



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**"EVALUACION ESTADISTICA DE RESPUESTAS AL TRATAMIENTO CON
I¹³¹ EN 50 ENFERMOS CON TIROTOXICOSIS"**

Que el Doctor:

ROBERTO MACIAS SANCHEZ

Presenta

Como Tesis Recepcional

para obtener el Diploma de la Especialidad de

- Medicina Interna -



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOSPITAL CENTRAL DE CONCENTRACION NACIONAL
DE PETROLEOS MEXICANOS.

CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

1971-1973

Profesor Titular del Curso:

DR. JAVIER GARFAS ORTIZ

Profesor Adjunto del Curso:

DR. ECO, SILAS ORTIZ NAVARRO.

A mi esposa: Myrna Silvia de quién
he recibido amor y comprensión.

A mi hija: Myrna Denisse.

A mis padres: Julio y Jovita
fuentes de mi vida.

A mis hermanos.

Con inmensa gratitud al maestro:
Enrique Domínguez De La Piedra;
quién dirigió e hizo posible la
realización de esta tesis.

A J. Benjamín Parra Campos;
mi amigo y colaborador.

"EVALUACION ESTADISTICA DE RESPUESTAS AL TRATAMIENTO CON-

I¹³¹ EN 50 ENFERMOS CON TIROTOXICOSIS".

INDICE.

INTRODUCCION.....	pag. 1
RELACIONES DEL IODO CON LA FISIOLOGIA TIROIDEA.....	pag. 3
RADIACION IONIZANTE.....	pag. 14
MECANISMO DE ACCION BIOLOGICA DE LA RADIACION IONIZANTE.....	pag. 19
MATERIAL Y METODOS.....	pag. 23
RESULTADOS.....	pag. 28
CONSIDERANDOS.....	pag. 35
CONCLUSIONES.....	pag. 39
COROLARIO.....	pag. 45
BIBLIOGRAFIA.....	pag. 46

"I N T R O D U C C I O N".

Muchos de los conocimientos actuales de la función tiroidea se derivan de la investigación y experiencia con radioisótopos, particularmente de radioiodo (I^{123} , I^{125} , I^{128} , I^{130} , I^{131} , I^{132}). Esto se ha llevado a cabo aprovechando el metabolismo ya conocido de las hormonas tiroideas y su relación con el yodo. (6).

El radioiodo (I^{131}) es considerado como recurso para la terapéutica efectiva y segura en el tratamiento de la tirotoxicosis. Este método tiene muchas ventajas; particularmente porque no causa incomodidad al enfermo, no requiere hospitalización, ausencia de reacciones alérgicas; la recurrencia de tirotoxicosis es rara y elimina los riesgos de la cirugía y anestesia, así como también evita el eventual daño a las paratiroides y al nervio recurrente laríngeo durante el acto operatorio (14).

Sin embargo, debemos hacer notar que existe una desventaja con la terapia con radioiodo; que es el incremento subsecuente de la frecuencia de hipotiroidismo a través del tiempo.

Revisando los resultados reportados por Green y Wilson (1964), y los experimentos de la sobrevivencia de las células tiroideas después de la radiación, Al-Hindawi y Wilson (1965), sugirieron que el incremento de la frecuencia de hipotiroidismo a través del tiempo estaba relacionado a las dosis suministradas. (1 y 16)

Beling y Einhorn (1961), fueron los primeros en llamar la atención de esta complicación. Otros reportes confirmaron estos hallazgos, (Dunn y Chapman, 1964; Greig, ---

1966; Nofal, 1966), Smith y Wilson (1967), demostraron que esta frecuencia podría reducirse si se administraban dosis pequeñas de radiación (5, 12, 20, 24).

El objeto de esta revisión es mostrar las experiencias del Servicio de Endocrinología del Hospital Central de Concentración Nacional de Petroleos Mexicanos, en el tratamiento de los casos de tirotoxicosis con radioiodo (I^{131}).

Aunque el tratamiento con radioiodo continúa siendo empírico en cuanto a la dosis útil que deba suministrarse, hemos de hacer notar que los resultados obtenidos han sido satisfactorios cuando se han utilizado dosis bajas de radioiodo.

- RELACIONES DEL IODO CON LA FISILOGIA TIROIDEA -

El primer paso importante para entender la esencialidad del iodo en la fisiología tiroidea ocurrió cuando M. Courtois, un fabricante de salitre en Francia, mencionó a un químico llamado Clement, acerca de un nuevo gas que él había descubierto. Desourmes y Clement anunciaron al Instituto Imperial de Francia en 1812- el descubrimiento de M. Courtois.

La relación entre el iodo y el bocio fué sugerida por Coindet (1820), quién descubrió un "remedio" contra el bocio a sólo 8 años después del descubrimiento del iodo. En 1830, Prevost estableció que la deficiencia del iodo podría ser la responsable del bocio. Un año después Boussingault, un químico francés, recomendó que la sal doméstica se iodizara para prevenir el bocio.

En 1852, Chatin publicó una serie de escritos acerca de la ocurrencia natural del bocio. Demostró una falta de iodo -- en el aire, polvo y agua de las áreas endémicas de bocio y recomendó la iodación del agua. Sus experimentos fueron severamente criticados desde el punto de vista técnico por una comisión de la Academia Francesa de Ciencias y sus recomendaciones se ignoraron. Entre tanto, las recomendaciones de Boussingault dieron como resultado el uso experimental de sal iodada en varios distritos franceses, donde daban grandes dosis de iodo en forma de sal iodada y tabletas de ioduro de potasio y también por inhalación, desde luego que estas medidas produjeron síntomas tóxicos y los ensayos se abandonaron.

Pasaron más de 50 años antes de que se iniciara un nuevo estudio acerca del uso del iodo en la profilaxis del bocio endé

mico. En 1896, Bauman demostró que la glándula tiroides humana contenía iodo. Un poco después, Marine llevo a cabo su experimento clásico, el cual demostró que el bocio coloide dependía de la deficiencia de iodo (18).

En 1915, Kendall aisló un aminoácido iodado de la glándula tiroides, demostró su actividad fisiológica y lo llamó Tiroxina. En 1926, Harington estableció su fórmula y la sintetizó.

Estos hallazgos dieron la base para la determinación del iodo proteico en el plasma por Chaney (1940). Enrico Fermi fué el primero en sintetizar un isótopo artificial de iodo en 1934. En 1938 Hertz y Cols, publicaron sus experiencias usando un isótopo de iodo como indicador de la fisiología tiroidea. Hamilton y Soley lo utilizaron en la Universidad de California en Berkeley en 1939.

El radiofármaco I^{131} fué desarrollado por Gleen, Seaborg y Ernest Lawrence, el inventor del ciclotrón, en el que se produjo.

Hamilton y Soley midieron la velocidad de excreción de I^{131} en varias enfermedades tiroideas. Sugirieron el uso externo de un contador Geiger sobre la glándula tiroides para medir la velocidad y acumulación del radiofármaco.

Después de la introducción de los radioisótopos del iodo se desarrollaron conocimientos detallados de la síntesis, almacenamiento, liberación y utilización periférica de las hormonas tiroideas.

El iodo guarda una relación íntima con la fisiología tiroidea porque este elemento es el constituyente esencial de las hormonas tiroideas. La dieta diaria contiene de 150 a -

600 microgramos de yoduro según la proporción de consumo de diversos alimentos y de la sal yodada. La mayor parte del iodo ingerido, es transformado en yoduro en el tubo digestivo antes de su absorción. El yoduro desaparece del plasma por las glándulas salivales y las glándulas parietales gástricas, pero normalmente regresa a él. El yoduro es depurado en un sólo sentido por el riñón con un ritmo aproximadamente de 30 Lts. por minuto. La tiroides normal depura el yoduro plasmático con ritmo de 12 ml. por minuto. El mecanismo de retroalimentación para la hormona estimulante de la tiroides, regula el ritmo de depuración brindando a la glándula una cantidad suficiente de yoduro para la producción de hormona. Si el ingreso de yoduro es bajo y la captación por la glándula tiroides está disminuida, la producción de tiroxina pronto disminuye y la concentración en el plasma baja; entonces aumentan la secreción de hormona estimulante de la tiroides y la depuración del iodo plasmático por la glándula tiroides se hace aparente. Bajo la influencia de la hormona estimulante de la tiroides ó en presencia de hiperactividad tiroidea, la depuración plasmática puede aumentar hasta 5 veces el valor normal. (Figura N° 1).

