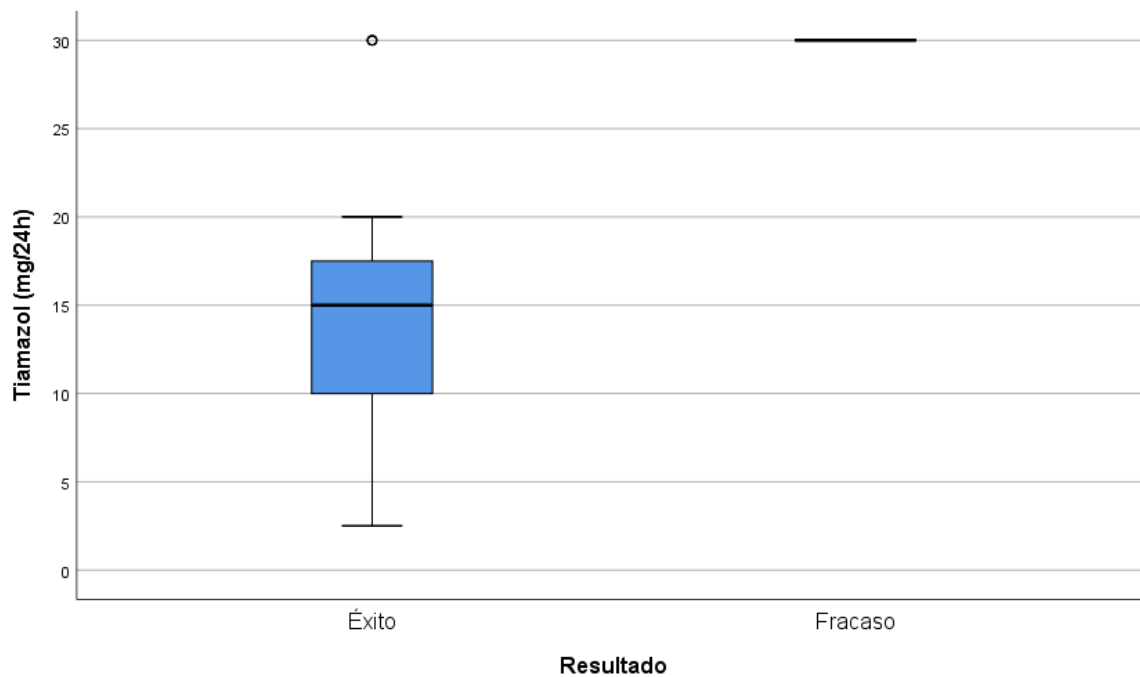


Figura 27: Gráfica de cajas y bigotes tiamazol contra resultado.

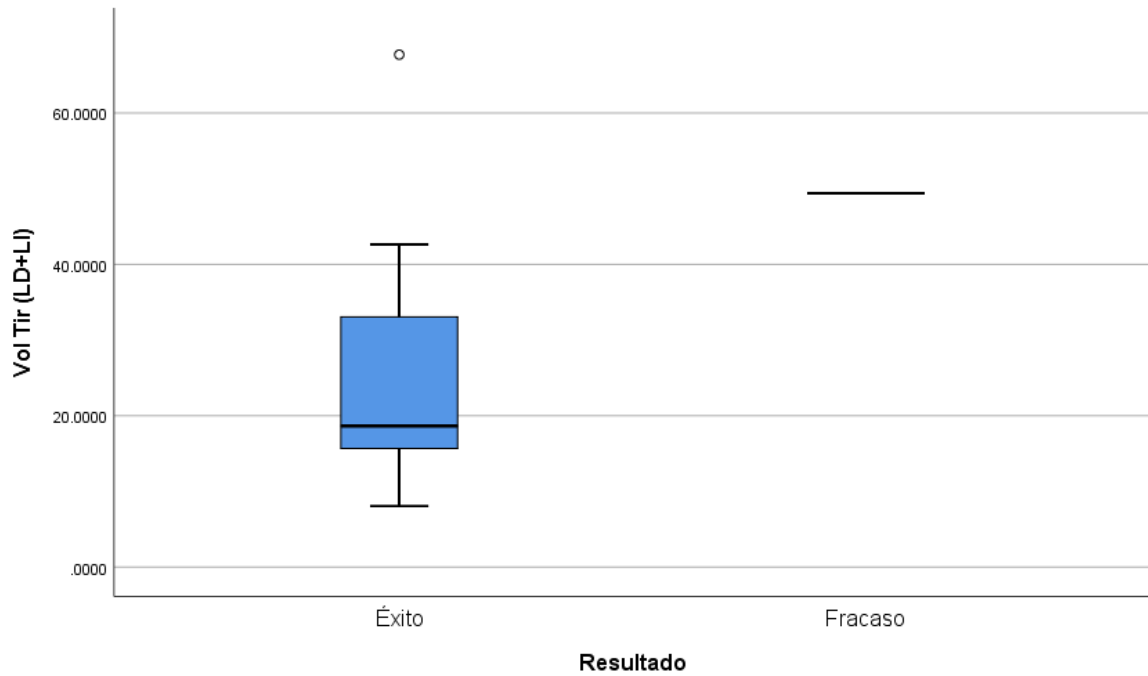


Figura 28: Gráfica de cajas y bigotes volumen tiroideo en mililitros contra resultado.

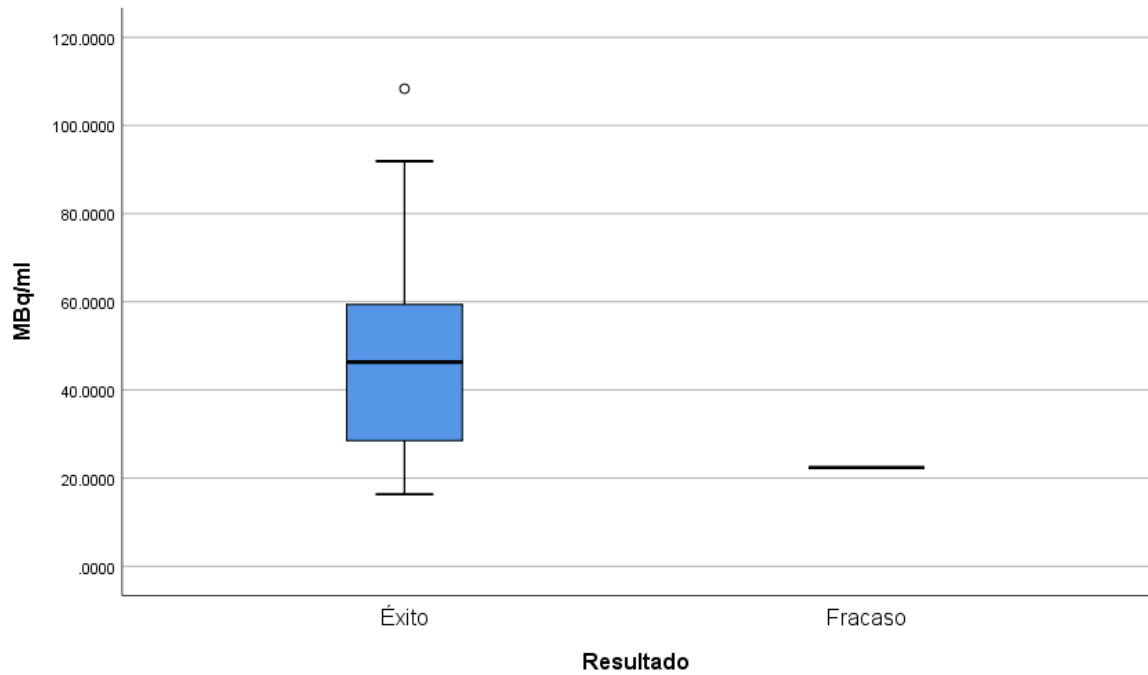


Figura 29: Gráfica de cajas y bigotes dosis en megabequerelios por mililitros contra resultado.

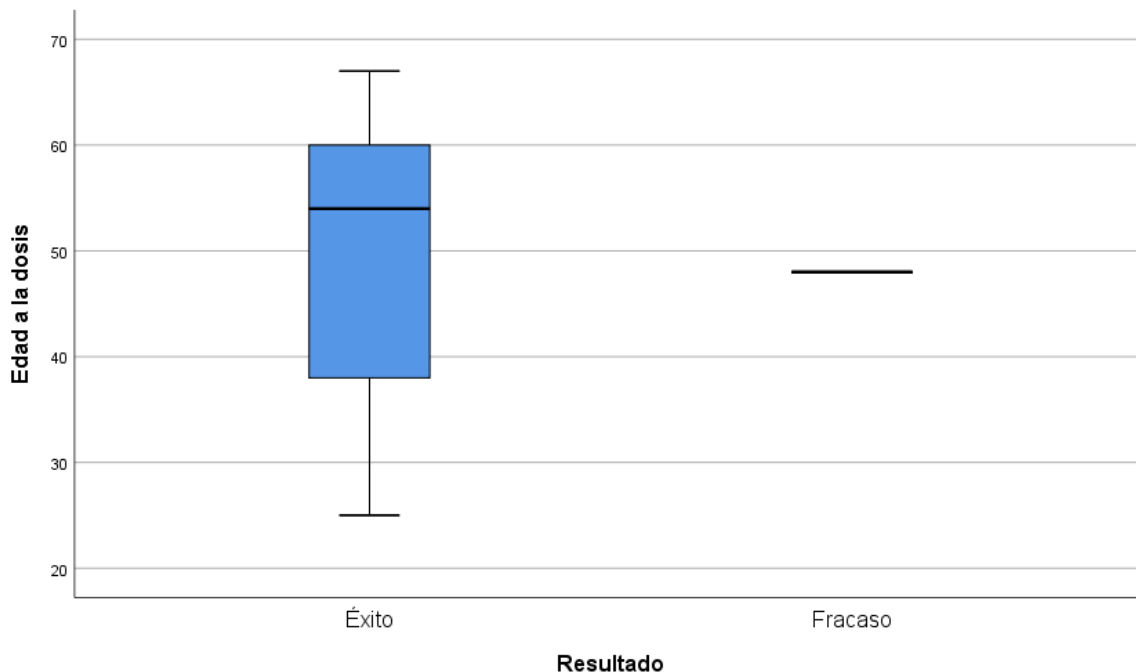


Figura 30: Gráfica de cajas y bigotes edad a la dosis contra resultado.

Para las variables cuantitativas de este grupo no fue posible obtener la d de Cohen, al no existir una desviación estándar para los fracasos al tratamiento.

Regresión logística:

Se realiza una regresión logística inicial por pasos hacia atrás condicionada con el fin de establecer un modelo de predicción de respuesta a la dosis de radioyodo. Obteniendo lo siguiente para el paso cero (tabla 28) y el resultado de la regresión logística por pasos (tabla 29).

Las variables no están en la ecuación

Paso 0	Variables	Puntuación	gl	Sig.
	Sexo	.175	1	.676
	Tiamazol (mg/24h)	2.719	1	.099
	MBq/ml	1.112	1	.292
	Prednisona	.787	1	.375
	Edad a la dosis	.003	1	.956
	Estadísticos globales	3.186	5	.671

Tabla 28: Primera regresión logística por pasos hacia atrás. Paso cero.

		Variables en la ecuación					95% C.I. para EXP(B)		
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Sexo	83.704	22724.059	.000	1	.997	2.250E+36	.000	.
	Tiamazol (mg/24h)	7.402	863.290	.000	1	.993	1639.664	.000	.
	MBq/ml	-1.883	276.554	.000	1	.995	.152	.000	3.853E+234
	Prednisona	-.612	13035.512	.000	1	1.000	.542	.000	.
	Edad a la dosis	-2.302	294.106	.000	1	.994	.100	.000	2.206E+249
	Constante	-52.837	20441.205	.000	1	.998	.000		
Paso 2 ^a	Sexo	84.250	20021.985	.000	1	.997	3.885E+36	.000	.
	Tiamazol (mg/24h)	7.395	856.614	.000	1	.993	1627.843	.000	.
	MBq/ml	-1.881	257.418	.000	1	.994	.152	.000	1.983E+218
	Edad a la dosis	-2.301	293.153	.000	1	.994	.100	.000	3.410E+248
	Constante	-53.331	13080.266	.000	1	.997	.000		
Paso 3 ^a	Tiamazol (mg/24h)	7.335	801.448	.000	1	.993	1533.029	.000	.
	MBq/ml	-1.866	240.035	.000	1	.994	.155	.000	3.222E+203
	Edad a la dosis	-2.285	277.712	.000	1	.993	.102	.000	2.492E+235
	Constante	-52.776	12001.955	.000	1	.996	.000		

Tabla 29: Primera regresión logística por pasos hacia atrás condicionada. Variables en la ecuación.

En el paso cero de esta primera regresión logística nos muestra que en este modelo cero no existen variables estadísticamente significativas, lo cual es corroborado al momento del procesamiento de los datos (tabla 29). Debido al comportamiento de las variables en el resto de los diagnósticos o grupo de diagnósticos, se opta por un procesamiento independiente de la variable dosis en megabequerelios por mililitro, lo cual corrobora la falta de significancia estadística (tabla 30).

		Variables en la ecuación					95% C.I. para EXP(B)		
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso	MBq/ml	-.138	.159	.751	1	.386	.871	.638	1.190
1 ^a	Constante	1.079	3.802	.080	1	.777	2.941		

Tabla 30: Segunda regresión logística método intro: Megabequerelios por mililitro de tejido tiroideo.

