



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias Sociales y de la
Salud

"Estudio prospectivo comparativo de dos métodos
de cálculo individual de la actividad de 131I en el
tratamiento del hipertiroidismo"

Autor:

Lic. D. Francisco José Pena Pardo

Director:

Dr. D. Andrés Martínez-Almagro Andreo

Murcia, abril de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias Sociales y de la
Salud

"Estudio prospectivo comparativo de dos métodos
de cálculo individual de la actividad de 131I en el
tratamiento del hipertiroidismo"

Autor:

Lic. D. Francisco José Pena Pardo

Director:

Dr. D. Andrés Martínez-Almagro Andreo

Murcia, abril de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS

PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Andrés Martínez-Almagro Andreo como Director de la Tesis Doctoral titulada "Estudio prospectivo comparativo de dos métodos de cálculo individual de la actividad de 131I en el tratamiento del hipertiroidismo" realizada por D. Francisco José Pena Pardo en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 30 de abril de 2017.

Estudio prospectivo comparativo de dos métodos de cálculo individual de la actividad de ^{131}I en el tratamiento del hipertiroidismo

RESUMEN

El radioyodo (^{131}I) se viene utilizando desde hace más de 70 años en el tratamiento tanto de patología tiroidea benigna como maligna. La terapia con ^{131}I es considerada, junto con la cirugía, una de las dos modalidades de tratamiento definitivo en las principales patologías causantes de hipertiroidismo (enfermedad de Graves Basedow y bocios nodulares tóxicos). Su eficacia es muy alta (se describe que es superior al 70 % con una única dosis oral). El principal problema inherente al tratamiento es que una tasa máxima de curación lleva inevitablemente a una mayor tasa de hipotiroidismo.

A pesar de la vasta experiencia existente respecto a su empleo en este contexto, persisten varios aspectos por clarificar: ¿debe primar la remisión del hipertiroidismo con un solo tratamiento, aun a costa de ocasionar, o precipitar, hipotiroidismo?, ¿deben emplearse actividades bajas o altas?, ¿qué factores influyen en el resultado?, ¿es posible contemplarlos todos al planificar la terapia con radioyodo?... La cuestión más en boga hoy en día es qué tipo de dosis deben ser empleadas, ¿fijas o calculadas?

JUSTIFICACIÓN: En los últimos años, y de la mano de normativas más estrictas en cuanto a la exposición a la radiación de los enfermos y el público en general, se han hecho esfuerzos en pos de la individualización de la dosis administrada al paciente. No obstante, todavía en la mayoría de países la aproximación más utilizada consiste en administrar "dosis fijas", es decir, aquellas actividades o rango de actividades que la experiencia empírica ha llevado a considerar como las más adecuadas.

Sin embargo, la mayoría de guías actuales y los principios básicos de radioprotección (como el principio ALARA, *As Low As Reasonably Achievable*)

aconsejan el empleo de "dosis calculadas" (mediante cálculos dosimétricos de mayor o menor complejidad). Los factores que deberían contemplarse al menos serían la captación tiroidea de ^{131}I , y su vida media en la glándula, así como su tamaño.

Por tanto, estamos ante dos visiones contrapuestas en el manejo de una terapia muy asentada por sus excelentes resultados con escasos efectos adversos. Por un lado, tendríamos el uso de actividades fijas: contrastadas durante años, que permiten ponderarlas por algún factor significativo (como la captación tiroidea o las comorbilidades del paciente) y que siguen siendo las utilizadas con mayor frecuencia (incluso, guías como las británicas del *Royal College of Physicians* siguen aconsejándolas). Por otro lado, estaría la opción más recomendada por la mayoría de guías actuales (incluso por legislaciones como la alemana): el cálculo dosimétrico.

En la literatura únicamente constan dos metaanálisis que valoren los resultados de estudios comparativos entre actividad fija versus calculada en el tratamiento con ^{131}I del hipertiroidismo. Mientras que de Rooij et al. no encontraron diferencias significativas, Rokni y cols. comunicaron una dudosa ventaja de los protocolos con dosis calculadas. Solo cuatro estudios aleatorizados, en total, fueron hallados en ambas revisiones sistemáticas, ninguno español.

OBJETIVO: nuestra hipótesis de trabajo es que se puede mejorar la eficacia del tratamiento con radioyodo del hipertiroidismo implementando un método simple de cálculo dosimétrico, que incluya la estimación ecográfica del volumen tiroideo y una medida única de captación tiroidea de ^{131}I a las 24 horas. El objetivo final era implementar un método de cálculo individual de la actividad de ^{131}I en el tratamiento del hipertiroidismo, sencillo y al menos igual de eficaz que el que veníamos utilizando de forma habitual (una variante ponderada de los de dosis fijas).

MATERIAL Y MÉTODO: en marzo de 2010 iniciamos un estudio prospectivo comparativo entre dos modalidades de estimación de la actividad para tratar con radioyodo a enfermos de hipertiroidismo. Diseñamos un estudio prospectivo de no inferioridad, según el cual a los 50 primeros pacientes hipertiroides consecutivos remitidos a nuestro centro para terapia con ^{131}I se les

aplicaría el primer método, de dosis "semifijas" (A), y a los siguientes el método dosimétrico o de dosis "calculadas" (B).

El método A está basado en escaladas de actividad en peldaños de 185 MBq (5 mCi), teniendo en cuenta la etiología del hipertiroidismo, la captación de ¹³¹I a las 24 horas (> 50, 25-50 o < 25%) y el objetivo terapéutico. Los rangos de actividad posible eran: 5-15 mCi en BDT, 10-20 mCi en NAT y 15-25 mCi en BMNT (en todos los casos +5 mCi si el objetivo era el eutiroidismo).

El método B se basó en el concepto de "compromiso dosimétrico" (el volumen diana no es el tejido autónomo, sino toda la glándula), considerando como únicos factores la captación de ¹³¹I a las 24 h y el volumen tiroideo (medido con ecografía). Empleamos una vida media estándar de 5,5 días y se realizó el cálculo con el algoritmo de Marinelli. La dosis absorbida diana era de 150 Gy, aunque tras el análisis preliminar de los 100 primeros casos se aumentó a 200 Gy en los BDT.

RESULTADOS: el método B demostró ser, al menos, igual de eficaz que el A en cuanto al resultado final, con tendencia a una mayor tasa de curación (estado no hipertiroideo) y mejores resultados funcionales (menos hipotiroidismo). Además, las actividades administradas fueron significativamente menores con el método dosimétrico, con lo que se consiguió disminuir la exposición a la radiación del paciente, sus allegados y el público en general.

Al analizar los resultados en función de la etiología del hipertiroidismo, se observó que esa tendencia hacia mayor remisión del hipertiroidismo con el método dosimétrico era a expensas de los BDT. Aunque en los nodulares la tasa de curación era prácticamente igual con ambos métodos, el B resultaba en una mejor razón eutiroidismo / hipotiroidismo.

El sexo masculino y las captaciones menores determinaron mejores resultados.

CONCLUSIÓN: en la terapia con radioyodo del hipertiroidismo, se puede implementar un método dosimétrico sencillo que proporcione resultados al menos iguales a los de un método de estimación individual basado en dosis fijas, y con actividades administradas inferiores.

Palabras clave: ¹³¹I. Radioyodo. Radioterapia metabólica. Hipertiroidismo. Patología tiroidea benigna. Dosis fija. Dosis calculada. Dosimetría.

Comparative prospective study of two methods of individual calculation of ^{131}I activity in the treatment of hyperthyroidism

SUMMARY

Radioiodine (^{131}I) has been used for more than 70 years in the treatment of both benign and malignant thyroid diseases. ^{131}I therapy is considered, along with surgery, one of the two definitive treatment modalities in the major pathologies causing hyperthyroidism (Graves Basedow disease and toxic nodular goiters). Its efficacy is very high (it is described to be above 70% with a single oral dose). The main problem inherent to this treatment is that a maximum cure rate inevitably leads to a higher rate of hypothyroidism.

In spite of the vast experience regarding its use in this setting, several aspects remain to be clarified: should hyperthyroidism be treated with a single dose, even at the cost of causing or precipitating hypothyroidism?, should low or high activities be used?, what factors influence the outcome?, is it possible to consider them all when planning the therapy with radioiodine?... The most popular issue nowadays is what kind of doses should be used, fixed or calculated?

JUSTIFICATION: In recent years, and in parallel to the stricter regulations about radiation exposure of patients and the general public, efforts have been made in search of individualization of the dose administered to the patient. However, the most commonly approach still used in most countries consists in administering "fixed doses", that is, those activities or range of activities that the empirical experience has led to consider as the most adequate.

However, most current guidelines and the basic principles of radiation protection (such as the ALARA principle, "As Low As Reasonably Achievable") advise the use of "calculated doses" (by means of dosimetric calculations of greater or lesser complexity). The factors that should be at least considered would be the thyroid uptake of ^{131}I , and its half-life in the gland, as well as its size.

Therefore, we are faced with two opposing views in the management of a well-established therapy, because of its excellent results with few adverse effects. On the one hand, we would have the use of fixed activities: contrasted for years, which allow us to weigh them by some significant factors (such as thyroid uptake or co morbidities of the patient) and that they continue to be the most frequently used (even some guidelines such as the Royal College of Physicians ones continue to advise them). On the other hand, it would be the option most recommended by the majority of the current guidelines (even by legislations such as the German one): the dosimetric calculation.

We have documented only two meta-analyses in the literature assessing the results of comparative studies between fixed versus calculated activity in ^{131}I treatment of hyperthyroidism. While de Rooij et al. found no significant differences, Rokni & cols. reported a doubtful advantage of the calculated dose schedules. In total, only four randomized studies were included in both systematic reviews, none of them from Spain.

AIM: Our hypothesis is that the efficacy of radioiodine treatment of hyperthyroidism could be improved by implementing a simple dosimetric calculation method, including ultrasound estimation of thyroid volume and a single measurement of 24-hour thyroid ^{131}I uptake. The final objective was to implement an individual method of calculating the activity of ^{131}I in the treatment of hyperthyroidism, simple and at least as effective as the one we were usually utilizing (a weighted variant of fixed dose schemes).

MATERIAL AND METHOD: In March 2010 we started a prospective comparative study between two modalities of estimating the activity of radioiodine to treat patients with hyperthyroidism. A non-inferiority prospective study was designed, according to which the first method, of "semi-fixed" doses (A), would be applied to the first 50 consecutive hyperthyroid patients referred to our center for ^{131}I therapy and the dosimetric method, of "calculated" doses (B), to the following.

The method A is based on activity escalation in 185 MBq (5 mCi) steps, taking into account the etiology of hyperthyroidism, the 24-hour thyroid ^{131}I uptake (> 50, 25-50 or <25%) and the therapeutic objective. The possible ranges of activity were: 5-15 mCi in toxic diffuse goiter, 10-20 mCi in toxic adenoma and 15-

25 mCi in toxic multinodular goiter (in all cases +5 mCi if the target was euthyroidism).

The method B was based on the "dosimetric compromise" concept (the target volume is not the autonomous tissue, but the entire gland), considering 24h uptake and thyroid volume (as measured by ultrasound) as the only factors. We used a standard half-life of 5.5 days and the calculation was performed using the Marinelli's algorithm. The target absorbed dose was 150 Gy, although after the preliminary analysis of the first 100 cases it was increased to 200 Gy in toxic diffuse goiters.

RESULTS: Method B was at least as effective as A in terms of final outcome, with a tendency towards a higher cure rate (non-hyperthyroid state) and better functional results (less hypothyroidism). In addition, the administered activities were significantly lower with the dosimetric method, leading to a reduction of the radiation exposure of the patient, his relatives and the public.

When analyzing the results according to the etiology of hyperthyroidism, it was observed that this trend toward greater remission of hyperthyroidism with the dosimetric method was at the expense of toxic diffuse goiters. Although in nodular goiters the cure rate was practically equal with both methods, B resulted in a better euthyroidism / hypothyroidism ratio.

Male gender and lower uptakes determined better results.

CONCLUSION: In the radioiodine therapy of hyperthyroidism, a simple dosimetric method that provides results at least equal to those of an individual estimation method based on fixed-doses and with lower administered activities can be implemented.

Keywords: ¹³¹I. Radioiodine. Radionuclide therapy. Hyperthyroidism. Benign thyroid disease. Fixed dose. Calculated dose. Dosimetry.

AGRADECIMIENTOS

A Amaya por su apoyo constante y ser capaz de aguantar mis manías y mal humor cuando me encerraba a "pelearme con la tesis". Espero que envejecamos juntos y así pueda compensarte con muchos buenos momentos.

A mis niñas, Helena y Janire, a las que debo unas cuantas excursiones y salidas al parque.

A mis padres, Paco y Angelines, pues de la educación que me dieron salió el hombre que soy hoy. Ellos hicieron posible que mi hermana y yo estudiáramos lo que quisimos, sin preocupación alguna.

A mi hermana Marian por su constante estímulo.

A mis enfermeros del Hospital San Jaime de Torrevieja (Mónica, Encarna, Pedro, Stefano, las Maris - Ortuño y Balboa -, Nuria, Noelia y Santos) por su gran profesionalidad y su labor desinteresada en la recogida de datos, sobre todo una vez me había ido. Gracias, chicos.

A mi compi Mamen.

A la Dra. Crespo que me dio la oportunidad de iniciar este proyecto y al Dr. García Cases por su colaboración.

Al Dr. Andrés Martínez-Almagro Andreo por confiar en mi proyecto y a Rafael López por su gran ayuda con la estadística.

Al Dr. Ángel Soriano y mis compañeros del Hospital General Universitario de Ciudad Real por su gran acogida en un momento difícil en mi carrera y por devolverme la fe en la Medicina Nuclear.

"Se debe hacer todo tan sencillo como sea posible, pero no más sencillo". Albert Einstein (1879-1955)

"Donde una puerta se cierra, otra se abre". Miguel de Cervantes Saavedra (1547-1616).

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR

RESUMEN

AGRADECIMIENTOS

CITAS

ÍNDICE GENERAL

SIGLAS Y ABREVIATURAS 23

ÍNDICE DE IMÁGENES Y FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS 27

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN 33

1.1. Definición, etiología y epidemiología del hipertiroidismo 35

1.2. Manejo y tratamiento del hipertiroidismo 36

1.3. Problema planteado/resumen del proyecto 37

1.4. Antecedentes/estado del tema 40

1.5. Aporte original e interés del proyecto 56

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS 59

2.1. Hipótesis de trabajo 61

2.2. Objetivos 61

2.2.1. Objetivo general 61

2.2.2. Objetivos específicos	61
2.2.3. Objetivos secundarios	62
CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODO	63
3.1. Ámbito y contexto	65
3.2. Diseño del estudio	59
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	67
3.3.1. Criterios de inclusión	67
3.3.2. Criterios de exclusión	68
3.4. Preparación del paciente	68
3.5. Programa	69
3.5.1. Día 1	69
3.5.2. Día 2	70
3.5.3. Día del tratamiento	70
3.6. Pruebas complementarias	70
3.6.1. Gammagrafía de tiroides	70
3.6.2. Captación tiroidea de ¹³¹ I a las 24 horas	72
3.6.3. Ecografía de tiroides con cálculo del volumen	73
3.7. Asignación de actividades	74
3.7.1. Método A (o de dosis "semifijas")	75
3.7.2. Método B (o "dosimétrico")	76
3.8. Tratamiento	77

	21
3.9. Seguimiento	78
3.10. Recogida de datos	78
3.11. Análisis preliminar	79
3.12. Análisis estadístico	80
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	83
4.1. Análisis preliminar	85
4.2. Análisis descriptivo	87
4.3. Tamaño mínimo necesario	114
4.4. Análisis de comparación de medias	115
4.5. Estudio de correlaciones	121
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	123
5.1. Comparación de los resultados globales de ambos métodos	125
5.1.1. Éxitos logrados con cada método	125
5.1.2. Proporción de hipotiroidismos con cada uno	127
5.1.3. Actividades de 131I	131
5.2. Análisis de los resultados en función de la patología causal	134
5.2.1. Enfermedad de Graves	136
5.2.1.1. Método A	137
5.2.1.2. Método B	140
5.2.2. Bocio multinodular tóxico	144
5.2.2.1. Método A	148

5.2.2.2. <i>Método B</i>	151
5.2.3. Nódulo autónomo tóxico	154
5.2.3.1. <i>Método A</i>	156
5.2.3.2. <i>Método B</i>	157
5.3. Correlación entre el resultado precoz (3 meses) y el definitivo	159
5.4. Variables que aparentemente influyeron en el resultado	160
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	163
CAPÍTULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	167
CAPÍTULO VIII: ANEXOS	185

SIGLAS Y ABREVIATURAS

μCi : microcurios

^{123}I : yodo-123

^{124}I : yodo-124

^{131}I : yodo-131 (comúnmente radioyodo)

^{153}Sm -EDTMP: Samario-153-etilendiamino tetrametilen fosfonato

$^{99\text{m}}\text{Tc}$: tecnecio-99m

ATA: *American Thyroid Association*

AACE: *American Association of Clinical Endocrinologists*

ALARA: *As Low As Reasonably Achievable*

BD: bocio difuso

BDT: bocio difuso tóxico

BMN: bocio multinodular

BMNT: bocio multinodular tóxico

capt: captación

cm: centímetros

cols.: colaboradores

cpm: cuentas por minuto

d: día

DAC: dosis alta calculada

DAF: dosis alta fija

DBC: dosis baja calculada

DBF: dosis baja fija

Desv. típ.: desviación típica

EANM: *European Association of Nuclear Medicine*

ECG: electrocardiograma

EE UU: Estados Unidos

EJNMMI: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*

et al.: et alia (y otros)

ETA: Asociación Europea de Tiroides

etc.: etcétera

EU: eutiroidismo

EURATOM: Comunidad Europea de la Energía Atómica

g: gramos

GB: gigabytes

GBq: gigabecquerelios

GHz: gigahercios

Gy: Grays

h: horas

H: hombre/s

HIPER: hipertiroidismo

HIPER SUB: hipertiroidismo subclínico

HIPO: hipotiroidismo

HIPO SUB: hipotiroidismo subclínico

ICRP: *International Commission of Radiological Protection*

keV: kiloelectronvoltios

K-S: (test de) Kolmogorov-Smirnov

lpm: latidos por minuto

M: mujer/es

MBq: megabecquerelios

mCi: milicurios

mg: miligramos

MHz: megahercios

MIRD: *Medical Internal Radiation Dose*

mL: mililitros

mU/L: miliunidades / litro

NAT: nódulo autónomo tóxico

ng/dL: nanogramos / decilitro

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

Nº: Número

PAAF: punción aspiración con aguja fina

PET: tomografía por emisión de positrones

PTU: propiltiouracilo

R: roentgen

rhTSH: tirotropina recombinante humana

RM: resonancia magnética

seg: segundo

SEMNUM: Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

SNMMI: *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*

SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica

SSK: *Federal German Radiation Protection Committee*

T_{1/2}: vida media

T3: triyodotironina

T3L: triyodotironina libre

T4: tiroxina

T4L: tiroxina libre

TC: tomografía computarizada

Teff: vida media efectiva

TSH: tirotropina u hormona estimulante del tiroides

TVR: *Thyroid Volume Reduction*

vs.: versus

W-M-W: (test de) Wilcoxon-Man-Whitney

ÍNDICE DE IMÁGENES Y FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

ÍNDICE DE IMÁGENES Y FIGURAS

IMÁGENES

- **Imagen 1:** Gammacámara (A) y sonda (B) 71
- **Imagen 2:** Ecógrafo y ecografía de tiroides 73
- **Imagen 3:** Medición del volumen tiroideo 74

FIGURAS

- **Figura 1:** Análisis preliminar: resultados clínicos a los 6 meses 87
- **Figura 2:** Gráfico de sectores de la variable Sexo 89
- **Figura 3:** Gráfico de barras de la variable Edad 90
- **Figura 4:** Gráfico de sectores de la variable Patología 90
- **Figura 5:** Gráfico de sectores de la variable Objetivo 91
- **Figura 6:** Gráfico de sectores de la variable Antitiroideo 92
- **Figura 7:** Gráfico de sectores de la variable Tipo_Dosis 93
- **Figura 7.1:** Gráfico de sectores de la variable Tipo_Dosis en BDT 94
- **Figura 7.2:** Gráfico de sectores de la variable Tipo_Dosis en bocios nodulares (BMNT + NAT) 95
- **Figura 8:** Gráfico de dispersión de la variable Actividad_Calc 95