METABOLISMO DEL YODURO

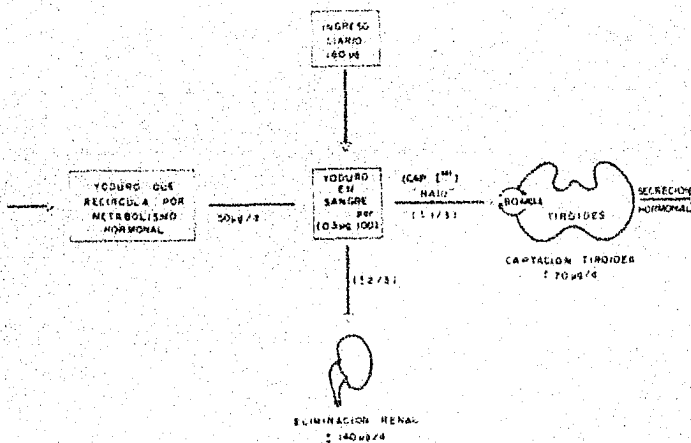


FIGURA 1

A medida que el yoduro penetra en la célula tiroidea es oxidado por una peroxidasa y se une a residuos de tirosina que existen en la tiroglobulina. Este proceso de yodación se lleva a cabo cerca del borde apical de la célula de la pared del folículo. La proteína aceptora del yodo, la tiroglobulina, es una estructura tetramérica con un peso molecular de más de 650,000. Cada molécula de tiroglobulina contiene aproximadamente 120 residuos de tirosina y 26 átomos de yodo. La yodación de los residuos de tirosilo en la tiroglobulina origina la producción de monoyodotirosina (MIT) y de diyodotirosina (DIT) en la cadena de péptidos. Después se acoplan 2 grupos de yodotirosilo para formar una yodotironina (triyodotironina ó T_3 y la tetrayodotironina ó T_4), todavía dentro de la cadena de péptidos de la tiroglobulina contiene una yodotironina. La proporción de moléculas de T_4 a T_3 es de 3 a 1. (Figura Nº 2):

FORMACION DE LA HORMONA

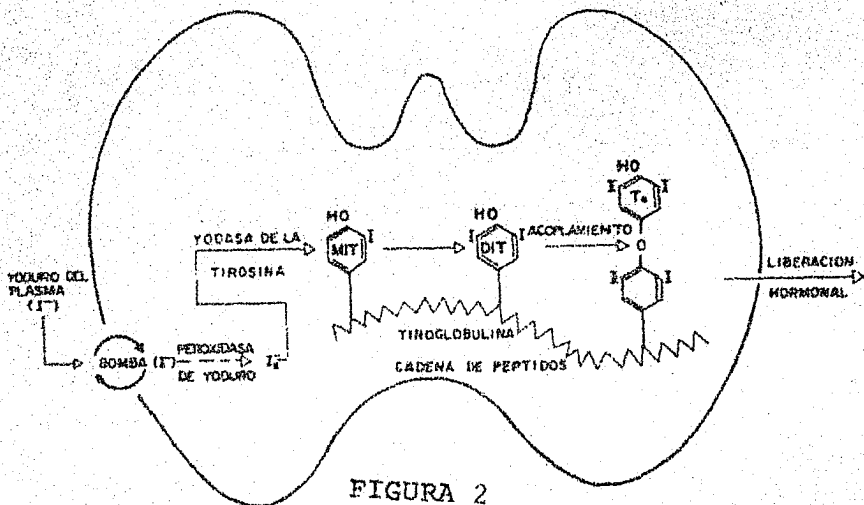


FIGURA 2

A medida que la tiroglobulina es yodada y tiene lugar el acoplamiento, algunas moléculas se hidrolizan y otras son eliminadas hacia la luz del folículo y almacenadas unos días ó -semanas. La resorción ocurre por pinocitosis; las microvellosidades en la superficie de la célula tiroidea rodean un pequeño fragmento de coloide y así se forma una gotita dentro de la célula. La gotita de coloide luego se fusiona con un lisosoma produciendo un fagosoma, dentro del cual la proteasa tiroidea hidroliza la tiroglobulina hasta sus aminoácidos componentes. La MIT y la DIT son desyodadas por una deshalogenasa que existe en la fracción microsómica de la célula y el yoduro liberado se reincorpora a moléculas nuevas de MIT y DIT en la tiroglobulina. La tiroxina y la triyodotironina liberadas de la tiroglobulina se secretan al plasma, junto con algo de yoduro. (Figura N° 3). (10)

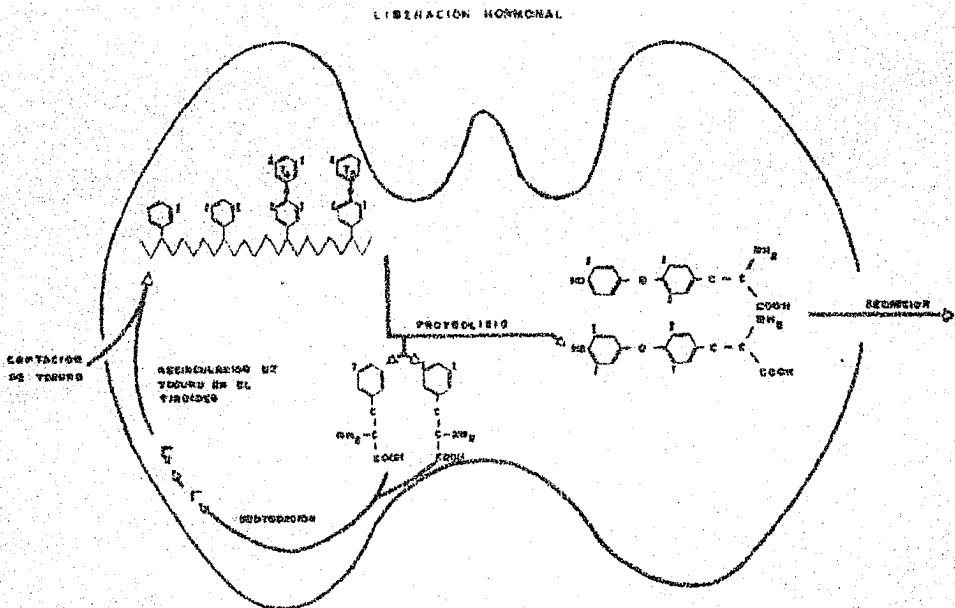


FIGURA 3

La T_3 y la T_4 se unen al entrar en la circulación a proteínas plasmáticas específicas. Existen en el plasma humano dos proteínas con las que están asociadas estas hormonas, una se conoce como proteína fijadora de T_4 (universalmente conocida en inglés como TBG) y la segunda recibe el nombre de preálbmina fijadora de T_4 (en inglés TBPA).

Los métodos electroforéticos han permitido valorar la capacidad de las diversas proteínas fijadoras para fijar las hormonas tiroideas en circunstancias normales y anormales. La TBG no ha sido obtenida en forma purificada completa. Sin embargo la TBG ó su principal componente parece ser una glucoproteína. La cantidad de TBG presente normalmente en 100 cms.³ de suero es capaz de fijar aproximadamente 20 microgramos de T_4 . Se ha calculado que la concentración máxima de TBG en el plasma humano normal no es superior a 1 mg. por 100 cms.³.

La TBPA ha sido aislada en forma pura. Su concentración en el suero humano normal es de unos 30 mgs. X 100 cms.³. La TBPA no es una glucoproteína aunque es muy rica en triptófano y es aparentemente capaz de fijar una molécula de T_4 por cada molécula de proteína. Tanto la TBG como la TBPA son capaces de fijar T_4 con avidéz, sus puntos fijadores muestran propiedades substancialmente diferentes. Así por ejemplo, la intensidad de la unión entre la TBG y la T_4 es mucho mayor que entre ésta y la TBPA, pero ambas proteínas fijan la T_4 con intensidad mucho mayor que la albúmina. De los análisis electroforéticos parece deducirse que aproximadamente corresponden el 50% a la TBG, el 40% a la TBPA y el 10% a la albúmina.

Análisis directos indican que, en el caso de la T_4 , está libre aproximadamente el 0.04%, mientras que el 99.96%

restante está distribuido entre la TBC, la TBPA y la albúmina. La proporción de T_3 libre es unas diez veces la de T_4 , ó sea - 0.4% pero no obstante todavía está unido el 99.6%. Es evidente que a pesar de su escasa concentración en el plasma, es la hormona libre la que está disponible para los tejidos y la que, por tanto, provoca la acción metabólica y sufre la degradación. La forma unida de la hormona actúa pues como un simple reservorio metabólicamente inerte (11).

La enfermedad de Graves Basedow fué descrita desde la primera mitad del siglo pasado y a pesar de conocerse desde -- siempre, continua siendo la más enigmática y la más importante de todas las enfermedades tiroideas. Se caracteriza clínicamente -- por la triada clásica de bocio, tirotoxicosis y exoftalmos.

En la patogenia de esta enfermedad, el factor de -- mayor importancia entre los criterios que ofrecen especificidad-- etiológica, tenemos el estimulador tiroideo de acción prolongada-- (LATS en inglés), substancia plasmática que es una globulina ---- gamma G y que hasta la fecha sólo ha sido encontrada en ésta entj dad. Si suponemos que este factor tiene un papel predominante en la génesis de esta enfermedad, está todavía planteada la cuestión de como surge el fenómeno autoinmunitante inicial. Es indudable-- que el esclarecimiento de la patogénesis en la enfermedad de ---- Graves Basedov parece ser aún un enigma. Las anormalidades fisiq patológicas se dividen en tres categorías: Las relacionadas con la hiperproducción de hormona, las relacionadas con el metabolismo periférico y las que reflejan el trastorno del control homeostáti co normal de la función tiroidea. (26).

En la primera, la concentración de yoduro inorgáni co puede ser normal ó estar discretamente disminuido, la tasa de depuración tiroidea de yoduro aumenta de 15 cms.³ X minuto que es normal hasta valores que pueden ser de 2 lts. X minuto; aumenta -- también la captación absoluta de iodo; el transporte de yoduro y la fijación orgánica también estan aceleradas; la tasa de recamb io y liberación de la reserva glandular de iodo está aumentada.

