

11253



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

"HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO A LA APLICACIÓN  
DE I<sup>131</sup> EN PACIENTES PEDIATRICOS CON  
HIPERTIROIDISMO"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. JESÚS OCTAVIO TORREZ JIMÉNEZ

ASESOR:

DR. HÉCTOR MANUEL CÁRDENAS TIRADO

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005

0349958



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.

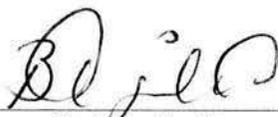


Dr. José Luis Matamoros Tapia  
Director de la División de Educación e Investigación Médica  
U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional "La Raza"

DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION



Dr. Héctor Manuel Cárdenas Tirado  
Asesor de Tesis  
Jefe de Servicio de Endocrinología Pediátrica  
U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional "La Raza"



Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera  
Asesor Metodológico  
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica  
U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional "La Raza"



Dr. Jesús Octavio Torres Jiménez  
Médico Residente de Endocrinología Pediátrica  
U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional "La Raza"

*El deseo de "enseñar", y "enseñar de corazón", crea en los alumnos un agradecimiento, que constituye terreno idóneo para el apostolado.*

San José María Escrivá de Balaguer

*Gracias Señor, por haberme dado esta gran oportunidad para desarrollarme como  
profesionista y ser humano.*

*A mi dos grandes fuentes de inspiración, Angélica y Lydia Natalia, por estar todo  
este tiempo a mi lado.*

*Gracias a mis padres, a mis tíos, mis hermanos, por todo el apoyo brindado desde  
que salí de casa para lograr este sueño.*

*Gracias, Dr. Héctor Manuel Cárdenas Tirado, por abrir las puertas para formarme  
como subespecialista.*

*Gracias, Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera, por su apoyo incondicional en la  
elaboración de este trabajo.*

*A las Dras. Patricia Montero González, Luz Elena Bravo Ríos y Cecilia Gutiérrez  
Ávila y al Dr. Agustín Guzmán Blanno, por ser grandes pilares en mi formación  
durante estos dos años.*

*A este grandioso Hospital, en donde aprendí a convivir con los hermosos seres  
que son los niños.*

## ÍNDICE

	PAGS.
ÍNDICE	1
RESUMEN	2
ANTECEDENTES	3-8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
OBJETIVOS	9-10
HIPÓTESIS	10
DISEÑO DEL ESTUDIO	10
MATERIAL Y MÉTODOS	10-16
RESULTADOS	17-18
DISCUSIÓN	19-22
CONCLUSIONES	23-24
TABLAS Y GRAFICAS	25-30
ANEXO 1	31
BIBLIOGRAFIA	32-33

## “HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO A LA APLICACIÓN DE I<sup>131</sup> EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPERTIROIDISMO”

**Introducción:** El hipertiroidismo es una de las patologías tiroideas más frecuentes. El tratamiento con I<sup>131</sup> ha mostrado ser efectivo y seguro en pacientes pediátricos. La aparición del hipotiroidismo o eutiroidismo varía de acuerdo a la dosis de I<sup>131</sup> administrada.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de hipotiroidismo secundario a la aplicación de I<sup>131</sup> en pacientes pediátricos con hipertiroidismo, así como el tiempo de aparición del eutiroidismo o hipotiroidismo y las dosis de I<sup>131</sup> utilizadas en estos pacientes.

**Material y Métodos:** Se incluyeron a los pacientes hipertiroides en seguimiento en el servicio de Endocrinología Pediátrica, manejados con I<sup>131</sup>. Se excluyeron aquellos pacientes que se encontraban manejados con fármacos antitiroideos y los que no contaran con expediente clínico. En una hoja de recolección de datos se obtuvo información sobre edad, sexo, etiología del hipertiroidismo, tamaño del bocio al momento del diagnóstico, dosis de I<sup>131</sup> administrada, presencia de recaída así como valores del perfil tiroideo al momento del diagnóstico del hipertiroidismo y durante la aparición del hipotiroidismo.

**Resultados:** Se estudiaron 51 sujetos, 41 mujeres y 10 hombres, con una edad media al momento del diagnóstico del hipertiroidismo de  $10.53 \pm 2.92$  años. 37 casos (72.5%) correspondieron a enfermedad de Graves y 14 (27.5%) a bocio tóxico difuso. En 56.9% de los casos el tamaño del bocio fue 3 veces más de lo normal. 48 pacientes (94.1%) recibieron como dosis inicial 10 mCi de I<sup>131</sup>. La edad promedio al administrarse la dosis de I<sup>131</sup> fue de  $10.8 \pm 2.63$  años. Solo 5 pacientes (9.8%) presentaron recaída del hipertiroidismo posterior a la aplicación de I<sup>131</sup>, por lo que requirieron de la administración de una segunda dosis. 49 pacientes presentaron hipotiroidismo (96.1%) en un promedio de 3 meses posterior a la aplicación de I<sup>131</sup>, y solamente 2 se mantienen eutiroides hasta su seguimiento. En los 5 casos de recaída, la dosis inicial administrada fue de 10 mCi, y solamente un paciente, previamente había sido manejado con fármacos antitiroideos. No hubo efectos colaterales posterior a la administración de I<sup>131</sup>.

**Conclusiones:** La primera línea de tratamiento en pacientes pediátricos con hipertiroidismo es la administración de 10 mCi de I<sup>131</sup>, la cual ha mostrado una alta frecuencia de hipotiroidismo en un promedio de 3 meses posterior a la aplicación. Es baja la frecuencia de recaídas, sin haberse encontrado relación con otros factores como dosis inicial de I<sup>131</sup> administrada. El tratamiento con I<sup>131</sup> en pacientes pediátricos con hipertiroidismo es efectivo, barato, fácil de administrar y seguro de utilizar.

**Palabras Clave:** hipotiroidismo, niños y adolescentes, enfermedad de Graves, Bocio tóxico difuso, uso de I<sup>131</sup>.