- **Figura 9:** Gráfico de dispersión de la variable Actividad_Calc separado por Sexo 96
- **Figura 10:** Gráfico de dispersión de la variable Actividad_Adm 97
- **Figura 11:** Gráfico de dispersión de la variable Actividad_Adm separado por Sexo 97
- **Figura 12:** Gráfico de dispersión de la variable Captación 101
- **Figura 13:** Gráfico de dispersión de la variable Captación separado por Patología 102
- **Figura 14:** Gráfico de dispersión de la variable Ecografía 102
- **Figura 15:** Gráfico de dispersión de la variable Ecografía separado por Patología 103
- **Figura 16:** Gráfico de sectores de la variable D_T3 104
- **Figura 17:** Gráfico de sectores de la variable D_T6 105
- **Figura 18:** Gráfico de sectores de la variable D_T12 106
- **Figura 19:** Gráfico de sectores de la variable D_Final 107
- **Figura 20:** Gráfico de sectores de la variable D_Final_2 108

ÍNDICE DE TABLAS

• Tabla 1: Características de la población del análisis preliminar	86
• Tabla 2: Clasificación de las variables según su naturaleza	88
• Tabla 3: Tabla de frecuencias de la variable Sexo	88
• Tabla 4: Análisis descriptivo de la variable Edad	89
• Tabla 5: Tabla de frecuencias de la variable Patología	91
• Tabla 6: Tabla de frecuencias de la variable Objetivo	91
• Tabla 7: Tabla de frecuencias de la variable Antitiroideo	92
• Tabla 8: Tabla de frecuencias de la variable Tipo_Dosis	93
• Tabla 9: Análisis descriptivo de la variable Actividad_Calc	95
• Tabla 10: Análisis descriptivo de la variable Actividad_Adm	96
• Tabla 11: Análisis descriptivo de las variables Actividad_Calc y Actividad_Adm en función del método de dosificación	98
• Tabla 11.1: Análisis descriptivo de las variables Actividad_Calc y Actividad_Adm en función del método de dosificación en BDT	99
• Tabla 11.2: Análisis descriptivo de las variables Actividad_Calc y Actividad_Adm en función del método de dosificación en BMNT	100
• Tabla 11.3: Análisis descriptivo de las variables Actividad_Calc y Actividad_Adm en función del método de dosificación en NAT	100
• Tabla 12: Análisis descriptivo de las variables Captación y Ecografía	101
• Tabla 13: Tabla de frecuencias de la variable D_T3	104
• Tabla 14: Tabla de frecuencias de la variable D_T6	105
• Tabla 15: Tabla de frecuencias de la variable D_T12	106

- **Tabla 16:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final 107
- **Tabla 17:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final_2 108
- **Tabla 18:** Pacientes con hipotiroidismo transitorio 109
- **Tabla 19:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final vs. Patología 110
- **Tabla 20:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final_2 vs. Patología 110
- **Tabla 21:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final vs. Tipo_Dosis 111
- **Tabla 21.1:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final vs. Tipo_Dosis en BDT 111
- **Tabla 21.2:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final vs. Tipo_Dosis en BMNT 111
- **Tabla 21.3:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final vs. Tipo_Dosis en NAT 112
- **Tabla 22:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final_2 vs. Tipo_Dosis 112
- **Tabla 22.1:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final_2 vs. Tipo_Dosis en BDT 113
- **Tabla 22.2:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final_2 vs. Tipo_Dosis en BMNT 113
- **Tabla 22.3:** Tabla de frecuencias de la variable D_Final_2 vs. Tipo_Dosis en NAT 114
- **Tabla 23:** Test de W-M-W para la comparación de medias de D_Final, D_Final_2 y D_Final_Agr separadas por Sexo 116
- **Tabla 24:** Test de W-M-W para la comparación de medias de D_Final, D_Final_2 y D_Final_Agr separadas por Patología 116

	31
• Tabla 25: Test de W-M-W para la comparación de medias de D_Final, D_Final_2 y D_Final_Agr separadas por Tipo_Dosis	117
• Tabla 26: Test de Kolmogorov-Smirnov para la comprobación de la normalidad de Actividad_Adm	118
• Tabla 27: Test de igualdad de medias para Actividad_Adm separada por Tipo_Dosis	119
• Tabla 28: Test de W-M-W para la comparación de medias de D_Final, D_Final_2 y D_Final_Agr separadas por Dosis_Agr	120
• Tabla 29: Test de igualdad de medias para Actividad_Adm separada por Dosis_Agr	120
• Tabla 30: Correlación de Spearman entre el resultado final y la evolución a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento	121

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: ¹⁵³ Sm-EDTMP as consolidation therapy in multiple bone metastatic hormone-dependant prostate cancer patients: implementing a reliable dosimetric model. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2009; 36: Suppl 2: S425	187
ANEXO 2: "Estudio prospectivo comparativo de 2 métodos de cálculo individual de la actividad de ¹³¹ I en el tratamiento del hipertiroidismo: resultados preliminares". <i>Rev Esp Med Nucl.</i> 2012; 31(Supl.1): 37	188
ANEXO 3: Cálculo de la captación tiroidea de ¹³¹ I a las 24 horas	189
ANEXO 4: Relación entre D_Final (éxito/fracaso), D_Final_2 y D_Final_Agr con: Ecografía, Captación, Actividad_Adm y Antitiroideo	190

I - INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN, ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL HIPERTIROIDISMO

Según se describe en las guías conjuntas de la *American Thyroid Association* (ATA) y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) sobre el manejo del hipertiroidismo y otras causas de tirotoxicosis, el término "tirotoxicosis" hace referencia al estado clínico resultante de una acción inapropiadamente alta de las hormonas tiroideas en los tejidos. El "hipertiroidismo" sería una forma de tirotoxicosis debida a la síntesis y secreción excesiva de hormonas tiroideas por el tiroides [1].

El diagnóstico de hipertiroidismo se basa en las manifestaciones clínicas y las pruebas analíticas de función tiroidea, de manera que todos los pacientes con hipertiroidismo primario tienen un nivel de tirotrópica u hormona estimulante del tiroides (TSH) bajo [2]. Cabría distinguir, por tanto, entre "hipertiroidismo manifiesto" y "subclínico" según se asocie o no un incremento en la tiroxina (T4) y/o triyodotironina (T3) séricas al descenso de la TSH.

La causa más frecuente de trastornos tiroideos en el mundo es el déficit de yodo en la dieta, que provoca la aparición de bocio e hipotiroidismo. Por ello se han activado programas de yodización que, ocasionalmente, pueden inducir tirotoxicosis, especialmente en mayores de 40 años con bocios nodulares. En el caso de los países occidentales, áreas habitualmente ricas en yodo, la mayoría de personas con alteraciones tiroideas tienen una enfermedad autoinmune (oscilando desde el hipotiroidismo atrófico primario, tiroiditis de Hashimoto, hasta el hipertiroidismo por enfermedad de Graves).

La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, seguida del bocio multinodular tóxico (BMNT). Menos frecuentes son el adenoma tiroideo hiperfuncionante autónomo y la tiroiditis [3]. Realmente, la frecuencia de estas causas varía con la ingesta de yodo, de modo que en áreas con una ingesta adecuada la enfermedad de Graves es responsable de alrededor del 80% de los casos, mientras que el bocio nodular tóxico lo es del 50% en áreas con pobre ingesta de yodo [4, 5].

Otras causas aún más raras de tirotoxicosis son las siguientes: carcinomas tiroideos hiperfuncionantes, formas esporádicas y familiares de hipertiroidismo no-autoinmune, tumores hipofisarios secretores de TSH, tirotoxicosis gestacional transitoria, molas hidatiformes y coriocarcinomas, tirotoxicosis facticia (ingesta excesiva o involuntaria de hormonas tiroideas exógenas) y administración/toma de productos o fármacos ricos en yodo, como por ejemplo la amiodarona - que puede inducir tirotoxicosis tanto por su alto contenido en yodo como por inducir tiroiditis [6].

La prevalencia de hipertiroidismo en mujeres oscila entre 0,5 y 2,0% y es diez veces más frecuente que en hombres en aquellos lugares con ingesta adecuada de yodo [3]. En el estudio *NHANES III*, llevado a cabo en Estados Unidos, la prevalencia de hipertiroidismo clínicamente significativo fue de 2 por cada 1000; mientras que la de hipertiroidismo subclínico fue significativamente mayor en los grupos de edad de 20-39 años y mayores de 79 años, en mujeres, así como en sujetos de raza negra (0,4 % vs. 0,1 % en los de raza blanca) [7].

1.2. MANEJO Y TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO

Ante un diagnóstico de hipertiroidismo, lo primero es realizar una evaluación cuidadosa del paciente, mediante una historia clínica y exploración física meticolosas, con especial atención a la sintomatología cardíaca, el tamaño del bocio, y posible presencia de síntomas obstructivos, y, si la hubiera, la severidad de la oftalmopatía de Graves. Posteriormente, se debe proceder a la valoración bioquímica (siendo la TSH y la T4 libre los dos parámetros fundamentales), la determinación de la etiología y el manejo sintomático (prescripción de β -bloqueantes a ancianos con tirotoxicosis sintomática y a pacientes con frecuencia cardíaca superior a 90 lpm o enfermedad cardiovascular concomitante) [1].

Según las mencionadas guías de la *ATA* y la *AACE* [1], el hipertiroidismo manifiesto debido a enfermedad de Graves (la causa más frecuente), debería tratarse con cualquiera de las siguientes modalidades: ^{131}I , medicación antitiroidea o tiroidectomía. Históricamente, el radioyodo ha sido la opción de tratamiento inicial en EE UU, mientras que los antitiroideos y/o cirugía lo han sido en Europa,

Latinoamérica y Japón. Como resaltan Bartalena et al. en una muy reciente revisión, estas diferencias no han cambiado sustancialmente en los últimos 30 años [8]. La modalidad de tratamiento debería ser discutida entre médico y paciente, informando adecuadamente a éste sobre los objetivos, efectividad, beneficios, inconvenientes, efectos adversos y costes de cada una.

Sin embargo, para el tratamiento del bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico sugieren solo dos opciones: ^{131}I o cirugía (y solo excepcionalmente tratamiento prolongado con metimazol, un antitiroideo). De hecho, la medicación antitiroidea no es considerada una opción curativa de tratamiento en la enfermedad de Graves, aunque sí puede servir para reducir rápidamente la producción excesiva de hormonas tiroideas y mantener un estado eutiroideo, a la espera de una remisión espontánea - que ha sido descrita ocasionalmente [9] -.

En pacientes con enfermedad de Graves tratados con radioyodo, debe considerarse el retratamiento cuando persiste el hipertiroidismo seis meses después del tratamiento o la respuesta a los 3 meses es mínima. También se recomienda repetir el tratamiento con ^{131}I en los bocios nodulares tóxicos (multinodular o adenoma autónomo) si el hipertiroidismo persiste a los seis meses [1].

En el hipertiroidismo subclínico debe considerarse el tratamiento cuando la TSH permanece suprimida de forma persistente en personas de 65 o más años (la causa más frecuente es el BMNT) y en mujeres postmenopáusicas sin tratamiento estrogénico o con bifosfonatos, así como en pacientes con factores de riesgo o enfermedad cardíaca u osteoporosis, o con síntomas hipertiroides [1].

1.3. PROBLEMA PLANTEADO/RESUMEN DEL PROYECTO

El hipertiroidismo es un trastorno endocrino relativamente frecuente cuya manifestación más peligrosa es la taquiarritmia en forma de fibrilación auricular. De ello deriva la importancia de mejorar rápidamente sus síntomas (mediante beta-bloqueantes, por ejemplo) y el interés en disminuir la sobreproducción de hormonas tiroideas. En este sentido, además de la habitual aproximación

terapéutica inicial en base a fármacos antitiroideos, es muy frecuente el requerimiento de una solución definitiva. Las dos alternativas principales son la cirugía y la radioterapia metabólica con radioyodo, con distintos grados de introducción en la práctica clínica habitual (sigue siendo más común el empleo del radioyodo en EE UU que en Europa, aunque su popularidad se ha incrementado paralelamente a la disponibilidad de servicios de Medicina Nuclear especializados). En todo caso, la decisión terapéutica debe tomarse de manera consensuada, e informada, con el paciente en función de las características individuales de cada situación: etiopatogenia del hipertiroidismo, presencia y tamaño del bocio, edad, patologías concomitantes, etc.

El ^{131}I o radioyodo ha sido utilizado para tratar enfermedades benignas del tiroides desde los años 40 y es reconocida su eficacia tanto en el tratamiento del hipertiroidismo como en la reducción del volumen de glándulas tiroideas con bocio. En pacientes con hipertiroidismo el objetivo ideal sería restaurar el eutiroidismo, con la posible excepción del tratamiento "definitivo" de la enfermedad de Graves – la mayor tendencia a la recaída del hipertiroidismo autoinmune hace que muchos endocrinólogos aboguen por una terapia "ablativa" del mismo -. Por tanto, la meta es conseguir un estado no-hipertiroidico (eutiroidismo o hipotiroidismo compensado con levotiroxina).

La eficacia de la terapia con ^{131}I es muy alta (superior al 70 % con una única dosis oral) y la tasa de éxitos depende básicamente del tipo de trastorno tiroideo, tamaño del tiroides y actividad de ^{131}I administrada. El principal problema inherente al tratamiento es que una tasa máxima de curación lleva inevitablemente a una mayor tasa de hipotiroidismo.

La forma clásica, y todavía más frecuente, de administrar el tratamiento es en base a las llamadas "dosis fijas", que son aquellas actividades o rango de actividades que la experiencia de años ha llevado a considerar como las idóneas. La sencillez de este abordaje, que solo requiere conocer el tipo de trastorno tiroideo y algunas pocas variables (como la presencia de complicaciones o patologías concomitantes) y la ausencia de grandes estudios que muestren una clara mejoría de los resultados con aproximaciones más complejas son la clave de la vigencia de este enfoque. Así por ejemplo, las guías británicas todavía defienden esta estrategia [10].

Sin embargo, la Directiva del Consejo de la Unión Europea 2013/59/EURATOM [11, 12] preconiza la protección de la salud de las personas respecto a las radiaciones ionizantes en relación con exposiciones médicas. Así, ya hay países (como Alemania) en que es obligatorio el cálculo de la dosis absorbida por el tejido diana (el tiroides total o el autónomo) en un intento de minimizar la dosis a órganos no diana sanos.

Las variables que deben introducirse para el cálculo de las actividades necesarias para una terapia "individualizada" o "personalizada" son fundamentalmente la medida de la/s captación/es tiroidea/s y el tamaño del tejido diana. Una mayor precisión en la dosis absorbida real implica una cantidad importante de medidas pre- y post-terapéuticas de la captación de radioyodo, lo que resta sencillez y utilidad práctica a un tratamiento en que, ya de por sí, la exposición a la radiación es baja y la eficacia alta.

A primeros del año 2.010 se produjo una incidencia en el centro público de referencia en nuestra provincia que supuso un aumento coyuntural del aflujo de pacientes remitidos a tratamiento con radioyodo (por patología tiroidea maligna o benigna) a la Unidad de Radioterapia Metabólica de nuestro Servicio. En consecuencia, el momento parecía propicio para introducirnos en el complejo mundo de la dosimetría con ^{131}I . Ya teníamos una cierta experiencia con otros tratamientos (terapia radiometabólica de las metástasis óseas blásticas con ^{153}Sm -EDTMP)¹ y pensamos que las circunstancias eran idóneas para intentar dirigirnos hacia una terapia personalizada en los pacientes hipertiroideos, pero sin complicar en exceso un tratamiento ya de por sí eficaz y seguro [8].

En marzo de 2.010 iniciamos un estudio prospectivo comparativo entre dos modalidades de estimación de la actividad para tratar a nuestros pacientes de hipertiroidismo, con cuatro premisas fundamentales: maximizar la curación (estado "no hipertiroideo"), disminuir la radiación, minimizar el riesgo de hipotiroidismo y la sencillez (y, por ende, comodidad para el enfermo).

¹ F. J. Pena Pardo, F. J. García Cases, A. Crespo-Jara, M. Redal, M. Sureda, A. Brugarolas. ^{153}Sm -EDTMP as consolidation therapy in multiple bone metastatic hormone-dependant prostate cancer patients: implementing a reliable dosimetric model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: Suppl 2: S425 (Abstract P589) (ver Anexo 1)

El primer método es una variación de la forma clásica de tratar el hipertiroidismo en nuestro servicio, basado en un protocolo de dosis "semifijas" (dependientes del tipo de patología, captación de ^{131}I a las 24 h y objetivo terapéutico).

El segundo consistiría en un cálculo dosimétrico sencillo para la determinación de la actividad de ^{131}I a administrar teniendo como dosis absorbida intencional (o planeada) inicial 150 Gy al global de la glándula y como variables principales el volumen del tiroides y la captación de ^{131}I a las 24 h.

1.4. ANTECEDENTES/ESTADO DEL TEMA

El radioyodo se viene utilizando desde los años 40 [13, 14]. Los primeros estudios describiendo el uso terapéutico del ^{131}I en patología tiroidea datan de 1946 [15-17]. Saul Hertz fue quien realizó el primer tratamiento con ^{131}I en la enfermedad de Graves el 3 de marzo de 1941 [15].

En las dos décadas siguientes se estudió el metabolismo del radioyodo en humanos y surgieron los test de función tiroidea y las primeras estimaciones dosimétricas [18]. En los años 70 se profundizó en la radiobiología del tiroides [19] y se publicaron varios trabajos sobre el cálculo de la dosis, la predicción de la respuesta al tratamiento y el abordaje más adecuado en la terapia con radioyodo del hipertiroidismo [20-23].

Así por ejemplo, Creutzig y Hundeshagen [20] en 1976 usaron un cálculo basado en la fórmula de Billion (incluyendo el peso del tiroides, la captación y la vida media intratiroidea de ^{131}I) para administrar una dosis teórica de 7.000 R para glándulas pequeñas y 10.000 R para las grandes. La conclusión más interesante era que podría haber tal diferencia entre la dosis de radiación calculada y la realmente recibida que no sería posible una predicción individual.

Ese mismo año Petersen [23] estudió la relación dosis-respuesta de la terapia del hipertiroidismo con radioyodo en casi 1.200 pacientes, a través del cálculo de la dosis efectiva. Observó que la curva dosis-respuesta en los casos de hipertiroidismo residual tras el tratamiento tenía forma exponencial, mientras que en el hipotiroidismo inducido por radioyodo era sigmoidal. Aunque en su

opinión el cálculo de dosis podría ser útil en el futuro, proponía una terapia con radioyodo fraccionada, frente a la idea de terapia en dosis única de la mayoría de autores.

La década de los 80 fue menos prolífica en publicaciones sobre la materia, si bien persistían las mismas incertidumbres sobre la predictibilidad de la dosis real al órgano diana. Fueger [24] por ejemplo, en 1.987, hace hincapié en lo difícil de predecir el resultado del tratamiento de hipertiroidismo con radioyodo, debido a que la dosis de radiación interna proyectada y la realmente obtenida pueden diferir considerablemente a causa de los cambios cinéticos que se producen – o son originados – durante la irradiación con ^{131}I .

Muy interesante es también el trabajo de Ott et al. [25], publicado el mismo año, en el que describen el empleo de un prototipo de cámara de positrones proporcional de multihilos para estudiar la distribución de ^{124}I y medir el volumen de tejido tiroideo funcionante. Lo trascendente de este artículo radica en que por primera vez se vislumbra el potencial de la imagen PET en la dosimetría de la terapia con radioyodo (probablemente, en el futuro, y siempre que la disponibilidad del ^{124}I deje de ser tan restringida, ésta será la aproximación estándar tanto en patología tiroidea maligna como en la benigna).