En la segunda, las interacciones plasmáticas de la hormona tiroidea-proteína estan perturbadas y la proporción de T₄ total libre está aumentada ; este cambio se debe al aumento de --

la concentración hormonal total, a la frecuente disminución de la TSPA y probablemente también a una disminución de la actividad de la TBS; la tasa fraccional de recambio de la T_4 está aumentada.--

En la tercera, se supone que el trastorno del control homeostático que hace posible la aparición de la tirotoxicosis, es consecuencia del Estimulador Tiroideo de Acción Prolongada, que actúa posiblemente junto con otros factores. (26).

La sintomatología de esta enfermedad está dada por la acción de las excesivas cantidades de hormona tiroidea, sobre los tejidos. Las manifestaciones se derivan del metabolismo aumentado y dado que es necesario perder calor se produce un aumento en las demandas circulatorias, vasodilatación cutánea y sudación excesiva. Disnea debido a disminución de la capacidad vital por fatiga de los músculo respiratorios.

No se conoce bien la base fisiológica de los signos digestivos y del sistema nervioso central, aunque se piensa que en parte pudieran ser debidos a una mayor sensibilidad a las catecolaminas ó a inhibición de la monoaminoxidasas por el exceso de hormona tiroidea.

La base bioquímica de la debilidad muscular no se ha establecido en forma definitiva, sin embargo, algunos autores piensan que existe una menor capacidad del músculo tirotóxico para fosforilar creatina. Las acciones de la hormona tiroidea en el hueso y metabolismo mineral (calcio y fósforo) son poco conocidos.

Se sabe que la glándula tiroides secreta una hormona (tirocalcitonina) que tiene efectos antagonistas de los de la hormona paratiroidea. Hay un aumento de la excreción de calcio y fósforo en la orina y heces.

Hay un aumento en las tasas de flujo sanguíneo renal y filtración glomerular y además las capacidades máximas de resorción y secreción tubular. En la función reproductora también hay alteraciones, cuando la tirototoxicosis es temprana, puede haber un retardo en la maduración sexual; cuando es pospuberal influye en la función reproductora, la función menstrual está alterada, la fertilidad disminuye, -- puede haber ciclos anovulatorios, pero en la gran mayoría ovulatorios, la falta de ovulación puede deberse a falta de producción de hormona luteinizante ó respuesta a ella, pero en las alteraciones menstruales no es claro el mecanismo.

En el metabolismo de las proteínas existe un catabolismo proteico exagerado y se manifiesta por un balance negativo de proteínas, traduciéndose en pérdida de peso corporal y masa muscular y debilidad. (26).

El adenoma tóxico también es causa de tirototoxicosis y por lo regular es causada por un sólo adenoma. -- Los adenomas tóxicos son verdaderos adenomas foliculares de la glándula tiroidea, por lo tanto se desconoce su patogénesis básica. El adenoma funciona independientemente de la -- estimulación de la hormona tirotrópica y además en ésta enfermedad no se ha encontrado el factor estimulador de acción -- prolongada. El adenoma es capaz de asumir una gran parte -- de la función glandular, dando como resultado una supresión del resto del tejido tiroideo. El tejido indemne mantiene-

su capacidad de funcionar si se administra hormona tirotrópica. Es más frecuente entre los 30 y 50 años, las manifestaciones de tirotóxicosis son por lo general más leves que en la enfermedad de Graves Basedow y además no existe la oftalmopatía y las manifestaciones más sobresalientes son las del aparato -- cardiovascular. (26).

"R A D I A C I O N I O N I Z A N T E".

La radiación es la propagación de energía radiante en forma de ondas ó partículas. La primera incluye la radiación electromagnética que abarca desde las ondas de radio, las caloricas infrarrojas, la luz visible, la luz ultravioleta y los rayos X hasta los rayos gamma. La segunda, que corresponde a la radiación corpuscular por los electrones, positrones, neutrones, protones, deuterones y partículas alfa. (4, 6).

La radiactividad es la propiedad que poseen algunos minerales de emitir espontáneamente partículas alfa ó beta ó rayos gamma, al desintegrarse los núcleos inestables (ó radiactivos) de sus átomos.

En el siglo XIX John Dalton, expuso su teoría atómica de la materia, que postulaba que todos los átomos de un mismo elemento eran exactamente iguales. Frederick Soddy demostró concluyentemente que el elemento neón se componía de dos clases diferentes de átomos (mezcla de 2 isótopos) y fué él quien acuñó el término de "isótopo" para describir a un elemento de dos ó más átomos con el mismo número atómico, en la tabla periódica de los elementos de Mendeleiev pero con diferentes pesos atómicos.

Los radioisótopos son isótopos inestables, ó radiactivos y emiten radiación espontáneamente. Muchos radioisótopos son producidos bombardeando blancos apropiados con neutrones, hoy fácilmente obtenibles dentro de reactores atómicos. Algunos de ellos, pueden crearse mejor mediante la acción de -

protones, deuterones y otras partículas subatómicas que hayan recibido altas velocidades en un ciclotrón u otro acelerador -- similar.

Cada isótopo tiene su propia vida media, que es el tiempo necesario para que la mitad del número de átomos presentes se desintegren. Estas vidas medias varían, desde fracciones de segundo hasta millones de años, dependiendo solamente de la clase de átomo. La mayoría de los radioisótopos -- creados artificialmente tienen vidas medias relativamente cortas, lo que los hace útiles por dos motivos:

Primero: Significa que se necesita muy poco material para obtener un número apreciable de desintegraciones. Se hace evidente que, considerando cualquier número dado de átomos radiactivos, el número de desintegraciones por segundo -- será inversamente proporcional a la vida media.

Segundo: Al transcurrir el tiempo necesario para la vida media, el número de desintegraciones por segundo -- habrá quedado reducido a $1/1024$ del número original, y la cantidad de material radiactivo ya es tan pequeña que, por lo general es despreciable.

Los radioisótopos pueden utilizarse como fuentes de energía radiante (siempre se libera energía durante la desintegración), ó como trazador, es decir como material marcador y fácilmente detectable.

En general los trazadores se utilizan para -- análisis y diagnóstico en tanto que los emisores de energía radiante se utilizan para tratamientos.

Los radioisótopos ofrecen dos ventajas: ----
Primero: que pueden utilizarse en cantidades extremadamente pequeñas. Segundo: pueden ser dirigidos a diversas partes del organismo.

De los tres tipos de radiación, las partículas alfa (núcleos de Helio) tienen poder penetrante tan pobre que no pueden emplearse para mediciones desde el exterior del cuerpo. Las partículas beta (electrones) tienen un poder de penetración moderado y por ende dan resultados terapéuticos útiles en las cercanías de donde fueron liberados y es posible detectarlas con dispositivos contadores sensibles. Los rayos gamma son altamente energéticos y se pueden detectar fácilmente con contadores fuera del cuerpo.

Cuando utilizamos un radioisótopo como trazador, la energía radiante puede activar a un dispositivo contador y por lo tanto podemos medir la cantidad exacta de energía de cada átomo en desintegración.

Debe resultar evidente que los trazadores empleados en diagnóstico para identificar enfermedades ó mal funcionamiento orgánico se hayan presentes en tan diminutas cantidades que son relativamente inócuas. Sus efectos son análogos a los de la radiación que todos recibimos continuamente de fuentes naturales dentro y fuera del cuerpo. En conttraste, las dosis terapéuticas son aplicadas a los que padecen una enfermedad que es necesario dominar, es decir, que se desea destruir selectivamente células ó tejidos anormales. Por lo tanto, en estos casos es necesario gran experiencia para circunscribir los efectos a los beneficios que se bus--

can sin lesionar órganos sanos.

En la actualidad se conocen 20 isótopos radiactivos del iodo, que tienen un número de masa atómica entre 119 y 139. Estos tienen características semejantes entre sí; su vida de actividad, su constante de decaimiento, tipos de energía y su obtención en reactores atómicos, sin embargo algunos tienen ventaja (I^{131} , I^{125}) sobre otros.

El I^{131} se emplea para las pruebas de la función tiroidea por su decaimiento gamma de fácil captación a distancia y por su actividad beta que se emplea para el tratamiento de enfermedades tiroideas. Además su vida media de 8,1 días permite valoraciones a corto plazo. No es costosa - su obtención en la Pila Atómica y no es tan peligroso como otros isótopos radiactivos. (3).

Este isótopo emite rayos beta y gamma, los rayos beta penetran en los tejidos hasta una profundidad aproximada de 2.5 mm. y son los responsables de la mayor parte de la radiación de las células tiroideas. Los rayos gamma que poseen una energía más elevada, escapan en gran parte del cuerpo ejerciendo escaso efecto ionizante sobre los tejidos. El I^{131} es metabolizado del mismo modo que el iodo estable (I^{127}) por la glándula tiroides y por los tejidos en general. Es concentrado por las células de la glándula tiroides, introducido en las moléculas de yodotironina y liberado de la glándula tiroides en forma de hormona tiroidea. (17)

Cuando se administran grandes cantidades

de isótopos y son concentradas por la glándula tiroides -- la radiación ionizante produce lesiones hísticas con necrósis de las células foliculares y desaparición del coloide; esto es seguido por la reparación hística con fibrosis y cicatrización.