## **“HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO A LA APLICACIÓN DE I<sup>131</sup> EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPERTIROIDISMO”**

### **ANTECEDENTES:**

El hipotiroidismo y el bocio eutiroideo son las entidades tiroideas que se presentan con mayor frecuencia en la edad pediátrica. El hipertiroidismo o tirotoxicosis es una entidad patológica caracterizada por una producción excesiva de hormonas tiroideas y se presenta en un 15% de los pacientes pediátricos con disfunción tiroidea. Las causas más frecuentes, hasta en un 70% de los casos, son la enfermedad de Graves y el Bocio Tóxico Difuso. Otras entidades poco frecuentes en la edad pediátrica incluyen el adenoma tóxico multinodular, la enfermedad de Plumer, tiroiditis subaguda, tiroiditis crónica linfocitaria en fase inicial o Hashitoxicosis y finalmente la etiología iatrogénica.<sup>1</sup>

El desarrollo de la enfermedad se observa con mayor frecuencia en la edad adulta, predominantemente entre la tercera y cuarta décadas de la vida, en donde el sexo femenino se afecta, en promedio cinco a seis veces más que el masculino, patrón que es común en la mayoría de las enfermedades de etiología autoinmune. Se estima una incidencia de 8 casos por 1,000,000 de individuos entre los 0-15 años de edad por año. La incidencia más baja de 1/1,000,000 se reporta en niños menores de 4 años, sin diferencia en cuanto al sexo.<sup>2</sup>

La enfermedad de Graves se caracteriza por la elevada producción de autoanticuerpos estimuladores del receptor de tirotropina (TSAb), que inducen la secreción autónoma de hormonas tiroideas y sus efectos en los tejidos periféricos, que clínicamente se presenta como hipertiroidismo. La tríada clásica de manifestaciones comprende la

presencia de bocio, datos sistémicos de hipertiroidismo y oftalmopatía; la dermatopatía es poco frecuente en este grupo de edad.<sup>3</sup>

El curso de la enfermedad en la edad pediátrica, suele ser diferente al observado en los pacientes adultos. En el paciente pediátrico, característicamente se observa un inicio insidioso de la sintomatología, asociado a datos neuropsiquiátricos tales como: nerviosismo, irritabilidad, trastornos del comportamiento, disminución en el rendimiento escolar y trastornos del sueño; son poco frecuentes el mixedema pretibial, la tormenta tiroidea, la insuficiencia cardíaca congestiva y las arritmias. La evolución de la enfermedad de manera general es hacia un hipotiroidismo hasta en un 60-70% de los casos en lapsos de tiempo impredecibles, secundario a la destrucción de células foliculares.<sup>4</sup>

El objetivo del tratamiento del hipertiroidismo es la restauración y el mantenimiento de un estado eutiroideo permanente y se puede hacer de tres formas: uso de medicamentos antitiroideos, tiroidectomía y utilización de yodo radioactivo ( $I^{131}$ ).

En algunos países, como Europa y Australia, la primera línea de tratamiento son los fármacos antitiroideos,<sup>5</sup> los cuales logran remisión completa del cuadro en aproximadamente 20 a 30% de los pacientes en edad puberal y 15% en etapa prepuberal.<sup>6</sup> Las ventajas de esta modalidad de tratamiento son su eficacia para disminuir los síntomas de tirotoxicosis, y que evitan la terapia con cirugía y radiación. Sus desventajas son el inicio lento de acción, lo prolongado del tratamiento (lapso mínimo de 2 años), lo que provoca desapego al mismo, además de un alto porcentaje de recaídas. El porcentaje de remisiones no suele ir más allá de 25% y la incidencia de recaídas al suspender el tratamiento es hasta de un 34.7%, más aun cuando la suspensión es prematura.<sup>7</sup> Dentro de los factores que influyen en una mala respuesta al tratamiento médico se incluyen: bocio grande, historia de recaídas previas, niveles séricos de tiroxina ( $T_4$ ) mayores de 20

$\mu\text{g/dL}$ , elevaciones importantes de triyodotironina ( $T_3$ ), niveles de tiroglobulina mayores de  $50 \mu\text{g/mL}$ , presencia de oftalmopatía y en pacientes en quienes se les administra los fármacos antitiroideos por tiempos cortos o a dosis bajas.<sup>8</sup> Los indicadores de posible remisión son bocio pequeño, relación T3/T4 baja, captación de yodo radioactivo baja y niveles bajos de TSAb. Los efectos colaterales de los fármacos antitiroideos son más frecuentes en la edad pediátrica e incluyen elevación de enzimas hepáticas (28%), leucopenia leve (25%), rash (9%), granulocitopenia (4.5%), artritis (2.4%) y agranulocitosis (0.4%).<sup>9</sup>

La cirugía ofrece una opción terapéutica definitiva. Actualmente se utiliza la tiroidectomía, ya que al remover por completo el tejido tiroideo se evita el problema de recaídas. La ventaja principal es la resolución rápida del problema. Las indicaciones para el manejo con cirugía son los bocios grandes y la falta de respuesta al manejo con fármacos antitiroideos, o bien, la intolerancia a éstos. En lugares en donde se realiza la tiroidectomía, las complicaciones son el propio riesgo quirúrgico por anestésicos, hemorragia e infecciones de la herida, lesión de estructuras como el nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo, que en la mayoría de los casos es transitorio. Se presentará hipotiroidismo de manera general en un 40-50% de los pacientes, sin embargo, esto dependerá de la extensión de la resección.<sup>10</sup>

El manejo con yodo radioactivo ha sido utilizado en niños desde hace más de 50 años.<sup>11</sup> De manera general se ha considerado que este es un manejo recomendado en el paciente adulto.<sup>12</sup> La terapia con yodo radioactivo tiene la capacidad de inducir apoptosis en las células tiroideas y endarteritis con fibrosis residual.<sup>13</sup>

Los resultados no promisorios a largo plazo obtenidos con el tratamiento a base de fármacos antitiroideos, han provocado un incremento en la utilización del  $I^{131}$  como la

terapia de primera elección para el manejo del hipertiroidismo en edad pediátrica, principalmente secundaria a enfermedad de Graves.<sup>14</sup> Sus principales ventajas son su alta efectividad, la baja tasa de recaídas y el fácil apego al tratamiento. Presenta un inicio de acción progresivo y una alta incidencia de hipotiroidismo (más del 85%) posterior a la administración. Por lo tanto, la terapia con yodo radioactivo es una modalidad conveniente en pacientes pediátricos con hipertiroidismo.<sup>15</sup>

El primer reporte del uso de  $I^{131}$  en pacientes pediátricos con hipertiroidismo fue realizado por Kogut en 1965.<sup>16</sup> Reportes posteriores de Safa,<sup>17</sup> Hamburger<sup>18</sup> y Rivkes<sup>19</sup>, describieron a pacientes pediátricos con hipertiroidismo tratados con  $I^{131}$  en rangos de dosis que variaban considerablemente desde los 5 hasta los 40 mili-Curies (mCi). Además, no existe conocimiento de que la relación dosis-respuesta al manejo con  $I^{131}$  en pacientes hipertiroideos sea similar en niños y adultos.<sup>20</sup>

En relación a seguridad y eficacia, el estudio realizado por Read después de 36 años de seguimiento de niños y adolescentes con hipertiroidismo sometidos a manejo con  $I^{131}$ , no demostró incremento en la frecuencia de cáncer de tiroides o anomalías genéticas en ellos ni en los descendientes de mujeres tratadas con dosis elevadas de yodo radioactivo.<sup>21</sup> Estudios realizados en adultos,<sup>22,23</sup> no han demostrado incremento en la mortalidad posterior al manejo con  $I^{131}$ .