Enfermedad de Graves

Variables cualitativas:

Así como en el bocio multinodular, se procesaron las mismas variables para la enfermedad de Graves. Las gráficas de barras (figuras 31 a 34) muestran para la variable sexo (figura 31) una mayor proporción de fracasos en el sexo masculino (10.5% contra 8.8%). En la variable esquema de prednisona pre dosis de radioyodo (figura 32) observamos una mayor proporción de fracasos en pacientes que sí recibieron el esquema de corticosteroide (12.3% contra 3.3%). En el caso de esta patología, dadas las características de la misma y mayor número de casos encontrados, se nos permitió extender el análisis a otras variables: en el caso de los eventos posteriores a la dosis de radioyodo (figura 33), podemos observar una diferencia importante de proporción de fracasos, siendo mayor (66.7%) en aquellos pacientes que presentaron tirotoxicosis posterior a la dosis de radioyodo, comparado con aquellos que no presentaron tal evento (7.1% de fracasos). Por último, al graficar la oftalmopatía (figura 34) presente antes de la dosis de ¹³¹I, no

observamos diferencia importante entre ambos grupos (pacientes con y sin oftamopatía inicial).

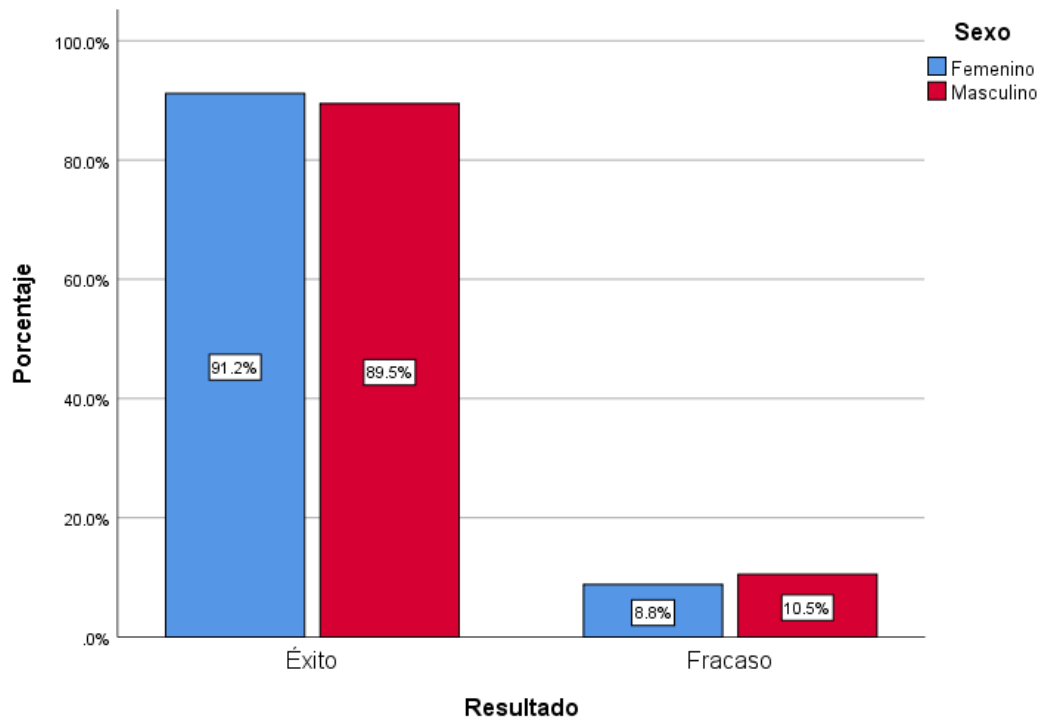


Figura 31: Gráfica de barras sexo contra resultado.

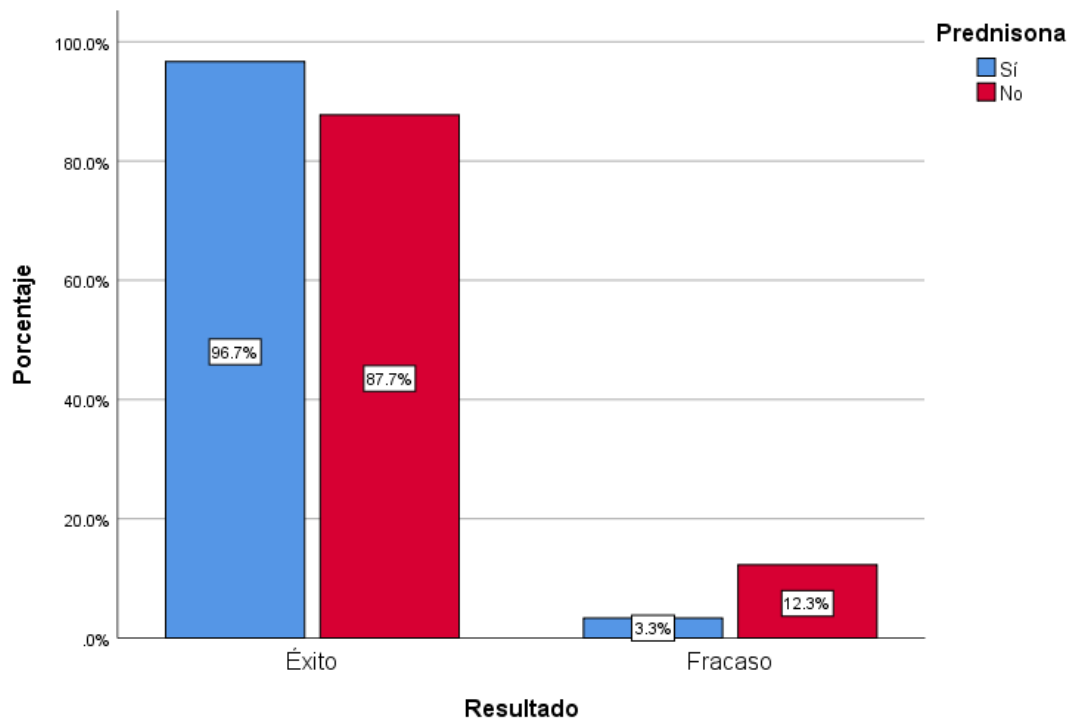


Figura 32: Gráfica de barras esquema previo de prednisona contra resultado.

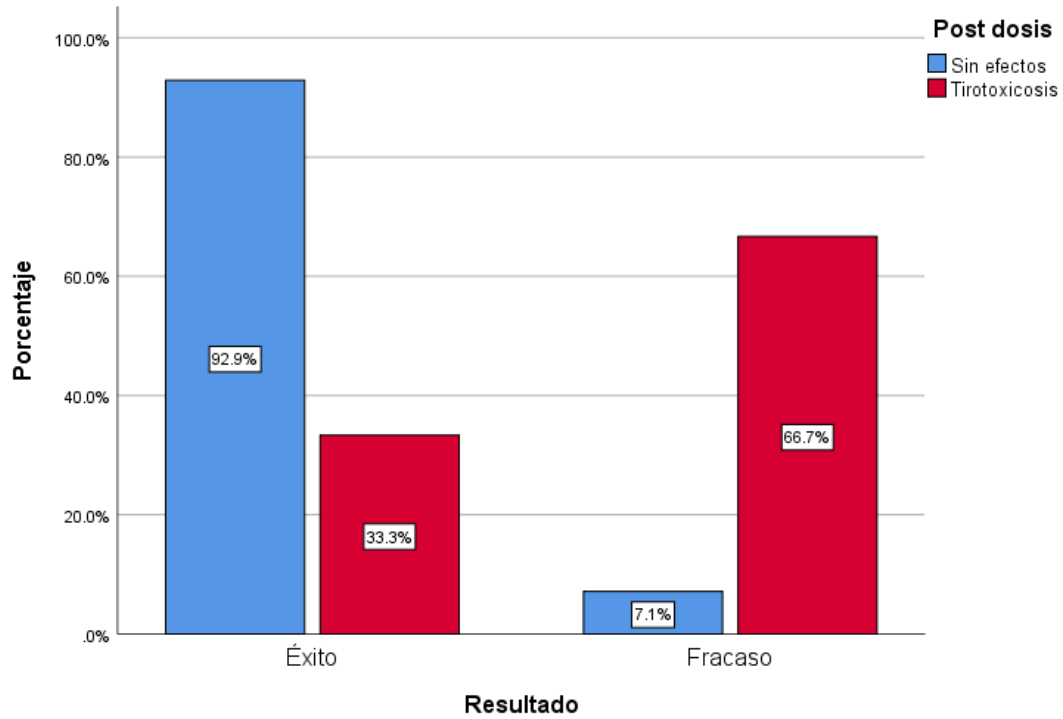


Figura 33: Gráfica de barras tirotoxicosis postyodo contra resultado.

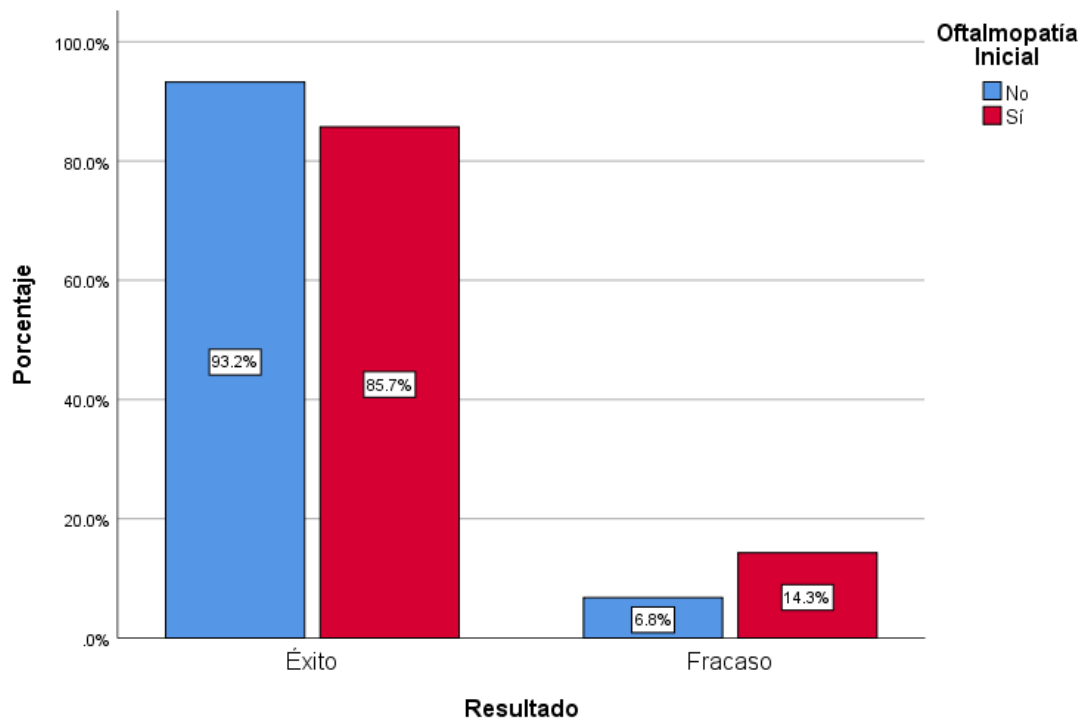


Figura 34: Gráfica de barras oftalmopatía inicial contra resultado.

En cuanto a las medidas de asociación de las variables cualitativas, también fueron calculados la *phi* de Pearson (ϕ) y el coeficiente de contingencia *V* de Cramer, los cuales son mostrados en la tabla 31, y de la cual podemos inferir que la variable tirotoxicosis post dosis es la única variable con asociación estadísticamente significativa, siendo de grado medio (>0.3 - <0.5); sin embargo el resto de la variables poseen una asociación leve (<0.3) y de carácter positivo, sin significancia estadística ($p>0.05$), confirmando lo ya visto en las gráficas.

Variable	<i>Phi</i> de Pearson	Significación	<i>V</i> de Cramer	Significación
Sexo* Resultado	0.02	0.82	0.02	0.82
Prednisona* Resultado	0.15	0.17	0.15	0.17
Tirotoxicosis post ¹³¹ I* Resultado	0.38	0	0.38	0
Oftalmopatía inicial* Resultado	0.12	0.26	0.12	0.26

Tabla 31: Coeficiente *phi* de Pearson y *V* de Cramer para variables cualitativas contra resultado.

Variables cuantitativas:

Se realizó la representación de estas variables y su relación con la respuesta al tratamiento de radioyodo por medio de gráficas de cajas y bigotes, como se ha realizado en el resto de patologías tiroideas investigadas. Obteniendo lo siguiente:

En cuanto a la dosis absoluta en megabequerelios (figura 35) podemos observar si bien una tendencia al fracaso en dosis altas, también se aprecia un solapamiento importante.

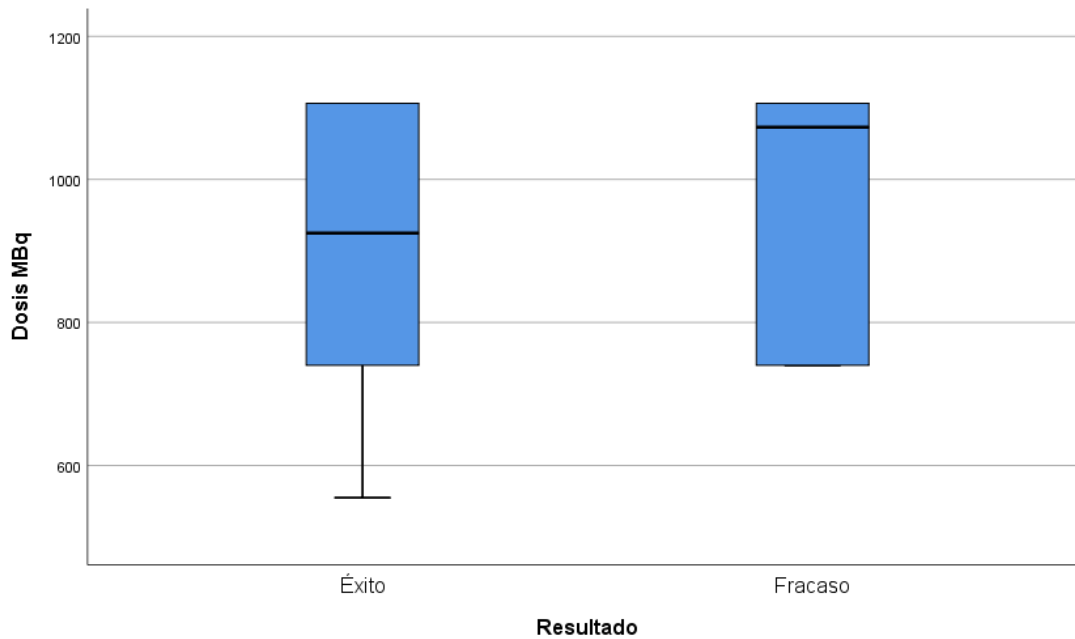


Figura 35: Gráfica de cajas y bigotes resultado contra dosis en megabequerelios.