El debate es intenso en los 90 y son varios los puntos de controversia: dosis (actividad) fija o calculada, dosis única o fraccionada, dosis diana en las distintas patologías (sobre todo en la enfermedad de Graves). Nordyke et al. [26] a principios de la década llevan a cabo un estudio de escalada de actividades "fijas" en 605 enfermos con Graves (entre 3 y 10 mCi). Concluyen que la curación está directamente relacionada con la dosis entre 5 y 10 mCi e inversamente relacionada con el peso – apreciación ésta en la que sí coinciden todos los grupos científicos (el tamaño de la glándula es un factor determinante del éxito de la terapia con radioyodo). Proponían como dosis óptima para curar el hipertiroidismo en este tipo de pacientes la cifra de 10 mCi (370 MBq), que debería aumentarse en caso de glándulas inusualmente grandes o de circunstancias especiales del paciente.

Müller et al. [27] estudiaron la vida media efectiva del ^{131}I (Teff) tras la aplicación de dosis terapéuticas y llegaron a la conclusión de que una Teff promedio ("estándar") puede ser una alternativa práctica en la dosimetría (si la

falta de tiempo, o la practicidad, no permiten su determinación exacta a través de mediciones repetidas en el tiempo).

Un hito importante en la primera mitad de la década de los 90 es la introducción por Moser [28] del concepto de "compromiso dosimétrico" (reducir la dosis y definir el total de la glándula como el volumen diana) en la enfermedad de Plummer (hipertiroidismo no inmunogénico o nodular). En concreto, se estudiaron 925 pacientes de dos grandes departamentos de Medicina Nuclear alemanes (Friburgo y Múnich) - 761 con enfermedad de Plummer y 164 con enfermedad de Graves -. Observaron que las dosis entre 60 y 80 Gy se mostraban ineficaces, mientras que una dosis de 150 Gy fue exitosa en más del 80 % de los casos. También comprobaron que los resultados eran similares cuando se empleaba el concepto de aplicar una dosis de 400 Gy al total del tejido autónomo (delimitado por ecografía) o el compromiso dosimétrico (150 Gy al volumen tiroideo total).

En 1.993 Bockisch et al. [29], en base a captaciones repetidas de ^{131}I hasta las 192 h, tanto con la actividad del test preterapéutico como con la del tratamiento, derivaron un factor empírico que permite la predicción de la razón dosis/actividad (D/A), usando solo la medida de captación tardía (96 o 192 h); y constataron una fuerte correlación entre los valores D/A pre- y post-tratamiento en los pacientes sin medicación tiroidea específica previa o con medicación estable (a diferencia de aquellos que habían cambiado recientemente su medicación antitiroidea).

En 1.994 Flower et al. (del mismo grupo británico que el ya mencionado Ott) [30] describen su práctica habitual, de dosis fraccionadas, en la radioterapia metabólica con ^{131}I en enfermos con Graves: administrar 75 MBq (unos 2 mCi) a intervalos de 6 meses hasta hacerlos eutiroideos. A raíz de disponer de PET con ^{124}I , calcularon la dosis de radiación al tiroides, determinando la masa tiroidea a partir de la PET. Llevaron a cabo un estudio dosis-respuesta en 65 pacientes con una dosis de radiación, única o acumulada, < 80 Gy y apreciaron que aquellos que recibieron una baja dosis de radiación (< 20 Gy) en su primer tratamiento tenían una alta probabilidad de permanecer hipertiroides a los 12 meses, mientras que los que recibieron las más altas (> 40 Gy) tenían una alta probabilidad de control. En base a sus resultados, introdujeron un nuevo protocolo: realizar una PET con

^{124}I antes del tratamiento con ^{131}I para permitir prescribir una dosis al tiroides de 50 Gy y solo administrar un nuevo tratamiento a los enfermos que permanecieran tóxicos al año.

En 1.995 dos trabajos de distintos grupos [31, 32], el primero retrospectivo y el segundo prospectivo aleatorizado, llegan a la conclusión de que son aconsejables las dosis fijas. Clerc et al. [31] revisaron retrospectivamente los registros de 88 pacientes con nódulo autónomo de tiroides que habían recibido una dosis planeada de 80 Gy, con un seguimiento medio de 75 meses. Compararon los perfiles dosimétricos de cuatro esquemas de dosis y, al final, concluyen que son recomendables dosis fijas de 370 MBq (10 mCi) en pacientes jóvenes o con hipertiroidismo leve y de 550-740 MBq (15-20 mCi) en el resto.

Jarlov et al. [32] se preguntan si merece la pena el cálculo de la dosis en la terapia con radioyodo del hipertiroidismo y su respuesta es que no. Llegan a esta aseveración tras un estudio prospectivo comparativo: régimen de dosis fija (185, 370 o 555 MBq según tamaño a la palpación) versus dosis calculada basada en el tipo de glándula tiroidea (difuso, multinodular o adenoma solitario) y captación de ^{131}I a las 24 h. Midió en todos el tamaño del tiroides (por ecografía) y la captación de ^{131}I a las 24 h, y a los 12 meses fueron clasificados funcionalmente en tres grupos: eutiroidismo, hipertiroidismo o hipotiroidismo. Como no hallaron diferencias significativas en el resultado entre ambos grupos, concluyen que una aproximación semicuantitativa es probablemente tan buena como una dosis de radioyodo calculada laboriosamente y, claramente, más costo-efectiva.

En 1.997 Peters et al. [33] también publican los resultados de su estudio comparativo (prospectivo aleatorizado) pero sus conclusiones no son tan rotundas. Tratan a pacientes con enfermedad de Graves siguiendo un protocolo de actividad estándar de 15 mCi (555 MBq) o de actividad calculada para una dosis planeada al órgano de 100 Gy. En el primer grupo la tasa de éxito global fue del 71 % y el resultado estaba claramente relacionado con el volumen del tiroides (oscilando desde el 100% en aquellos con un volumen < 15 mL hasta apenas el 20% en los de > 60 mL). En el segundo grupo la tasa de éxitos fue menor pero muy parecida en todos los subgrupos de tamaño (40-50%), salvo en los de < 15 mL en que se alcanzó el 80% de éxitos (alegaban que este subgrupo recibió en realidad unos 160 Gy debido a un incremento incidental de la captación y/o la

vida media efectiva entre la actividad de test y la terapia). También calcularon la dosis real en el primer grupo (actividad estándar) y vieron que con una dosis de en torno a 200 Gy la tasa de éxitos era del 80%). Este trabajo pone de manifiesto la necesidad de aumentar la dosis diana, posiblemente a 200 Gy, para mejorar los resultados del método calculado (y para que los dos grupos hubieran sido realmente comparables).

Finalizando esa década perdura la polémica sobre la utilidad de la actividad calculada, la complejidad de los cálculos y la dosis diana en la enfermedad de Graves. Así, en 1.999 Catargi et al. [34] presentan un análisis retrospectivo de 100 pacientes tratados con una dosis planeada de 50 Gy al tiroides (calculada con la fórmula de Marinelli modificada) y, aunque encontraron una correlación entre la dosis administrada (actividad en mCi o MBq) y la dosis del órgano (Gy), el coeficiente de variación de la dosis al órgano era grande y aseguran que sus resultados confirman el bajo rendimiento de la dosimetría individual e, incluso, recomiendan abandonar el cálculo.

Por el contrario, Bajnok et al. [35] entran de lleno en la polémica de la época sobre el incremento de la dosis diana en el tratamiento de la enfermedad de Graves con radioyodo. Investigaron también el impacto de la masa del tiroides en la tasa de éxito del tratamiento y calcularon la actividad a administrar a partir de muchas captaciones (con el parámetro habitual de máxima captación) y solo con la captación tardía. Encontraron una excelente correlación ($r = 0.99$) entre las dos formas de cálculo y concluyeron que una dosis diana al órgano de 10.000 rad (100 Gy) es suficiente.

A partir del 2.000 la terapia con radioyodo de la patología tiroidea benigna experimenta un claro repunte debido a su elevada tasa de éxito y su carácter no invasivo [36]. De hecho, en 2.002 Alexander et al. [37] ya nos recordaban que en ese momento era la terapia más utilizada en pacientes con hipertiroidismo debido a enfermedad de Graves en los Estados Unidos. También resulta clave lo seguro del tratamiento, sin que haya literatura relevante sobre efectos perjudiciales tardíos a pesar de la prolongada experiencia en su uso.

A este respecto, merece la pena mencionar el trabajo de Monsieurs et al. [38], quienes ya en 1.999 dirigieron un estudio multicéntrico de estimación del riesgo basado en la dosimetría biológica. Valoraron el daño citogenético en

muestras de sangre periférica de pacientes sometidos a terapia con radioyodo por hipertiroidismo y los compararon con los de otros pacientes tratados igualmente con ^{131}I pero por cáncer de tiroides (dosis mayores). Comprobaron que el número de micronúcleos inducidos por la radioterapia con ^{131}I es muy inferior al de los inducidos por la radioterapia externa en enfermos con linfoma de Hodgkin o cáncer de cérvix; por lo que la estimación de mortalidad por cáncer era inferior al 1%.

A principios de los 2.000, varios artículos hacen hincapié en la gran diversidad de protocolos empleados en la radioterapia con ^{131}I , que varían no solo entre los distintos países, sino también entre hospitales del mismo país [37, 39]. Jönsson et al. [39], en el Hospital Universitario de Malmö (Suecia), realizaron cálculos de dosis comparativos en 187 pacientes con enfermedad de Graves, asumiendo que fueron tratados con protocolos diversos. Observaron que en los esquemas en que la dosis absorbida al tiroides se calcula sin ninguna medida de captación de ^{131}I con una actividad test (pre-tratamiento), la mayoría de pacientes fueron tratados con una actividad innecesariamente alta (factor promedio de 2,5 y, en pacientes individuales, de hasta 8 veces excesiva). Esto conduciría a una exposición a la radiación al paciente, su familia y el público innecesaria y, por tanto, alejada de los principios fundamentales de la protección radiológica.

La Directiva del Consejo de la Unión Europea 97/43/EURATOM (sobre la protección de la salud de las personas respecto a las radiaciones ionizantes en relación con exposiciones médicas) [40, 41] y otras normativas paralelas, como las del *Federal German Radiation Protection Committee* (SSK) [42] del mismo año, van también en esa dirección y apoyarían el cálculo de actividades para disminuir la exposición a la radiación derivada de los tratamientos con radioyodo. También la directiva, más reciente, 2013/59/EURATOM sigue en esa misma línea [11, 12].

Sin embargo, como detallaremos luego, todavía persiste el debate sobre qué aproximación es mejor (estándar o dosimétrica) - con nuevos estudios comparativos - [36, 43] y sobre la dosis diana en enfermedad de Graves (con tendencia a aumentar la dosis para maximizar la eficiencia del tratamiento - una sola dosis) [44, 45] -. En estos años se publican varios estudios que analizan qué factores pueden ser predictivos del éxito de la terapia con radioyodo: casi todos concluyen que un factor fundamental es el volumen o masa de la glándula [37, 45-

47], pero algunos también describen la posible influencia de la medicación antitiroidea previa [37] y especialmente del propiltiouracilo [48], mientras que otros la niegan [46].

También en esta época aparecen nuevas fórmulas o aproximaciones dosimétricas [44, 49-51] y reverdecen las basadas en la determinación del volumen autónomo tiroideo en base a la captación tiroidea de ^{99m}Tc en situación de TSH suprimida [51, 52]. Asimismo, surgen los primeros estudios con TSH recombinante humana (rhTSH) a dosis bajas como adyuvante de la radioterapia con ^{131}I en patología benigna tiroidea, sobre todo nodular, que parecen apuntar a su posible utilidad en reducir la actividad de ^{131}I necesaria, y por tanto la exposición a la radiación [54-56].

Kok et al. en 2.000 [43] publicaron su estudio de equivalencia en cuanto a resultados del tratamiento con ^{131}I en el hipertiroidismo estandarizado versus dosimétrico (ajustado por la captación). Trataron 326 pacientes (128 por el primer método y 198 por el segundo) y concluyeron que el resultado es equivalente, por lo que el método simplificado (sin prueba de captación) puede mejorar la eficiencia y la comodidad del paciente.

Por el contrario, Reinartz et al., tras su estudio comparativo en 218 pacientes [36], postulan que la aproximación dosimétrica con un test de captación de ^{131}I preterapéutico es el procedimiento más preciso, y que las captaciones de 24 y 48 h rindieron resultados análogos, por lo que recomiendan la primera.

También en el 2.000, Haase et al. [44] explican su método de tratamiento con radioyodo en la enfermedad de Graves, con actividades calculadas según la fórmula de Marinelli, junto con un ajuste individual de la dosis diana en función de los volúmenes tiroideos (< 15, 15-25 o > 25 mL). Concluyeron que el éxito terapéutico estaba asociado a diferentes dosis diana en cada grupo (150, 220 y 260 Gy, respectivamente).

Una novedosa aproximación dosimétrica que tiene en cuenta la masa del tiroides es la descrita por el grupo italiano de Traino y Di Martino [49-51]. En su opinión, la asunción que hacen los algoritmos tradicionales (Marinelli-Quimby y MIRD) - empleados para el cálculo de la dosis absorbida en la radioterapia metabólica - de que generalmente la masa de los órganos diana no cambia con el tiempo puede no ser válida en el tratamiento de Graves. Por ello, utilizan un

modelo bicompartimental para evaluar la cinética del yodo en el tiroides y la sangre. A raíz del mismo, presentaron un modelo matemático de la reducción de la masa tiroidea durante el primer mes tras el tratamiento y un nuevo algoritmo para el cálculo de la radiación planeada.

En 2.002 Alexander et al. [37] revisan su experiencia clínica de 7 años en la radioterapia con ^{131}I del Graves. Utilizaban un protocolo basado en la captación de ^{123}I a las 24 h, diseñado para administrar a la glándula tiroidea 8 mCi (296 MBq) a las 24 h de la dosis terapéutica de ^{131}I . Su tasa de éxitos (eutiroidismo o hipotiroidismo al año) era del 86% y observaron que los factores de riesgo de fracaso de la terapia (hipertiroidismo persistente) eran: pacientes más jóvenes, con captaciones de ^{123}I a las 24 h más altas, mayores concentraciones de T4 sérica de inicio y con mayor probabilidad de haber tomado medicación antitiroidea (durante más de 4 meses) antes del tratamiento con radioyodo.

Ese mismo año dos grupos alemanes presentan también su experiencia en la radioterapia metabólica con ^{131}I en enfermos con Graves. Schneider et al. [46] se plantearon tres cuestiones: ¿la estimación individual de la vida media preterapéutica mejora el éxito terapéutico?, ¿la dosimetría individual resultó en un cálculo preciso de la dosis?, ¿la medicación antitiroidea tuvo una influencia medible en el éxito terapéutico bajo las condiciones prevalentes? Trataron a 126 pacientes con una dosis planeada de 200 Gy y presentaron un 33% de fallos, hallando como único factor con influencia significativa en el resultado la masa tiroidea (no así, la medicación antitiroidea). En cuanto a las otras preguntas, concluyen que la dosimetría intraterapéutica precisa no jugó un papel significativo en el éxito terapéutico y que la medición de la vida media intraterapéutica tampoco mejoró los resultados (frente a una estimación usando una vida media estándar de 5,5 días).

Reinhardt et al. [45] analizaron el efecto del volumen tiroideo pre-tratamiento en el resultado clínico; utilizaron el cálculo de las dosis absorbidas por el tiroides con la fórmula de Marinelli y con tres dosis planeadas (diana) - 150, 200 o 300 Gy -; y probaron una dependencia significativa de la dosis en el resultado terapéutico (con 300 Gy más hipotiroidismo y menos hipertiroidismo persistente y con 150 Gy justo lo contrario). Al igual que sus compatriotas, hallaron que el único factor con significación en el resultado era el volumen

tiroideo previo. Además concluyeron que una dosis diana de 250 Gy sería esencial para conseguir hipotiroidismo en 1 año tras el tratamiento en pacientes con enfermedad de Graves y bocio hasta 40 mL (bocios más grandes podrían necesitar dosis aún más altas).

Eschmann et al., del grupo alemán de la Universidad de Tübingen [57], realizaron estudios con fantomas y dosimetría en pacientes con trastornos benignos y malignos de tiroides por medio de PET con ^{124}I . Los estudios con fantomas confirmaron que el ^{124}I puede ser cuantificado por PET (imprecisión $\leq 10\%$) y que la volumetría era factible para nódulos < 13 mm (imprecisión $\leq 20\%$). También comprobaron, tras la administración oral simultánea de una dosis diagnóstica de ^{124}I y una terapéutica de ^{131}I , que en los bocios nodulares autónomos la captación de radioyodo medida por PET (^{124}I) o sonda (^{131}I) no variaba significativamente (coeficiente de correlación $r = 0.91$).

Mención especial merece también el trabajo de Gómez-Arnaiz et al. [47]. Midieron el volumen tiroideo con ecografía 3 y 6 meses después del tratamiento con baja dosis (141 ± 85 MBq) de ^{131}I en enfermos con Graves y apreciaron que podría ser un factor pronóstico fidedigno del resultado en la función tiroidea a 1 año del tratamiento.

Estos 15 últimos años la literatura² ha sido extensa y el debate intenso en el campo del tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo. Sirvan de ejemplo las cartas al director de la *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (EJNMMI) de 2.007 tituladas "Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science?" [58, 59] en que Sisson et al., de la Universidad de Michigan en EE UU, y van Isselt et al., de la Universidad de Utrecht en Holanda, disertan sobre la dosificación terapéutica del ^{131}I en la enfermedad de Graves. Si bien, Sisson reconoce que todavía es un tema controvertido y que los esquemas de dosis fijas consiguen también magníficos resultados, ambos parecen de acuerdo en la necesidad de administrar dosis calculadas para cumplir un principio básico de la radioprotección, el principio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*). Sin embargo, el principal punto de conflicto es el objetivo terapéutico: ¿hipotiroidismo o eutiroidismo? Aunque es conocido que el hipotiroidismo será con el tiempo el resultado definitivo del

² Hasta 2013 (año previo a la inscripción del proyecto de tesis).

tratamiento del hipertiroidismo autoinmune, van Isselt no cree que éste deba ser el objetivo de entrada, ni que haya por qué adelantar el mismo. Otro aspecto en el que discrepan es en la complejidad de los cálculos necesarios: ambos concuerdan en la necesidad de medir el volumen de la glándula de una forma fiable (con ecografía y no por palpación o gammagrafía); pero mientras Sisson postula que con una medida de captación de ^{131}I a las 24 h (vida media efectiva estándar de 5-5,5 días), y ajustes por los efectos de factores conocidos, sería suficiente para la prescripción de dosis iniciales que resultarían en una tasa de curación del 90%, van Isselt lo ve insuficiente, pues cree que harían falta más medidas para conocer la biocinética real del radioyodo en el paciente individual.

En el último lustro de la primera década de este siglo, aparecen algunos de los artículos más interesantes en la materia [60, 61]; en 2.007 se publican dos guías, la alemana [62] y la británica [10], totalmente contrapuestas (pues la primera aboga por las dosis calculadas – dosimetría – y la segunda por las estimadas – dosis fijas dentro de un rango para cada patología causal de hipertiroidismo); también persiste la controversia sobre si la medicación antitiroidea previa, y el propiltiouracilo en particular, influyen en el resultado de la terapia con radioyodo [63, 64]; y en 2.009 de Rooij et al. [65] publican una revisión sistemática y meta-análisis enfocadas en los resultados clínicos de la actividad estimada versus la calculada de radioyodo para el tratamiento del hipertiroidismo.