En pacientes adultos con enfermedad de Graves, la curación está relacionada con la dosis de  $I^{131}$  administrada.<sup>24</sup> Una dosis de 200 Gy de radiación, equivalente a 220  $\mu\text{Ci/gr}$  de tejido tiroideo, da como resultado la presencia de hipotiroidismo en aproximadamente 44% de los pacientes. Una dosis absorbida de radiación de 300 Gy (330  $\mu\text{Ci/gr}$ ) provoca que aproximadamente el 66% de los pacientes presenten posteriormente hipotiroidismo y dosis de hasta 440  $\mu\text{Ci/gr}$  causan hipotiroidismo en un 80%.<sup>24</sup> Después de administrada

una dosis de 150-200  $\mu\text{Ci/g}$  de tejido se obtiene una curación del hipertiroidismo en el 90% o más de los pacientes. En un 85-90% de los casos es suficiente una dosis única de radiación. Esta relación no ha sido estudiada ampliamente en pacientes pediátricos que han recibido este manejo.<sup>25</sup>

La dosis recomendada de  $\text{I}^{131}$  es de 150-200  $\mu\text{Ci/g}$  de tejido, para minimizar la presencia de tejido residual y disminuir el riesgo de neoplasia. Después de la terapia con  $\text{I}^{131}$  deberá iniciarse manejo con levotiroxina para tratar el hipotiroidismo.<sup>26</sup>

Existen diferentes factores que afectan el resultado del tratamiento con  $\text{I}^{131}$ , fundamentalmente la dosis administrada y si se utilizaron previamente fármacos antitiroideos.<sup>25-27</sup>

El efecto secundario más frecuente que se presenta al manejo con  $\text{I}^{131}$  es el hipotiroidismo adquirido, con frecuencia variable que va desde un 50 hasta un 85%, relacionándose con la cantidad de radiación administrada.<sup>28</sup> Todd y cols.<sup>28</sup> después de administrar una dosis fija de 14 mCi a niños y adolescentes con hipertiroidismo, reportó que todos sus pacientes habían presentado hipotiroidismo aproximadamente 77 días (rango de 28-194 días) después de la administración de  $\text{I}^{131}$ , diagnosticándose casi el 80% de los casos entre los días 40 y 90. Por lo tanto, se recomienda monitorizar las pruebas de función tiroidea entre los 40 y 70 días después de ser administrada la dosis de  $\text{I}^{131}$ . Read y cols. comentan una incidencia mayor de recaídas en aquellos pacientes que recibieron dosis bajas de  $\text{I}^{131}$  (inferiores a 7 mCi).<sup>21</sup>

En 1994, Mendoza-Morfín y cols.<sup>29</sup> reportaron la utilización de  $\text{I}^{131}$  en el tratamiento de niños hipertiroides en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Centro Médico Nacional "La Raza", con un total de 38 niños manejados desde 1982 a 1992, a los cuáles se les administró una dosis fija de 10 mCi de  $\text{I}^{131}$ . El 29% requirió de una segunda dosis

debido a persistencia del hipertiroidismo después de 6 meses de la aplicación de  $I^{131}$ , 79% evolucionaron hacia el hipotiroidismo entre 3 a 12 meses (media de 5 meses) después del tratamiento y 21% permanecieron eutiroideos durante su seguimiento.

Actualmente se establece que dosis de 10 mCi o más inducen que un número mayor de pacientes hipertiroides en un menor tiempo, lleguen a presentar hipotiroidismo, con la consigna de que es más fácil manejar a un paciente con hipotiroidismo que con hipertiroidismo.<sup>29</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El hipertiroidismo es un motivo frecuente de consulta en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (U.M.A.E.) "Dr. Gaudencio González Garza". En nuestro servicio, el tratamiento de primera línea para pacientes con hipertiroidismo secundario a bocio tóxico difuso y enfermedad de Graves, es a base de  $I^{131}$ , mientras que en otros departamentos de Endocrinología Pediátrica se prefiere la utilización de fármacos antitiroideos.

El hipotiroidismo secundario a la administración de  $I^{131}$  se presenta de manera frecuente en los pacientes pediátricos tratados, aunque la propia evolución natural de la enfermedad, en un tiempo impredecible, ocasionará en la mayoría de los casos la presencia de hipotiroidismo.

La justificación de este estudio es documentar la frecuencia del hipotiroidismo posterior a la administración de  $I^{131}$  en pacientes pediátricos con hipertiroidismo.

En base a esto, la pregunta que se planteó para el presente estudio fue: ¿Cuál es la frecuencia de hipotiroidismo secundario a la aplicación de  $I^{131}$  en pacientes pediátricos con hipertiroidismo, que se encuentran en seguimiento en el servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza"?

## **OBJETIVOS:**

- 1).- Objetivo General: Determinar la frecuencia de hipotiroidismo secundario a la aplicación de  $I^{131}$ , en los pacientes pediátricos con hipertiroidismo que se encuentran

en seguimiento en el Departamento de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza".

2).- Objetivos secundarios:

- Determinar el número de casos de pacientes pediátricos con hipertiroidismo que son manejados con  $I^{131}$  y que se encuentran en seguimiento en el servicio de Endocrinología Pediátrica.
- Identificar el tiempo de presentación de eutiroidismo o hipotiroidismo posterior a la administración de  $I^{131}$ .
- Determinar cuales fueron las dosis de  $I^{131}$  utilizadas.

### **HIPÓTESIS:**

Por el diseño del estudio, este proyecto no requirió el establecer una hipótesis de trabajo.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo y retrolectivo.

### **MATERIAL Y METODOS:**

#### **Población de estudio:**

Pacientes pediátricos de 0-16 años de edad, procedentes de los diferentes servicios de pediatría que tienen adscripción a la U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza", con diagnóstico de hipertiroidismo confirmado por datos clínicos y perfil tiroideo, a quienes se les haya administrado  $I^{131}$  y estén en seguimiento en el servicio de Endocrinología Pediátrica.

**Se incluyeron:**

- Pacientes pediátricos de 0-16 años de edad
- Género masculino y femenino.
- Con presencia de hipertiroidismo clínico y bioquímico (perfil tiroideo confirmatorio) con cifras de T3 total, T3 libre, T4 total y T4 libre elevadas así como TSH disminuida o abolida
- Tratamiento con dosis de I<sup>131</sup>
- Que cuenten con expediente clínico
- Que se encuentren en vigilancia en el servicio de Endocrinología Pediátrica después de 6 meses a la administración de I<sup>131</sup>.

**Fueron excluidos:**

- Pacientes hipertiroideos que hayan recibido fármacos antitiroideos.

**Métodos:**

En este estudio se incluyeron a los pacientes con hipertiroidismo de diferentes etiologías que hayan sido sometidos a tratamiento con dosis de I<sup>131</sup>. Se obtuvieron los datos relacionados con síntomas clínicos de hipertiroidismo, perfil tiroideo así como edad y sexo. Se capturaron los datos (nombre y afiliación) de los pacientes que se mantienen en vigilancia y tratamiento por hipertiroidismo, a través de la hoja de registro diario de consulta externa. Se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes anotando en la hoja de recolección de datos: nombre, número de afiliación, sexo, edad de inicio del hipertiroidismo y fecha en que se administró la dosis de I<sup>131</sup> y el número de las mismas. Se anotó además

el tiempo de aparición de eutiroidismo o hipotiroidismo posterior a la administración de I<sup>131</sup> y si fueron necesarias la administración de mas dosis de I<sup>131</sup>.