Respecto a la dosis de tiamazol y su confrontación gráfica con la respuesta a tratamiento con radioyodo (figura 36), podemos apreciar cierta tendencia al fracaso con dosis altas de la tiamazola (tiamazol) en 24 horas, sin embargo también observamos la presencia de solapamiento.

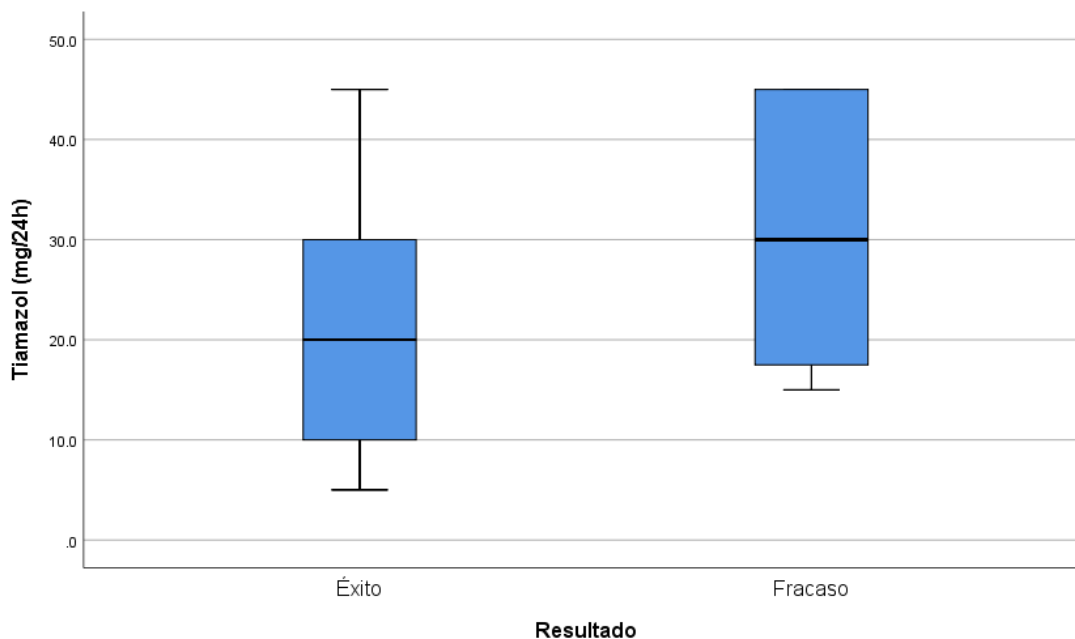


Figura 36: Gráfica de cajas y bigotes resultado contra dosis de tiamazol (en miligramos por 24 horas).

Valorando gráficamente la relación de las variables respuesta a tratamiento con radioyodo y el peso tiroideo por medición clínica (en gramos) observamos gráficamente una tendencia al fracaso con pesos altos, sin embargo con un solapamiento leve que puede disminuir la intensidad de la asociación (figura 37).

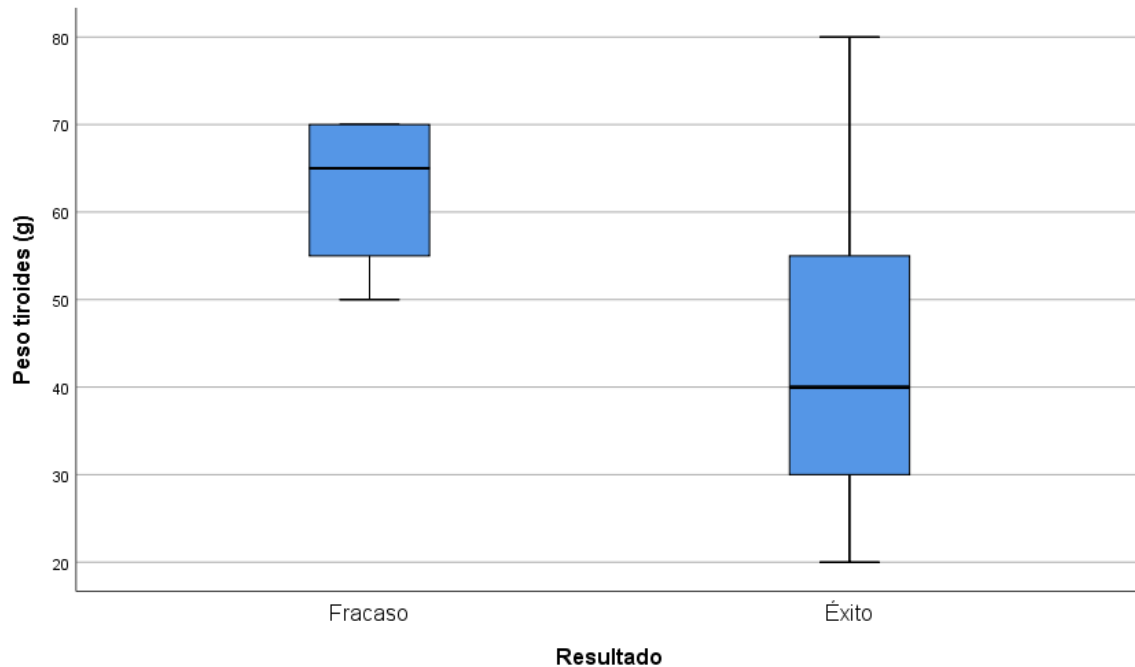


Figura 37: Gráfica de cajas y bigotes resultado contra peso medido clínicamente (en gramos).

En las variables volumen tiroideo medido ultrasonográficamente (en mililitros) y respuesta al tratamiento (figura 38) se aprecia una evidente tendencia al fracaso en volúmenes altos, con escaso solapamiento, lo que indica una asociación fuerte.

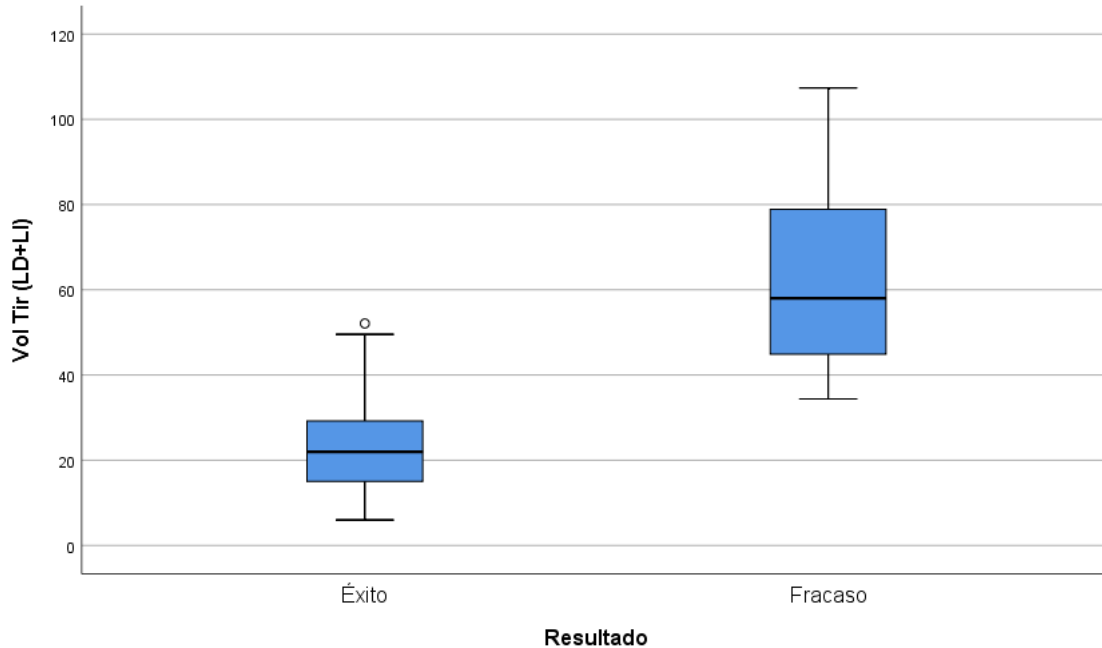


Figura 38: Gráfica de cajas y bigotes resultado contra volumen tiroideo.

En la comparación gráfica de las variables dosis en megabequerelios por mililitro y respuesta al tratamiento de radioyodo (figura 39) se evidencia una tendencia al fracaso con dosis bajas, con solapamiento mínimo, que al igual que la variable volumen nos indicaría la existencia de una asociación fuerte entre las variables

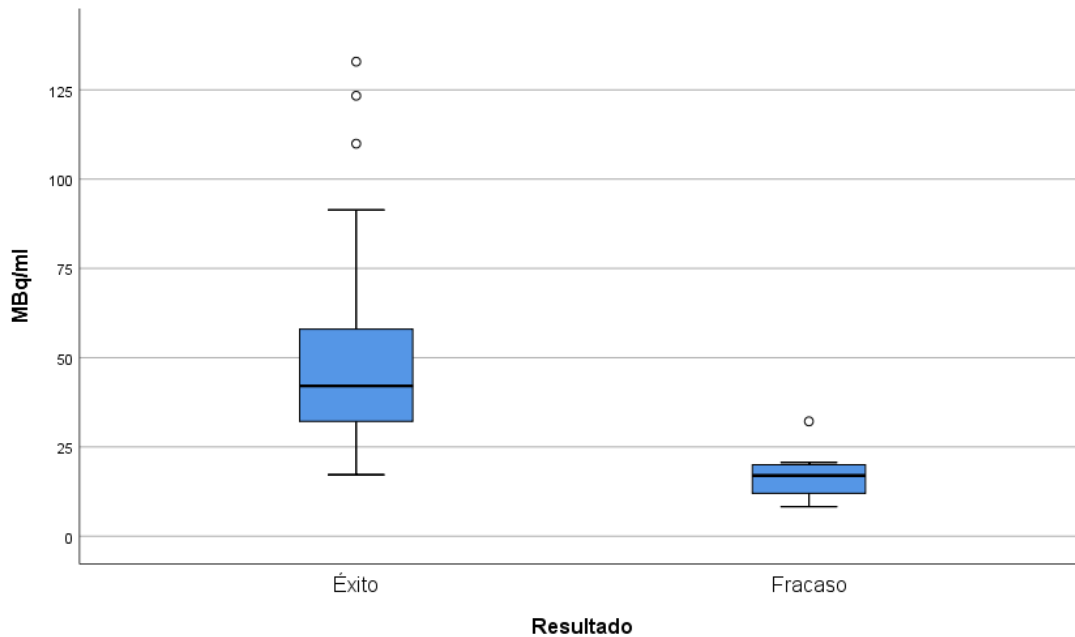


Figura 39: Gráfica de cajas y bigotes resultado contra dosis en megabequerelios por mililitro.

Por último, en la gráfica edad a la dosis contra respuesta al tratamiento, podemos inferir una ausencia de asociación al no presentar tendencia en ninguno de los dos grupos, así como un solapamiento más que evidente (figura 40).

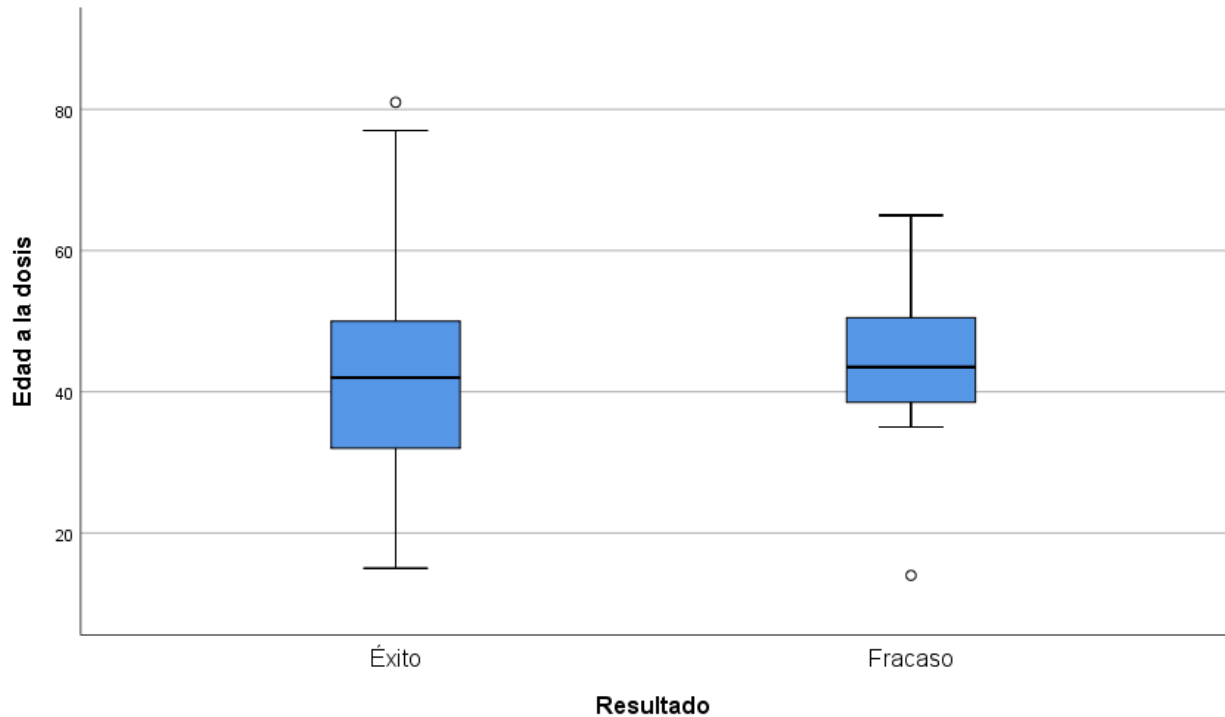


Figura 40: Gráfica de cajas y bigotes resultado contra edad a la dosis.