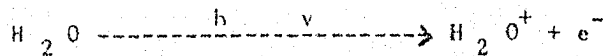
"MECANISMO DE ACCIÓN BIOLÓGICA DE LA RADIACION IONIZANTE".

Los sistemas biológicos son extensamente sensibles a la radiación corpuscular ó electromagnética. Los principales efectos son : La transferencia de energía a los electrones planetarios de los átomos ó moléculas dando como resultado la excitación ó ionización, que frecuentemente motivan rupturas de puentes químicos y destrucción de moléculas que liberan fragmentos estables ó inestables, es decir el rompimiento molecular producirá cambios químicos por reacciones de iones libres que forman radicales y peróxidos, que son sustancias extrañas y altamente dañinas a las reacciones endógenas de las células.

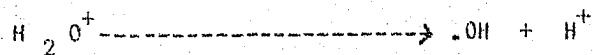
Existen varias teorías para explicar la acción de las radiaciones ionizantes sobre materiales biológicos. Una de ellas es la teoría química ó "acción indirecta". (6).

1.- Se sabe que las células tienen 70% de agua, entonces la mayor parte de energía será absorbida por ésta, - habiéndolo una probabilidad mayor de eventos, tales como:

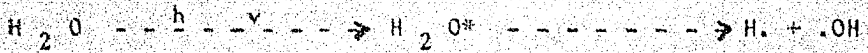
A).- Cuando una molécula de agua es alterada por el paso de una partícula ionizante, genera una molécula de agua ionizada más un electrón:



Esta molécula de agua ionizada (H_2O^+) se rompe en un ión hidrógeno y en un radical hidroxilo que es una combinación de oxígeno - hidrógeno en estabilidad dinámica:



B).- El otro mecanismo es la excitación de la molécula de agua que se representa como H_2O que por disociación dará un radical hidrógeno y un radical hidroxilo:



Estos radicales pueden unirse y formar un pequeño peróxido (H_2O_2) que es un agente oxidante altamente tóxico a la célula.

II.- El otro mecanismo de acción fundamental de la radiación ionizante es a nivel de los ácidos nucleicos ó -- "acción directa" (18).

El ácido desoxirribonucleico y ácido ribonucleico pueden ser dañados en tres formas diferentes:

A).- Daño a bases, principalmente a las pirimídicas, (citosina, timina y uracilo).

B).- Ruptura de cadenas simples.

C).- Ruptura de cadenas dobles, (Figura Nº 4).

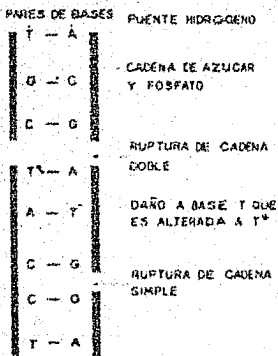


FIGURA 4

Podemos decir que los tipos de daño celular a nivel molecular producidos por la radiación en orden de importancia son: La ruptura de cadenas dobles, probablemente conduciendo a la muerte celular. El siguiente es la ruptura de cadenas simples, importante en células sin mecanismos reparadores pero de mucho menor consecuencia cuando la reparación es posible y puede llevarse a cabo. El daño a bases es probablemente el último en importancia conduciendo a mutaciones.

En una serie de experimentos ha sido demostrado el tiempo de vida de las especies reactivas (electrón e hidrógeno), el cual es drásticamente acortado cuando las bases pirimídicas (timina, uracilo y citosina) están presentes debido al ataque del electrón dentro de éstas bases.

En contraste las bases púricas (adenina y guanina), no son atacadas apreciablemente por las especies reactivas.

La estructura de las bases pirimídicas es mostrado en la figura N° 5.

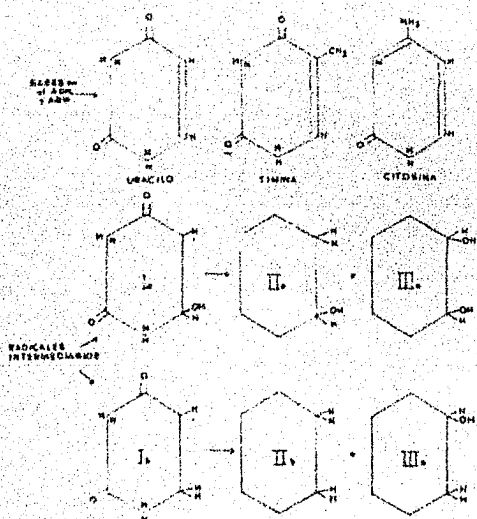


FIGURA 5

Elas están formadas por un anillo de 6 miembros que contiene 2 nitrógenos y una doble ligadura entre -- los carbonos 5 y 6, las especies reactivas (electrón e hidrógeno $H^+ + e^-$), atacan el anillo en la doble ligadura produciendo radicales intermediarios (Ia y Ib) que tienen un electrón impar en la posición 5.

Estos intermediarios pueden recoger entidades H ó OH y formar un número de productos terminales relativamente estables los cuales son ilustrados (IIa, IIb, IIIa, -- IIIb).

Los efectos de éstos productos de la radiación en el funcionamiento del ADN y ARN no es conocido, pero de experimentos análogos con luz ultravioleta, se han obtenido cambios en el código genético. Por ejemplo Ottensmeyer y Withmore han mostrado que el ARN mensajero en las células es alterado por la radiación ultravioleta de tal manera que el daño al uracilo "parece" citosina en el sistema de codificación. Esto conduce a una proteína alterada.

"M A T E R I A L Y M E T O D O S".

De los enfermos que fueron tratados con I^{131} en el Hospital Central de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos entre 1968 y 1973; en cincuenta casos escogidos al azar, -cuarenta y dos correspondían a Bocio Tóxico Difuso y ocho a Nódulo Único Funcionante Autónomo.

En los primeros se había integrado el diagnóstico de Enfermedad de Graves Basedow y la distribución por sexo fué: 35 para el femenino y 7 para el masculino; con edad promedio de 39 años. En el segundo grupo, 7 correspondieron al sexo femenino y 1 al masculino con edad promedio de 49 años.

En los enfermos con Bocio Tóxico Difuso, este era grado I en 14, grado II en 25, grado III en 3. En los enfermos con Nódulo Funcionante Autónomo hubo 4 casos con Bocio grado I, 3 con grado II y 1 con grado III.

De los 42 enfermos con Bocio Tóxico Difuso, 14 --- habían recibido tratamiento antitiroideo con metimazole y otros 4 habían sido expuestos a contaminación yodada reciente. A éstos enfermos se les suspendió la medicación y se esperó la eliminación de la contaminación para ser revalorados antes del suministro del I^{131} . El resto de la población, 24 enfermos, no --- habían recibido tratamiento previo ni manifestaban contamina--- ción yodada.

Los diagnósticos se integraron con: Tiroxina libre (T_4) con valores de 6 a 12 microgramos/100 mls. (19). Captación de triyodotironina radioactiva (T_3) con valores de 0.75 a 1.25 microgramos/100 mls. (19). Índice de tiroxina libre (ITL) con valores unitarios de 4.5 a 15. (19). El Gamagrama tiroi-

deo fué obtenido en el gamágrafo lineal Scintimat, con dosis-trazadoras de I^{131} del orden de 1 a 2 microcuries. La captación del yodo trazador fué determinada a las 4, 24 y 48 hrs., en el aparato Nucleotest al cual se acopló un equipo de detección de radiación Georla Siama, obteniéndose la lectura directa en el Nucleotest en porcentaje de captación, con normales entre 20 y 50% a las 24 hrs. (19).

En ocasiones hubo necesidad de practicar la prueba de supresión con triyodotironina (22) debido a que el diagnóstico de Enfermedad de Graves Basedow no era de certeza y podría confundirse con la Enfermedad de Plummer.

El suministro de la dosis terapéutica del I^{131} en los enfermos con Bocio Tóxico Difuso se consumió de la siguiente manera: en todos ellos se empleó una dosis "tentativamente única", pero que varió de 2 a 8 milicuries. Dosis media promedio para ésta población de 4.66 ± 1 mci de I^{131} .

<u>Número de Enfermos.</u>	<u>Dosis de I^{131} en milicuries.</u>
5	8 mci. == Grupo I
7	6 mci. == Grupo II
27	4 mci. == Grupo III
3	2 mci. == Grupo IV

Esta clasificación por grupos resultó ser casual de acuerdo a las dosis suministradas inicialmente.

Hubo que suministrar dosis complementarias en 8 enfermos del Grupo III.

<u>Número de Enfermos.</u>	<u>Dosis iniciales de I-131.</u>	<u>Dosis complementaria de I-131.</u>	<u>Dosis total de I-131.</u>
6	4 mci.	+ 2 mci.	6 mci.
2	4 mci.	2 + 2 mci.	8 mci.

Estos enfermos continuaron en este mismo grupo para las consideraciones de valoración clínica y estadística.