**Tamaño de la muestra:**

Este es un estudio descriptivo en el cual se realizó un muestreo consecutivo continuo y por lo tanto no requirió de un cálculo de tamaño de la muestra.

**Aspectos éticos:**

El presente estudio se apegó a las consideraciones éticas del código de Helsinki de 1964 así como sus modificaciones en Tokio 1976, Venecia 1983 y Hong Kong en 1985, y no afecta los principios básicos de la investigación en seres humanos. La investigación se apegó a las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social y por la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en manera de investigación para la salud (artículo V). Por ser un estudio que no implica un riesgo mayor al mínimo, no requirió de autorización de los familiares ni de los pacientes para su realización. Se respetó la confidencialidad de la información obtenida en esta investigación.

**Recursos:**

Materiales: Papelería (material impreso) calculadora manual, equipo de cómputo y expedientes clínicos.

Físicos: Archivo clínico, unidad de documentación en Salud de la U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza".

Humanos: Médico residente en Endocrinología Pediátrica, 2 investigadores principales (Endocrinólogos Peditras) adscritos al servicio de Endocrinología Pediátrica de la U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza", como asesor de tesis y asesor metodológico y 4 investigadores asociados, también adscritos al servicio.

Financieros: La papelería, las hojas de captura de datos y el equipo de cómputo con el paquete estadístico fueron proporcionadas por el médico residente.

#### **Análisis estadístico:**

Se capturaron los datos en una base de datos en el paquete estadístico SPSS V. 10.0. Se calcularon frecuencias y porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes.

#### **Definición de las variables:**

##### **Hipotiroidismo secundario a la aplicación de I<sup>131</sup>:**

- Definición conceptual: Es el estado en el cual las hormonas tiroideas circulantes disminuyen posterior a la administración de I<sup>131</sup>, asociándose a síntomas clínicos sistémicos como astenia, caída de cabello, piel reseca, estreñimiento, bradicardia, xerodermia, concomitantemente con elevación de las cifras de TSH.
- Definición operacional: presencia de datos clínicos sistémicos de hipotiroidismo asociados al siguiente perfil tiroideo:

1.- Hormona estimulante del tiroides (TSH): mayor de 5 mU/L.

2.- Tiroxina (T<sub>4</sub>): menor de 7 µg/dL

3.- Triyodotironina (T<sub>3</sub>):menor de 0.8 pg/dl

- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de Medición: Nominal.
- Unidad de medición: Presente o ausente.

### **Hipertiroidismo:**

- Definición conceptual: El hipertiroidismo es el estado clínico causado por la elevación a nivel sérico de las hormonas tiroideas (T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>) así como disminución en las cifras de hormona estimulante del tiroides (TSH), caracterizado por la presencia de taquicardia, palpitaciones, hipertensión, diaforesis, temblor fino distal, así como cambios dérmicos.
- Definición operacional: Presencia de datos clínicos como taquicardia en reposo, diaforesis, temblor, ansiedad y nerviosismo, confirmados con perfil tiroideo mediante las siguientes cifras: .

1.- Hormona estimulante del tiroides (TSH): menor a 0.5 mU/L

2.- Tiroxina (T<sub>4</sub>): Mayor de 14 µg/dL

3.- Triyodotironina (T<sub>3</sub>): Mayor de 2.5 pg/dl

- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de Medición: Nominal.
- Unidad de Medición: Presente o ausente.

**Eutiroidismo:**

- Definición Conceptual: Estado clínico en donde la concentración de hormonas tiroideas circulantes se mantienen en límites normales, por lo que no existe repercusión sistémica.
- Definición operacional: Sin datos clínicos de alteración tiroidea y mediante perfil tiroideo con las siguientes cifras:
  - 1.- Hormona estimulante del tiroides (TSH): de 0.5 a 5.0 mU/L.
  - 2.- Tiroxina (T<sub>4</sub>): 8 a 13.9 µg/dL
  - 3.- Triyodotironina (T<sub>3</sub>): de 0.8 a 2.4 pg/dl
- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de Medición: Nominal.
- Unidad de Medición: Presente o ausente.

**Dosis de I<sup>131</sup> administrada:**

- Definición conceptual: Dosis de radiación utilizada y medida en miliCuries (mCi), con la finalidad de provocar ablación en el tejido tiroideo hiperfuncional.
- Definición operacional: Cantidad de I<sup>131</sup> administrada al paciente cuando se realiza el diagnóstico, indicada por el médico tratante en mili.Curies (mCi).
- Tipo de variable: cuantitativa continua.
- Escala de Medición: de Razón.
- Unidades de medición: mili-Curies (mCi).

**Género:**

- Definición conceptual: es la situación en género al cual un individuo es asignado de acuerdo a sus caracteres sexuales.
- Definición operacional: Definido como el género reportado en el expediente.
- Tipo de variable: Nominal dicotómica.
- Escala de Medición: nominal.
- Unidades de medición: Masculino o femenino (hombre o mujer).

**Edad:**

- Definición conceptual: Magnitud expresada en años vida de un individuo determinado.
- Definición operacional: valor en años obtenidos del expediente.
- Tipo de Variable: Cuantitativa continua
- Escala de Medición: De Razón.
- Unidades de Medición: Años.

## RESULTADOS:

El estudio incluyó un total de 51 niños y adolescentes, de los cuales 41 (80.4%) fueron mujeres y 10 (19.6%) hombres, con una edad media actual de  $12.8 \pm 2.47$  años. La media de edad al inicio de la sintomatología de hipertiroidismo fue de  $10.08 \pm 2.92$  años y del diagnóstico de  $10.53 \pm 2.92$  años.

En la gráfica 1 se muestra el porcentaje de pacientes de acuerdo a la etiología del hipertiroidismo, en donde predominó la enfermedad de Graves, siendo el porcentaje similar tanto para hombres como para mujeres.

En la gráfica 2, se muestra el grado del bocio, de acuerdo al incremento de tamaño en el número de veces de la glándula tiroides en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo.

De los 37 pacientes cuya etiología del hipertiroidismo fue la enfermedad de Graves, 5 (9.8%) presentaron exoftalmos leve, 25 (49%) moderado y 7 (13.7%) severo, al momento del diagnóstico. 5 pacientes actualmente se encuentran en vigilancia y en tratamiento por el servicio de oftalmología pediátrica.

La media de la edad en la cual se administró la dosis inicial de  $I^{131}$  fue de  $10.8 \pm 2.63$  años, siendo la paciente de menor edad de 5.2 años y la de mayor edad de 15.1 años.

En la tabla 1 se muestran los valores de TSH, T3, T4, T3 libre y T4 libre al momento del diagnóstico del hipertiroidismo.