Para la medición de asociación se obtuvo la d de Cohen con el fracaso como valor de referencia, donde se aprecia una intensidad de asociación alta (>0.8) positiva para la dosis en megabequerelios por mililitros, alta negativa para dosis en megabequerelios por kilogramo de peso, tiamazol en miligramos al día y volumen tiroideo en mililitros (calculado por ultrasonografía) y el peso tiroideo; una intensidad de asociación moderada (>0.5 - <0.8) negativa a la dosis en megabequerelios; así como una intensidad de asociación baja (>0.2 - <0.5) positiva para el peso del paciente al momento de la dosis; por último no se aprecia asociación (<0.2) entre la edad al momento de la dosis y el resultado de la terapia con radioyodo (tabla 32).

Variables	Índice <i>d</i> de Cohen
MBq/ml*Resultado	1.401
Dosis en MBq*Resultado	-0.195
MBq/kg*Resultado	-1.432
Tiamazol /24 horas*Resultado	-1.091
Volumen tiroideo (ml)*Resultado	-3.260
Edad*Resultado	-0.069
Peso a la dosis*Resultado	0.497
Peso tiroides (g)*Resultado	-1.265

Tabla 32: Índices de asociación *d* de Cohen para variables cuantitativas contra resultado.

Regresión logística:

Se procede a la realización en SPSS versión 26 de una primera regresión logística, con la finalidad de establecer la significancia de las variables en un modelo de predicción de respuesta al tratamiento con radioyodo. Para lo anterior se hace la misma correlación de variables para la construcción del modelo cero, como fue realizado con la base de datos de las dos patologías estudiadas (enfermedad de Graves y bocio multinodular), con resultados similares. De esa primera regresión (por pasos hacia atrás condicionada, con el éxito a la terapia como valor de referencia) se obtienen los valores presentados en la tabla 33.

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Sexo	-4.238	3.699	1.313	1	.252	.014
	Tiamazol (mg/24h)	.299	.198	2.286	1	.131	1.349
	MBq/ml	-.495	.241	4.238	1	.040	.610
	Oftalmopatía Inicial(1)	-5.333	3.938	1.834	1	.176	.005
	Prednisona	6.011	4.799	1.569	1	.210	407.979
	Edad a la dosis	.160	.118	1.856	1	.173	1.174
	Constante	-5.981	8.178	.535	1	.465	.003

Tabla 33: Primera regresión logística método intro.

De la tabla mencionada se puede apreciar que salvo la variable dosis en megabequerelios por mililitros, el resto de las variables carecen de significancia

estadística, motivo por el que no serán consideradas para el resto del procesamiento en cuanto a la construcción del modelo de predicción. Lo anterior se corrobora al procesar regresiones logísticas individuales en método intro para cada una de las variables, obteniendo en cada una de ellas ausencia de significancia estadística ($p > 0.05$).

Luego de seleccionar las variables que serán ingresadas a la ecuación, se realiza una segunda regresión logística por método intro, de la cual obtenemos los datos que se muestran en la tabla 34.

		Variables en la ecuación					95% C.I. para EXP(B)		
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso	MBq/ml	-.316	.108	8.574	1	.003	.729	.590	.901
1 ^a	Constante	6.099	2.413	6.390	1	.011	445.410		

Tabla 34: Segunda regresión logística método intro.

En el primer modelo que se obtiene (sin eliminación de los residuos), tenemos una significancia estadística con una $p < 0.01$, con una capacidad de predicción del 95.4% (modelo cero final del 90.8%). Con una R cuadrada de Cox y Snell de 31.2% (>20%), así como una R cuadrada de Nagelkerke de 67.9% (>20%). También se muestra un buen ajuste, pues en la prueba de Hosmer y Lemeshow se obtuvo un valor de 0.421 (mayor o igual a 0.05). Tomando en cuenta los coeficientes encontrados, podemos inferir que la dosis en megabequerelios por mililitro influye de forma negativa la posibilidad de fracaso del tratamiento con radioyodo, al incrementar la probabilidad de éxito con un Odds ratio de 1.69:1 por cada unidad de megabequerelio por mililitro que se administra al paciente.

Los valores de los coeficientes obtenidos se utilizan en la fórmula:

$$\Pr(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(a+bx)}}$$

Donde $Pr(y=1)$ es probabilidad de fracaso, a es el coeficiente B de la constante, b es el coeficiente B de la variable megabequerelios por mililitro, y x es el valor de megabequerelios por mililitro. Quedando como sigue:

$$\text{Probabilidad de fracaso} = \frac{1}{1 + e^{-(6.099 - 0.316 * MBq/ml)}}$$

Y para considerar la probabilidad de éxito en porcentaje aplicamos la siguiente fórmula:

$$\% \text{Probabilidad de éxito} = (1 - \text{Probabilidad de éxito}) * 100$$

Y a partir de lo anterior podemos obtener la siguiente tabla de probabilidades con una $p < 0.01$ (tabla 35):

MBq/ml	Probabilidad de éxito $p < 0.01$
1	0.30700092
2	0.42061187
3	0.57602357
4	0.78840363
5	1.0782391
6	1.47304279
7	2.00946968
8	2.73581887
9	3.71476344
10	5.02589847
11	6.76727684
12	9.0544881
13	12.0151107
14	15.7758687
15	20.4402877
16	26.0571557
17	32.5853402
18	39.8672364
19	47.6267846
20	55.5026221
21	63.1114266
22	70.1196082
23	76.2964213
24	81.5326614

25	85.8270621
26	89.2544542
27	91.9309352
28	93.9856849
29	95.542572
30	96.7105433
31	97.5802243
32	98.2241972
33	98.699075
34	99.0481934

Tabla 35: Tabla de probabilidad de éxito en función de MBq/ml, con una $p < 0.01$.

Lo anterior lo podemos expresar en la graficación de los valores y ecuación, obteniendo una curva sigmoideal (figura 41).

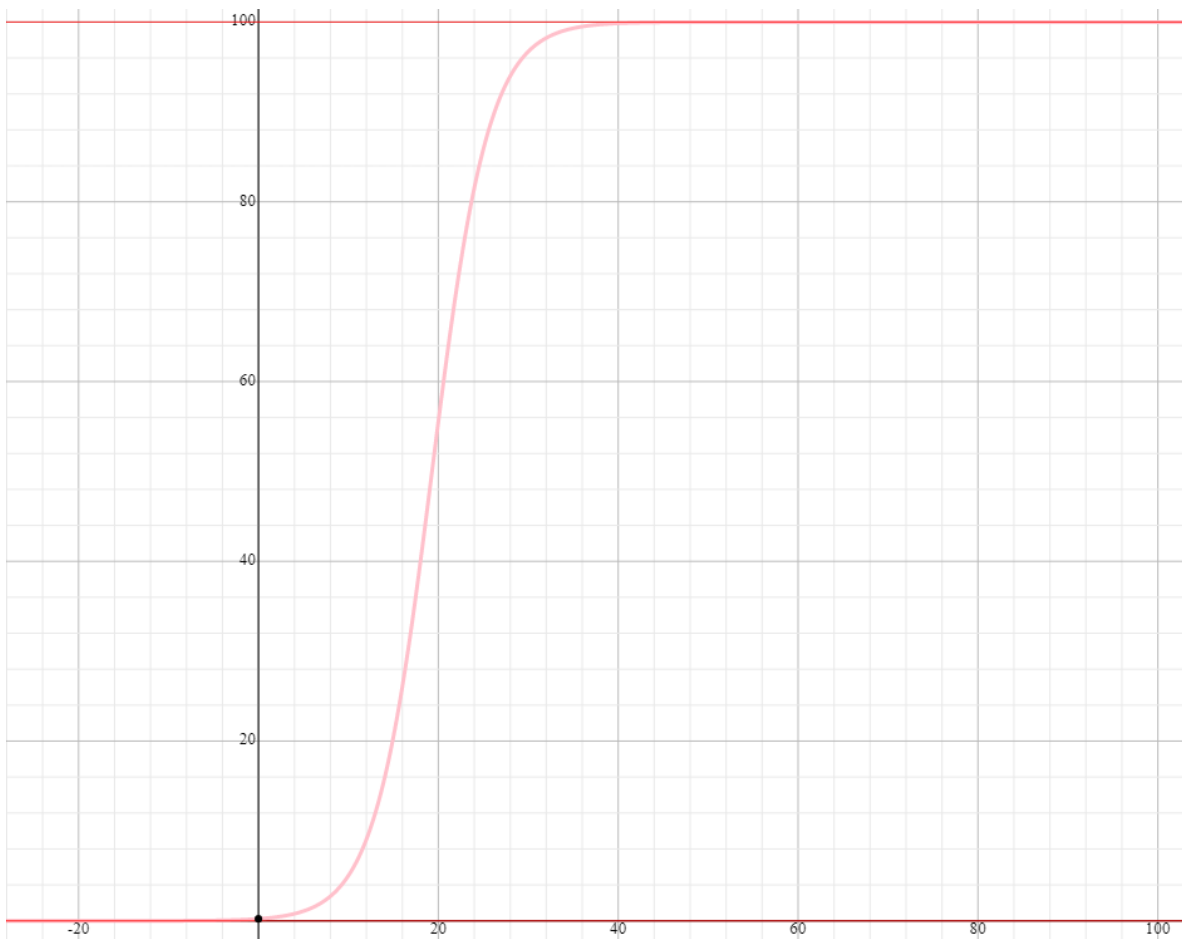


Figura 41: Curva sigmoideal de probabilidad de éxito $p < 0.05$.

Posteriormente se realiza una tercera regresión logística por método intro, tras la valoración individual y eliminación del residuo determinado por el procesamiento (punto de corte 2.0), con la obtención de los resultados presentados en la tabla 36.

		Variables en la ecuación					95% C.I. para EXP(B)		
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Pas	MBq/ml	-,734	,354	4,288	1	,038	,480	,240	,962
o 1 ^a	Constante	14,252	7,172	3,949	1	,047	1548027,218		

Tabla 36: Tercera regresión logística método intro.

En el segundo modelo obtenemos (tras la eliminación del residuo) una significancia estadística con una $p < 0.05$, con una capacidad de predicción del 97.7% (modelo cero $p > 0.01$ del 90.8%). Con una R cuadrada de Cox y Snell de 36.4% (>20%), así como una R cuadrada de Nagelkerke de 84.4% (>20%). También se muestra un buen ajuste, pues en la prueba de Hosmer y Lemeshow se obtuvo un valor de 0.397 (mayor o igual a 0.05). Tomando en cuenta los coeficientes encontrados, podemos inferir que la dosis en megabequerelios por mililitro influye de forma negativa la posibilidad de fracaso del tratamiento con radioyodo, al incrementar la probabilidad de éxito con un Odds ratio de 2.08:1 por cada unidad de megabequerelio por mililitro que se administra al paciente.

La ecuación para cálculo de probabilidad de fracaso queda como sigue:

$$\text{Probabilidad de fracaso} = \frac{1}{1 + e^{-(14.252 - 0.734 * \text{MBq/ml})}}$$

Y mediante la fórmula de probabilidad de éxito obtenemos la siguiente tabla de probabilidades (tabla 37):

MBq/ml	Probabilidad de éxito $p < 0.05$
1	0.00013465
2	0.00028053
3	0.00058445
4	0.00121764

5	0.00253679
6	0.005285
7	0.01101013
8	0.02293573
9	0.04777238
10	0.09947737
11	0.20702779
12	0.43035593
13	0.89244152
14	1.84150554
15	3.76154225
16	7.52992498
17	14.5045595
18	26.1149994
19	42.4091393
20	60.5395986
21	76.1695935
22	86.9438134
23	93.2767549
24	96.6560304
25	98.3665396
26	99.2092463

Tabla 37: Tabla de probabilidad de éxito $p < 0.05$.

Y la consiguiente gráfica sigmoïdal (figura 42).