Concretamente, estos autores del Centro Médico Universitario de Leiden (Holanda) [65] realizan una búsqueda en las bases de datos *Medline*, *EMBASE*, *Web of Science* y *Cochrane Library* de estudios comparativos entre esas dos aproximaciones. Consideraron como medida principal del resultado la frecuencia de éxito del tratamiento (definido como eutiroidismo persistente tras el mismo al final del seguimiento); y también valoraron las tasas de curación del hipertiroidismo. Encontraron tres estudios aleatorizados y cinco no aleatorizados comparando radioterapia de hipertiroidismo con ^{131}I en base a actividades estimadas (fijas) y calculadas (dosimétricas). La frecuencia ponderada de éxito de la terapia (eutiroidismo) fue de 1,03 (estimada vs. calculada), mientras que la de curación del hipertiroidismo (eutiroidismo o hipotiroidismo) fue de 1,03 para la enfermedad de Graves y 1,05 para el bocio multinodular tóxico. Por tanto,

concluyen que ambos métodos son igualmente exitosos; pero con una fuerte limitación que impide una conclusión definitiva: la heterogeneidad de los estudios incluidos.

Aunque en esta época muchos artículos se centran en la utilización de métodos dosimétricos, de individualización del tratamiento, esa heterogeneidad se refleja también en los mismos, ya que utilizan diversas aproximaciones y ajustes en los distintos centros. Incluso, Schneider et al. [66] en 2.005 investigaron la posible influencia de la vía de administración (oral o intravenosa) del ^{131}I en la precisión de la dosimetría, pero no hallaron diferencias.

Ese mismo año, Grosso et al. [67] compararon los resultados de distintas dosis planeadas (150, 300 o > 300 Gy) en el tratamiento de la enfermedad de Graves, calculadas por una ecuación MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) modificada. Al año de seguimiento había un 43% de eutiroidismos, un 43% de hipotiroidismos y un 14% de hipertiroidismos. No hallaron una diferencia significativa entre los tres grupos en la tasa de hipertiroidismo recurrente (fallo), pero la tasa de hipotiroidismo sí que estaba significativamente relacionada con la dosis: 30% en 150 Gy, 46% en 300 Gy y 71% en > 300 Gy.

Frente a ese 86% de tasa de éxito, Dunkelmann et al. [68], en 351 enfermos de Graves tratados con radioyodo por primera vez, encuentran una inferior al 70% utilizando su método dosimétrico. Esto se explica por su objetivo terapéutico, que era el eutiroidismo, pues pretendían una terapia orientada a la función, usando un concepto de "dosis adaptada al riesgo": 125 Gy como dosis básica, que se incrementaba hasta 250 Gy de una forma acumulativa dependiendo de parámetros clínicos (metabolismo tiroideo inicial, volumen tiroideo e inmunorreactividad).

En 2.006 Carlier et al. [69] reconocen que persiste el debate sobre el mejor método para calcular la actividad a administrar en la enfermedad de Graves y sobre el beneficio potencial de esa actividad calculada, pero creen que hay argumentos en favor de un cálculo personalizado, como son las variaciones interindividuales del volumen tiroideo y la biocinética. Utilizaron una aproximación dosimétrica basada en MIRD y una adicional extendida que tiene en cuenta la variación de la masa durante el tratamiento; además compararon sus resultados con los de otros seis métodos. Evaluaron la cinética del yodo en el

tiroides por un modelo bicompartimental y realizaron mediciones de la captación de ^{131}I a las 4, 24 y 96 h. No encontraron diferencias significativas entre los resultados obtenidos con los dos formalismos basados en MIRD, ni con la mayoría de los otros métodos; pero sí una gran diferencia intraindividual (hasta un factor de 2) entre los dos formalismos.

En 2.007 Zingrillo et al. [70] describen una magnífica eficacia global (91,1%) de su método dosimétrico basado en el volumen tiroideo y la captación de ^{131}I a las 24 h en pacientes con enfermedad de Plummer y bocio multinodular tóxico o no.

Pero, como ya hemos mencionado previamente, los dos artículos más interesantes de esa época son los de Gotthardt et al. [60] y Anthony Weetman [61]. En 2.006 Gotthardt et al. [60] describieron sus resultados en 187 pacientes con autonomías multifocales tratados con ^{131}I en base al algoritmo de Marinelli. Para el cálculo habían sido utilizadas o una vida media estándar (5,5 días) o una medida, y aplicaron el "compromiso dosimétrico" (150 Gy al volumen tiroideo total). Además también calcularon las actividades terapéuticas por dos conceptos alternativos basados en la captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con TSH suprimida (para el cálculo del volumen autónomo con 300 Gy o una adaptación de la dosis diana en el volumen tiroideo total). Las tasas de éxito e hipotiroidismo fueron del 90,2% y 23,1% con la vida media estándar y del 93,1% y 13,6% con la medida (no hubo diferencia estadísticamente significativa). Los conceptos dosimétricos alternativos basados en la captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ habrían resultado en infra- o sobre-tratamiento sistemático, por lo que recomiendan no emplearlos. Sí que creen que puede usarse una vida media estándar en la dosimetría preterapéutica con la fórmula de Marinelli, en cuyo caso las actividades individuales podrían ser calculadas en base solo al tamaño tiroideo y la captación de ^{131}I a las 24 h.

En la sección *Clinical Practice Update* de la revista *Clinical Endocrinology* de junio de 2.007 [61], Weetman hace una revisión sobre el tratamiento con radioyodo de las enfermedades tiroideas benignas. Entre otras reflexiones interesantes, destaca la siguiente: "ha habido muchos estudios a lo largo de décadas intentando identificar un régimen óptimo para el tratamiento con radioyodo, es decir, uno que minimice los riesgos de desarrollar hipotiroidismo a la vez que maximice la tasa de curación del hipertiroidismo. Pero esto es

biológicamente imposible porque una tasa máxima de curación resulta inevitablemente en una mayor tasa de hipotiroidismo y porque ningún método único de dosificación puede comprender todas las variables que afectan al resultado". Además, en su opinión, ensayos controlados aleatorizados y análisis retrospectivos detallados han mostrado que una dosimetría precisa no mejora el resultado (esto va en consonancia con lo descrito posteriormente en el meta-análisis, ya explicado, de de Rooij et al. [65]). Por todo ello, las guías británicas [10], revisadas ese año, abogan por el método estimado o de dosis fijas – veremos en la próxima actualización si mantienen la misma postura.

En 2.009, además del meta-análisis referido, se publican artículos de diversa índole. Quizás el más curioso es el de Leow et al. [71], en el cual describen una tasa de éxito muy elevada (del 96% en Graves) en la terapia ablativa con radioyodo basada en actividades prescritas por el endocrinólogo, en vez de por el médico nuclear. Evidentemente, se basaba en dosis/actividades fijas, y el éxito era a costa de una tasa de hipotiroidismos > 50% a los 3 meses y de unos dos tercios de los pacientes a los 6 meses. La cuestión que surge de manera casi inmediata es: ¿dónde queda el principio ALARA de radioprotección?

Zakavi et al. [72] compararon cuatro protocolos diferentes en el tratamiento del nódulo tiroideo tóxico único. Para ello realizaron un estudio prospectivo en pacientes con hipertiroidismo, nódulo "caliente" único y captación de ¹³¹I a las 24 h > 25%, aleatorizados a dosis baja fija (DBF) (481 MBq), dosis alta fija (DAF) (832 MBq), dosis baja calculada (DBC) (3,33-3,70 MBq/g) y dosis alta calculada (DAC) (6,66-7,40 MBq/g). A los 10 meses la curación del hipertiroidismo era superior en el grupo DAC, el hipotiroidismo era significativamente mayor en los grupos de dosis alta y no había diferencia de curación entre los grupos de dosis baja. La dosis de radioyodo promedio administrada fue significativamente menor en los grupos de dosis calculadas, por lo que concluyen que la DAC sería preferible en ancianos y la DBC en jóvenes.

En una larga serie de pacientes (1.333) con enfermedad de Graves tratados con dosis fijas empíricas, Lee et al. [73] encuentran 5 (0,4%) con una exacerbación temprana y paradójica de su hipertiroidismo inducida por un tratamiento con radioyodo insuficiente, pero no debida a tiroiditis radioinducida. Aunque la cifra

parece anecdótica, puede ser otro argumento en favor de la individualización de la dosis.

Traino et al. [74], del grupo de Pisa, reconocen la necesidad de desarrollar un método costo-efectivo, simple y razonablemente rápido de medir la cinética del ^{131}I para que pueda extenderse el uso del tratamiento individualizado, basado en dosimetría. Sin embargo, cuando comparan la dosis tiroidea absorbida calculada con dos métodos simples de evaluar esa cinética (mediciones de captación de ^{131}I a las 4 y 24 h o solo a las 4 h) con la obtenida con una evaluación más completa (7 mediciones a varios tiempos), concluyen que previsiblemente ninguno de esos métodos será tan preciso como el completo.

En los últimos tiempos se han hecho esfuerzos en pos de aplicar la dosimetría en el tratamiento con radioyodo del hipertiroidismo, y de otras patologías tiroideas. Así lo ponían de manifiesto Máximo Salvatori y Markus Luster en su revisión [75] publicada en la EJNMMI en 2.010. Este último lustro las dos principales sociedades de Medicina Nuclear a nivel mundial, la *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) y la *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (SNMMI), han publicado sus guías prácticas o actualizaciones de las mismas sobre el tratamiento con ^{131}I de la patología benigna de tiroides [76] o de la enfermedad tiroidea en general [77].

En la europea de 2.010 [76] se refleja la discusión en curso sobre cuál es el método óptimo para determinar la actividad que puede ser recomendada en la práctica clínica: la estimación ("dosis fija") o el cálculo (basada en mediciones de la captación de radioyodo). Asumen ambas, aunque creen que el cálculo individual parece aconsejable en pacientes menores de 45 años y en niños en particular. También hace alusión a las dosis de radiación absorbidas recomendadas: 100-150 Gy en el bocio multinodular, tóxico o no, y 150 Gy en la enfermedad de Graves, si se quiere restablecer el estado eutiroideo, o 200-300 Gy, si se pretende conseguir una ablación completa.

La guía 3.0 americana de octubre de 2.012 [77] también ampara ambas aproximaciones, porque aunque sus autores consideran razonable basar la actividad de ^{131}I en la dosis de radiación suministrada a la glándula tiroidea más que en la actividad administrada, admiten que hay pocas publicaciones que documenten o confirmen esto de forma inequívoca. Además resaltan que la

dosimetría en este campo no ha sido estandarizada. Sin embargo, recientemente la EANM ha presentado sus recomendaciones sobre procedimientos operativos estándar para la dosimetría de la terapia con radioyodo en enfermedades benignas de tiroides [78].

También se ha profundizado en diferentes aspectos cinéticos del radioyodo y en cómo mejorar los cálculos dosimétricos en base a ellos. En 2011 Markovic et al. [79] plantean que, a pesar de los esfuerzos en planificar la dosis absorbida en tiroides teniendo en cuenta el tamaño de la glándula y la cinética del radioyodo, el resultado de la terapia sigue siendo bastante impredecible. Creen que la asunción por parte de los métodos actuales de que la dosis absorbida por el tiroides se aplica al tejido diana – las células foliculares – puede ser errónea. La explicación sería que tras la administración y captura por el tiroides, la mayor parte del tiempo el ^{131}I lo pasa en su forma organificada dentro del lumen del coloide folicular, de modo que cuanto más grande sea el folículo, más radiación se malgasta antes de alcanzar las células diana. Lanzan la hipótesis de que la ecogenicidad tiroidea en la ecografía puede servir para valorar la cantidad de coloide en el tejido tiroideo, y así ajustar la dosis absorbida planeada. Se basan en estudios histológicos para afirmar que mientras que los tiroides normoecogénicos tendrían folículos relativamente grandes, los hipoecogénicos serían principalmente celulares, con folículos pequeños, casi vacíos.

Hänscheid et al. [80] usaron los datos de 73 pacientes con una serie completa de mediciones de captación a las 2, 6, 24, 48 y 96 (n = 53) o 120 h (n = 20) tras la administración oral de 1 MBq de ^{131}I . A partir de ellos, dedujeron el tiempo de residencia para subseries de 3, 2 o solo 1 medición de captación. Observaron que la precisión de los métodos basados en un único valor de retención se incrementa con el tiempo de medición tras la administración del ^{131}I . En base a ello, sugieren que una sola valoración de la captación tardía garantiza estimaciones del tiempo de residencia con un error aceptablemente bajo.

El grupo de Pisa [81, 82] comparó los resultados de una nueva aproximación a la terapia con radioyodo en la enfermedad de Graves, basada en el valor óptimo de la masa tiroidea final, con los de la aproximación dosimétrica "más clásica" en la que el objetivo es una dosis absorbida de radiación tiroidea concreta. En ambos trabajos (2010 y 2012) concluyen que su método optimiza el

tratamiento evitando un exceso injustificado o una actividad demasiado baja no efectiva, sin consumir tiempo y recursos. Sin embargo, se puede objetar que en el primero [81] compararon con dosis diana de 100 y 400 Gy y en el segundo [82] de 100, 200 y 400 Gy; pero no con 250 o 300 Gy. Así por ejemplo, en el primer artículo las dosis descritas alcanzadas con su método eran 262 ± 78 Gy, frente a los 407 ± 23 Gy del grupo de 400, con tasas de curación en ambos grupos del 97%, pero, lógicamente, actividades más altas en el último.

Sus compatriotas de la Universidad de Génova, Schiavo et al. [83], utilizaron también un protocolo dosimétrico para calcular la actividad a administrar en sus pacientes con enfermedad de Graves, teniendo en cuenta diversas variables, incluyendo la reducción del volumen tiroideo durante el tratamiento. En un primer período de observación usaron dosis de radiación de 120-200 Gy (de acuerdo a las guías de las Sociedades Italianas de Endocrinología, Medicina Nuclear y Física Médica), alcanzando una tasa de curación del hipertiroidismo de tan solo un 53%. En un segundo periodo apostaron por dosis de radiación más altas (200-250 Gy), con lo que la tasa de curación alcanzó el 89%. En ambos casos las actividades de ^{131}I administradas eran menores, como norma, que las actividades fijas más habitualmente empleadas (400-600 MBq).

Willegaignon et al. en 2.013 [84], también en enfermedad de Graves, hicieron cálculo de dosis, aplicando el formalismo MIRD, y concluyeron que una dosis absorbida en tiroides de 300 Gy es una dosis terapéutica diana plausible al planificar la terapia con radioyodo.

Resumiendo, aunque la dosimetría en el tratamiento con radioyodo de la patología tiroidea benigna está ganado auge en los últimos años, sigue sin ser una práctica extendida y rutinaria, y está falta de estandarización. Además, es imposible englobar todas las variables posibles en el cálculo y se tiende a complicar en demasía una terapia con reconocido éxito y seguridad cuando se usan estimaciones (dosis "fijas"). No obstante, todo intento de minimizar la radiación al paciente, su familia y el público en general debe ser bienvenido, para poder cumplir el principio ALARA.

1.5. APORTE ORIGINAL E INTERÉS DEL PROYECTO

Aunque el ^{131}I se viene usando clínicamente desde hace más de 70 años y existe una vasta experiencia terapéutica con él en patologías benignas y malignas de tiroides, persisten muchas lagunas en lo referente a la forma de empleo del mismo, sobre todo en el ámbito de la cada vez más demandada personalización de los tratamientos. Éste, el de la dosimetría, es un tema especialmente espinoso en Medicina Nuclear y Radioterapia Metabólica (Dosimetría Interna), ya que su complejidad es sumamente superior a la de la Radioterapia Externa. Uno de los principales motivos es que al tratarse de radiofármacos administrados al paciente, estos sufren una biocinética (incorporación, metabolismo, excreción) que debe conocerse y que es dependiente de variables individuales. Esto conlleva que sea necesario disponer de técnicas de imagen muy precisas con las correcciones adecuadas y, en ocasiones, de mediciones indirectas (muestras de sangre, orina...). La Medicina Nuclear dispone de una herramienta de imagen que sería perfecta: la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Sin embargo, su disponibilidad, y sobre todo la de los fármacos específicos necesarios, es limitada.

La aplicación de cálculos dosimétricos en la terapia con radioyodo no es ajena a esa complejidad. Así, por ejemplo, la dosimetría en la ablación de restos tiroideos y en el tratamiento de la enfermedad metastásica en el cáncer diferenciado de tiroides sigue siendo muy rara en la práctica clínica diaria, propia de centros muy especializados y en la mayor parte de los casos se lleva a cabo de un modo indirecto (a través de la dosimetría de sangre y médula ósea, como órgano limitante de dosis). En hipertiroidismo hay algo más de experiencia, sobre todo a raíz de la obligatoriedad en Alemania de realizar dosimetría preterapéutica. Sin embargo, aunque cada vez hay más datos de que los tratamientos "personalizados" pueden ser beneficiosos para los pacientes sometidos a radioterapia metabólica, no es, de momento, una práctica habitual.

Hay pocos estudios comparativos entre tratamientos con ^{131}I a dosis fijas o calculadas en el hipertiroidismo o entre distintos tipos de cálculo – y, hasta donde ha alcanzado nuestra revisión, ninguno español. Nuestro trabajo pretende comparar en una muestra importante de pacientes (más de 200) dos métodos sencillos de cálculo de la actividad a administrar a cada paciente remitido para terapia con ^{131}I del hipertiroidismo. Ambos métodos conllevan una medición de la

captación de ^{131}I a las 24 h (que sí es una práctica más extendida en los servicios de Medicina Nuclear). Pero el primero se aproxima más al concepto clásico de dosis "fijas" (lo llamamos de dosis "semifijas" porque se modulan en función del tipo de patología, captación y objetivo terapéutico); mientras que el segundo se aproxima más a un concepto dosimétrico y aplica una variable fundamental, como es el tamaño de la glándula.

Aunque las recientes guías de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (*EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases*) recomiendan más mediciones de la captación de ^{131}I , y más tardías, no lo creemos excesivamente práctico desde el punto de vista clínico-asistencial, ni pretendíamos intrincar en demasía una terapia, volvemos a mencionar, eficaz y segura incluso con dosis fijas. Además, nuestro convencimiento personal es que el futuro de la dosimetría interna de los tratamientos con radioyodo (tanto en patología benigna como maligna) pasa por los estudios de imagen PET-TC con yodo-124 (^{124}I); deberemos esperar por tanto a que este isótopo pueda estar disponible.

En conclusión, lo interesante del proyecto reside en el intento de individualizar las dosis de radioyodo en el tratamiento del hipertiroidismo, de una forma práctica y simple. El elevado número de enfermos incluidos permitirá asentar las bases de esa terapia sencilla y personalizada; aun reconociendo que ni los cálculos más complejos pueden asegurar una eficacia y seguridad del 100%.

II - HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

II - HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Se puede mejorar la, ya de por sí, alta eficacia del tratamiento con radioyodo del hipertiroidismo implementando un método simple de cálculo dosimétrico, que incluya la estimación ecográfica del volumen tiroideo y una medida única de captación tiroidea de ^{131}I a las 24 horas.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo general

Comparar dos métodos de cálculo individual de la actividad de ^{131}I en el tratamiento del hipertiroidismo.

2.2.2. Objetivos específicos

- Demostrar que el tratamiento contra el hipertiroidismo mediante dosis calculadas de yodo es tan bueno o mejor que el tratamiento mediante dosis "semifijas", considerando como éxito el alcanzar un estado no hipertiroideo.
- Ver si ese éxito igual o superior se consigue sin incrementar los hipotiroidismos resultantes.
- Valorar así mismo si ese éxito se consigue con actividades de ^{131}I inferiores (menos irradiación total y, por ende, tratamiento más seguro).
- Estudiar la dependencia del tipo de patología hipertiroidea a la hora de tener éxito o fracaso en el tratamiento.

- Evaluar de forma preliminar (cien primeros casos) los puntos previos para ajustar la dosis diana del método dosimétrico, en caso de que fuera necesario en alguna de las patologías.
- Demostrar si esa dosis calculada ajustada es mejor que la calculada o semifija en este grupo.

2.2.3. Objetivos secundarios

- Estudiar si el resultado "precoz" (a los 3 meses) del tratamiento se correlaciona con el "definitivo" (a los 6 meses y/o 12 meses).
- Analizar las variables para saber si características descriptivas de los pacientes influyen en el éxito del tratamiento.
- Analizar igualmente otros posibles factores determinantes del resultado.