Las dosis de  $I^{131}$  administradas de manera inicial en los pacientes fueron: 5 mCi en 1 paciente (2%), 10 mCi en 48 (94.1%) y 15 mCi en 2 (3.9%).

De los 51 pacientes estudiados, 5 (9.8%) presentaron recaída del hipertiroidismo posterior a la administración de la dosis de  $I^{131}$ , por lo cual requirieron de una segunda aplicación, siendo la dosis 10 mCi en 2 pacientes, 15 mCi en otros 2 y 20 mCi en un solo

paciente. Ninguno requirió de la administración de una tercera dosis de  $I^{131}$ . Estos 5 pacientes habían sido manejados con una dosis inicial de 10 mCi. En la tabla 2 se muestran los valores del perfil tiroideo al momento de la presencia de la recaída en estos 5 pacientes. En éste grupo de pacientes, 2 fueron hombres (20% del total de los varones) y 3 mujeres (7.3% del total de pacientes del sexo femenino).

En 49 pacientes (96.1%) se presentó hipotiroidismo y solo 2 (3.9%) hasta la fecha actual de su seguimiento ( $13.1 \pm 1.2$  meses) se mantienen eutiroideos.

La tabla 3 muestra los valores del perfil tiroideo al momento de la presentación del hipotiroidismo posterior a la administración de la dosis de  $I^{131}$ .

El tiempo promedio de aparición de hipotiroidismo después de la aplicación de la dosis inicial de  $I^{131}$  fue de  $3.2 \pm 1.2$  meses, con un porcentaje acumulado de 38.2% con hipotiroidismo a los 4 meses y 96.1% a los 5 meses posterior a la aplicación (Gráfica 3).

De los 5 pacientes que presentaron recaída, todos presentan actualmente hipotiroidismo posterior a la segunda aplicación de  $I^{131}$ , con un tiempo aproximado de aparición de hipotiroidismo 3 meses posterior a la aplicación de la segunda dosis. Así mismo, el tamaño del bocio al momento del diagnóstico del hipertiroidismo era de 4 veces en 4 pacientes, y de tres veces solo en 1.

Solamente 1 paciente de los 51 estudiados, presentó exacerbación de la oftalmopatía de Graves posterior a la administración de  $I^{131}$ . No existieron en ninguno de los casos efectos colaterales posterior a la aplicación de  $I^{131}$ .

En 2 pacientes del sexo femenino como enfermedad concomitante se detectó un caso de diabetes mellitus tipo 1 y otro caso de macroadenoma hipofisario, actualmente ambas en vigilancia y tratamiento.

## DISCUSIÓN:

La terapia con  $I^{131}$  en varios centros hospitalarios de Estados Unidos es actualmente el manejo de primera elección para pacientes pediátricos con hipertiroidismo.<sup>14</sup> Aún no se ha establecido un límite inferior de edad para el manejo de estos pacientes con  $I^{131}$ . Así mismo, los estudios de seguridad y eficacia a largo plazo en pacientes pediátricos que fueron manejados con yodo radioactivo, no han mostrado incremento en la presencia de cáncer u otras alteraciones asociadas a la radioactividad.<sup>21</sup>

Una de las técnicas de administración de  $I^{131}$  es dar una dosis fija ablativa, capaz de destruir a toda la glándula tiroidea e inducir hipotiroidismo, que puede ser fácilmente tratado mediante la sustitución hormonal diaria. Este método ha sido estudiado ampliamente en pacientes adultos y son pocos los estudios realizados en pacientes pediátricos.<sup>15</sup>

En el estudio realizado por Nebesio y cols.<sup>28</sup> con seguimiento de 40 pacientes pediátricos con hipertiroidismo manejados con una dosis promedio de  $I^{131}$  entre 13.8 y 15.6 mCi, mostraron que de acuerdo al sexo, 25% eran hombres, similar a lo encontrado en nuestro estudio (19.6%). El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de  $13 \pm 2.6$  años, mayor a la encontrada en nuestro grupo. El tiempo promedio de aparición del hipotiroidismo fue de 77 días (2.56 meses) y en nuestro grupo es de  $3.1 \pm 1.2$  meses posterior a la aplicación de  $I^{131}$ . Este estudio no identificó factores estadísticamente significativos que hubieran intervenido en la aparición del hipotiroidismo.

Otros estudios refieren que los hombres presentan mayor incidencia de recaídas, posterior al manejo con una dosis fija de  $I^{131}$ . También existe controversia en relación a la aparición de recaídas en pacientes que previamente fueron manejados con fármacos

antitiroideos, argumentando que la acción de estos fármacos modificaría la respuesta al manejo con  $I^{131}$ .<sup>18</sup>

El último estudio en pacientes manejados con  $I^{131}$ , realizado en nuestro servicio de 1982 a 1992 (Mendoza Morfín y cols.),<sup>29</sup> incluyó a un total de 38 pacientes, siendo 84% del sexo femenino. El 35% de los pacientes previamente había sido manejado con fármacos antitiroideos (Metimazol) por espacio de 12 a 24 meses, sin presentar remisión del hipertiroidismo. La dosis utilizada en todos los pacientes fue de 10 mCi y la frecuencia de recaídas fue de un 29%, comparada contra un 9.8% en nuestro estudio. En el primer estudio los pacientes habían recibido por periodos prolongados de tiempo fármacos antitiroideos. La frecuencia del hipotiroidismo fue de un 79% comparada contra un 98% en nuestra serie. Así mismo, el tiempo medio de aparición de hipotiroidismo fue de 5 meses.

En el estudio actual, pocos pacientes previamente habían sido manejados y por espacio muy corto de tiempo con fármacos antitiroideos. El manejo inicial consistió en estabilizar el cuadro de tirotoxicosis mediante un bloqueador beta (propranolol), además de manejo con esteroides sistémicos orales para disminuir la conversión periférica de tiroxina en triyodotironina. En la mayoría de los casos (94.1%) las dosis utilizadas fueron de 10 mCi. Estudios en los cuales se ha utilizado dosis menores de 5 mCi, han mostrado incapacidad para controlar el hipertiroidismo, mismo que se perpetúa y obliga a que un cierto porcentaje de pacientes reciban una segunda dosis de  $I^{131}$ . Al administrar dosis entre 5-10 mCi de  $I^{131}$ , un porcentaje menor requerirá de una segunda dosis. En la actualidad está establecido que al administrar una dosis de 10 mCi de  $I^{131}$ , inducirá a que un mayor número de pacientes hipertiroideos, en un espacio más breve de tiempo, desarrollen el hipotiroidismo con una sola administración, sin olvidar que es más fácil el tratamiento de pacientes hipotiroideos que el de hipertiroideos.<sup>29</sup>

Rivkess,<sup>15</sup> administrando la dosis de  $I^{131}$  en base a los gramos de tejido tiroideo ( $\mu\text{Ci/g}$ ), encontró que los pacientes pediátricos tratados con dosis más elevadas (300-405  $\mu\text{Ci}$  vs 72-108  $\mu\text{Ci}$ ) presentaron menos frecuencia de recurrencia y mayor porcentaje de hipotiroidismo, con valores estadísticamente significativos. Además, en aquellos pacientes con bocio extremadamente grande (60-80 gr), posterior al manejo con  $I^{131}$  permanecieron eutiroides. No existió diferencia en el tiempo de aparición del hipotiroidismo o el eutiroidismo entre los grupos. En nuestro estudio, de los 5 pacientes que presentaron persistencia del hipertiroidismo y que requirieron de una segunda dosis de  $I^{131}$ , todos habían recibido una dosis de 10 mCi, además 3 presentaban un bocio de 4, y 2 de 3 veces el tamaño normal. Solamente una paciente había recibido previamente manejo con metimazol, el cual se suspendió por la presencia de datos de hepatotoxicidad. La aparición en meses del hipotiroidismo en ésta paciente fue la mayor en todo el grupo (8 meses).