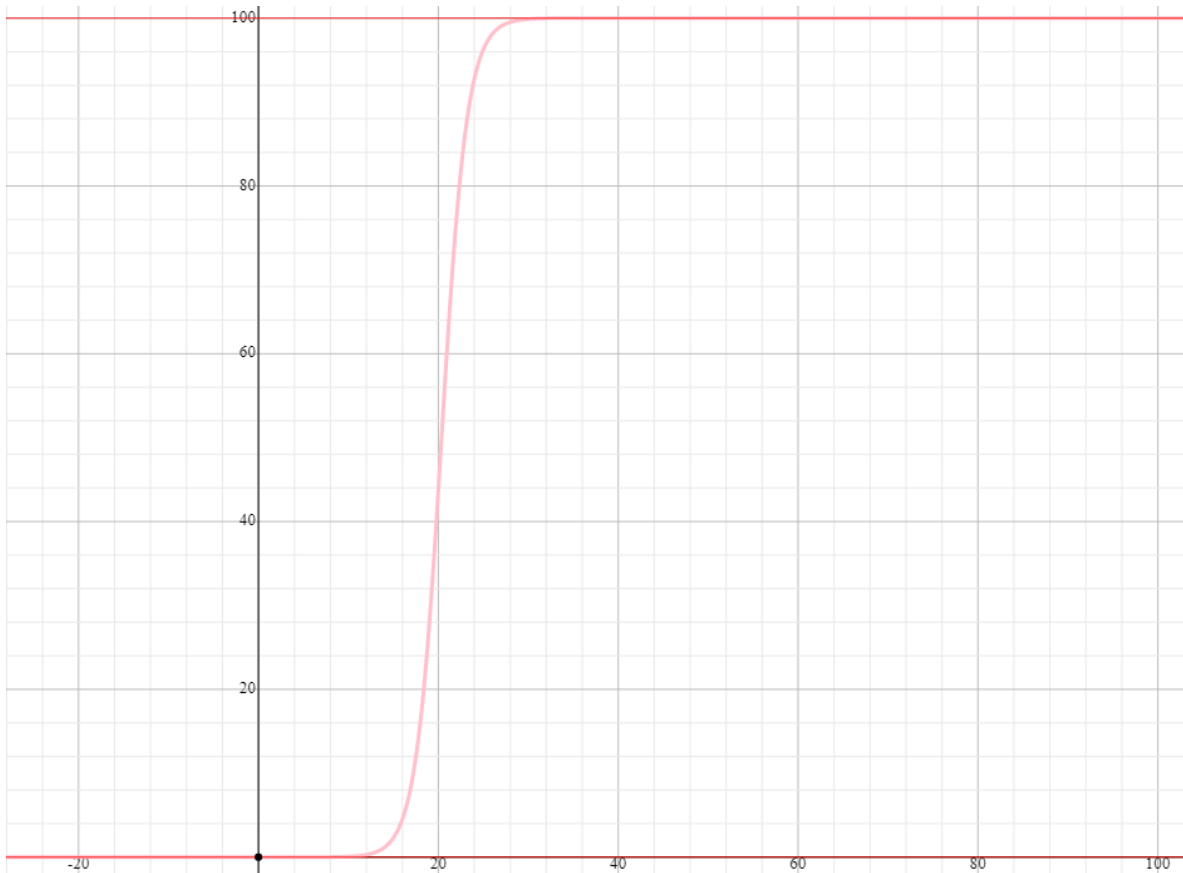


Figura 42: Curva sigmoidal de probabilidad de éxito $p < 0.05$.

En la figura 43 se realiza la comparación de ambas curvas, mostrando que a mayor significancia, constantes más bajas, y viceversa.

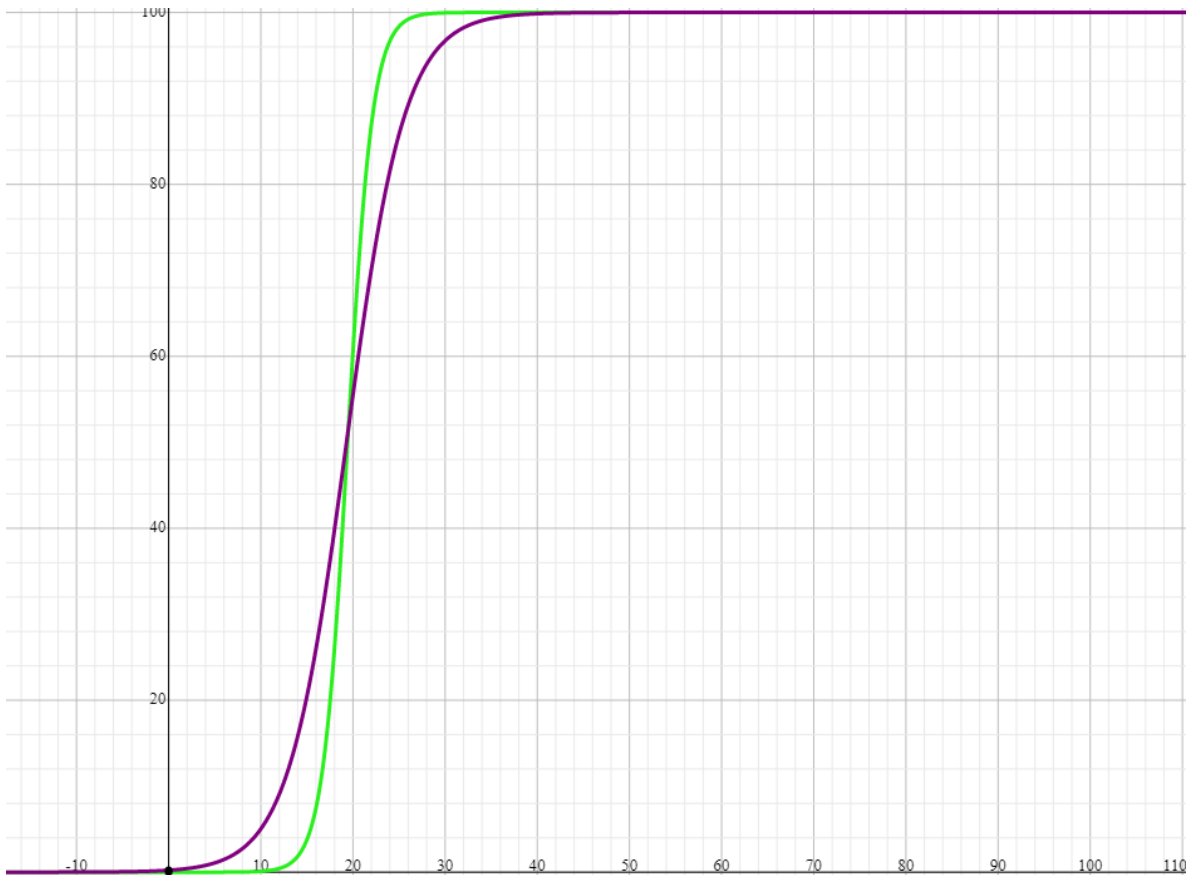


Figura 43: Curvas sigmoidales de probabilidad (comparación). En verde curva $p < 0.05$, en morado curva $p < 0.01$.

Regresión logística con tirotoxicosis post-yodo:

Como se mencionó anteriormente, la asociación de variables nos proporcionó una asociación de grado medio entre la respuesta a la dosis de radioyodo y los eventos de tirotoxicosis postyodo, al tener una ϕ de Pearson y una V de Cramer con un valor de 0.38 (>0.3 - <0.5), con el fracaso terapéutico como valor de referencia. Sin embargo no se consideró en el modelo de regresión logística anterior, ya que se trata de una variable con la que no se cuenta al momento de la planificación de la dosis de radioyodo. Siendo por lo anterior que se procede a la realización de una regresión logística que contemple la dosis en megabequerelios por mililitro y los eventos de tirotoxicosis postyodo, con el fin de determinar la importancia de estos eventos en la respuesta a la terapia con radioyodo en la enfermedad de Graves.

Se procede a la realización de una regresión logística con la respuesta a la terapia como variable dependiente; mientras que la dosis en megabequerelios por mililitro y la tirotoxicosis postyodo como variables independientes, con método intro, cuyos resultados son presentados en la tabla 38.

		Variables en la ecuación					95% C.I. para EXP(B)		
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1 ^a	MBq/ml	-.641	.299	4.588	1	.032	.527	.293	.947
	Tir. Post dosis	7.773	3.767	4.258	1	.039	2375.134	1.477	3820553.144
	Constante	12.386	6.072	4.161	1	.041	239424.233		

Tabla 38: Regresión logística método intro.

Este modelo posee una capacidad de predicción del 94.6% (modelo cero final del 90.8%). Con una R cuadrada de Cox y Snell de 36.8% (>20%), así como una R cuadrada de Nagelkerke de 80.2% (>20%). También se muestra un buen ajuste, pues en la prueba de Hosmer y Lemeshow se obtuvo un valor de 1.0 (mayor o igual a 0.05). Respecto a los Odds ratios, se determinó que un incremento en una unidad de megabequerelios por mililitro incrementa la probabilidad de éxito con un Odds ratio de 3.41:1, mientras que la presencia de tirotoxicosis post radioyodo incrementa la probabilidad de fracaso con un Odds ratio de 1.48:1.

De esa regresión logística obtenemos coeficientes estadísticamente significativos, que serán empleados en la siguiente ecuación de probabilidad:

$$\Pr(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(a + \sum_{j=1}^p b_j x_j)}}$$

Donde:

$$\Pr(y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(a + b_1 x_1 + b_2 x_2)}}$$

Y posterior a la sustitución obtenemos la ecuación de probabilidad para nuestro modelo:

$$\text{Probabilidad de fracaso} = \frac{1}{1 + e^{-(12.386 - 0.641 * \frac{MBq}{ml} + 7.773 * \text{tirotoxicosis})}}$$

De lo anterior obtenemos la siguiente tabla de probabilidades de éxito, considerando que la tirotoxicosis es un evento que se presenta o no lo hace, obteniendo valores para x_2 de 1 y 0 (tabla 39):

MBq/ml	Sin tirotoxicosis	Con tirotoxicosis
1	0.00079288	3.3376E-07
2	0.00150518	6.3361E-07
3	0.00285736	1.2028E-06
4	0.0054242	2.2834E-06
5	0.01029669	4.3348E-06
6	0.01954521	8.2291E-06
7	0.03709768	1.5622E-05
8	0.07040197	2.9656E-05
9	0.13356509	5.6299E-05
10	0.25325319	0.00010688
11	0.479679	0.00020289
12	0.90670492	0.00038517
13	1.7073614	0.00073119
14	3.19225326	0.00138807
15	5.8911548	0.00263504
16	10.6214992	0.00500219
17	18.4071869	0.00949562
18	29.9852571	0.01802474
19	44.8433998	0.03421223
20	60.6828426	0.06492781
21	74.5546614	0.12318568
22	84.7612893	0.23359452
23	91.3489019	0.44252211
24	95.2483692	0.83674786
25	97.4394273	1.57661234
26	98.6346341	2.95120595
27	99.2760951	5.45780267
28	99.6173611	9.87670254
29	99.7980734	17.2216392
30	99.8935303	28.3127637
31	99.9438872	42.8493571
32	99.9704339	58.7344882
33	99.9844234	72.9877273

34	99.9917942	83.6853438
35	99.9956773	90.6869768
36	99.9977229	94.8680438
37	99.9988005	97.2293751
38	99.9993681	98.5211405
39	99.9996672	99.2154977

Tabla 39: Probabilidad de éxito con y sin tirotoxicosis en función de dosis administrada. $P < 0.05$.

Al graficar las ecuaciones obtenidas, tenemos la siguiente comparación de curvas sigmoidales (Figura 44):

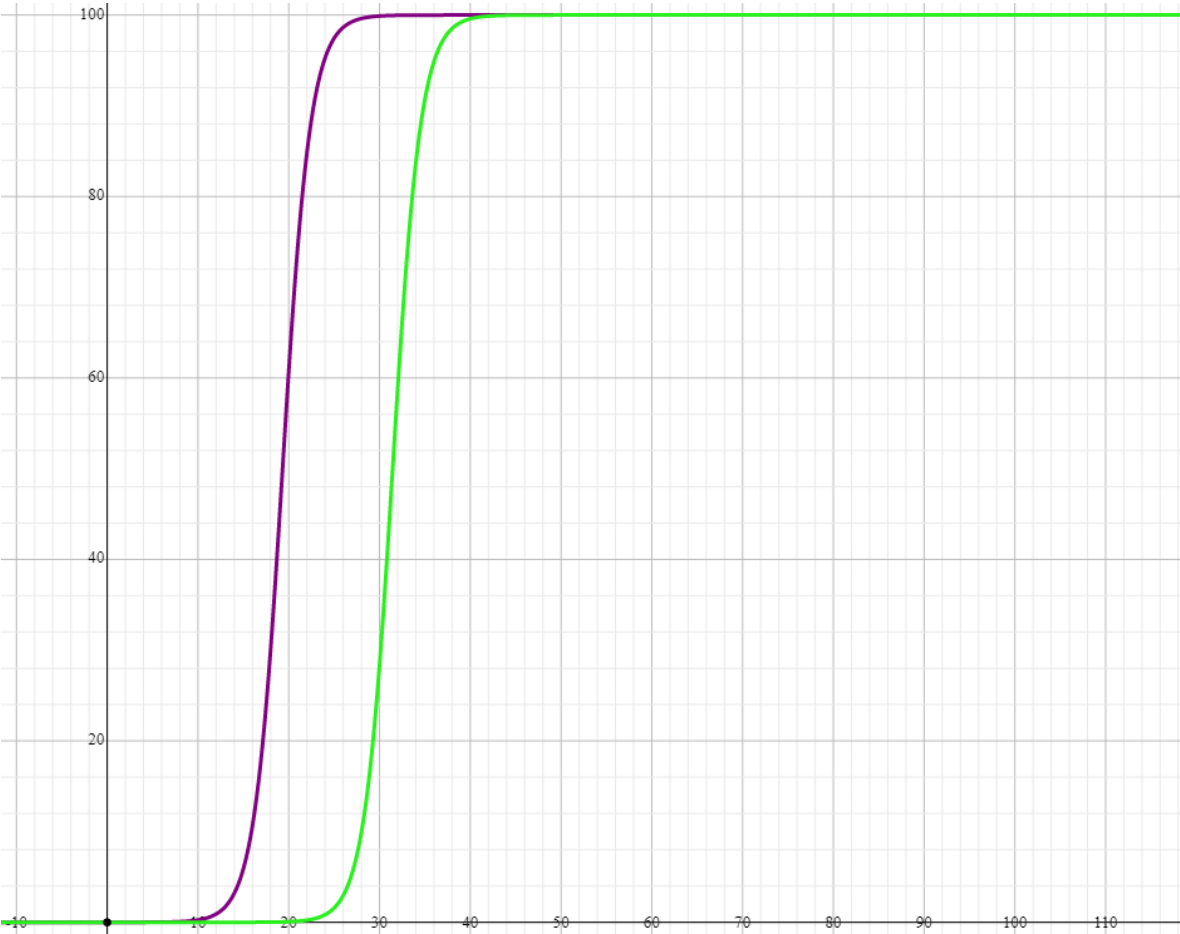


Figura 44: Comparación de curvas sigmoidales de probabilidad de éxito en función de megabequerelios por mililitro. Morado: sin evento de tirotoxicosis. Verde: con evento de tirotoxicosis.