III - MATERIAL Y MÉTODO

III - MATERIAL Y MÉTODO

3.1. ÁMBITO Y CONTEXTO

A primeros del año 2.010 se produjo una circunstancia por la cual las cuatro habitaciones de la Unidad de Terapia Metabólica de nuestro hospital pasaron a ser las únicas en activo en la provincia de Alicante. Esto supuso un importante incremento del aflujo de pacientes remitidos a nuestro Servicio para radioterapia metabólica.

El grueso principal correspondía a enfermos con cáncer diferenciado de tiroides que iban a recibir tratamiento con altas dosis de ^{131}I ; los cuales precisan ingreso en habitaciones de aislamiento radiológico. Pero, secundariamente, a través de concertos con las distintas Áreas de Salud, también se produjo un notable aumento de las peticiones de terapia con radioyodo del hipertiroidismo.

Como la incorporación de la dosimetría en el campo de la Terapia Metabólica es uno de los retos de la Medicina Nuclear actual y ya había sido objeto de estudio en nuestro Servicio en otras áreas³, pensamos en poner en marcha un proyecto de implementación de su uso en los tratamientos con ^{131}I .

El ^{131}I es uno de los padres de la Medicina Nuclear, empleado desde hace más de 70 años. En vez de abordar un tema más complejo como es el de la dosimetría en el cáncer diferenciado de tiroides, opinamos que deberíamos empezar por algo que, en principio, parecería más sencillo como es el tratamiento en patología tiroidea benigna, concretamente en la hiperfunción: el hipertiroidismo. En este contexto el órgano diana es "único" (la glándula tiroidea) y no potencialmente "múltiple" como puede ocurrir en el cáncer tiroideo (restos más o menos abundantes tras la tiroidectomía y posibles metástasis ganglionares y/o viscerales).

³. F. J. Pena Pardo, F. J. García Cases, A. Crespo-Jara, M. Redal, M. Sureda, A. Brugarolas. ^{153}Sm -EDTMP as consolidation therapy in multiple bone metastatic hormone-dependant prostate cancer patients: implementing a reliable dosimetric model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: Suppl 2: S425 (Abstract P589) (ver Anexo 1)

Además, las guías de la EANM⁴, aconsejan el empleo de dosis calculadas de ¹³¹I en el tratamiento del hipertiroidismo, aunque no desautorizan las "fijas" o estimadas (utilizadas con éxito durante años).

Decidimos, por tanto, afinar el método que usábamos en nuestro Servicio para tratar a estos pacientes, basado en una estimación de la dosis, ponderada por el tipo de patología y la captación de ¹³¹I a las 24 h, introducir un método dosimétrico sencillo de cálculo y comparar los resultados de ambos.

Ante la premura de tiempo, intentando aprovechar la coyuntura del aumento de número de pacientes, empezamos a tratar los primeros con el método habitual "afinado" (o de dosis "semifijas"), mientras consensuábamos un método dosimétrico sencillo.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tal y como se ha expuesto anteriormente, en marzo de 2.010 iniciamos un estudio prospectivo comparativo entre dos modalidades de estimación de la actividad para tratar con radioyodo a enfermos de hipertiroidismo. La coyuntura favorable en ese momento (mayor aflujo de pacientes) implicaba también cierta premura en poner en marcha el proyecto. Debido a ello no nos planteamos una aleatorización pura de entrada, pues todavía teníamos que trabajar en el método "dosimétrico" sencillo que queríamos testar.

Diseñamos un estudio prospectivo de no inferioridad, según el cual a los 50 primeros pacientes hipertiroides consecutivos remitidos a nuestro centro para terapia con ¹³¹I se les aplicaría el primer método, de dosis "semifijas", - *a partir de ahora, método A* - y a los 50 siguientes el método dosimétrico o de dosis "calculadas" - *a partir de ahora, método B* -.

Como el objetivo era implementar un método dosimétrico con el que consiguiéramos al menos los mismos resultados que por nuestro método habitual

⁴ Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Nov; 37(11): 2218-28 [76]

ajustado (A), la idea era realizar un análisis preliminar de los primeros 100 pacientes para comprobarlo y calibrar la necesidad de hacer ajustes en el método B. Los resultados de dicho análisis se presentaron en el XXXII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM) celebrado en Cádiz del 13 al 15 de junio de 2012⁵. Nuestra hipótesis principal es que el método B no debería ser inferior al A, o incluso podría ser mejor, por lo que podríamos introducirlo en la práctica diaria.

Si ese primer análisis lo indicara claramente, el siguiente paso sería comprobar la idoneidad de la dosis diana intencionada elegida para el método B (de 150 Gy al volumen total de la glándula en los tres tipos de patologías causantes de hipertiroidismo en que dividimos a los pacientes). La dosis diana de 150 Gy está validada en la literatura como adecuada en el bocio multinodular, pero el concepto de "compromiso dosimétrico" (del que hablaremos más tarde) no se ha testado de forma extensa en adenomas tóxicos (donde la dosis diana se suele definir como de 300-400 Gy al nódulo autónomo). Además la enfermedad de Graves (que es la causa más frecuente de hipertiroidismo) se suele mostrar como la más difícil de curar con una sola dosis de radioyodo. Por tanto, en una segunda fase podría indicarse otra dosis diana en el hipertiroidismo autoinmune o el adenoma tóxico y habría que comprobar su idoneidad por un sistema de escalada de dosis.

3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.3.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes remitidos para tratamiento de su hipertiroidismo con radioyodo entre marzo de 2010 y mayo de 2014. Debían poder completar el estudio inicial (fundamentalmente la prueba de captación de

⁵ F.J. Pena Pardo, F.J. García Cases, M.C. Redal Peña, A. Crespo de la Jara, J. Vegas San Martín, F. Fernández Latorre. O-106. Estudio prospectivo comparativo de 2 métodos de cálculo individual de la actividad de ¹³¹I en el tratamiento del hipertiroidismo: resultados preliminares. *Rev Esp Med Nucl.* 2012; 31(Supl.1): 37 (ver Anexo 2)

¹³¹I a las 24 h, pues obligaba a acudir dos días consecutivos) y no cumplir ningún criterio de exclusión.

3.3.2. Criterios de exclusión

No contemplamos aquellos pacientes con patología tiroidea benigna referidos para terapia con radioyodo con otros fines, básicamente en situación de bocio sin hipertiroidismo y con el objetivo único de disminuir el volumen de la glándula.

Pacientes a los que no fuera posible realizar el cálculo de actividades por ninguno de los dos métodos; principalmente porque no pudieran acudir los dos días necesarios para el cálculo del porcentaje de captación de radioyodo a las 24h.

También constituyeron criterios de exclusión las contraindicaciones absolutas recogidas en las guías de la EANM, es decir, el embarazo y la lactancia. Sin embargo, sí consideramos candidatos a los enfermos con oftalmopatía tiroidea consensuados con su médico de referencia y siempre con profilaxis corticoidea.

3.4. PREPARACIÓN DEL PACIENTE

El día de la primera cita el paciente debía acudir en ayunas y aportar, en la medida de lo posible, informes clínicos y analíticas recientes. En caso de disponer de gammagrafía y/o ecografías recientes (menos de 30 días antes de la visita), también se les instaba a traerlas (tanto los informes como las imágenes).

Si estuviera tomando medicación antitiroidea, debería suprimirla al menos 5 días antes de la prueba de captación. También se aconsejaba restringir la toma de otros fármacos que puedan interferir en la incorporación del radioyodo al tiroides (como tinturas de yodo para uso tópico, complejos vitamínicos, productos dietéticos, amiodarona, etc.). En el caso de la administración previa de amiodarona o contrastes yodados, o la aplicación continua de tinturas de yodo de uso tópico, podría requerirse retrasar el tratamiento en un plazo variable (3-9 meses).

Por último, se recomendaba suprimir la semana anterior la ingesta de sal yodada y alimentos con alto contenido en yodo: lácteos, pescados, especialmente los ahumados o en salazón, marisco, ciertas verduras (coles de Bruselas, acelgas, judías verdes...), etc.

3.5. PROGRAMA

3.5.1. Día 1

El primer día el paciente era visto en consulta con la información clínica (y de imagen) que pudiera aportar. Registrábamos sus principales antecedentes personales y familiares, así como posibles alergias y la medicación habitual. Completábamos la anamnesis centrándonos en la historia de su patología tiroidea: tiempo de evolución, tratamientos previos, recidivas tras supresión de la medicación antitiroidea... También preguntábamos por la sintomatología a nivel local y sistémico y realizábamos una palpación cervical.

Posteriormente procedíamos a comentar al paciente las ventajas y desventajas del tratamiento de su patología con radioyodo y la principal alternativa como tratamiento definitivo del hipertiroidismo (la cirugía). Igualmente explicábamos la programación necesaria y respondíamos a las cuestiones que se les plantearan.

Ese mismo día adquiríamos, si no tuviera una reciente, una gammagrafía de tiroides con ^{99m}Tc -pertechnetato. Además iniciábamos el procedimiento para el cálculo de la captación de ^{131}I (ver apartado específico al respecto). En los casos en que era necesario (método B y sin ecografía tiroidea reciente con estimación volumétrica), se realizaba en el Servicio de Radiodiagnóstico una ecografía con medición del volumen tiroideo (ver apartado correspondiente).

Finalmente, se le citaba para el día siguiente a fin de completar la medición de la captación a las 24 horas.

3.5.2. Día 2

El segundo día, ya sin necesidad de acudir en ayunas, se completaba el procedimiento de medición de la captación de ^{131}I . Si la ecografía no hubiera podido realizarse el día anterior por problemas de agenda, se obtenía la misma, con medición del volumen tiroideo.

Posteriormente, se citaba al paciente para el tratamiento, recomendando seguir sin medicación antitiroidea (y con la dieta baja en yodo), si éste iba a ser cercano, o reiniciar la misma y discontinuarla después al menos 5 días, si no pudiera tratarse al paciente la semana siguiente.

Por último, este mismo día se procedía a la asignación de actividades y/o cálculo de las mismas y a la petición del radiofármaco para el tratamiento (habitualmente para la semana siguiente).

3.5.3. Día del tratamiento

Habitualmente en la semana siguiente a los 2 días de consulta y pruebas. Se pretendía, así, no tener que reintroducir la medicación antitiroidea y no dilatar la terapia.

Cuando circunstancialmente, por problemas de agenda de la Unidad de Terapia Metabólica o del propio paciente, esto no era factible, se reintroducía la medicación y se programaba lo antes posible, procurando que no trascurrieran más de 15-20 días desde el cálculo o asignación de la actividad.

Para más información sobre el tratamiento les remitimos al apartado correspondiente.

3.6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.6.1. Gammagrafía de tiroides

Se realizaba el día 1 siempre que el paciente no aportara una reciente. Se inyectaban 185 MBq (5 mCi) de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato y se adquiría la imagen a los 10-15 minutos. Para ello empleamos una gammacámara IRIX (Marconi-Philips®)

de triple cabezal con colimador de baja energía y alta resolución (Imagen 1A). Con el paciente en decúbito supino, se obtenía imagen planar, centrada en región cérvico-torácica, en proyección anterior (ventana de energía del 20% centrada en 140 keV, modo estático, matriz 256 x 256, tiempo de adquisición 600 segundos).

Como se discutirá posteriormente, solo utilizamos la gammagrafía para su análisis visual, pero no para hacer cálculos de la captación de pertecnetato ni estimaciones de tamaño de la glándula o del tejido tiroideo funcionante.

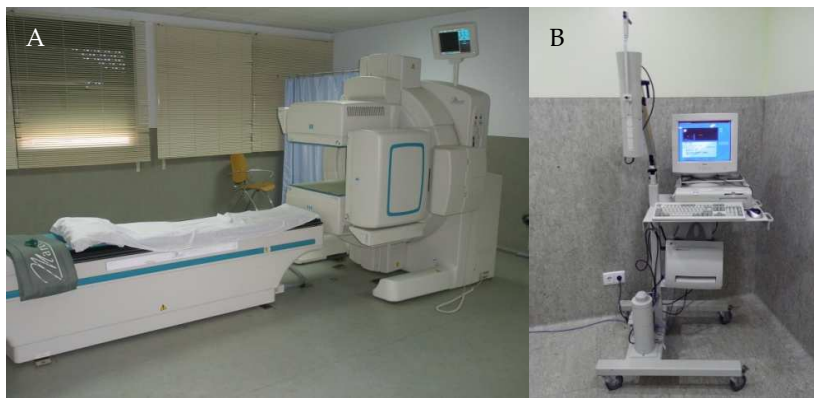


Imagen 1: Gammacámara (A) y sonda (B).

Los resultados de la misma podían modificar la actitud terapéutica en dos casos:

- imagen de nódulo "caliente" de comportamiento autónomo en pacientes remitidos como bocio multinodular. En estos casos pasábamos a catalogarlos como "nódulo autónomo tóxico" (NAT).
- nódulos "fríos" no estudiados previamente. Eran remitidos al médico de referencia para su valoración ecográfica y posible PAAF (punción aspiración con aguja fina) ecoguiada, si existiera componente sólido

o imagen sospechosa, ante la eventualidad de neoplasia maligna tiroidea⁶.

3.6.2. Captación tiroidea de ¹³¹I a las 24 horas

La prueba de captación tiroidea de yodo (realizada habitualmente con ¹³¹I, aunque también es posible con ¹²³I e incluso con ^{99m}Tc) sirve para estimar, de un modo indirecto, la funcionalidad de dicha glándula. Es útil en el diagnóstico de ciertas enfermedades (tiroiditis aguda, bocio disenzimático) y en la planificación de tratamientos con radioyodo (de un modo estimativo o dentro de complejos cálculos dosimétricos), como es nuestro caso.

El día 1, tras la preparación ya descrita (con el paciente en ayunas), se le administraba una dosis oral de unos 3,7 MBq (100 µCi) de ¹³¹I, disuelta en agua. El día 2 (a las 24 h, sin necesidad de ayunas) se procedía a la medición.

Utilizamos la sonda CAPTUS 2000 (Capintec®) (Imagen 1B) para realizar las mediciones necesarias. Ésta debía estar encendida al menos 30 min antes de la realización de la calibración diaria (que incluía un test de constancia). Se empleaba el software de medición incluido en el equipo, habiendo prefijado como parámetros principales: el radioisótopo (¹³¹I), en forma líquida, contajes de 300 segundos y distancia de 30 cm.

El día 1, y siempre habiendo realizado con anterioridad la calibración, se procedía a registrar los datos administrativos/demográficos del paciente y los de la dosis (incluidos lote y fecha y hora de calibración de la misma). Posteriormente se llevaba a cabo la medición ("contaje") de la dosis diluida en un poco de agua (unos 20 mL) en vaso de plástico a la distancia prefijada de 30 cm (medida con el espaciador de la sonda). A continuación, y una vez retirada la dosis y toda fuente radiactiva de la habitación, se medía el "fondo de la habitación" (existe la posibilidad de usar un fondo medido previamente, por ejemplo cuando se hacen varios pacientes seguidos). Una vez hechas y aceptadas esas mediciones, se pasa

⁶ Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Nov; 37(11): 2218-28 [76].

inmediatamente al siguiente paso: dar a beber la dosis al paciente (y citarle en 24 h) y confirmar la administración en el software de la sonda.

El día 2 (y tras las calibraciones y selección de paciente correspondientes) se procedía al contaje del fondo y del cuello del paciente. Ambas mediciones se realizaban a la distancia exacta (30 cm). Como fondo del paciente se podía usar su muslo o la flexura del codo – separándolo del cuerpo -. Los resultados aparecen en una hoja resumen, que se imprimía (ver Anexo 3).

3.6.3. Ecografía de tiroides con cálculo del volumen

Se adquiría en el Servicio de Radiodiagnóstico, colocando al paciente en decúbito supino con una almohada bajo los hombros para forzar la hiperextensión del cuello. Se utilizaba un ecógrafo Aplio (Toshiba®) equipado con una sonda lineal de alta frecuencia, 7-15 MHz, acompañada de gel transductor soluble (Imagen 2).

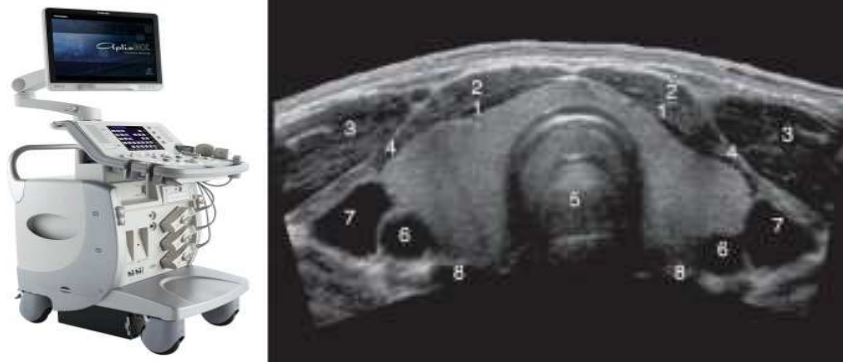


Imagen 2: Ecógrafo y ecografía de tiroides.

Se determinaba el volumen de cada uno de los lóbulos y el total tiroideo en mililitros (mL), haciendo barridos longitudinales y transversales, empleando la fórmula de Brunn⁷, que considera el volumen del istmo despreciable (Imagen 3).

El Volumen total sería igual al volumen derecho + el volumen izquierdo. Se asume que cada uno de los lóbulos es un elipsoide, de tal modo que:

$$\text{Volumen del lóbulo (mL)} = \text{diámetro transversal} \times \text{longitudinal} \times \text{anteroposterior (cm)} \times \pi/6$$

3.7. ASIGNACIÓN DE ACTIVIDADES

La asignación de la actividad de ¹³¹I a solicitar para el tratamiento de cada paciente individual se realizaba el día 2 (del esquema de programación ya descrito) y estaba en función del método a aplicar, como pasamos a detallar.

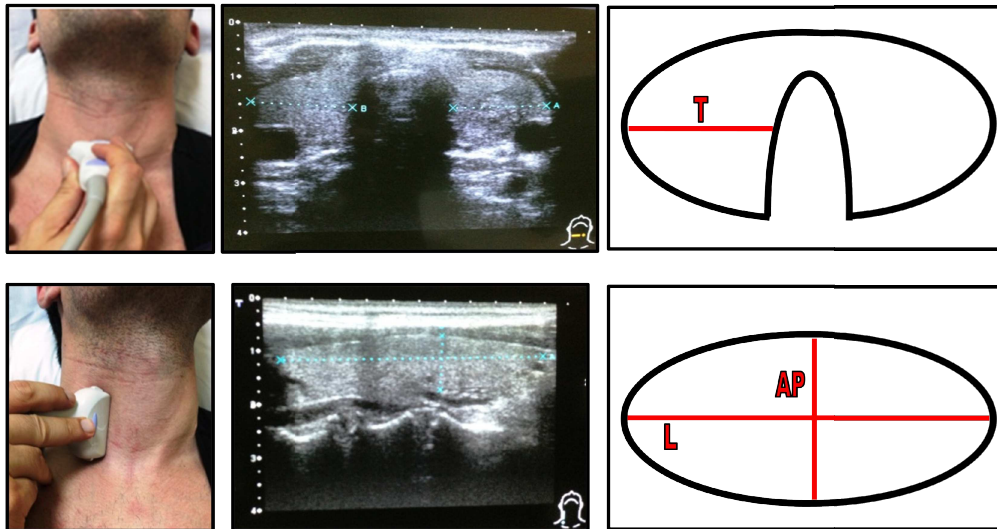


Imagen 3: Medición del volumen tiroideo.

⁷ Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr.* 1981 Oct 9;106(41):1338-40 [85].