Desde la década de los 60's y 70's se ha demostrado la seguridad y eficacia del uso de  $I^{131}$  en pacientes pediátricos con hipertiroidismo. Read y col<sup>21</sup> realizaron el seguimiento de casi 100 pacientes que recibieron manejo con  $I^{131}$  en edad pediátrica (3-19 años), por espacio de 40 años, sin atribuir ninguna reacción secundaria o muerte por el uso de  $I^{131}$ . Ningún paciente desarrolló cáncer tiroideo o leucemia. Así mismo, los hijos de madres que fueron tratadas con  $I^{131}$  no mostraron un incremento en la aparición de malformaciones congénitas. Solamente una paciente presentó cáncer mamario y otro cáncer de colon, semejante a la incidencia de éstas enfermedades en la población general.

Los datos obtenidos del estudio cooperativo de seguimiento para el tratamiento de la tirotoxicosis (CTTFS) (Ron y cols.)<sup>23</sup> muestran un incremento en el riesgo de neoplasia tiroidea en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves cuando la tiroides es irradiada con dosis bajas de  $I^{131}$  (menores de 5 mCi), en comparación cuando se administran dosis

mayores (10 o más mCi) con la finalidad de abolir la glándula, en donde la presencia de adenomas fue menor. Estos datos sugieren que la presencia de tejido tiroideo residual después del tratamiento con  $I^{131}$ , es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer tiroideo en adultos. Por lo tanto, la finalidad del tratamiento con  $I^{131}$  no es lograr el eutiroidismo, si no conseguir un hipotiroidismo posterior a la ablación de la glándula tiroidea, para evitar que en el tejido tiroideo funcional residual se incremente el riesgo de neoplasia. En nuestro estudio, el seguimiento en promedio de los pacientes ha sido de 3 a 4 años, sin presentar alguna alteración, como la aparición de nódulos tiroideos, aunque este tiempo de seguimiento es muy corto, se necesita continuar la vigilancia durante la edad adulta para conocer cual es la evolución de estos pacientes y determinar si existe riesgo incrementado de neoplasias tiroideas. Cabe señalar, que la enfermedad de Graves, per se, es un factor de riesgo para la aparición de adenomas tiroideos.

## CONCLUSIONES:

La administración de 10 mci de  $I^{131}$ , es el tratamiento de elección en los pacientes pediátricos con hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves y bocio tóxico difuso, en el servicio de Endocrinología Pediátrica de este hospital. La principal causa de hipertiroidismo en edad pediátrica continua siendo la enfermedad de Graves, con un predominio en el sexo femenino de 4:1.

El principal efecto secundario a la administración de  $I^{131}$  es el hipotiroidismo, en con una frecuencia del 96% de los pacientes tratados con  $I^{131}$ . El tiempo de aparición del hipotiroidismo fue en promedio a los 3 meses posterior a la aplicación de la dosis. La evaluación clínica así como la determinación seriada de perfiles tiroideos son el método para detectar la aparición del hipotiroidismo.

La frecuencia de recaída posterior a la aplicación de  $I^{131}$  es baja (9.8%), y en nuestro estudio no encontramos ninguna relación con la aparición de la misma con algunos factores como la edad, etiología, sexo, el tamaño del bocio al momento del diagnóstico, dosis de  $I^{131}$  administrada o utilización previa de fármacos antitiroideos.

La terapia con  $I^{131}$  en pacientes pediátricos con hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves no mostró exacerbación de la oftalmopatía, ni efectos colaterales como tiroiditis actínica o tormenta tiroidea.

En nuestro servicio no existe contraindicación para que pacientes mayores de 5 años de edad reciban terapia con  $I^{131}$ , como la primera línea de tratamiento en el hipertiroidismo, en dónde se ha demostrado una alta efectividad para el manejo de la tirotoxicosis, ausencia de efectos colaterales, fácil apego así como bajo costo.

Se necesita realizar un seguimiento a largo plazo a estos pacientes durante la edad adulta, para observar si existe incremento en el riesgo de la aparición de neoplasias tiroideas u otro tipo de cáncer a otros niveles comparadas con la población en general.

La sustitución hormonal posterior a la aparición del hipotiroidismo secundario a la aplicación de  $I^{131}$ , es más fácil de tratar que una tirotoxicosis, por lo tanto, el objetivo del manejo es llevar al paciente hacia el hipotiroidismo y provocar una ablación total de la glándula, para minimizar el riesgo de aparición de neoplasias a nivel tiroideo en un futuro.

Dado que en este estudio, los 5 pacientes que presentaron recaída y los 2 que actualmente se mantienen eutiroideos recibieron dosis iniciales de 10 mCi de  $I^{131}$ , es de pensar que una dosis mayor (15 mCi) lograría la aparición del hipotiroidismo en la totalidad de los pacientes tratados y en un menor tiempo, con lo cual, además se disminuiría la presencia de tejido residual y evitaría a largo plazo, la aparición de nódulos, adenomas y cáncer tiroideo.

Gráfica 1.  
Etiología del hipertiroidismo en niños y  
adolescentes manejados con I<sup>131</sup>



Número total= 51

Gráfica 2.  
Tamaño del bocio en pacientes pediátricos con hipertiroidismo al momento del diagnóstico