Volumen tiroideo y estimación clínica de peso tiroideo

De los 1065 expedientes electrónicos revisados, abarcando el periodo del 01 de marzo de 2017 al 31 de julio de 2019, se obtuvieron 14 casos útiles para el análisis de asociación entre las variables volumen tiroideo y estimación clínica del peso tiroideo, con las siguientes características poblacionales: 13 pacientes del sexo femenino (92.9%), 1 paciente del sexo masculino (7.1%); de los 14 pacientes 7 (50%) fueron enviados para tratamiento con el diagnóstico de enfermedad de Graves, 3 (21.4%) con el diagnóstico de bocio tóxico difuso, 3 pacientes (21.4%) con el diagnóstico de bocio multinodular y 1 paciente (7.1%) cuyo diagnóstico no fue localizado en el expediente electrónico. Respecto a las medidas a evaluar, las características son las siguientes: en cuanto a la estimación clínica del peso tiroideo se observó un rango de 40, con un mínimo de 20 gramos y un máximo de 60 gramos, una media de 39.64 gramos, una desviación estándar de 13.93, una varianza de 194.09, una asimetría de 0.21 y una curtosis de -0.96; en el volumen tiroideo medido por ultrasonografía se observó un rango de 60.35, con un mínimo de 7.35 mililitros y un máximo de 67.71 mililitros, una media de 28.52 mililitros, una desviación estándar de 20.91, una varianza de 437.35, una asimetría de 0.92 y una curtosis de -0.73.

El volumen tiroideo fue calculado en función de la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen tiroideo} = (0.479 * LLW * LLH * LLD) + (0.479 * RLW * RLH * RLD)$$

Donde LLW es anchura de lóbulo izquierdo, LLH altura de lóbulo izquierdo, LLD profundidad de lóbulo izquierdo, RLW anchura del lóbulo derecho, RLH altura del lóbulo derecho y RLD profundidad de lóbulo derecho. En caso de existir un resultado de cálculo de volumen tiroideo en el reporte de ultrasonografía de cuello, se omitió este y se calculó el volumen en función de las medidas proporcionadas por el médico radiólogo; lo anterior con la finalidad de estandarizar los resultados de los cálculos de volúmenes tiroideos en nuestra población.

Se procedió al análisis de correlación de variables en el programa estadístico

SPSS 26, por medio de la correlación de Pearson en las variables estimación clínica de peso tiroideo y cálculo de volumen tiroideo por ultrasonografía, con la finalidad de definir la existencia de una relación entre ambas, obteniendo un índice de 0.592, con una $p < 0.05$ (0.026, estadísticamente significativa).

Debido al resultado anterior se procede a la realización de una correlación lineal de las mismas variables, en las cuales se obtuvo un coeficiente de correlación R de Pearson de 0.592, con un R cuadrado de 0.35 (corregido 0.30), y con un análisis ANOVA se obtiene una $p < 0.05$ (0.26); los coeficientes arrojados por el procesamiento de regresión lineal fueron para la constante -6.69 y para la estimación clínica del peso tiroideo de 0.89, con una t de Student de -0.458 ($p > 0.05$) y 2.544 ($p > 0.05$) respectivamente (tabla 40).

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Desv. Error	Beta		
1	(Constante)	-6.692	14.619		-.458	.655
	Peso tiroides	.888	.349	.592	2.544	.026

Tabla 40: Regresión lineal volumen tiroideo y estimación clínica de peso tiroideo.

El análisis de correlación de Pearson nos muestra un coeficiente de 0.592 entre la estimación clínica del peso tiroideo y el cálculo del volumen tiroideo por ultrasonografía, el cual es estadísticamente significativo ($p < 0.05$), lo cual nos permite inferir que sí existe una correlación entre ambas variables y que esta quedaría clasificada según el coeficiente como de grado moderado (> 0.5).

En cuanto a la regresión lineal nos permite corroborar el coeficiente de correlación de Pearson, con una capacidad de predicción para el modelo de 35% (corregido 30%); así como la significancia estadística del modelo en función del análisis ANOVA al poseer una $p < 0.05$. Procedemos a tomar los coeficientes para sustituir las constantes en la siguiente ecuación:

$$y = a + bx$$

Obteniendo la ecuación de la recta (figura 45):

$$\text{Volumen tiroideo (ml)} = -6.69 + (0.89 * \text{peso estimado de la tiroides en gramos})$$

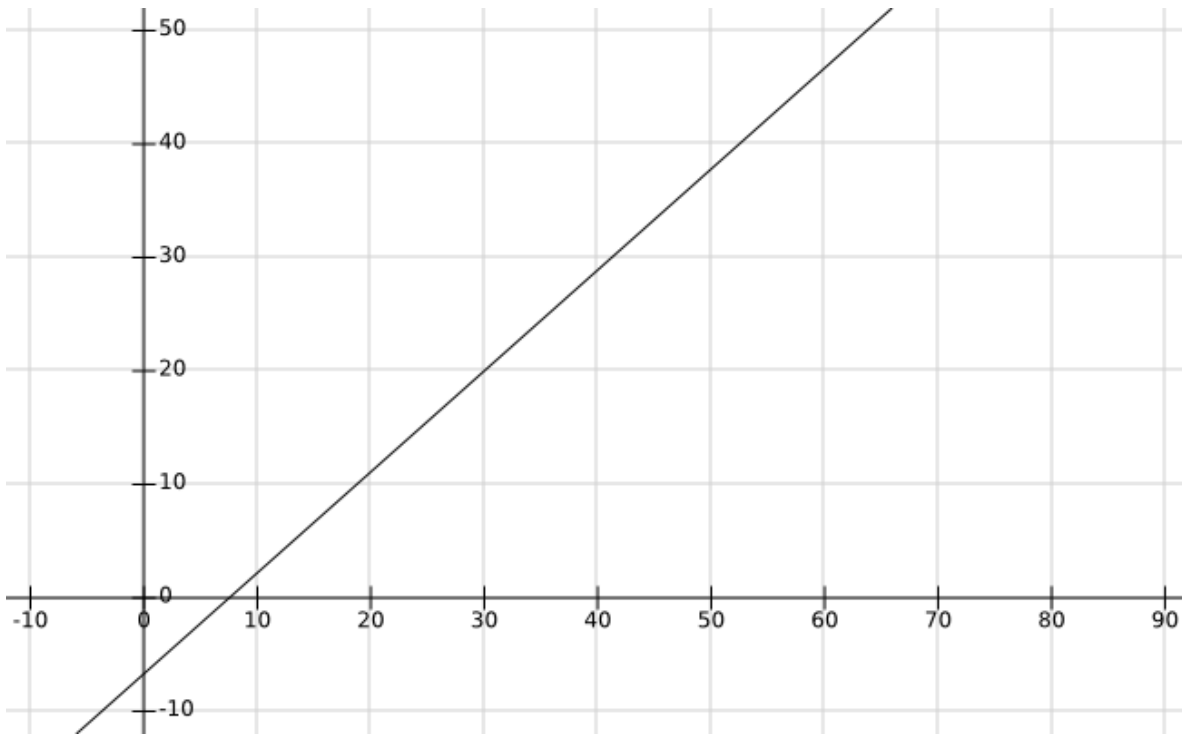


Figura 45: Recta obtenida por regresión lineal para las variables volumen tiroideo y peso estimado de la tiroides.

DISCUSIÓN

El presente estudio logró recabar una muestra de 106 pacientes, a partir de una población total de 1065 pacientes que recibieron una dosis de 131I en el periodo comprendido del 01 de marzo de 2017 al 31 de julio de 2019, en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en la Ciudad de México, México.

Las características de la población estudiada se corresponden con los datos reportados por otros autores.

En el caso de nuestra población, las dosis terapéuticas de radioyodo para patología tiroidea fueron establecidas con base en un esquema de dosis fijas. Al considerar las dos patologías analizadas, tenemos una tasa de éxito del 91.7%, que al desglosarla por patologías encontramos en el bocio multinodular una tasa de éxito del 95.5%, y en el caso de la enfermedad de Graves del 90.8%. Si comparamos con otras series apreciamos correspondencia con las tasas de éxito de dosis altas como las reportadas por Willemsem (100%), Pearse (83%), Sztal (86%) y Okosieme (80-90%) (tasas de éxito reportadas a dosis menores: Kwak et al 83.5%, Leslie et al 71%, Wang 77%, Yang 70.9%). [17, 18, 21, 37, 42-44, 51, 57]

Al momento de obtener los coeficientes de asociación, siendo para las cualitativas el coeficiente *phi* de Pearson y la *V* de Cramer, mientras que para las cuantitativas la *d* de Cohen, se obtiene que las variables que se encuentran asociadas a la respuesta al tratamiento con radioyodo fueron la dosis en megabequerelios por mililitro, la dosis de mantenimiento de tionamidas (en el caso de nuestra población, de tionamidas), el volumen tiroideo calculado por ultrasonografía, la variable compuesta dosis en megabequerelios por kilogramo, para el grupo en general. En el caso del bocio multinodular no se encontraron variables cualitativas asociadas, mientras que la *d* de Cohen no pudo ser obtenida en esta muestra, por el escaso número de fracasos disponibles en la muestra. Para la enfermedad de Graves las variables asociadas a la respuesta al tratamiento fueron la dosis en

megabequerelios por mililitro, la dosis en megabequerelios por kilogramo, la dosis de mantenimiento de tionamidas (tiamazol), el volumen tiroideo, la presencia de tirotoxicosis postdosis y el peso tiroideo (medición clínica en gramos). Al compararlo con la serie de Haase *et al* diferimos parcialmente, al coincidir en la ausencia de correlación entre la edad y la respuesta al tratamiento, pero caso contrario de la correlación entre el volumen tiroideo previo a la dosis y la respuesta, que en nuestro estudio sí observamos. [50]

Sin embargo, estas asociaciones de variables no prevalecen al momento de realizar la regresión logística, a excepción de la variable dosis en megabequerelios por mililitro de tejido tiroideo, en el caso del grupo general (las tres patologías estudiadas) y el grupo enfermedad de Graves (en esta última se agregan los eventos de tirotoxicosis postdosis de radioyodo), coincidiendo con los resultados obtenidos por Yang, pero diferenciándose de los resultados de Wong *et al*, que reporta de su regresión logística el uso de PTU como único predictor de fracaso (fármaco no utilizado en nuestra muestra). [44, 58] En el caso del bocio multinodular no se obtienen resultados estadísticamente significativos, presumiblemente por la N pequeña y el escaso número de pacientes que fracasaron al tratamiento.

Al utilizar de forma generalizada el método de Gateshead en la preparación de los pacientes, se eliminó la influencia del tratamiento farmacológico inmediato anterior en la respuesta al radioyodo.

Esta regresión logística nos permite establecer un modelo predictor de respuesta a la dosis de radioyodo en pacientes con hipertiroidismo, abarcando las patologías enfermedad de Graves y bocio multinodular, así como la enfermedad de Graves de forma individual con una p menor a 0.01 y 0.05, dependiendo del desarrollo del modelo, cuyas ecuaciones serían las presentadas en la tabla 41 (y=probabilidad de fracaso):

	p<0.01	p<0.05
Grupo general	$y = \frac{1}{1 + e^{-(4.967-0.276*MBq/ml)}}$	$y = \frac{1}{1 + e^{-(8.996-0.507*MBq/ml)}}$
Enfermedad de Graves	$y = \frac{1}{1 + e^{-(6.099-0.316*MBq/ml)}}$	$y = \frac{1}{1 + e^{-(14.252-0.734*MBq/ml)}}$

Tabla 41: Fórmulas de probabilidad de fracaso obtenidas a partir de regresiones logísticas.

De las ecuaciones anteriores podemos obtener umbrales de predicción de respuesta al tratamiento (éxito) en función de la dosis de 131I en megabequerelios por mililitro, presentándolos a continuación (tabla 42):

	P<0.01				P<0.05			
	E. 50%	E. 95%	E. 99%	Vol. Max.	E. 50%	E. 95%	E. 99%	Vol. Max.
Grupo general	18	28.7	34.7	38.54	17.8	22.1	26.9	50.01
Enfermedad de Graves	19.4	28.7	33.9	38.54	19.5	23.5	25.7	47.07

Tabla 42: Tabla de umbrales de predicción de respuesta al tratamiento con radioyodo. E: Probabilidad de éxito de dosis en megabequerelios por mililitro. Vol. Max.: Volumen máximo tratable de forma ambulatoria en mililitros.