3.7.1. Método A (o de dosis "semifijas")

El método A se comenzó a aplicar el 03/03/2.010 y consiste en un protocolo de dosis "semifijas" (dependientes del tipo de patología, captación de ^{131}I a las 24 h y objetivo terapéutico). Es una adaptación de la forma clásica de tratar el hipertiroidismo en nuestro servicio y está basado en escaladas de actividad en peldaños de 185 MBq (5 mCi). Sus características principales son las siguientes:

- *Criterios de dosificación (actividades):*
 - Bocio Difuso: 5 ó 10 ó 15 mCi (185/370/550 MBq)
 - Adenoma Tóxico: 10 ó 15 ó 20 mCi (370/550/740 MBq)
 - Bocio Multinodular: 15 ó 20 ó 25 mCi (550/740/925 MBq)
- Estos niveles de actividad dentro de cada patología se asignan en función de la *captación tiroidea calculada*:
 - > 50%: primer nivel
 - 25-50%: segundo nivel
 - < 25%: tercer nivel
- Además se considerará el *objetivo terapéutico*:

de tal forma que se ascenderá un nivel del anterior esquema (+5 mCi), siempre que por criterios clínicos prevalezca la eficacia en una dosis única frente al efecto secundario del hipotiroidismo.
- Por tanto la *actividad mínima* que administramos es 5 mCi (185 MBq). Sería el caso de un paciente con bocio difuso tóxico, captación de ^{131}I a las 24 h > 50% y el eutiroidismo como objetivo terapéutico.
- La *actividad máxima* es 30 mCi (1,11 GBq) y sería el caso de un enfermo anciano con patología concomitante (objetivo terapéutico de hipotiroidismo / 1 sola dosis), con bocio multinodular y captación de ^{131}I a las 24 h < 25%.

3.7.2. Método B (o "dosimétrico")

El 15/11/2.010 se trató al primer paciente por el método B. Nuestra principal referencia fue el trabajo de M. Gotthardt et al. [60], del que tomamos el concepto de "compromiso dosimétrico" - el volumen diana no es el tejido autónomo (muy difícil de determinar en muchos casos, a pesar de la realización rutinaria de gammagrafías de tiroides), sino toda la glándula -.

En un intento de que prevaleciera la sencillez, adoptamos también como únicos factores la captación de ^{131}I a las 24 h y el volumen tiroideo (medido con ecografía). La actividad a administrar se calcula a través del algoritmo de Marinelli [86, 87]:

$$\text{Actividad de } ^{131}\text{I (MBq)} = (\text{dosis diana}^1 \times \text{vol tiroideo}^2) / (0,04 \times \text{capt } 24\text{h } ^{131}\text{I} \times T_{1/2}^3)$$

- ⁽¹⁾ La *dosis diana* es 150 Gy (compromiso dosimétrico) para al menos los 50 primeros pacientes, con la posibilidad de tener que cambiarla en la segunda fase del estudio en función de la patología causante del hipertiroidismo.
- ⁽²⁾ El *volumen tiroideo* lo medimos con ecografía, pues es la prueba, sencilla y económica, que tiene una mejor correlación con la resonancia magnética, que es el "*gold standard*".
- ⁽³⁾ Además, al hacer una única determinación de la captación de ^{131}I , era necesario utilizar una *vida media estándar* para el radioyodo (5,5 días).

Se decidió, con fines comparativos y por temas de protección radiológica, adoptar los mismos límites de actividad que en el método A: una *actividad mínima* de 5 mCi (185 MBq) y *máxima* de 30 mCi (1,11 GBq). Esto quiere decir que si la actividad calculada era ≤ 5 mCi, asignábamos 5 mCi y si era >30 mCi, asignábamos 30.

3.8. TRATAMIENTO

El día del tratamiento el paciente debía acudir en ayunas de al menos 4 horas, habiendo suspendido la medicación antitiroidea al menos los 5 días previos.

A su llegada, y tras realizar los trámites burocráticos del ingreso, se le enseñaba su habitación en la Unidad de Terapia Metabólica y se le explicaban las normas de funcionamiento. También se realizaba la extracción de analítica de perfil tiroideo, incluyendo TSH, T4L y T3L. En el caso de mujeres en edad fértil se obtenía además un test de gestación.

Tras la firma del consentimiento informado, y una vez despedidos sus acompañantes, se procedía a la administración por vía oral de su cápsula de ¹³¹I (asignada individualmente) - evidentemente, en mujeres en edad fértil, se comprobaba primero la negatividad del test de gestación -.

El paciente debía permanecer 1,5-2 h más en ayunas y, posteriormente, se le conminaba a ingerir abundantes líquidos (un mínimo de 2 litros diarios).

Por protocolo de la Unidad todos los pacientes, salvo en determinadas circunstancias (alergias, etc.), recibían medicación antiemética (metoclopramida), protección gástrica (omeprazol) y zumo de limón.

El paciente permanecía ingresado 24 h, pues así se concertó con el Servicio de Protección Radiológica.

Al alta, era instruido en cuanto a medicación y seguimiento. Se recomendaba reintroducir la medicación antitiroidea al de 5 días y seguir una pauta descendente de la misma durante 3 semanas (disminuyendo la dosis semanalmente). Se le exhortaba a realizarse analítica de perfil tiroideo a los 3 meses del tratamiento (en su centro de Atención Primaria) y se concertaba una cita en nuestra consulta con copia de la misma.

Todo ello quedaba reflejado en el informe de alta, del que se proporcionaban copias al enfermo y a su médico de referencia.

3.9. SEGUIMIENTO

El seguimiento se basa en los resultados de las analíticas de perfil tiroideo (TSH, T4L y T3L) a los tres, seis y doce meses del tratamiento con radiyodo. Se procuraba ver a los pacientes en consulta con copia de los análisis, aunque, dada la lejanía del domicilio de muchos de ellos, se ofrecía la posibilidad de enviar los resultados por fax o e-mail, y posteriormente comentarlos telefónicamente.

En caso de aparecer clínica de hipotiroidismo o de hipertiroidismo antes de las fechas fijadas para los análisis y consulta, se recomendaba adelantar las mismas.

Como estos pacientes tenían sus propios médicos de referencia, habitualmente endocrinólogos, y a pesar de que siempre enviábamos copia de los informes de las consultas y el tratamiento a éstos, podría ocurrir que o bien no consideraran necesario nuestro seguimiento o bien prefirieran llevarlo a cabo ellos mismos. Se procuró solventar esas desavenencias dentro de lo posible; intentando además rescatar, a través del propio paciente, aquellos datos del seguimiento que se hubieran perdido

3.10. RECOGIDA DE DATOS

Se creó una base de datos en Excel con varias hojas, consignando los datos administrativos y demográficos de los pacientes, aspectos clínicos relevantes (tipo de hipertiroidismo, toma o no de anti-tiroideos, y tipo, ...). También se recogieron los datos de las pruebas necesarias para la asignación de actividades (captación de 24 h y volumen ecográfico de la glándula), así como el método utilizado, actividad estimada o calculada y actividad final administrada.

Finalmente, se introdujeron los datos de los análisis de perfil tiroideo inicial y en los distintos tiempos del seguimiento, junto con el diagnóstico del resultado en esos momentos y al final del seguimiento (éxito o fracaso y las distintas posibilidades de función, es decir, hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico, eutiroidismo, hipertiroidismo subclínico o hipertiroidismo).

Se consideró "éxito" a la ausencia de hipertiroidismo, es decir, las situaciones de eutiroidismo e hipotiroidismo; y "fracaso" al hipertiroidismo persistente (incluido el subclínico).

Hay que reseñar que en aquellos casos en que el resultado del tratamiento obligaba a la toma de medicación hormonal sustitutiva (o de antitiroideo), aunque el control analítico subsiguiente, estando bajo tratamiento farmacológico, fuera normal (compensado) no se registraba como "eutiroidismo" sino como "hipotiroidismo" (o "hipertiroidismo", según el caso).

3.11. ANÁLISIS PRELIMINAR

Al acercarnos a los 50 pacientes tratados con cada método, nos planteamos un análisis preliminar para comprobar de forma somera la no inferioridad del método dosimétrico y la necesidad de ajustar la dosis diana en alguna de las patologías hipertiroides. Este análisis fue enviado, y admitido como comunicación oral, al XXXII Congreso de la SEMNIM (Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular), celebrado en Cádiz entre los días 13 y 15 de junio de 2012⁸

Se estudiaron 85 pacientes en los que se disponía de seguimiento de 6 meses y se valoró el porcentaje de éxitos y fracasos de cada método, definidos como hemos explicado en el apartado previo. También se calculó el cociente entre la actividad obtenida en los pacientes del método "B" y la hipotética que se les habría asignado por el "A", excluyendo las variaciones atribuibles a error estadístico (95-105%).

A raíz de sus resultados se decidió seguir aplicando el método B (dosimétrico), aumentando la dosis diana a 200 Gy en los hipertiroidismos por enfermedad de Graves-Basedow (bocios difusos tóxicos) y manteniendo los 150 Gy como diana en los bocios nodulares (multinodulares y adenomas tóxicos).

⁸ *Rev Esp Med Nucl. 2012; 31(Supl.1): 37.* Ver referencia completa en páginas anteriores y Anexo 2.

3.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Este estudio recopila una muestra de 221 individuos presentados en forma de tabla, donde las filas representan los datos recopilados por individuo, y las columnas las distintas variables a estudiar en la investigación. Los datos dan información sobre dos métodos para el cálculo individual de la actividad de ¹³¹I en el tratamiento de hipertiroidismo.

Se ha utilizado un ordenador portátil MacBook Air con pantalla de 13", procesador 1.8 GHz Intel Core i5, memoria 4 GB 1600 MHz DDR3, sistema operativo OSX, versión 10.8.5. El software para analizar la muestra ha sido Microsoft Excel 2011 para Mac versión 14.0.0, y RStudio para Mac versión 0.98.1091, empleando Microsoft Word 2011 para Mac versión 14.0.0 para su redacción.

A continuación se exponen las variables utilizadas en el estudio y una explicación de las mismas:

- N_PACIENTE: Código que identifica inequívocamente el paciente incluido en el estudio.
- F_NAC: Fecha de nacimiento del paciente.
- SEXO: Sexo del individuo, esta variable se clasifica en H="Masculino" y M="Femenino".
- N_TTO: Número de veces que se le ha aplicado el tratamiento, 1="primera vez", 2="segunda vez" ... etc.
- PATOLOGÍA: Tipos de hipertiroidismo. Las posibles opciones recopiladas son: BMNT (bocio multinodular tóxico), BDT (enfermedad de Graves-Basedow) y NAT (nódulo autónomo tóxico).
- OBJETIVO: Estado que se desea alcanzar con el tratamiento. Los posibles valores de esta variable son: EU (eutiroidismo) o HIPO (hipotiroidismo).
- TIPO_DOSIS: Tipo de dosificación administrada. Los posibles valores son: SEMIFIJA (método A), CALCULADA (método B, dosis diana 150 Gy en

todos los tipos de patología) y *CALCULADA (método B, dosis diana 200 Gy, solo aplicable a BDT).

- ACTIVIDAD_CALC: Cantidad de ^{131}I a administrar calculado por cualquier tipo de dosificación.
- ACTIVIDAD_ADM: Cantidad de ^{131}I administrada al paciente.
- D_T3: Diagnóstico realizado a los 3 meses de tratamiento.
- D_T6: Diagnóstico realizado a los 6 meses de tratamiento.
- D_T12: Diagnóstico realizado a los 12 meses de tratamiento.
- D_FINAL: Diagnóstico final del proceso. Los valores posibles son ÉXITO o FRACASO.
- D_FINAL_2: Diagnóstico final del proceso. Los valores posibles son EU, HIPO, HIPO SUB, HIPER o HIPER SUB.
- D_FINAL_AGR: Diagnóstico final del proceso agrupando valores en D_FINAL_2. Los valores posibles son EU=1, HIPO+HIPO SUB=2 o HIPER+HIPER SUB=3.
- DOSIS_AGR: Tipo de dosificación administrada agrupando los niveles *calculada y calculada de la variable TIPO_DOSIS. Los posibles valores son SEMIFIJA=1 o *CALCULADA+CALCULADA=2.

IV - RESULTADOS

IV - RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS PRELIMINAR

A principios del año 2012 efectuamos un análisis inicial de los datos disponibles con el objeto de su presentación como *abstract* para el 32º Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM). La comunicación fue admitida y presentada de forma oral el 15 de junio de 2012 en Cádiz, bajo el título "*Estudio prospectivo comparativo de 2 métodos de cálculo individual de la actividad de ¹³¹I en el tratamiento del hipertiroidismo: resultados preliminares*"⁹

Uno de los objetivos específicos que hemos mencionado en su apartado correspondiente hace alusión a la posibilidad de que de este análisis preliminar surgiera la necesidad de ajustar la dosis diana del método dosimétrico, en caso de que fuera necesario, en alguna de las patologías. Este es el motivo por el que exponemos en primer lugar los resultados del mismo, ya que de él derivó una modificación en esa dosis diana, como explicaremos posteriormente.

En ese momento habíamos tratado 100 pacientes, incluyéndose en el estudio los 85 de los que se disponía de seguimiento de al menos 6 meses. Analizamos las principales características descriptivas de los pacientes, divididos en dos subgrupos según recibieran su terapia en base al método A (de dosis "semifijas") o al B (de dosis "calculadas") (Tabla 1).

Como aparece reflejado en la Tabla 1, 45 pacientes habían sido tratados por el método A y 40 por el B. Las variables descriptivas analizadas (sexo, edad y tipo de patología) mostraban una distribución equiparable en ambos grupos poblacionales.

Con el método A los fracasos (hipertiroidismo recurrente / persistente) fueron catorce (31%) y los éxitos 31 de 45 (69%) y con el B nueve (22,5%) y 31 de 40 (77,5%), respectivamente. Excluyendo los hipertiroidismos subclínicos, el éxito

⁹ *Rev Esp Med Nucl. 2012; 31(Supl.1): 37. Ver referencia completa en páginas anteriores y Anexo 2.*

aumentaría al 78%(A) y 90%(B). A pesar de que los BDT representaban un 53% en el subgrupo tratado con el método A y un 50% en el subgrupo B, los fracasos terapéuticos se produjeron en pacientes con dicha patología en un 71% de los casos tratados por el método A (10/14) y en un 56% (5/9) de los tratados por el método B (ver Figura 1).

PACIENTES	
100 (85 con seguimiento de 6 meses)	
MÉTODO A (45)	MÉTODO B (40)
SEXO	62 M (73%) y 23 H (27%)
	34 M (76%) y 11 H (24%) 28 M (70%) y 12 H (30%)
EDAD (AÑOS)	mediana 53 (rango 19-88)
	52 (19-80) 55 (26-88)
PATOLOGÍAS	- BDT: 44 (52%) - BMNT: 29 (34%) - NAT: 12 (14%)
	- BDT: 24 (53%) - BDT: 20 (50%) - BMNT: 14 (31%) - BMNT: 15 (37,5%) - NAT: 7 (16%) - NAT: 5 (12,5%)

Tabla 1: Características de la población del análisis preliminar.

Por tanto, nuestra conclusión en aquel momento fue que el cálculo dosimétrico de la actividad de ¹³¹I (método B) podría conducir a una mejoría de los resultados en el tratamiento del hipertiroidismo. Además, el análisis

preliminar parecía indicar una tendencia al infratratamiento en los pacientes con BDT, en especial en el método A. En base a este último hallazgo, decidimos aumentar la dosis diana del método dosimétrico en BDT a 200 Gy, manteniendo los 150 Gy originales en los bocios nodulares (BMNT y NAT).

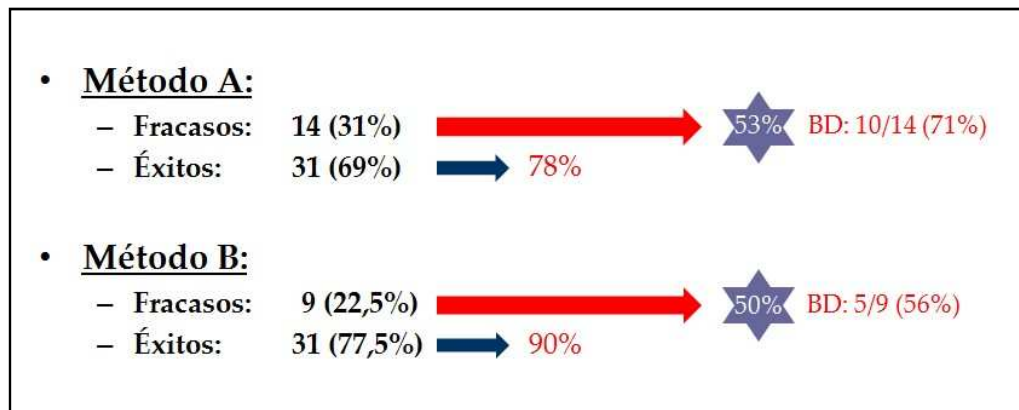


Figura 1: Análisis preliminar: resultados clínicos a los 6 meses.

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Entre el 3 de marzo de 2010 y el 26 de mayo de 2014 tratamos a un total de 221 pacientes hipertiroideos con radioyodo en nuestro servicio. Se excluyeron nueve pacientes a los que tratamos con dosis fijas al no poder realizarse la medida de captación de ^{131}I a las 24 h (en todos ellos a causa de la falta de disponibilidad del paciente para acudir dos días consecutivos para su realización). Por tanto, la población de estudio está constituida por 212 enfermos.

Como primer punto a tratar se expone una tabla (Tabla 2) con la clasificación de las variables según su naturaleza. Se presentan una mayoría de variables cualitativas, que posteriormente se deberán recodificar a variables cuantitativas discretas.

A continuación se presentan análisis descriptivos de todas las variables de la base de datos. En este apartado se incluyen gráficos y tablas de frecuencias para tener una idea global sobre las variables incluidas en el estudio. No se incluyen

gráficos ni tablas sobre la variable N_PACIENTE puesto que es una variable identificadora y posee valores enteros distintos para todos los pacientes.

CUALITATIVAS	CUANTITATIVAS	
	DISCRETAS	CONTINUAS
SEXO	N_PACIENTE	EDAD
PATOLOGÍA	F_NAC	ACTIVIDAD_CALC
OBJETIVO	N_TTO	ACTIVIDAD_ADM
ANTITIROIDEO		CAPTACIÓN
TIPO_DOSIS		ECOGRAFÍA
D_T3		
D_T6		
D_T12		
D_FINAL		

Tabla 2: Clasificación de las variables según su naturaleza.

En cuanto al sexo, en nuestra población las mujeres fueron mayoritarias, representando casi tres cuartas partes del total de pacientes (Tabla 3 y Figura 2). Concretamente, tratamos a 157 mujeres (74% del total) y 55 hombres (26%).

SEXO	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	55	26%
Mujer	157	74%
Total	212	100%

Tabla 3: Tabla de frecuencias de la variable SEXO.

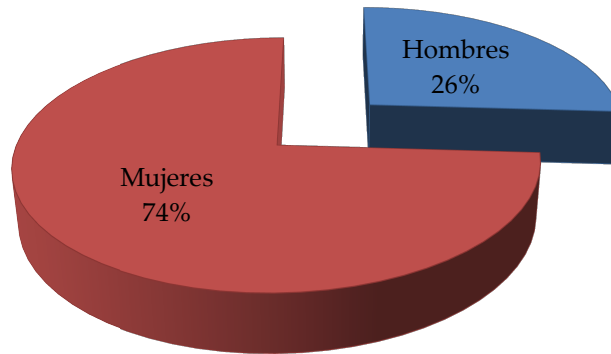


Figura 2: Gráfico de sectores de la variable SEXO.

Tratamos a enfermos de entre 23 y 91 años de edad, siendo la edad media de 56,56 ($\pm 17,74$) (Tabla 4 y Figura 3).

	EDAD
Mínimo	23
Máximo	91
Media	56.56
Desviación típica	17.74

Tabla 4: Análisis descriptivo de la variable EDAD.

Como era esperable, la patología más frecuente fue la enfermedad de Graves-Basedow; mientras que entre la patología nodular, el bocio multinodular era predominante. Ciento veintitrés de los pacientes tenían BDT (58%), frente a 89 con bocio nodular (59 BMNT y 30 NAT). En la Tabla 5 se muestran las correspondientes frecuencias, representadas de un modo gráfico en la Figura 4.