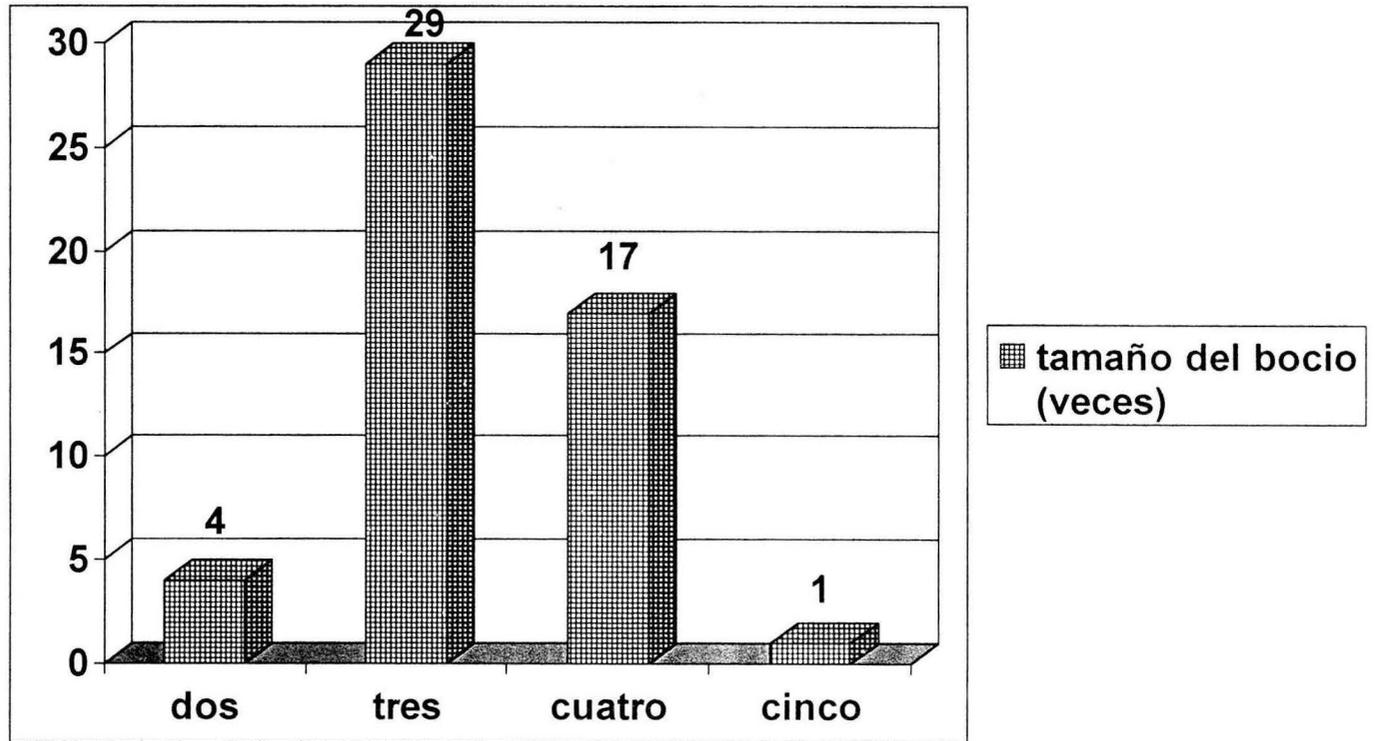


Tabla 1.  
 Perfil tiroideo de niños y adolescentes con hipertiroidismo  
 al momento del diagnóstico

	Grupo Total (n=51)
TSH ( $\mu$ UI/ml)	0.0173 $\pm$ 0.046
T3 (ng/ml)	4.82 $\pm$ 1.98
T3L (pg/ml)	19.15 $\pm$ 4.71
T4 ( $\mu$ g/dl)	22.38 $\pm$ 5.81
T4L (ng/dl)	5.18 $\pm$ 1.62

TSH: Hormona estimulante de tiroides, T3: Triyodotironina, T4: Tiroxina,  
 T3L: Triyodotironina libre, T4L: Tiroxina libre.

Tabla 2.  
Perfil tiroideo de niños y adolescentes con hipertiroidismo  
al momento de la recaída.

	Grupo Total (n=5)
TSH ( $\mu$ UI/ml)	0.0065 $\pm$ 0.0070
T3 (ng/ml)	6.75 $\pm$ 4.91
T3L (pg/ml)	1.57 $\pm$ 0.30
T4 ( $\mu$ g/dl)	18.72 $\pm$ 4.81
T4L (ng/dl)	4.00 $\pm$ 0.72

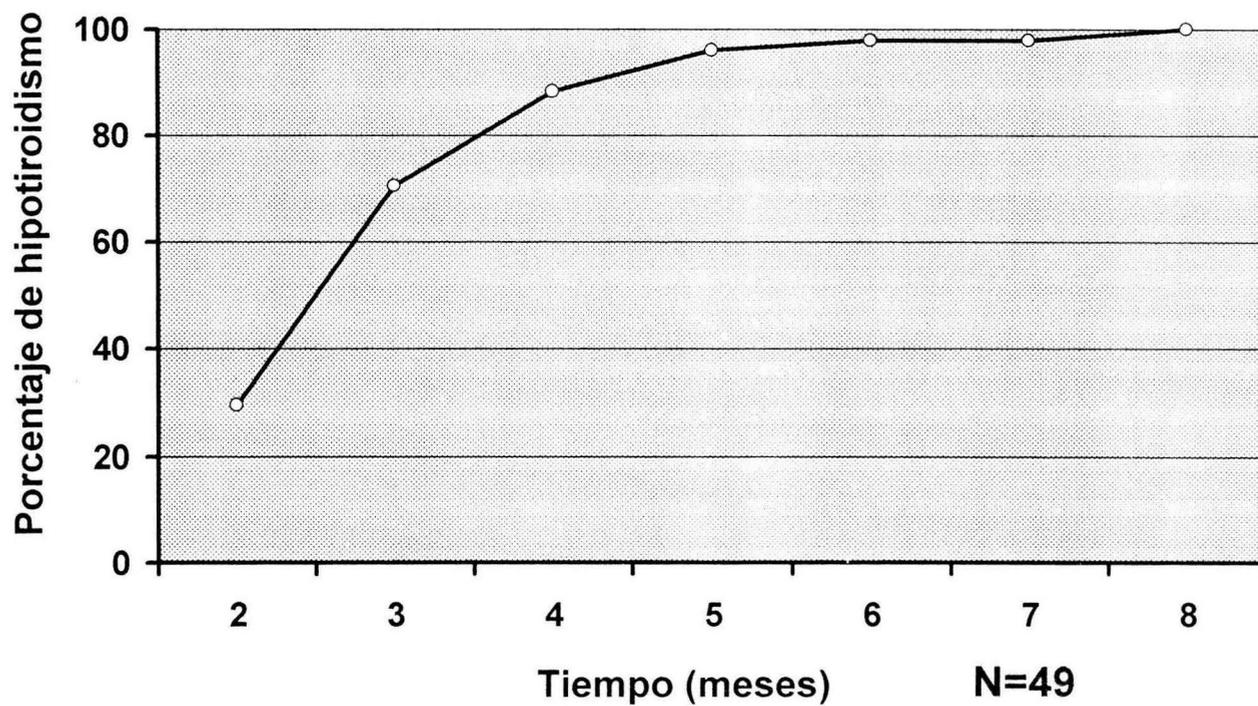
TSH: Hormona estimulante de tiroides, T3: Triyodotironina, T4: Tiroxina,  
T3L: Triyodotironina libre, T4L: Tiroxina libre.