En los 8 enfermos con Nódulo Funcionante Autónomo se practicó la prueba de supresión con triyodotironina para comprobación diagnóstica. El criterio de tratamiento para estos casos enfermos fué el suministro de una dosis "tentativamente única" del orden de 30 milicurios de I^{131} . Esta dosis es la máxima permitida para tratamientos en forma deambulatoria por el Instituto Nacional de Energía Nuclear. En todos ellos bastó esta sola dosis.

En los cálculos estadísticos que se aplicaron para la elaboración de ésta revisión incluyó:

La "Desviación Standar" (DS), para los parámetros ITI y Captación de I¹³¹ haciendo uso de las siguientes fórmulas (23):

$$1.- \quad X = \frac{\sum Y}{N}$$

en la que:

X = media aritmética de los resultados que constituyeron cada parámetro.

$\sum Y$ = suma de los resultados de cada prueba.

N = número de pruebas.

$$2.- \quad d = X - Y$$

en la que:

d = diferencia que existe entre la media aritmética y cada una de las pruebas.

$$3.- \quad \sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{N}}$$

en la que:

σ = desviación standar.

El "Error Standar" (ES) se cálculo con la siguiente fórmula:

$$E S = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

La prueba de "t de Student", (2), se desarrolló para valorar efectos comparativos de los distintos parámetros previos al tratamiento y los obtenidos después del tratamiento con el objeto de darles valor estadístico significativo. Para llevar a cabo esta prueba se aplicó la siguiente fórmula:

$$t = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{\frac{\sum d_1^2 + \sum d_2^2}{(N_1 - 1) + (N_2 - 1)} \cdot \frac{N_1 + N_2}{(N_1)(N_2)}}$$

en la que:

- t = valor de la prueba de t de student que se compara con las tablas del valor de "t", previamente calculadas y que se consultan en tablas de estadística.
- X_1 = media aritmética de las pruebas que se van a comparar.
- X_2 = media aritmética de las otras pruebas ó de los resultados de cada parámetro.
- $\sum d_1^2$ = suma del cuadrado de las diferencias que existen entre la media aritmética y cada una de las pruebas ó de los resultados.
- $\sum d_2^2$ = suma del cuadrado de las diferencias que existen entre la media aritmética y cada una de las otras pruebas ó resultados.

"R E S U L T A D O S".

Las "respuestas inmediatas" al efecto ionizante del radioiodo fueron evaluadas en el término de 4 a 6 meses.

Los decrementos en los valores unitarios --- promedio del ITL fueron altamente significativos con $P < 0.001$ en la población total.

Para los enfermos con Bocio Difuso el valor de este parámetro descendió a 10.4 ± 1.8 y para los enfermos con Nódulo descendió a 8 ± 1.4 .

Estos valores habfan alcanzado rangos dentro de los límites normales (Tabla I).

Para los casos con Nódulo Único su calificación clínica y parámetro analizado (ITL) correspondió a eutiroidismo en el 100%.

Para los casos con Bocio Difuso esta calificación en eutiroidismo tan sólo fué del 66.6% quedando el --- 21.4% en hipertiroidismo y cayendo el 12% al hipotiroidismo.

Ilustrativas fueron las respuestas particulares en la población de enfermos con Bocio Difuso en sus 4 - grupos condicionados a las distintas dosis empleadas del radiofármaco: En el grupo I, que recibieron 8 mci., la respuesta - inmediatas en eutiroidismo fué en el 60% y en hipotiroidismo - en el 40%. Para el grupo II, que recibieron 6 mci., en eutiroidismo el 71.5% y en hipotiroidismo el 28.5%. El grupo III, con 4 mci., la respuesta en eutiroidismo en el 66.7% y en hipoti---

roidismo en el 3.7%, pero con remanentes en hipertiroidismo en el 29.6%. En cambio, en el grupo IV, con 2 mci., hubo respuesta en eutiroidismo en el 66%, sin hipotiroidismo y con remanentes en hipertiroidismo en el 34% (Tabla I).

Fué aparente la similitud de respuestas inmediatas en eutiroidismo a pesar de las diferencias en magnitud de las dosis empleadas. También se hizo ostensible de inmediato la diferencia en cuanto a la frecuencia del hipotiroidismo en los grupos I y II de los III y IV (Gráfica N° 1).

Además, en estos últimos, persistía hipertiroidismo remanente en proporción importante. Por esta circunstancia recibieron dosis complementarias del radiofármaco del rango de 2 mci., acumulativas hasta completar el efecto deseado, exclusivamente la población remanente en hipertiroidismo en el grupo III (Tabla I) (29.6% N=8). El grupo IV no recibió dosis complementarias. (Gráfica N° 1).

En esta evaluación de respuestas inmediatas no se contó con el parámetro de la captación de I^{131} .

Las "respuestas mediatas" al efecto ionizante del radioyodo fueron evaluadas en tiempo promedio, correspondiendo a la población con Bocio Difuso 35.27 meses y para la población con Nódulo Único 24.3 meses.

Los decrementos en los valores unitarios promedio del ITL continuaron significativos con $P < 0.001$ en la población total.

Para los enfermos con Bocio Difuso descendió a 7.7 ± 0.6 y para los enfermos con Nódulo Único descendió a 6.6 ± 0.6 . Estos valores se conservaron en rangos de los lími

GRUPOS	NUMERO DE ENFERMOS. (n)	PARAMETROS INICIALES		TRATAMIENTO 1-131 EN MILICURIES.	RESPUESTAS INMEDIATAS (4 o 6 MESES)				RESPUESTAS	
		INDICE DE TIROXINA-LIBRE. (3.5-15)*	CAPTACION DE 1-131 DE 24 HS. (20-50%)		INDICE DE TIROXINA-LIBRE. (3.5-15)*	CALIFICACION CLINICA		INDICE DE TIROXINA-LIBRE. (3.5-15)*		
					HIPOTIROIDISMO.	EUTIROIDISMO.	HIPERTIROIDISMO			
I	n = 5	32 [±] 0.8**	80 [±] 4.3	8 mci.	6.6 [±] 1.9 P<0.001***	40% n=2	60% n=3	0% n=0	5.3 [±] 0.9 P<0.001	2 P
II	n = 7	29 [±] 2.2	68 [±] 3.8	6 mci.	7.1 [±] 1.5 P<0.001	28.5% n=2	71.5% n=5	0% n=0	5.4 [±] 0.8 P<0.001	2 P
III	n = 27	29 [±] 0.8	70 [±] 3.4	4 mci.	3.2 [±] 1.8 P<0.001	3.7% n=1	66.7% n=18	29.6%*** n=8	10.1 [±] 0.12 P<0.001	2 P
	n = 3	28 [±] 0.6	55 [±] 4.1	2 mci.	4.7 [±] 1.9 P<0.001	0% n=0	66% n=2	34% n=1	9 [±] 0.12 P<0.001	3 P
TOTALES V/O PRO MEDIOS.	42	29.5 [±] 1.2	75 [±] 3.7	4.66 [±] 1.	6.3 [±] 1.8 P<0.001	12% n=5	66.6% n=28	21.4% n=9	7.7 [±] 0.9 P<0.001	2 P
H O D U L I O H H C O T I R O I D E O F U										
I	n = 5	29.5 [±] 6.3	56 [±] 3.3	30 mci.	8 [±] 1.4 P<0.001	0% n=0	100% n=3	0% n=0	6.6 [±] 0.6 P<0.001	1 P

(*) VALORES UNITARIOS.

(**) (E S) ERRORES STANDAR.

(***) (P) PROBABILIDADES ESTADISTICAS.

(****) SUMINISTRO DE DOSIS EN EL 7% (n=2) (DOSIS)

F U S O

T I R O T O X I C O

RESPUESTAS INMEDIATAS (4 a 8 MESES)

RESPUESTAS INMEDIATAS EN TIEMPO PROMEDIO

ÍNDICE DE TIROXINA- LIBRE. (4.5-15)u	CALIFICACION CLINICA			ÍNDICE DE TIROXINA- LIBRE. (4.5-15)u	CAPTACION DE I-131- 24 HS. (20-50%)	CALIFICACION CLINICA			(MESES)
	HIPOTI- ROIDISMO.	EUTROI- DISMO.	HIPERTI- ROIDISMO			HIPOTI- ROIDISMO	EUTROI- DISMO.	HIPERTI- ROIDISMO	
5.1-9 0.001***	40% n=2	60% n=1	0% n=0	5.3±0.9 P<0.001	25±2.8 P<0.001	40% n=2	60% n=3	0% n=0	56.2
7.1-9 0.001	28.5% n=2	71.5% n=5	0% n=0	5.4±0.8 P<0.001	23±3.9 P<0.001	42.8% n=3	57.2% n=4	0% n=0	43.7
7.1-8 0.001	1.7% n=1	66.7% n=18	29.6%*** n=8	16.1±0.12 P<0.001	29.3±3.6 P<0.001	7.4% n=2	92.6% n=25	0% n=0	24.5
5.1-9 0.001	0% n=0	66% n=2	34% n=1	9±0.12 P<0.001	35±3.2 P<0.001	0% n=0	100% n=3	0% n=0	16.7
7.1-8 0.001	12% n=5	66.6% n=28	21.4% n=9	7.7±0.6 P<0.001	28±3.5 P<0.001	16.6% n=7	83.4% n=33	0% n=0	35.27
5.1-4 0.001	0% n=0	100% n=8	0% n=0	6.6±0.4 P<0.001	28±6.4 P<0.001	25% n=1	75% n=6	0% n=0	24.3

(P) PROBABILIDADES ESTADISTICAS.