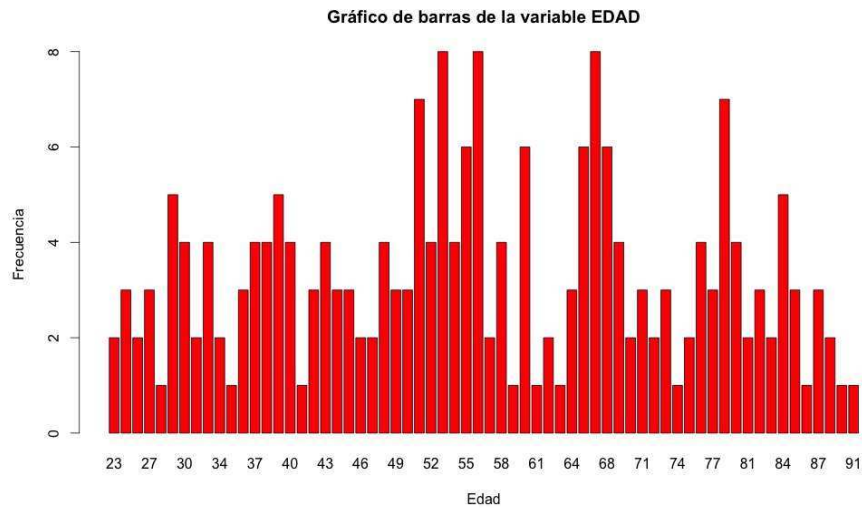


Figura 3: Gráfico de barras de la variable EDAD.

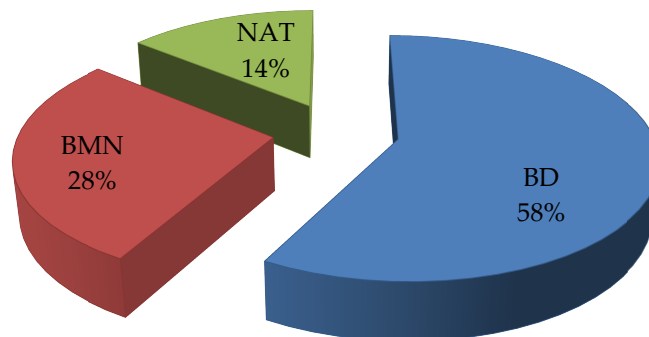


Figura 4: Gráfico de sectores de la variable PATOLOGÍA.

Por otro lado, la Figura 5 y la Tabla 6 representan la variable OBJETIVO, entendiendo como tal la finalidad del tratamiento reflejada en el volante peticionario (ocasionalmente se solicitaba "tratamiento ablativo", con el hipotiroidismo como meta) o bien decidida por nosotros en función de las comorbilidades del paciente y tras haberle visto en consulta. Solo en 11 enfermos

(5%) el objetivo terapéutico fue el hipotiroidismo, mientras que en la gran mayoría (201 pacientes, 95% del total) se optó por el eutiroidismo como meta.

PATOLOGÍA	Frecuencia	Porcentaje
BDT	123	58%
BMNT	59	28%
NAT	30	14%
Total	212	100%

Tabla 5: Tabla de frecuencias de la variable PATOLOGÍA.

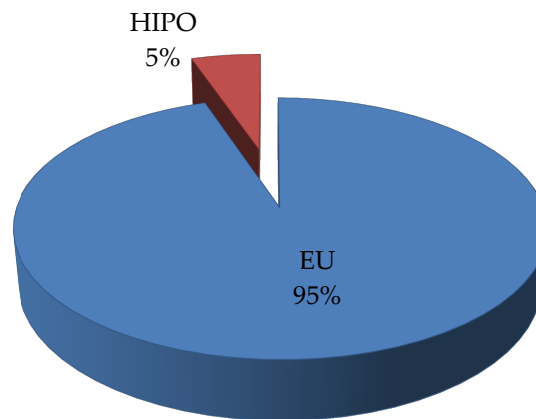


Figura 5: Gráfico de sectores de la variable OBJETIVO.

OBJETIVO	Frecuencia	Porcentaje
EU	201	95%
HIPO	11	5%
Total	212	100%

Tabla 6: Tabla de frecuencias de la variable OBJETIVO.

Aunque en 5 pacientes no se registró si tomaban o no medicación antitiroidea cuando se les solicitó el tratamiento, sí que disponemos de dicho dato, y del tipo de medicación antitiroidea en su caso, en los 207 restantes. Treinta pacientes (15%) no estaban en tratamiento antitiroideo, mientras que la inmensa mayoría (84%) estaban recibiendo tiamazol o su profármaco (carbimazol). Solo 3 (1%) tomaban propiltiouracilo (Tabla 7 y Figura 6)

ANTITIROIDEO	Frecuencia	Porcentaje
NO	30	15%
Tiamazol	120	58%
Carbimazol	54	26%
Propiltiouracilo	3	1%
Total	207	100%

Tabla 7: Tabla de frecuencias de la variable ANTITIROIDEO.

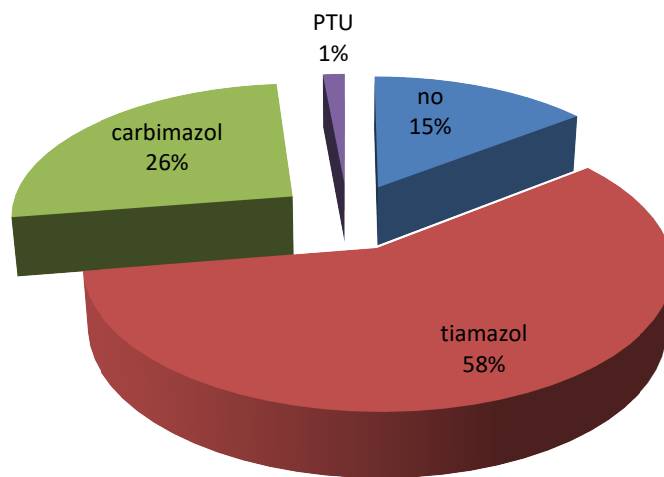
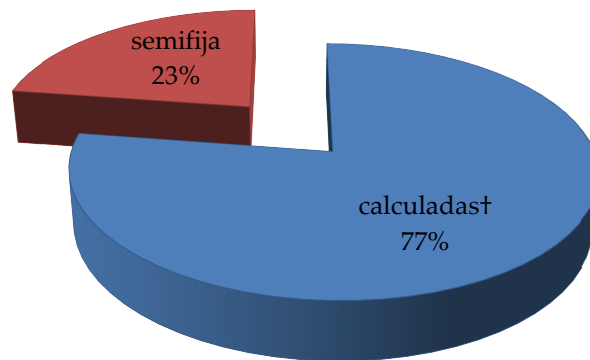


Figura 6: Gráfico de sectores de la variable ANTITIROIDEO.

De los 212 pacientes, 48 (23%) recibieron su tratamiento según el método A ("semifija") y el resto (164; un 77%) por el método B, de los cuales 104 (49% del total) tenían como dosis absorbida tiroidea objetivo 150 Gy ("calculada") y 60 (28%; todos con enfermedad de Graves-Basedow) 200 Gy ("*calculada"). En la Tabla 8 y la Figura 7 se detallan estos resultados. Las Figuras 7.1 y 7.2 muestran las correspondientes frecuencias de la variable TIPO_DOSIS en BDT y bocios nodulares (BMNT y NAT), respectivamente.

TIPO_DOSIS	Frecuencia	Porcentaje
*calculada	60	28%
calculada	104	49%
semifija	48	23%
Total	212	100%

Tabla 8: Tabla de frecuencias de la variable TIPO_DOSIS.



† incluye *calculada

Figura 7: Gráfico de sectores de la variable TIPO_DOSIS.

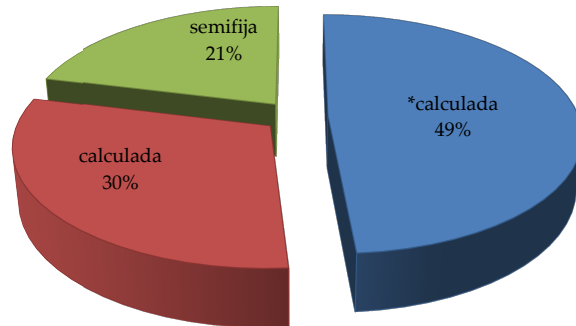


Figura 7.1: Gráfico de sectores de la variable TIPO_DOSIS en BDT.

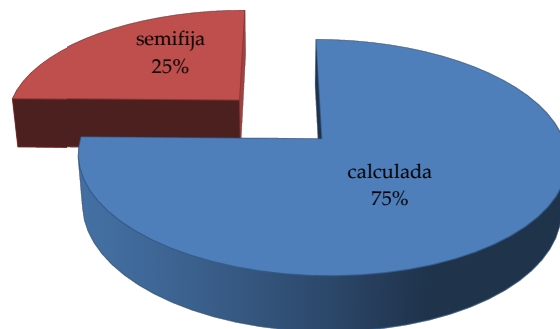


Figura 7.2: Gráfico de sectores de la variable TIPO_DOSIS en bocios nodulares (BMNT + NAT).

En la Tabla 9 se muestran las actividades de ^{131}I a administrar calculadas por cualquier tipo de dosificación (métodos A y B). Las Figuras 8 y 9 corresponden a los gráficos de dispersión de esta variable, tanto en el conjunto de pacientes como separados por sexo. La actividad calculada fue $11,21 \pm 9,165$ mCi (media \pm

desviación típica), oscilando entre 1,9 y 89,6 mCi en el conjunto de pacientes y en el grupo de mujeres. El rango en hombres fue más estrecho (3,4 - 46,9 mCi).

	ACTIVIDAD_CALC	ACTIVIDAD_CALC (Hombres)	ACTIVIDAD_CALC (Mujeres)
Mínimo	1.9	3.4	1.9
Máximo	89.6	46.9	89.6
Media	11.21	12.23	10.85
Desv. típ.*	9.165	8.1588	9.5193

Tabla 9: Análisis descriptivo de la variable ACTIVIDAD_CALC. (*desviación típica)

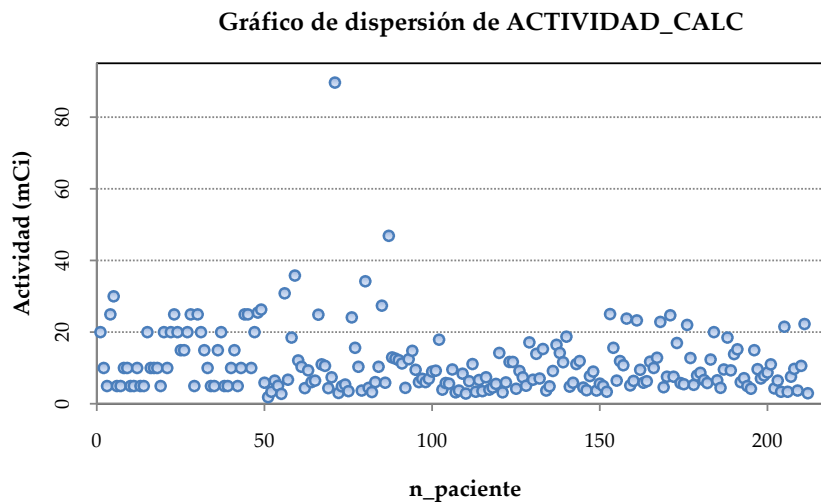


Figura 8: Gráfico de dispersión de la variable ACTIVIDAD_CALC.

Por su parte, la Tabla 10 y las Figuras 10 y 11 muestran equivalente información respecto a la actividad real administrada (medida en activímetro justo antes de la administración).

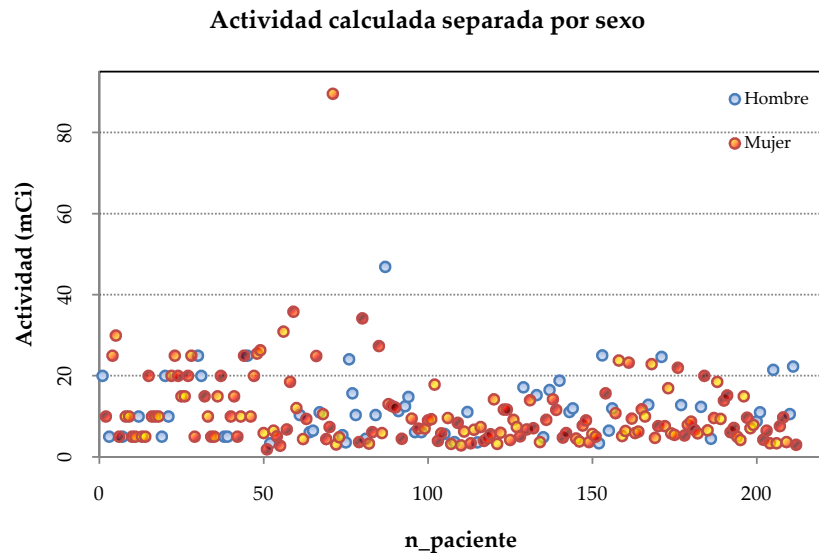


Figura 9: Gráfico de dispersión de la variable ACTIVIDAD_CALC separado por SEXO.

	ACTIVIDAD_ADM	ACTIVIDAD_ADM	ACTIVIDAD_ADM
		(Hombres)	(Mujeres)
Mínimo	4.68	4.95	4.68
Máximo	33.3	30.56	33.3
Media	11.37	12.51	10.97
Desv. típ.*	7.1786	7.2871	7.1439

Tabla 10: Análisis descriptivo de la variable ACTIVIDAD_ADM. (*desviación típica)

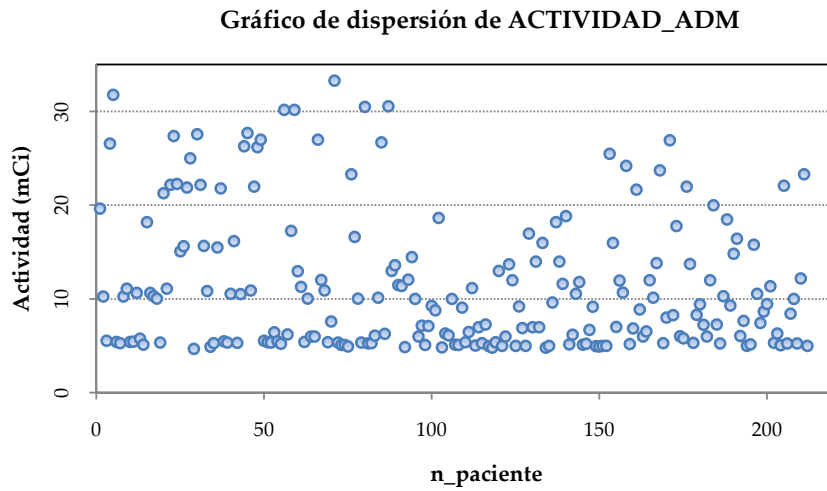


Figura 10: Gráfico de dispersión de la variable ACTIVIDAD_ADM.

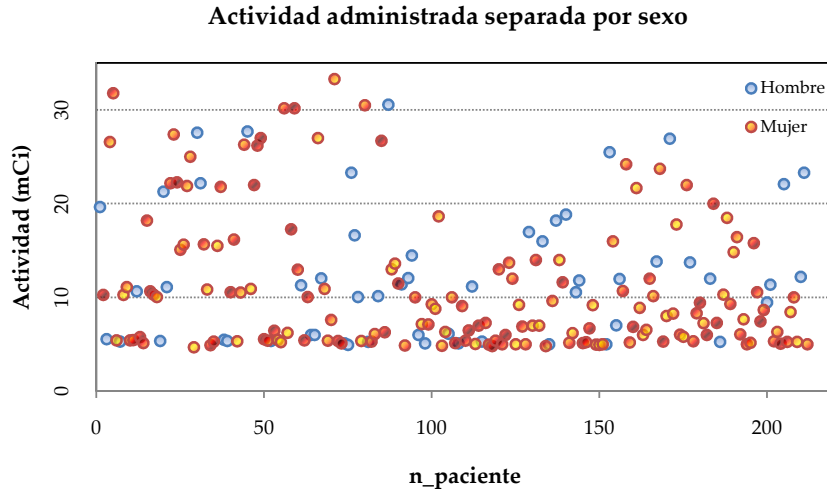


Figura 11: Gráfico de dispersión de la variable ACTIVIDAD_ADM separado por SEXO.

Debe tenerse en cuenta que se aplicaron unos límites, inferior de 5 y superior de 30 mCi, y que las actividades dispensadas por el fabricante pueden

variar hasta un 10%. Es por ello que el rango de actividades administradas, tanto en el conjunto de la población como en el subgrupo de mujeres, fue de 4,68 - 33,3 mCi; en hombres: 4,95 - 30,56 mCi. Las actividades administradas (media \pm desviación típica) fueron: $11,37 \pm 7,1786$ mCi, $12,51 \pm 7,2871$ mCi y $10,97 \pm 7,1439$ mCi en el total, hombres y mujeres, respectivamente.

Es interesante también conocer las actividades de radioyodo en función del método de dosificación, pues nuestra teoría sugiere que no son mayores (incluso que deberían ser menores) con el método B. Para ello presentamos la Tabla 11.

Para el método A (dosis "semifijas") los rangos actividad calculada y administrada fueron 5-30 mCi y 4,68-31,8 mCi, respectivamente; mientras que los correspondientes rangos en el método B fueron 1,9-89,6 mCi y 4,8-33,3 mCi.

La mediana de actividad administrada con el método A fue de 11,01 mCi versus 7,85 mCi con el método B; y las medias correspondientes 14,16 ($\pm 7,9971$) mCi vs. 10,55 ($\pm 6,7546$) mCi.

	ACT_CALC (Semifijas)	ACT_ADM (Semifijas)	ACT_CALC (Calculadas)	ACT_ADM (Calculadas)
Mínimo	5	4.68	1.9	4.8
Máximo	30	31.8	89.6	33.3
Mediana	10	11.01	7.6	7.85
Media	13.33	14.16	10.59	10.55
Desv. típ.*	7.4615	7.9971	9.5647	6.7546

Tabla 11: Análisis descriptivo de las variables ACTIVIDAD_CALC. y ACTIVIDAD_ADM. en función del método de dosificación (*desviación típica)

A su vez, exponemos en las Tablas 11.1 a 11.3 las actividades según el método de dosificación en los tres tipos de patologías causales.

En BDT, para el que tendríamos tres subgrupos (*semifija*, *calculada* y **calculada*), la actividad administrada en el método A fue de $7,96 \pm 3,0322$ mCi

(media \pm desviación típica); mediana de 5,66 mCi. Con el método B/150 Gy diana (*calculada*) la actividad administrada fue de $7,34 \pm 3,9225$ mCi (mediana 5,55 mCi), mientras que con el B/200 Gy (**calculada*) fue de $8,92 \pm 4,4456$ mCi (mediana 7,56 mCi). Información pormenorizada en Tabla 11.1.

	ACT_C (Semi)	ACT_A (Semi)	ACT_C (Calc)	ACT_A (Calc)	ACT_C (*Calc)	ACT_A (*Calc)
Mínimo	5	4.68	1.9	4.8	3	4.8
Máximo	15	15.8	25.5	26.2	22	22.1
Mediana	5	5.66	5.9	5.55	7.15	7.56
Media	7.5	7.96	6.77	7.34	8.37	8.92
Desv. típ.*	2.8589	3.0322	4.2046	3.9225	4.5116	4.4456

Tabla 11.1: Análisis descriptivo de las variables ACTIVIDAD_CALC. y ACTIVIDAD_ADM. en función del método de dosificación en BDT (**desviación típica*)

En BMNT, para el que tendríamos dos subgrupos (*semifija* y *calculada*), la actividad administrada en el método A fue de $23,83 \pm 4,2485$ mCi (media \pm desviación típica); mediana de 23,6 mCi. Con el método B/150 Gy diana (*calculada*) la actividad administrada fue de $13,8 \pm 8,4237$ mCi (mediana 11,4 mCi). Información pormenorizada en Tabla 11.2.

En NAT, para el que tendríamos también dos subgrupos (*semifija* y *calculada*), la actividad administrada en el método A fue de $17,37 \pm 3,9104$ mCi (media \pm desviación típica); mediana de 15,93 mCi. Con el método B/150 Gy diana (*calculada*) la actividad administrada fue de $13,75 \pm 7,5305$ mCi (mediana 11,35 mCi). Información pormenorizada en Tabla 11.3.