Tabla 3.  
 Perfil tiroideo de niños y adolescentes hipertiroideos  
 tratados con I<sup>131</sup> al presentar hipotiroidismo

	Grupo Total (n=49)
TSH (μUI/ml)	51.15 ± 32.73
T3 (ng/ml)	0.55 ± 0.40
T3L (pg/ml)	0.866 ± 0.547
T4 (μg/dl)	2.73 ± 2.08
T4L (ng/dl)	0.621± 0.364

TSH: Hormona estimulante de tiroides, T3: Triyodotironina, T4: Tiroxina,  
 T3L: Triyodotironina libre, T4L: Tiroxina libre.

Gráfica 3.  
Porcentaje de pacientes con hipotiroidismo durante el tiempo posterior a la administración de  $I^{131}$



## ANEXO 1

U.M.A.E. "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

### "USO DE I<sup>131</sup> EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPERTIROIDISMO" REGISTRO DE DATOS

FECHA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

NOMBRE \_\_\_\_\_ No. AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_

SEXO: Masculino ( ) Femenino ( ) EDAD: \_\_\_ años \_\_\_ meses.

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE HIPERTIROIDISMO: \_\_\_\_\_

EDAD AL DIAGNÓSTICO DE HIPERTIROIDISMO: \_\_\_\_\_

ETIOLOGÍA DEL HIPERTIROIDISMO:

Enfermedad de Graves: \_\_\_\_\_

Bocio Tóxico Difuso: \_\_\_\_\_

Otra etiología: \_\_\_\_\_

TAMAÑO DEL BOCIO AL DX DE HIPERTIROIDISMO: \_\_\_\_\_

PRESENCIA DE EXOFTALMOS: Si ( ) No ( )

FECHA DE APLICACIÓN Y DOSIS DE I<sup>131</sup> \_\_\_\_\_

FECHA DE APLICACIÓN DE SEGUNDA O MÁS DOSIS DE I<sup>131</sup>: \_\_\_\_\_

LABORATORIO. FECHA DE REALIZACIÓN DEL PRIMER PERFIL TIROIDEO: \_\_\_\_\_

RESULTADOS DEL PERFIL TIROIDEO INICIAL Y SUBSECUENTES

	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA
TSH					
T3					
T4					
T3 LIBRE					
T4 LIBRE					

MEDICAMENTOS UTILIZADOS ANTES DE ADMINISTRACIÓN DE I<sup>131</sup>:

TIEMPO DE APARICIÓN DE EUTIROIDISMO O HIPOTIROIDISMO: \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO ACTUAL: \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFIA

1. Zimmerman D, Gan-Gaisano M. Hyperthyroidism in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1273-95.
2. Lazarus J. Hyperthyroidism. *Lancet* 1997;349:339-43.
3. Franklyn J. The Management of Hyperthyroidism. *N Eng J Med* 1994;330:1731-8.
4. Cheetham T, Hughes I, Barnes N, Wraight E. Treatment of hyperthyroidism in young people. *Archives of Disease in Childhood* 1998;78:207-9.
5. Bergman P, Auldust A, Cameron F. Review of the outcome of management of Grave's disease in children and adolescents. *J Pediatr Child Health* 2001;37:176-82.
6. Ward L, Huot C, Lambert R, Deal Ch, Collu R, Vliet G. Outcome of pediatric Grave's disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. *Clin Invest Med* 1999;22:132-9.
7. Velkeniers B, Cytryn R, Vanhaelst L, Jonckheer M. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. *The Lancet* 1998;1127-9.
8. Glaser N, Styne D. Predictors of early remission of Hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1719-26.
9. Alameda C, Monereo S, Elviro R, Vega B, Monereo A. Factores pronósticos de recidiva , presentes en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow tratada con antitiroideos. *Endocrinol Nutr* 2002;49:38-42.
10. Söreide J, van Heerden J, Lo Ch, Grant C, Zimmerman D, Ilstrup D. Surgical treatment of Graves Disease in patients younger than 18 Years. *World J Surg* 1996;20:794-800.
11. Chapman E. History of the Discovery and Early Use of Radioactive Iodine. *JAMA* 1983; 250:2042-3.
12. Berg G, Holmberg E, Nyström E. Clinical outcome of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a follow-up study. *J Inter Med* 1996;239:165-71.
13. Philp J, Harrison M, Ridley E, Crooks J. Treatment of thyrotoxicosis with ionizing radiation. *Lancet* 1968;1308-10.
14. Rivkes S. Editorial: Radioactive Iodine Use in Childhood Grave's Disease: Time to Wake Up and Smell the I-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4227-8.
15. Rivkees S, Cornelius E. Influence of Iodine-131 Dose on the Outcome of Hyperthyroidism in Children. *Pediatrics* 2003;111:745-9.

16. Kogut M, Kaplan S, Collip J, Tiamsic T, Boyle D. Treatment of hyperthyroidism in children. Analysis of forty-five patients. *N Eng J Med* 1965;272:217-21.
17. Safa A, Schumacher P, Rodriguez A. Long-term follow up results in children and adolescents treated with radioactive iodine ( $^{131}\text{I}$ ) for hyperthyroidism. *N Eng J Med* 1975;292:167-71.
18. Hamburger J. Management of Hyperthyroidism in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1019-24.
19. Rivkees S, Sklar Ch, Freemark M. The Management of Grave's Disease in Children with Special Emphasis on Radioiodine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3767-76.
20. Abós J, Banzo P, Razola E, Prats F, García M. Tratamiento del hipertiroidismo con  $^{131}\text{I}$ . *Rev. Esp. Med. Nuclear* 2003; 22:262-76.
21. Read Ch, Tansey M, Menda Y. A 36-Year Retrospective Analysis of the Efficacy and Safety of Radioactive Iodine in Treating Young Grave's Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4229-33.
22. Franklyn J, Maisonnueve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Mortality after treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Eng J Med* 1998;338:712-8.
23. Ron E, Morin M, Becker D *et al.* Cancer Mortality Following Treatment for Adult Hyperthyroidism. *JAMA* 1998;280:347-55.
24. Rodado M, García A, Poblete V, Soriano A. Resultados del tratamiento con dosis de  $^{131}\text{I}$  calculados en función del tamaño y la morfología glandular en la enfermedad de Graves. Análisis de variables. *Rev Esp Med Nuclear* 2003;22:76-81.
25. Hayek A, Chapman E, Crawford J. Long-Term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. *N Eng J Med* 1970;283:949-53.
26. Alexander E, Larsen R. High Dose  $^{131}\text{I}$  for the treatment of hyperthyroidism caused by Grave's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1073-7.
27. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical endocrinology* 2004;61:641-8.
28. Nebesio T, Siddiqui A, Pescovitz O, Eugster E. Time course to hypothyroidism after fixed-dose radioablation therapy of Grave's disease in children. *J Pediatr* 2002;141:99-103.
29. Mendoza F, Cárdenas H, Gutiérrez C, Torres M, Montero P, Correa M. Tratamiento de niños hipertiroides con yodo radioactivo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:267-70.