Estos umbrales coinciden los reportados por otros autores, como en el caso de Hammes *et al* (Alemania), que usó en su estudio dosis de 24 MBq/ml en el caso de enfermedad de Graves (nuestra dosis varió solo en 0.5 MBq, siendo de 23.5 MBq/ml); sin embargo Hammes *et al* refiere una dosis de 15 MBq/ml en el caso de bocio tóxico multinodular mientras que nosotros al incluir tal patología obtenemos un umbral de 22.1 MBq/ml. Aunque ambas dosis reportadas por los alemanes fueron con menores tasas de éxito. [37] Llevando los datos a la figura

46, obtenemos los datos siguientes al colocarlos gráficamente sobre los casos de la muestra estudiada:

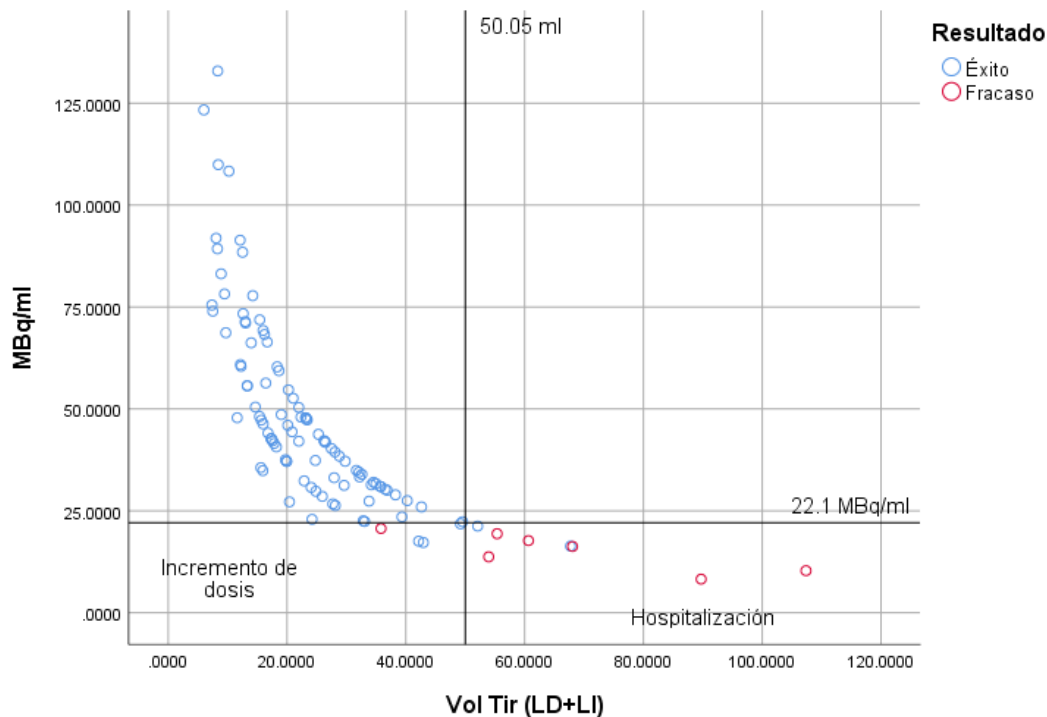


Figura 46: Gráfico de dispersión de volumen tiroideo contra dosis (MBq/ml). Puntos azules: éxito al tratamiento. Puntos rojos: fracaso al tratamiento.

En la figura 46 se colocan un par de líneas de referencias: en el eje de las x el volumen tiroideo máximo tratable de forma ambulatoria en el grupo general para una probabilidad de éxito del 95% y una $p < 0.05$, mientras que en eje y la línea de referencia representa el umbral de tratamiento en megabequerelios por mililitro de tejido tiroideo para una probabilidad de éxito del 95% y una $p < 0.05$. De lo anterior podemos inferir lo siguiente:

1.- Todos los casos de fracaso entran en áreas que sugieren cambios en el comportamiento al momento de definir el tratamiento de los pacientes, a saber:

1.1.- En el caso de los pacientes que se encuentran a la derecha de la línea de referencia x y por debajo de la línea de referencia y, se trata de aquellos que presentan volúmenes tiroideos altos, que muy probablemente no se beneficien de

una dosis ambulatoria, por lo que podría considerarse la aplicación de una dosis mayor, requiriendo hospitalización. Existiendo también protocolos para aplicación de dosis fraccionada en días consecutivos, que también pueden ser considerados.
[35]

1.2.- Los pacientes que se encuentran a la izquierda de la línea de referencia x y por debajo de la línea de referencia y, representan a los pacientes que pueden tratarse de forma ambulatoria, pero que requerirían un ajuste de dosis que les lleve por sobre el umbral de referencia. Con base en los puntos anteriores, los cambios sugeridos en el esquema de dosificación nos podría llevar a un 95% de probabilidad de éxito (y a un 99% en caso de usar los umbrales correspondientes) en la totalidad de los casos de fracaso de nuestra muestra. Lo mismo observamos en el grupo de enfermedad de Graves y sus umbrales.

2.- En el caso de los volúmenes bajos podemos observar una tendencia a dosis altas en megabequerelios por mililitros, sugiriendo la posibilidad de sobredosificación en estos pacientes, que, como se ha mencionado en varias ocasiones, incrementa la posibilidad de efectos estocásticos y determinísticos, así como la disminución de la posibilidad de desarrollo de eutiroidismo. Lo anterior agregado al fallo de los principios de ALARA en estos pacientes.

Para enfermedad de Graves se grafica de la misma manera, obteniendo características similares (figura 47):

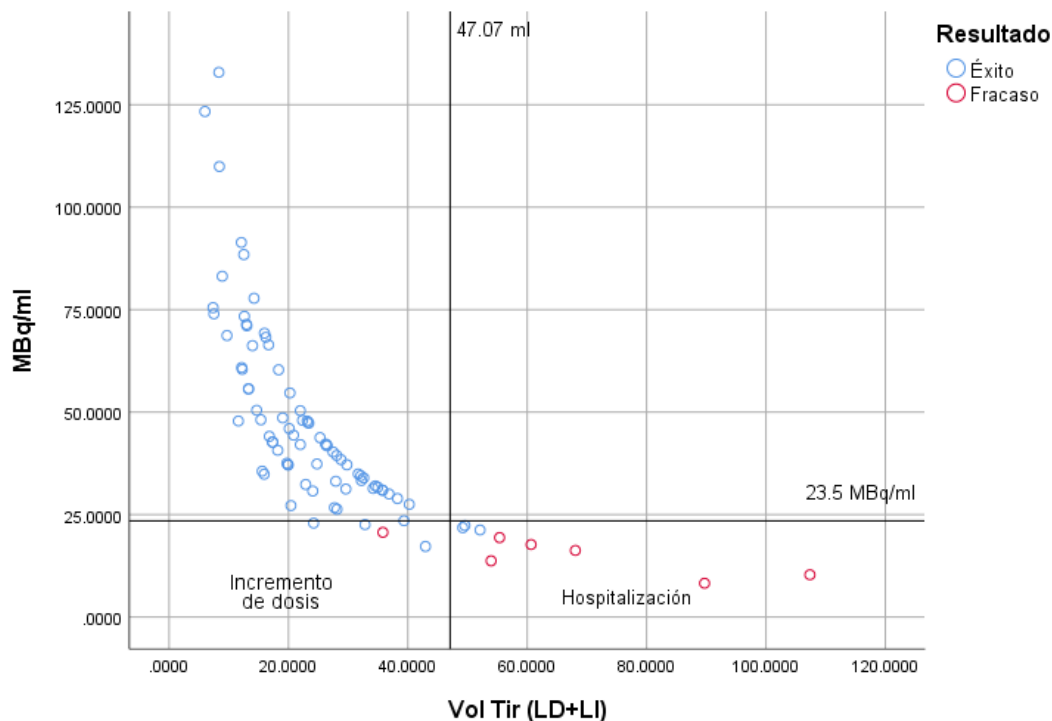


Figura 47: Gráfico de dispersión de volumen tiroideo contra dosis (MBq/ml). Enfermedad de Graves. Puntos azules: éxito al tratamiento. Puntos rojos: fracaso al tratamiento. Línea de referencia en x: 47.07 ml, volumen máximo tratable de forma ambulatoria (probabilidad de éxito 95%, $p < 0.05$). Línea de referencia en y: 23.5 MBq/ml (dosis calculada con probabilidad de éxito 95%, $p < 0.05$).

Entonces, con base en los resultados de la regresión logística podemos establecer un modelo de predicción de respuesta al radioyodo en patología tiroidea benigna, en este caso agrupando las patologías enfermedad de Graves y bocio multinodular. Con un modelo independiente para enfermedad de Graves. Estos modelos podrían ser de utilidad para establecer nuevos esquemas de dosificación de radioyodo en estas patologías con base en el volumen tiroideo obtenido por ultrasonografía.

Actualmente los modelos de dosificación del radioyodo se dividen en dos vertientes: la aplicación de dosis estandarizadas (que a su vez se presenta en el formato de dosis fijas y dosis ajustadas a volumen/peso tiroideo), y la dosificación individualizada calculada con peso o volumen glandular y porcentaje de captación del radioyodo. Sin embargo el cálculo basado en el peso tiroideo estimado por

exploración física involucra la subjetividad del clínico, que si bien según nuestro estudio posee cierta asociación para con el cálculo de volumen por ultrasonografía, según nuestros resultados de regresión lineal el peso glandular no es de utilidad para la predicción del volumen, evidentemente por la subjetividad del método de estimación del peso. Sin embargo el número de pacientes en nuestra muestra que tenían registrados ambos valores (estimación clínica de peso tiroideo y ultrasonografía de cuello) fueron escasos, por lo que propondríamos estudios futuros para corroborar estos valores con un número mayor de pacientes.

En el caso del ultrasonido, si bien es operador dependiente, prevalece como una de las mejores opciones de la cartera de imagen para el estudio de la glándula tiroides, a lo que se le suma la ventaja de su bajo coste y nula exposición a radiación. Esta utilidad del método para el cálculo de volumen tiroideo fue demostrada al aportar datos que permitieron la construcción de un modelo de predicción de respuesta estadísticamente significativo y con valores altos de capacidad de predicción (>90%).

Las ventajas que tendría este esquema de dosificación basado en el volumen tiroideo al compararlo con el cálculo de dosis con índice de captación, es que este último requiere de un protocolo más prolongado, mayores costes de operación, además del incremento de exposición a radiación tanto para el paciente como para las personas que le rodean (con los consiguientes efectos estocásticos y determinísticos) y el riesgo latente de probabilidad de aturdimiento tiroideo. Inclusive algunos centros han determinado que el cálculo con índices de captación supera los costes del tratamiento mismo, agregando a lo anterior la demora en la aplicación de la dosis y la necesidad de al menos dos visitas más al departamento de medicina nuclear. Respaldando la opinión de aquellos autores que prefieren el uso de dosis estandarizadas, ya que en nuestro centro la dosificación con índice de captación incrementaría el volumen de pacientes en una agenda, de por sí, ya saturada; por lo que no se considera logísticamente viable.

Algunos autores refieren que la falta de diferencia en resultados entre dosis estandarizadas y calculadas puede recaer sobre el dinamismo de los índices de

captación y de la fisiología del yodo, con sus cambios en función del tiempo, que sumado a la distancia temporal implícita entre la adquisición del índice de captación y la administración de la dosis de radioyodo, diferiría los valores obtenidos para con los existentes al momento de la aplicación de la dosis.

Un punto más en lo que respecta a la dosificación del radioyodo en pacientes con patología tiroidea benigna: los datos epidemiológicos y diversos estudios han demostrado cierta variabilidad geográfica e individual, marcando diferentes constantes para la dosificación a lo largo de diferentes territorios. Lo cual vuelve necesario el desarrollo de estudios a nivel nacional y local para establecer esquemas de dosificación acorde a cada población. Aunque en nuestro caso, al menos para la enfermedad de Graves, coincidimos con los valores de dosis por volumen de uso en Alemania (23.5 MBq/ml para nuestro estudio y 24 MB/ml para Alemania). Hammes *et al* menciona que las estrategias de dosificación ajustadas por volumen, ya sean estandarizadas o individualizadas, son superiores a las fijas. [37] Dato que se complementa con lo reportado por Jarløv *et al*, quien no encuentra diferencias significativas entre dosis estandarizadas ajustadas al volumen y las individualizadas, llevando a que el uso de las dosis estandarizadas ajustadas a volumen serían suficientes y con menores costos de operación. [59]

En nuestro centro (Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza) el índice de captación de radioyodo no se trata de un procedimiento de rutina (por los motivos mencionados en el párrafo anterior), por lo que para este estudio no fue posible comparar nuestro modelo de predicción con el esquema de dosificación calculado por índice de captación, abriendo la puerta para estudios futuros.

Acorde a datos proporcionados por el departamento de adquisiciones (Instituto Mexicano del Seguro Social) de este hospital, el costo de 3700 MBq (100 mCi) de radioyodo es de \$8248.00 MXN para el mes de octubre de 2020. Durante el periodo estudiado (de 01 de marzo de 2017 al 31 de julio de 2019) se administraron 939689 MBq (25.397 Ci) de radioyodo. Considerando que en nuestra muestra el uso del umbral de 22.1 Mbq/ml (considerando los datos del

grupo general) representaría una disminución del total del radioyodo administrado en ese grupo de 36.77%, pudiendo inferir por extrapolación que en el total de pacientes del periodo estudiado el uso de una dosis estandarizada ajustada al volumen representaría un ahorro aproximado de 345523.645 MBq, que en costes económicos sería de \$770237.57 MXN (\$330101.81 MXN por año), lo que justificaría la realización generalizada de un ultrasonido de cuello previo a la dosis de radioyodo, que de por sí, es actualmente realizado en una proporción importante de pacientes, como parte de su abordaje diagnóstico.

En el grupo de enfermedad de Graves, se observó que la variable tirotoxicosis postyodo tenía una asociación significativa con la respuesta al tratamiento, sin embargo, al no tratarse de una variable con la que podamos contar al momento de establecer la dosis, se decidió por no considerarla en el modelo de predicción mencionado anteriormente, sino realizar otro modelo de predicción aplicable en caso de presentarse tal fenómeno, cuya fórmula sería la siguiente:

$$\text{Probabilidad de fracaso} = \frac{1}{1 + e^{-(12.386 - 0.641 * \frac{MBq}{ml} + 7.773 * \text{tirotoxicosis})}}$$

Al obtener las tablas de probabilidades a partir de esta fórmula, podemos apreciar que la presencia de exacerbación de la tirotoxicosis posterior a la dosis de radioyodo (en el caso de nuestros pacientes, requiriendo hospitalización) disminuye significativamente la probabilidad de éxito al tratamiento con radioyodo a las dosis que recomienda nuestro modelo predictor. En caso de que nuestros datos fuesen utilizados como esquema de dosificación, podría ser un factor a considerar para la explicación de los potenciales fracasos, así como puede serlo con otras series, pues, como se menciona en la literatura, la mayoría de los esquemas de dosificación (salvo los de dosis fijas que utilizan dosis altas) las tasas de éxito nunca llegan al 100%.