(****) SUMINISTRO DE DOSES COMPLEMENTARIA DE 1.131 DE 2 MCI. EN EL 22% (n=6) Y DE 2+2 MCI. EN EL 7% (n=2) (DOSIS MEDIA PROMEDIO FINAL 5.14±1.5 MCI. DE 7-131) EN TODOS LOS CASOS.

T A B L A I

tes medios normales (Tabla 1).

En este tiempo transcurrido ya fué posible incluir en la evaluación de la población total el parámetro de la captación de I^{131} , con decrementos en los valores unitarios promedio también altamente significativos ($P < 0.001$).

Para los enfermos con Bocio Difuso el valor para este parámetro descendió a 28 ± 3.5 y para los enfermos con Nódulo Unico a 28 ± 6.6 . Alcanzando límites medios normales paralelamente. (Tabla 1).

Sin embargo, en los casos de Nódulo Unico - la respuesta en base clínica y parámetros analizados (ITL, captación de I^{131} en 24 hrs.) correspondió a eutiroidismo tan sólo en el 75% y pasó al hipotiroidismo el 25% con dosis única - de 30 mci. de I^{131} . (Gráfica Nº 11).

Para los casos con Bocio Difuso esta calificación se elevó al 83.4% para el eutiroidismo, desapareciendo los remanentes en hipertiroidismo pero con hipotiroidismo en el 16.6% con dosis media promedio de 4.66 ± 1 mci. de I^{131} . -- (Tabla 1).

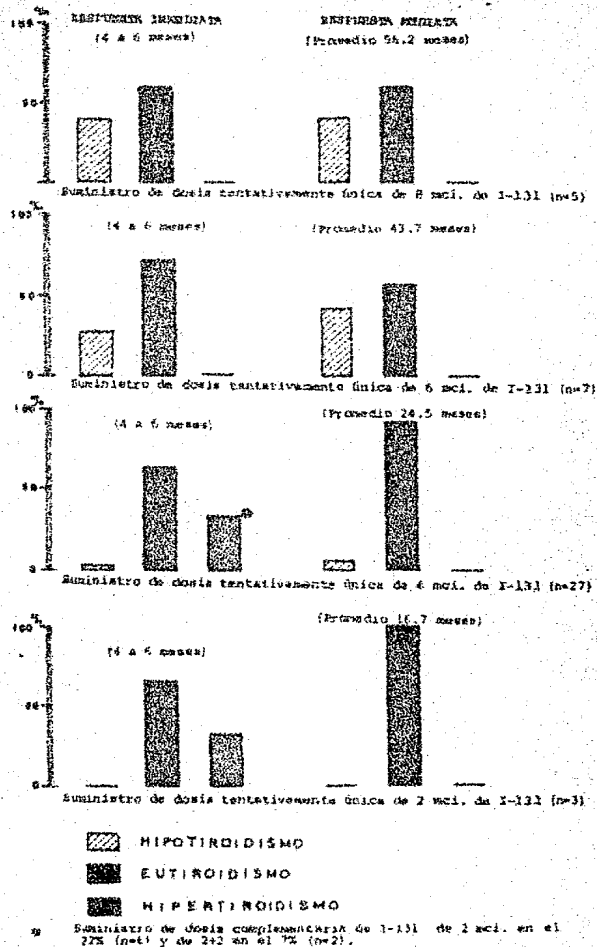
Las respuestas particulares de los 4 grupos de enfermos con Bocio Difuso revelaron resultados que implican la información buscada (13 y 8), en este estudio en cuanto a relación de dosis efecto con los siguientes hallazgos:

En el grupo I no hubo cambio a la respuesta inmediata en un lapso promedio de 56.2 meses.

En el grupo II se abatieron las respuestas en eutiroidismo al 57.2% y se incrementaron los casos de hipo-

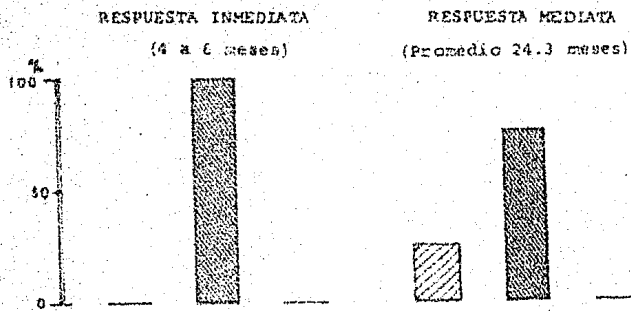
"GRAFICA 1"

SOCIO DIFUSO TIROTOXICO (ENFERMEDADES GRAVES BASEDOW)





" G R A F I C A I I "

NODULO UNICO TIROIDEO FUNCIONANTE



Suministro de dosis tentativamente única de 30mci. de I-131 (n=8)

 HIPOTIROIDISMO
 EUTIROIDISMO

tiroidismo al 42.8% en el lapso promedio de 43.7 meses.

En estos dos grupos no hubo recidiva de hipertiroidismo y les correspondió la observación en mayor tiempo.

En el grupo III se incrementó importantemente el número de casos con respuesta en eutiroidismo alcanzando el 92.6%; los casos de hipotiroidismo se duplicaron quedando en 7.4% y desaparecieron los casos en hipertiroidismo remanente; - en un lapso promedio de 24.5 meses.

En el grupo IV la respuesta fué en eutiroidismo en el 100% en el lapso de 16.7 meses (Tabla I, Gráfica I).

En estos dos últimos grupos el logro en eutiroidismo fué excelente. Cabe hacer mención que al grupo III correspondió la población más numerosa así como el empleo de dosis complementarias para reducir a "o" los casos remanentes en hipertiroidismo y que en el grupo IV con muy escasa población - no se suministraron dosis complementarias, bastando el transcurso del tiempo para alcanzar el eutiroidismo en la totalidad de los casos. El tiempo de observación comparativamente a los dos primeros grupos fué prácticamente la mitad.

Por último hay que mencionar que la dosis - media promedio final suministrada para todos los casos fué de - 5.14 ± 1.5 mci. de 131

"C O N S I D E R A N D O S".

En el análisis de los datos para esta evaluación de las respuestas al tratamiento con I^{131} , suministrado en una población de cincuenta enfermos tirotóxicos escogidos al azar, de la casuística de la Clínica de Tiroides del Servicio de Endocrinología del Hospital Central de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, correspondiendo 42 a Bocio Difuso tirotóxico y 8 a Nódulo Único funcionante autónomo, observamos:

A).- Que la población en estudio para esta evaluación en sus dos grupos, tenían ITL promedios semejantes inicialmente, es decir, congruencia y homogeneidad en el grado de hipertiroidismo y como era de esperarse las captaciones del radiofármaco eran de rango mayor en el bocio difuso que en el nódulo único (26) y que las pruebas de supresión fueron comprobatorias ó confirmatorias del Graves Basedow así como de la autonomía de los nodulos.

B).- Que la elección de las dosis del radiofármaco para el tratamiento en la población de bocio difuso, estaba condicionado a los criterios imperantes para la época y que afortunadamente en esta población escogida al azar, hubo distintas dosis (8 a 2 mci.) pero ya con marcados predominios a la preferencia para mayor número de casos con 4 mci.

C).- Que en ésta población con bocio difuso la dosis promedio inicial resultó ser de 4.66 ± 1 mci. de I^{131} y que la otra población con nódulo único fué uniforme en recibir la dosis máxima recomendada para tratamiento ambulatorio

(30 mci de I^{131}).

D).- Advertencia que para la elección de estas dosis un tanto arbitrarias, entran en juego apreciaciones clínicas en cuanto a severidad de la disendocrinia, duración de evolución, tamaño de la glándula, consistencia de la misma, respuestas a tratamiento de prueba con antitiroideos juzgando de la celeridad en alcanzar el eutiroidismo ó el hipotiroidismo y dosis de mantenimiento del antitiroideo, edad del enfermo, sexo, ocupación, residencia (foráneo ó local), condición socio-económica, cultural y laboral, pubertad, dependencia, costo, tiempo, riesgo, etc., etc.

E).- Énfasis que las dosis altas correspondieron a enfermos con más antigüedad de tratamiento lo que permitió juzgar con menos probabilidades de error las respuestas a largo plazo ó mediatas.

F).- Que en la respuesta inmediata con las dosis de 8 a 6 mci. se hizo evidente ó patente la sobre dosis en un porcentaje elevado de casos (40% y 28.5%), respectivamente. Asimismo, fuera de lo previsto esta respuesta se sostuvo invariable para el grupo que recibió 8 mci. en tiempo promedio de 52.6 meses; opuestamente, en los que recibieron 6 mci. la respuesta inicial en eutiroidismo se deterioró significativamente en el tiempo promedio de 43.7 meses.