CONCLUSIONES

Múltiples variables se encontraron asociadas a la respuesta al tratamiento al radioyodo, sin embargo, al establecer un modelo de predicción de respuesta la única variable estadísticamente significativa a considerar fue la dosis en megabequerelios por mililitro de tejido tiroideo, en el caso del grupo que involucró a la enfermedad de Graves y al bocio multinodular, así como en el grupo de enfermedad de Graves de forma independiente. Lo cual fue utilizado para sugerir un esquema de dosificación estandarizada ajustada por volumen tiroideo que podría ser aplicable a la población mexicana de la región centro, con alta capacidad de predicción.

De las variables estudiadas, para nosotros la de mayor interés era la dosis de mantenimiento de tionamidas (en nuestra población el tiamazol fue la única utilizada). Sin embargo, si bien existe cierta asociación, no fue de utilidad para el desarrollo del modelo predictor.

Este modelo de dosificación podría ser de utilidad en centros donde la disponibilidad para una dosificación calculada por índice de captación de yodo es logísticamente complicado, y cuya realización puede incrementar los costes incluso por encima del tratamiento mismo. En el caso del grupo estudiado, se pudo apreciar una aparente sobredosificación en pacientes con volúmenes tiroideos bajos, lo que en caso de ajustar las dosis al umbral sugerido por nuestros resultados, implicaría un ahorro significativo que justificaría la realización generalizada de ultrasonografía de tiroides en estos pacientes, previa a la dosis de radioyodo, sumado a que en una importante proporción de esta población ya se realiza de forma rutinaria como parte de su abordaje diagnóstico. Esto también fundamentado en el hecho de que el empleo de una estimación clínica del peso tiroideo aparentemente no es de utilidad para una dosificación ajustada al peso o volumen tiroideo.

Nuestros resultados también sugieren la necesidad de tratamientos de radioyodo en pacientes con patología tiroidea benigna que superen los 1106.3 MBq (29.9

mCi) en pacientes con volúmenes tiroideos altos, lo que implicaría un tratamiento intrahospitalario.

Los valores umbral proporcionados por nuestra investigación no se sugieren de forma inmediata para el cambio en los esquemas de dosificación en nuestra población, sino que requieren del respaldo de estudios prospectivos que aporten validez a estos. Lo anterior especialmente en el caso del bocio multinodular, del que no dispusimos del número suficiente de pacientes para establecer un modelo de predicción de respuesta para esta patología.

Además de la dosis en megabequerelios por mililitro, en la enfermedad de Graves se observó asociación estadísticamente significativa con la presentación de tirotoxicosis postyodo, sin embargo, al no tratarse de una variable disponible al momento de establecer la dosis de radioyodo, se optó por desarrollar una ecuación para determinar la probabilidad de éxito en el tratamiento en caso de que este evento se presente, sugiriendo una disminución significativa de las probabilidades de éxito salvo en dosis muy altas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *THYROID*, 2016; 26(10): 1343-421
- 2) Stokkel MP, Junak DH, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mod Imaging*, 2010; 37: 2218-28
- 3) Sundaresh V, Brito JP, Thapa P, Bahn RS, Stan MN. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study. *THYROID*, 2017; 27 (4): 497-505
- 4) Pineda P, Michelsen H, Rivera M, Lillo R, Massardo T, Araya V, Sierralta P, et al. Tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo: efecto de la dosis administrada sobre la función tiroidea y complicaciones asociadas. *Rev. Méd. Chile*, 2000; 128 (5): 1-9
- 5) Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNM Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ¹³¹I 3.0. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2012; 53 (10): 1-19
- 6) Rosetti S, Tanda ML, Veronesi G, Masiello E, Premoli P, Gallo D, Cusini C, et al. Oral steroid prophylaxis for Graves' orbitopathy after radioactive iodine treatment for Graves' disease is not only effective, but also safe. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2019; 1-3
- 7) Vannucchi G, Covelli D, Campi I, Curró N, Dazzi D, Rodari M, et al. Prevention of orbitopathy by oral or intravenous steroid prophylaxis in short duration Graves' disease patients undergoing radioiodine ablation: a prospective RTC study. *Thyroid*, 2019; 29(12): 1828-33
- 8) Conaglen HM, Tamatea JA, Conaglen JV, Elston M. Treatment choice,

satisfaction and quality of life in patients with Graves' disease. *Clinical Endocrinology*, 2018; 88(6)

9) Bardet S. 131I Radioiodine therapy in Graves' disease: Us et coutumes, controverses and guidelines. *Médecine Nucléaire*. 2020; 44(4): 267-271

10) Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(5): 301-16

11) Kansara S, Kotwal N, Kumar H, Singh Y, Upreti V, Nachankar A; Effect of antithyroid therapies on bone and body composition: a prospective, randomized, clinical study comparing antithyroid drugs with radioiodine therapy. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017; 21(4): 531-4

12) Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Brix TH, Hegedüs L; Duration of hyperthyroidism and lack of sufficient treatment are associated with increased cardiovascular risk. *Thyroid*, 2019; 29(3): 332-40

13) Wiersinga WM; Graves' Disease: Can it be cured? *Endocrinol Metab*, 2019; 34:29-38

14) Sjöln G, Holmberg M, Törring O, Byström K, Khamisi, de Laval D, et al; The long term outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid*, 2019; 29(11):1545-57

15) Brito JP, Payne S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, Iñiguez-Ariza NM, Montori VM, Stan MN. Patterns of Use, Efficacy, and Safety of Treatment Options for Patients with Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid*. 2020; 30(3): 357-64

16) Suzuki N, Noh JY, Himura M, Kawaguchi A, Morisaki M, Ohye H, et al; Analysis of anti-thyroid drug-induced severe liver injury in 18,558 newly diagnosed patients with Graves' disease in Japan. *Thyroid*, 2019; 29(10): 1390-8

- 17) Pearse EN, Sundaresh V, Brito JP, Bahn RS, Stan MN. Comparative effectiveness of treatment choices for Graves' hyperthyroidism—a historical cohort study. *Thyroid*, 2017; 29(2): 65-77
- 18) Wang J, Qin L. Radioiodine therapy versus antithyroid drugs in Graves' disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Radiol*. 2016; 89(1064): 20160418
- 19) de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161(5): 771-7
- 20) Donovan PJ, McLeod DS, Little R, Gordon L. Cost-utility analysis comparing radioactive iodine, anti-thyroid drugs and total thyroidectomy for primary treatment of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(6): 595-603
- 21) Okosieme OE, Taylor PN, Evans C, Thayer D, Chai A, Khan I, et al. Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Apr;7(4):278-87
- 22) Okosieme OE, Taylor PN, Dayan CM. Should radioiodine now be first line treatment for Graves' disease?. *Thyroid Res*. 2020; 13(3): 1-7
- 23) Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. *JAMA*. 2015 Dec 15;314(23):2544-54
- 24) Essi R, Saara M, Heini H, Matti V, Anssi A, Pia J; Cardiovascular morbidity and mortality after treatment of hyperthyroidism with either radioactive iodine or thyroidectomy. *Thyroid*, 2018; 28(9): 1111-20
- 25) Bardet S. 131I Radioiodine therapy in Graves' disease: Us et coutumes, controverses and guidelines. *Médecine Nucléaire*. 2020; 44(4): 267-71
- 26) Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH.

2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018; 7(4): 167-86

27) Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(16): 1552-65

28) Oszukowska L, Knapska-Kucharska M, Lewiński A. Effects of drugs on the efficacy of radioiodine (¹³¹I) therapy in hyperthyroid patients. *Arch Med Sci.* 2010; 6(1): 4-10

29) Lind P. Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29(Suppl 2):S453-7

30) Ma C, Xie J, Wang H, Li J, Chen S. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2: CD010094

31) Plazinska MT, Sawicka-Gutaj N, Czarnywojtek A, et al. Radioiodine therapy and Graves' disease - Myths and reality. *PLoS One.* 2020; 15(1):e0226495

32) Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Bouville A, Brill AB, Doody MM, Melo DR, Simon SL, Sosa JA, Tulchinsky M, Villoing D, Preston DL. Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(8): 1034–42

33) Lucignani G. Long-term risks in hyperthyroid patients treated with radioiodine: is there anything new?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 1504–9

34) Razvi S, Basu A, McIntyre EA, Wahid ST, Bartholomew PH, Weaver JU; Low failure rate of fixed administered activity of 400 MBq ¹³¹I with pre-treatment with carbimazole for thyrotoxicosis: the Gateshead Protocol; *Nuclear Medicine Communications*, 2004; 25: 675-82

35) Thamcharoenvipas S, Kerr SJ, Tepmongkol S. Finding the best effective way of treatment for rapid I-131 turnover Graves' disease patients: A randomized

clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(19): e15573

36) Hyer SL, Pratt B, Gray M, Chittenden S, Du Y, Harmer CL, et al; Dosimetry-based treatment for Graves disease. *Nucl Med Commun*, 2018; 39(6): 486-92

37) Hammes J, van Heek L, Hohberg, Refeferst M, Stockter S, Dietlein M, et al. Impact of different approaches to calculation of treatment activities on archived doses in radioiodine therapy of benign thyroid disease. *EJNMMI Phys*, 2018; 5:32-42

38) Melgar PJ, Orellana SA, Santaella GY, Callejo AJ; Improving individualized dosimetry in radioiodine therapy for hyperthyroidism using population biokinetic modelling. *Phys Med*, 2019; 62:33-40

39) Malapure SS, Mukherjee A, Bal C; Radioiodine Therapy of Graves' Disease and the Uptake Paradox. *Indian J Nucl Med*, 2020; 35(01):17-20

40) Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018; 7(4): 167-86

41) Xing, YZ, Zhang K, Jin G; Predictive factors for the outcomes of Graves' disease patients with radioactive iodine (¹³¹I) treatment; *Bioscience Reports*, 2020; 40: 1-7

42) Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(3): 978-83

43) Sztal-Mazer S, Nakatani VY, Bortolini LG, Boguszewski CL, Graf H, de Carvalho GA. Evidence for higher success rates and successful treatment earlier in Graves' disease with higher radioactive iodine doses. *Thyroid*. 2012; 22(10): 991-5

44) Yang YT, Chen JF, Tung SC, Kuo MC, Weng SW, Chou CK, et al. Long-term outcome and prognostic factors of single-dose Radioiodine Therapy in patients

with Graves' disease. *J Formos Med Assoc.* 2020; 119(5): 925-32

45) Calegario JU, De Freitas Gomes E, Bae SH, Ulysea R, Casulari LA. One-year follow-up of Graves' disease treatment by four different protocols of radioiodine administration. *Panminerva Med.* 2000;42(4):241-5

46) Canto AU, Dominguez PN, Jimeno CA, Obaldo JM, Ogbac RV. Comparison of Fixed versus Calculated Activity of Radioiodine for the Treatment of Graves Disease in Adults. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016; 31(1): 168-73

47) Jaiswal AK, Bal C, Damle NA, Ballal S, Goswami R, Hari S, et al. Comparison of clinical outcome after a fixed dose versus dosimetry-based radioiodine treatment of Graves' disease: Results of a randomized controlled trial in Indian population. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18(5): 648-54

48) van Isselt JW, de Klerk JM, Lips CJ. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34(11): 1883-4

49) Traino AC, Grosso M, Mariani G. Possibility of limiting the un-justified irradiation in (131)I therapy of Graves' disease: a thyroid mass-reduction based method for the optimum activity calculation. *Phys Med.* 2010; 26(2): 71-9

50) Haase A, Bähre M, Lauer I, Meller B, Richter E. Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000; 108(2): 133-7

51) Kwak JJ, Altoos R, Jensen A, Altoos B, McDermott M. Increased risk of radioiodine treatment failure associated with Graves' disease refractory to methimazole. *Endocrine Practice.* 2020; 10.4158/EP-2020-0164

52) Liu M, Jing D, Hu J, Yin S. Predictive factors of outcomes in personalized radioactive iodine ((131)I) treatment for Graves' disease. *Am J Med Sci.* 2014; 348(4): 288-93

- 53) Samuels MH. Failure of RAI therapy in Graves' disease is related to higher initial serum FT4 and TRAb levels. *Clin Thyroidol* 2019; 31: 46–48
- 54) Schneider DF, Sonderman PE, Jones MF, Ojomo KA, Chen H, Jaume JC, et al. Failure of radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(13): 4174-80
- 55) Yang D, Xue J, Ma W, Liu F, Fan Y, Rong J, et al. Prognostic factor analysis in 325 patients with Graves' disease treated with radioiodine therapy. *Nucl Med Commun*. 2018; 39(1): 16-21
- 56) Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, et al. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29(9): 1118-24
- 57) Schiavo M, Bagnara MC, Calamia I, Bossert I, Ceresola E, Massaro F, et al. A study of the efficacy of radioiodine therapy with individualized dosimetry in Graves' disease: need to retarget the radiation committed dose to the thyroid. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34(3): 201-5
- 58) Wong KK, Shulkin BL, Gross MD, Avram AM. Efficacy of radioactive iodine treatment of graves' hyperthyroidism using a single calculated ¹³¹I dose. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018; 4(20): 1-8
- 59) Jarløv AE, Hegedüs L, Kristensen LO, et al. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol*. 1995; 43: 325–9