G).- Además, en la población más numerosa y con más posibilidades de valor estadístico (n=27), la respuesta inmediata con la dosis de 4 mci. logró eutiroidismo prácticamente en igual proporción (66.7%) que dosis mayores, dejando un margen amplio de casos en hipertiroidismo remanente (29.6%); lo que condicionó probabilidades de seguridad para permitir compás-

de espera ó actuación diferida con dosis complementarias para corregirlos a eutiroidismo, con menor riesgo de sobre-dosis y que el margen de hipotiroidismo (3.7%) de todas maneras fué - de tomarse en consideración, aunque muy significativamente inferior al provocado con dosis más altas y que la dosis de 2 mci. prácticamente eliminaron el riesgo de hipotiroidismo inmediato (0%), brindando las mismas posibilidades de espera para mejorar aún los resultados ó de la corrección diferida sumando dosis para efecto óptimo, puesto que el logro de eutiroidismo con esta última dosis igualmente correspondió al 66% con un remanente en hipertiroidismo del 34%.

H).- Contrariamente a los grupos que recibieron 8 y 6 mci., las respuestas mediatas en eutiroidismo se mejoraron considerablemente alcanzando el 92.6% para el grupo con 4 mci. iniciales (n=27), entre los que recibieron dosis complementarias a sumar 6 mci. (n=6) y 8 mci. (n=2) sin remanentes en hipertiroidismo ni reactivación en ningún caso, en tiempo promedio de observación de 24.5 meses.

I).- En el escaso número de casos que recibieron 2 mci. la respuesta mediata correspondió a eutiroidismo en el 100% (n=2), en tiempo promedio de 16.7 meses.

J).- Que en la población con bocio difuso la evaluación de respuesta inmediata correspondió a hipotiroidismo en el 12%; eutiroidismo en el 66.6% e hipertiroidismo en el 21.4% en medias promedio.

K).- La dosis media promedio final para la población total con bocio difuso fué de 5.14 ± 1.5 mci. de

131 y el tiempo promedio de observación fué de 35.27 meses.

L).- Énfasis en la respuesta inmediata de la población de nódulo único, la que fué dramáticamente favorable en el 100% de los casos. Haciendo hincapié en que la recuperación anatómica y funcional de la glándula es simultánea. Recuperación funcional del remanente indemne y -- eliminación de la autonomía funcional nodular.

M).- Para la respuesta mediata de este mismo grupo se evidenció el deterioro a hipotiroidismo en el 25% de la población en tiempo promedio de 24.3 meses, superando en este sentido de manera importante los resultados en la población de bocio difuso en menor lapso.

N).- Que el ITL, guía eficiente para la identificación del distiroidismo, fatalmente declinó desde las respuestas inmediatas ($P < 0.001$) y que el parámetro de la captación del 131 se normalizó paralelamente ($P < 0.001$); coincidencia en ambos grupos, con uniformidad para el índice funcional plasmático en la evolución de las respuestas y correlación igualmente uniforme para los demás parámetros en estudio así como las condiciones clínicas de los enfermos.

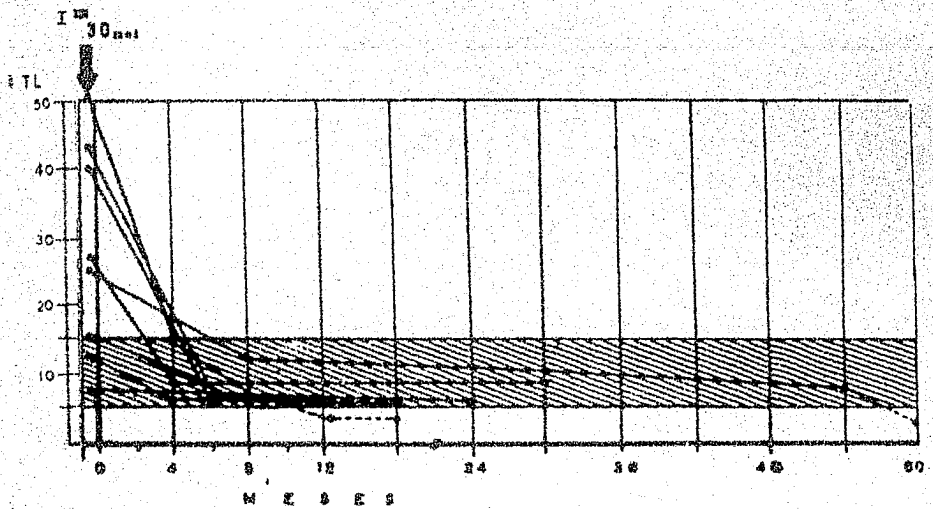
"C O N C L U S I O N E S".

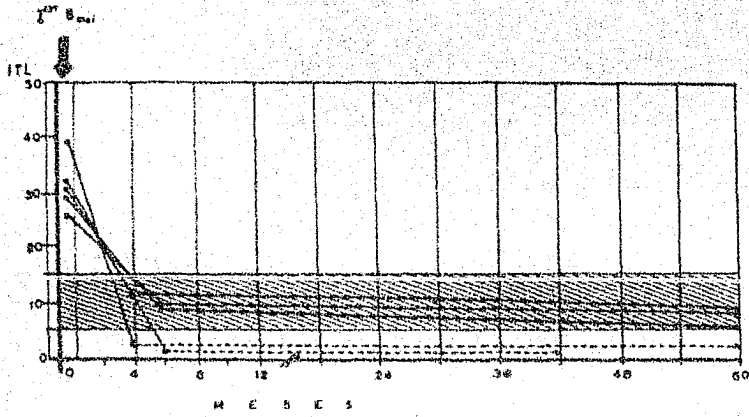
El hipotiroidismo es secuela frecuente al tratamiento del hipertiroidismo con radiofármaco I^{131} . En relación a su frecuencia en el transcurso del tiempo es factor-determinante su ocurrencia temprana, ésta varía grandemente - en la información de la bibliografía mundial oscilando de 0 a 30% en límites extremos. Para esta casuística la media promedio fué de 12% para los enfermos con bocio difuso y del 0% para los del bocio nodular (calificadas como respuestas inmediatas).

El bocio nodular tóxico es más resistente al tratamiento que el bocio difuso (26), lo que pudimos comprobar en esta revisión de manera excepcional en respuesta a dosis tentativamente única de 30 mci., con 0% de hipotiroidismo durante el primer año en los bocios nodulares (Gráfica --- N^o III), contrariamente al 12% con dosis media de 4.66 ± 1 mci. en los bocios difusos. (Gráfica Nos. IV, V, VI y VII).

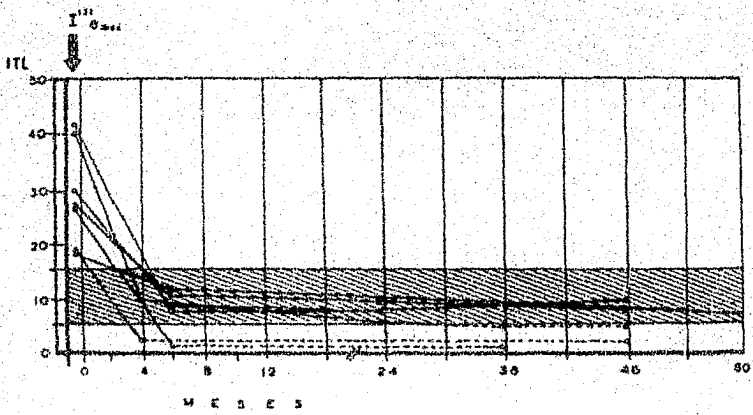
También es consenso que la frecuencia al hipotiroidismo se incrementa continuamente después del primer año de tratamiento, con variaciones tan amplias que oscilan del 4 a 41%; lo que sugiere la posibilidad de relación directa entre la dosis y el hipotiroidismo en su ocurrencia en el primer año (13 y 16). La frecuencia acumulativa al hipotiroidismo crece a un ritmo lento pero sostenido después del primer año por tanto tiempo como pueda seguirse la observación de los enfermos. El ritmo anual de incremento es casi independiente a su frecuencia inicial, sugiriendo que después del primer año el hipotiroidismo puede en gran parte estar determinado -

" G R A F I C A III "

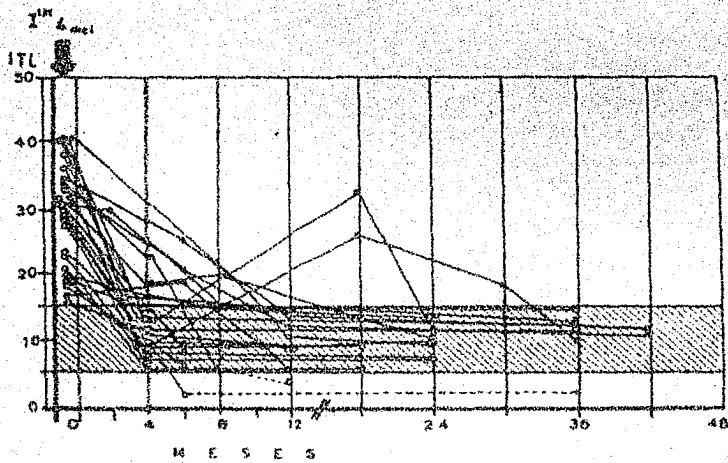




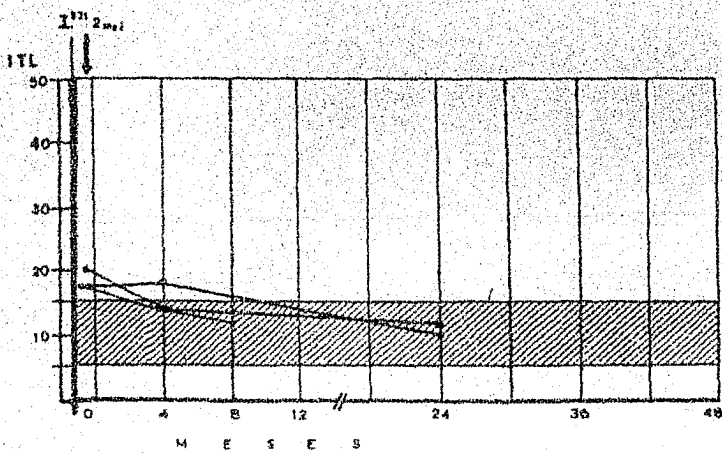
GRAFICA IV



GRAFICA V



GRAFICA VI



GRAFICA VII

por factores otros que la dosis del radioiodo utilizado y podría relacionarse a anomalías inmunológicas y/o al deterioro en la capacidad de regeneración de las células tiroideas; sin embargo, la magnitud de la dosis de I^{131} seguramente es determinante en el desarrollo del hipotiroidismo ya que en la historia natural de la evolución del hipertiroidismo sin tratamiento, el hipotiroidismo es secuela muy poco común.

El uso de dosis bajas del radioiodo abaten la frecuencia del hipotiroidismo y retardan su aparición por varios años, pero la frecuencia acumulativa no es evitable, lo que se ha podido calcular en un ritmo de incremento anual de 3.4% del quinto año en adelante en reportes de series bien documentadas y elaboradas por el método de la tabla de vida aplicado a estos tratamientos (15).

Desafortunadamente no fué posible aplicar éste método estadístico en esta revisión por número insuficiente de casos y corto plazo de evolución. De todas maneras pudimos observar que el incremento al hipotiroidismo en los bocios nodulares alcanzó el 25% con dosis única de 30 mci. en tiempo promedio de 24.3 meses (Gráfica N^o 11), y el 16.6% con dosis media -- promedio final de 5.14 ± 1.5 mci. en el bocio difuso en el tiempo promedio de 35.27 meses (calificadas como respuestas mediatas) (Gráfica 1, Tabla 1).

Independientemente de la dosis de radiación-- suministrada a la glándula tiroides habrá una continua evolución al hipotiroidismo, la que no podrá eliminarse a dosis menores -- aún cuando su frecuencia inicial en el incremento anual sea menor (7, 9 y 21). (Gráfica Nos. IV, V, VI y VII). Por esta razón los tratamientos con radioiodo han sido objeto de insistentes --

reevaluaciones para minimizar este riesgo y dosis progresivamente más pequeñas se han recomendado preferentemente. El hecho de que ocurra hipotiroidismo con marcada frecuencia a dosis bajas de radioiodo no significa que este método de terapia deba ser abandonado, puesto que está demostrada su efectividad y seguridad aún cuando obligadamente se utilicen dosis mayores a las realmente necesarias; también esto obliga a que todos los enfermos tratados de esta manera aún con dosis bajas, deberán vigilarse sistemáticamente a intervalos periódicos por el resto de sus vidas para descubrir y corregir el hipotiroidismo oportunamente.

"C O R O L A R I O"

Creemos haber cumplido con el objetivo impuesto en este trabajo de evaluación del comportamiento del hipertiroidismo en su tratamiento con I^{131} . Con hallazgos que corroboran la información bibliográfica y ratifican la experiencia de la Clínica de Tiroides del Servicio de Endocrinología del Hospital Central de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, donde tuve la oportunidad de realizar mi entrenamiento de post-grado y la elaboración de esta revisión estadística.

Igualmente creemos que esta contribución pueda ser aprovechable para su ampliación en mayor número de casos, para adecuar la aplicación de métodos estadísticos más fieles como los índices de incrementos anuales y la tabla de vida (8), para mejor aprecio de la eficiencia en el diagnóstico, criterio de elección de tratamiento y bondad de resultados con el radioiodo I^{131} .

" B I B L I O G R A F I A "

- 1).- Al-Hindawi, A.Y. and Wilson, G.M.: The effect of irradiation on the function and survival of rat thyroid cells.- *Clinical Science*, Vol. 28, pp. 555-71; 1965.
- 2).- Armitage, P.; *Statistical Methods in Medical Research* - Blackwell Scientific Publications Oxford and Edinburgh,-- pp. 116-126; 1971.
- 3).- Behrens, CH. F., King, E.R., Carpender, J.W.J.: *Medicina Nuclear, El Atomo y su Física. Biología Fundamental-de las Radiaciones Ionizantes.* Edit. Salvat. cap. I, IV y V; 1972.
- 4).- Beirwaites, W.H., Wagner, H.N., Vought, R.L. and Masi A. T.: *Principles of Nuclear Medicine*, Edited by Henry N.-Wagner, T. R., M.D. pp. 302-305, 1969.
- 5).- Seling, U. and Einhorn, J.: Incidence of Hypothyroidism and recurrences following I¹³¹ treatment of hyperthyroidism, *Acta Radiol.* 56: 275-288; 1961.
- 6).- Bland William H., Ross Joseph F., *Biological Effects of-Ionizing Radiation.* *Nuclear Medicine*, Chap. 6; pp 123--143. Mc. Graw-Hill Book Co., 1965.

- 7).- Bland, W.H. and Hays, M.T.; Graves' Disease in male. Arch. Int. Med. Vol. 129, Nº 1, January 1972.
- 8).- Bradford-Hill, A.: Principles of Medical Statistics, New York, Oxford University Press, pp. 220-236, 1966.
- 9).- Burke, G., and Silverstein, G.E.: Hypothyroidism after treatment with Sodium Iodide 131 , J.A.M.A. Vol. 210, Nº 6 pp. 1051-58, Nov., 1969.
- 10).- Cecil-Loeb: Enfermedades del Tiroides. Tratado de Medicina Interna, Editado por Paul B. Beeson y Walsh Mc. Dermott, Edit. Interamericana, pag. 1835-1838, 1972.
- 11).- Davies A.G.: Thyroid Physiology Medical Practice. British Med. J. Vol. 2, pp. 206-209; 1972.
- 12).- Dunn, J.T., and Chapman, E.M.: Rising incidence of Hypothyroidism After Radiactive-Iodine Therapy in Radiative Iodine Therapy in Thyrotoxicosis, New, Eng. J. Med., 271: 1031-1042, Nov., 1964.
- 13).- Glennon, J.A., Gordon, E.S. and Sawin, C.T.: Hypothyroidism after low, dose 131 treatment of Hyperthyroidism, Annals of Internal Medicine. 76,: 721-723, 1972.
- 14).- Goldsmith, R.E.: Radioisotope Therapy for Graves' Disease- Mayo Clin. Proc., Vol. 47, pp. 953-61, Dec., 1972.

- 15).- Goulden A.W.G., Russell F.T. Treatment of Thyrotoxicosis-- with low doses of Radioactive iodine. Brit. Med. J. Vol.- 3, pp. 442-3, 1969.
- 16).- Green, M., and Wilson, G.M.: Thyrotoxicosis treated by -- Surgery of iodine 131 with special reference to develop-- ment of hypothyroidism. Brit. Med. J. 1; 1005-1010. April, 1964.
- 17).- Hamolsky, M.W., Koplovitz, J.M., Solomon, D.H.: Measure-- ment of thyroid function. Nuclear Medicine. Blah W. H. - Mc. Gray-Hill Book Co., pp. 201-205, 1965.
- 18).- Harold Elford J. PH. D. and Cunningham J.R.: The Physics -- of Radiology. Radiobiology Chap. XVII. Charles C. Tho-- mas Pub. pp. 674-722, 1969.
- 19).- Marshal Brucer, M.D.: Thyroid Radioiodine clinical test-- ing. Publisher by Mallinckrodt Chemical Works. St. Louis Missouri, 63160. June 23, 1969.
- 20).- Nofal, M.M., Beinwaites, W.H. and Patno, M.E.: Treatment of Hyperthyroidism with Sodium Iodide, 131 , J.A.M.A., -- Vol. 197, No 8, pp. 605-610, Aug. 22, 1966.
- 21).- Ormsby, J.W. M.D.: Current status of Radioactive Iodine-- therapy for hyperthyroidism.: Norwest Med. pp. 1119-1124 Dec. 1969.

- 22).- Rosenberg, I.N.: Evaluation of Thyroid Function. New. Eng. Jour of Med., pp. 924-926, April, 27, 1972.
- 23).- Snedecor, G.W., Cochran, W.G.: Métodos Estadísticos. C.E.-C.S.A., pp. 123-156, 1971.
- 24).- Smith, R.N. and Wilson, G.M.: Clinical trial of different-doses of I^{131} in treatment of thyrotoxicosis, British Med.-J., pp. 129-132, January, 1967.
- 25).- Viherkoski, M., Lamberg, B., Hernberg, C.A. and Niemi, E.: Treatment of toxic nodular and diffuse goitre with radioactive iodine. Acta Endocrinológica: Vol. 64, pp. 159-170, -1970.
- 26).- Williams, H. Robert, M.D.: The thyroid gland. Textbook of Endocrinology, Chap. 4, pp. 105-232. W.B. Saunders Co., --1974.