	ACT_CALC (Semifijas)	ACT_ADM (Semifijas)	ACT_CALC (Calculadas)	ACT_ADM (Calculadas)
Mínimo	15	15.5	2.9	4.84
Máximo	30	31.8	89.6	33.3
Mediana	22.5	23.6	11.3	11.4
Media	22.5	23.83	14.76	13.8
Desv. típ.*	3.6596	4.2485	14.0931	8.4237

Tabla 11.2: Análisis descriptivo de las variables ACTIVIDAD_CALC. y ACTIVIDAD_ADM. en función del método de dosificación en BMNT (**desviación típica*)

	ACT_CALC (Semifijas)	ACT_ADM (Semifijas)	ACT_CALC (Calculadas)	ACT_ADM (Calculadas)
Mínimo	10	10.53	5.8	6
Máximo	20	22.3	46.9	30.56
Mediana	15	15.93	11.3	11.35
Media	16.25	17.37	14.55	13.75
Desv. típ.*	3.3072	3.9104	9.8503	7.5305

Tabla 11.3: Análisis descriptivo de las variables ACTIVIDAD_CALC. y ACTIVIDAD_ADM. en función del método de dosificación en NAT (**desviación típica*)

La captación de ^{131}I a las 24 horas (CAPTACIÓN) y el volumen tiroideo medido con ecografía (ECOGRAFÍA) son dos variables necesarias para el cálculo de la actividad en el método dosimétrico. Además, la captación también se requería para la asignación de actividades por el método A. Por tanto, tenemos

datos de la primera para el total de pacientes (212), pero de la segunda solo en aquellos en que se empleó el método B (163). En la Tabla 12 se recoge el análisis descriptivo de ambas.

	CAPTACIÓN (%)	ECOGRAFÍA (mL)
Mínimo	12.10	4.00
Máximo	88.60	91.60
Mediana	46.85	18.20
Media	47.24	22.25
Desv. típ.*	16.3898	15.9169

Tabla 12: Análisis descriptivo de las variables CAPTACIÓN y ECOGRAFÍA
(*desviación típica)

Las Figuras (12-15) corresponden a los gráficos de dispersión de dichas variables, tanto en el conjunto de pacientes como separados por patología.

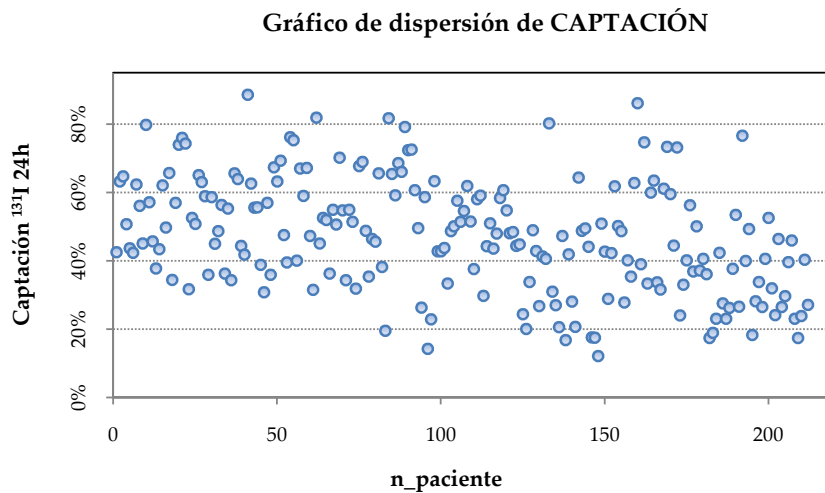


Figura 12: Gráfico de dispersión de la variable CAPTACIÓN.

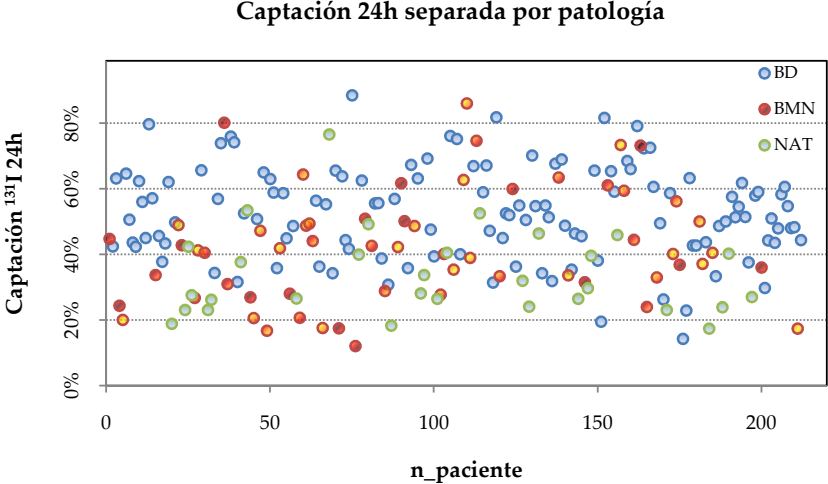


Figura 13: Gráfico de dispersión de la variable CAPTACIÓN separado por PATOLOGÍA.

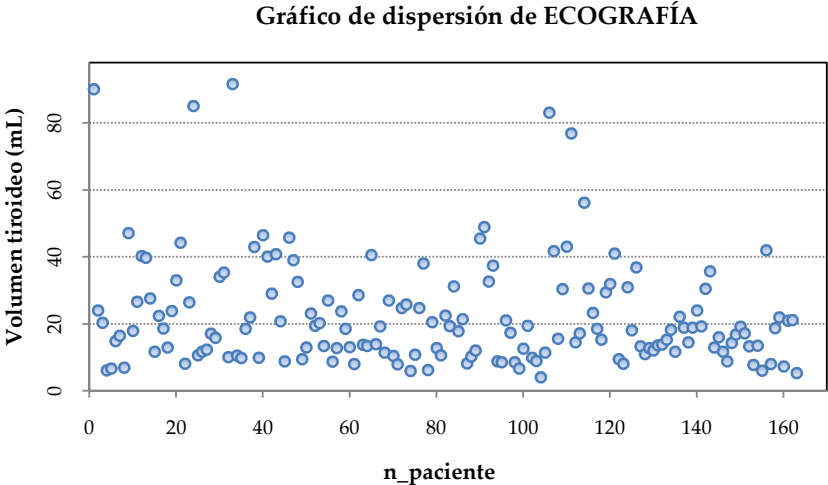


Figura 14: Gráfico de dispersión de la variable ECOGRAFÍA.

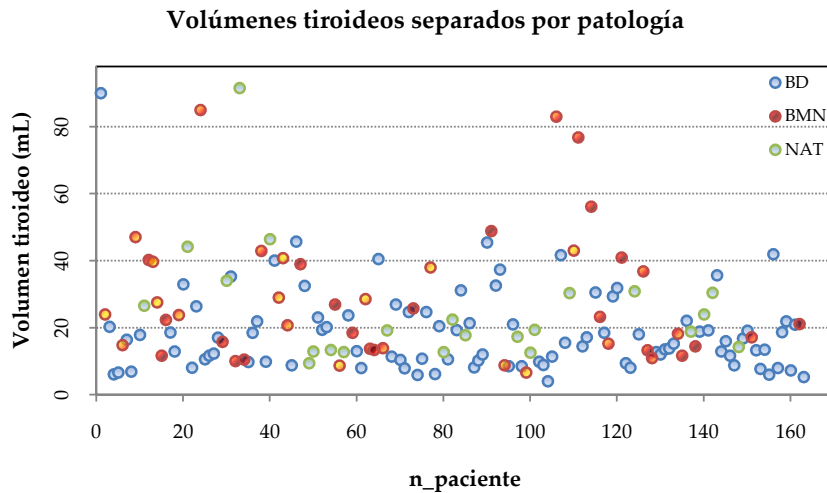


Figura 15: Gráfico de dispersión de la variable ECOGRAFÍA separado por PATOLOGÍA.

Respecto al tamaño del tiroides, aunque hubo alguno muy pequeño (mínimo 4 mL) y algún bocio muy grande (máximo 91,6 mL), en nuestra población las glándulas tiroideas por lo general no eran grandes ($22,25 \pm 15,9169$ mL, media \pm desviación típica), con una mediana de 18,2 mL.

En cuanto a los resultados clínicos, las variables D_T3, D_T6 y D_T12 representan el resultado clínico a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento desde el tratamiento.

La variable D_T3 presenta 9 casos (4%) que no tienen seguimiento y 203 (96%) que contienen valor. En la Tabla 13 se presentan las frecuencias de los casos que contienen valor (representado gráficamente en la Figura 16).

A los tres meses, en 56 pacientes (28%) persistía el hipertiroidismo (34 de ellos, 17%, subclínico); 62 presentaban eutiroidismo (30%); y la mayoría de pacientes (85, representando un 42%) mostraban ya analítica de hipotiroidismo (6% subclínico). Ante la eventualidad de hipotiroidismo transitorio en esta primera evaluación post-tratamiento, en aquellos casos de hipotiroidismo subclínico o con TSH no excesivamente elevada y asintomáticos, se optaba

habitualmente por repetir la analítica en 4 semanas sin iniciar el tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

D_T3	Frecuencia	Porcentaje
EU	62	30%
HIPER	22	11%
HIPER SUB	34	17%
HIPO	73	36%
HIPO SUB	12	6%
Total	203	100%

Tabla 13: Tabla de frecuencias de la variable D_T3.

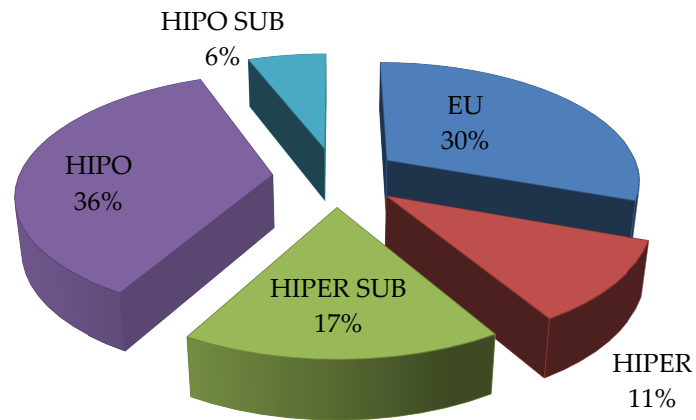


Figura 16: Gráfico de sectores de la variable D_T3.

La variable D_T6 presenta 46 casos (22%) que no tienen seguimiento y 166 (78%) que contienen valor. La tabla de frecuencias de los casos que contienen valor (Tabla 14) y su representación gráfica (Figura 17) se presentan a continuación.

A los seis meses, el porcentaje de hipertiroidismo persistente/recurrente (23%, correspondiente a 38 pacientes) era menor que a los 3 meses; 37 pacientes presentaban eutiroidismo (22%); y, de nuevo, la mayoría de pacientes (91, representando un 55%) mostraban hipotiroidismo (12% subclínico).

D_T6	Frecuencia	Porcentaje
EU	37	22%
HIPER	13	8%
HIPER SUB	25	15%
HIPO	71	43%
HIPO SUB	20	12%
Total	166	100%

Tabla 14: Tabla de frecuencias de la variable D_T6.

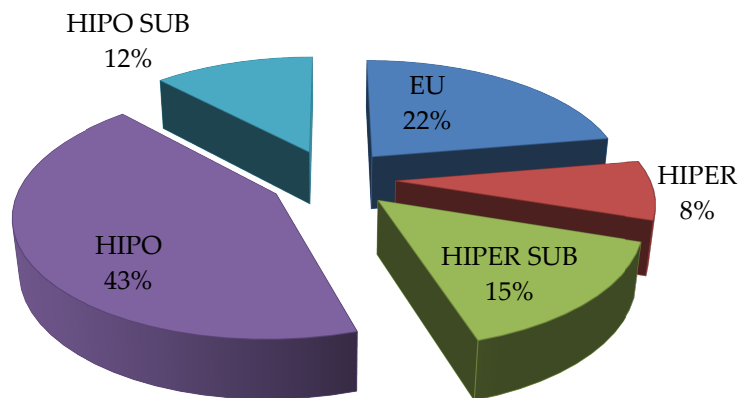


Figura 17: Gráfico de sectores de la variable D_T6.

La variable D_T12 presenta 133 casos (63%) que no tienen seguimiento y 79 (37%) que contienen valor. Presentamos igualmente las correspondientes

frecuencias (Tabla 15 y Figura 18). En los enfermos con seguimiento al año disponible, 25 (32%) presentaban eutiroidismo y 48 (61%) hipotiroidismo (14% subclínico). Solo en 6 (7%) había hipertiroidismo persistente/recurrente, de los cuales únicamente 1 tenía analítica de hipertiroidismo franco.

D_T12	Frecuencia	Porcentaje
EU	25	32%
HIPER	1	1%
HIPER SUB	5	6%
HIPO	37	47%
HIPO SUB	11	14%
Total	79	100%

Tabla 15: Tabla de frecuencias de la variable D_T12.

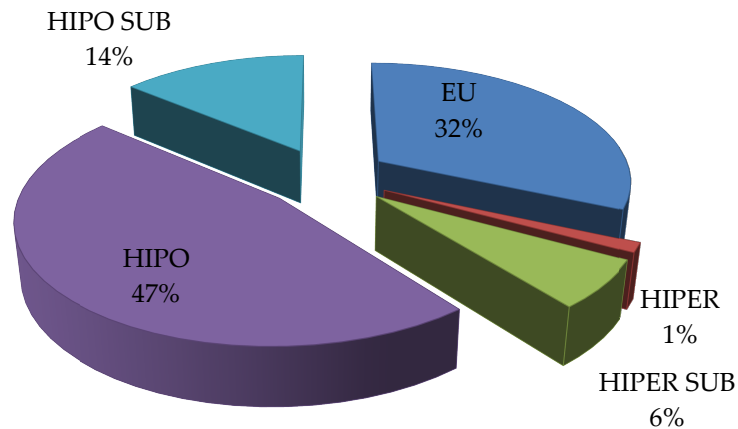


Figura 18: Gráfico de sectores de la variable D_T12.

La variable D_FINAL, representada en la Tabla 16 y gráficamente en la Figura 19, presenta 33 casos (15%) que no tienen seguimiento y 179 (85%) que

contienen valor. El resultado fue exitoso en 131 de los 179 pacientes (73%) y fracasó (hipertiroidismo persistente) en 48 (27%).

D_FINAL	Frecuencia	Porcentaje
éxito	131	73%
fracaso	48	27%
Total	179	100%

Tabla 16: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL.

La variable D_FINAL_2 representa los resultados clínicos de acuerdo a la función tiroidea definitiva tras el tratamiento (independientemente de su compensación farmacológica, como ya ha sido comentado con anterioridad). Presenta igualmente 33 casos (15%) que no tienen seguimiento y 179 (85%) que contienen valor (Tabla 17 y Figura 20).

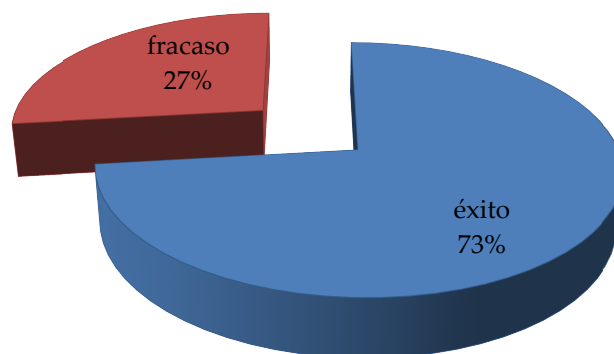


Figura 19: Gráfico de sectores de la variable D_FINAL.

De los 48 pacientes catalogados como fracaso terapéutico por hipertiroidismo persistente/recurrente, 16 (15% del total) tenían hipertiroidismo

subclínico, no necesitando medicación (antitiroidea) en principio. Entre los éxitos, cuarenta y un pacientes (23%) consiguieron una función hormonal normal, mientras que 90 (50% del total) presentaron hipotiroidismo, aunque 17 (9%) no precisaron medicación hormonal sustitutiva en principio (hipotiroidismo subclínico).

D_FINAL_2	Frecuencia	Porcentaje
EU	41	23%
HIPER	22	12%
HIPER SUB	26	15%
HIPO	73	41%
HIPO SUB	17	9%
Total	179	100%

Tabla 17: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL_2.

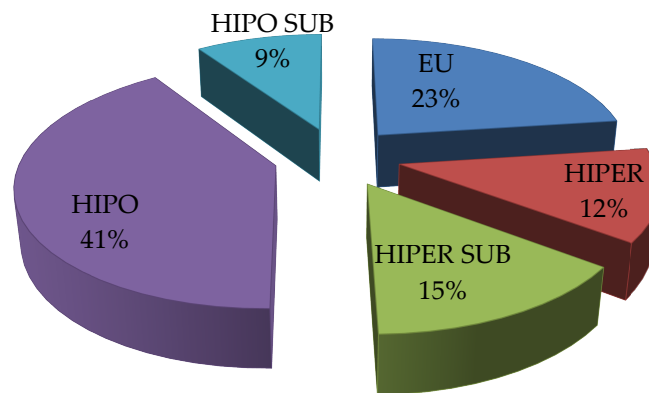


Figura 20: Gráfico de sectores de la variable D_FINAL_2.

N_PACIENTE	SEXO	EDAD ⁺	PATOLOGÍA	TIPO_DOSIS	3 MESES		6 MESES		12 MESES	
					TSH [*]	T4L ⁺	TSH [*]	T4L ⁺	TSH [*]	T4L ⁺
45	M	43	BD	SEMIFIJA	28,72	0,83	4,09	---	3,93	---
118	H	52	BD	CALCULADA	15,30	0,51	7,18	0,91	3,15	0,88
161	H	43	BD	*CALCULADA	15,50	0,10	0,25	0,76	7,01	0,59

Tabla 18: Pacientes con hipotiroidismo transitorio.

(M = mujer, H = hombre. ⁺edad en años. ^{}TSH en mU/L [valores normales en nuestro laboratorio: 0,55-4,78]. ⁺T4L en ng/dL [valores normales: 0,7-1,9])*

Hay que reseñar, además, que en toda nuestra serie solo identificamos 3 casos de hipotiroidismo transitorio, considerando como tal a aquellos con analítica de hipotiroidismo franco a los tres meses, con recuperación funcional en analíticas posteriores sin que mediara medicación alguna. Todos ellos correspondían a hipertiroidismos autoinmunes (BDT), habiendo recibido cada uno de ellos tratamiento en base a una de las tres modalidades posibles en estos casos (*semifija, calculada o *calculada*).

En la Tabla 18 se recogen sus principales datos. Como se puede observar, dos de ellos alcanzaron el estatus eutiroidico a los 12 meses, mientras que en otro persistía hipotiroidismo, aunque subclínico.

A continuación se presentan las variables D_FINAL y D_FINAL_2 separadas por PATOLOGÍA (Tablas 19 y 20). Recordemos que tanto D_FINAL como D_FINAL_2 tenían 33 observaciones vacías, las cuales excluimos de la tabla.

Como refleja la Tabla 19, el mayor porcentaje de éxitos se produjo en el grupo de pacientes con NAT (86%); mientras que en los BDT era más frecuente el fracaso que en el resto (31% vs. 24% en BMNT y 14% en NAT).

Además, fue también entre los enfermos con Graves-Basedow donde, a pesar del éxito del tratamiento, hubo mayor proporción de hipotiroidismos resultantes: 57% frente a solo un 8% de eutiroidismos "puros" (sin requerimiento farmacológico). El estatus eutiroidico fue claramente más habitual en los bocios nodulares (44% en BMNT y 43% en NAT).

D_FINAL vs. Patología	BDT	BMNT	NAT	TOTAL
Éxito (%)	73 (69)	34 (76)	24 (86)	131 (73)
Fracaso (%)	33 (31)	11 (24)	4 (14)	48 (27)
TOTAL	106	45	28	179

Tabla 19: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL vs. PATOLOGÍA.

La patología con menor proporción de hipotiroidismos resultantes requiriendo medicación hormonal sustitutiva fue el NAT (solo un 11%); aunque si incluimos los hipotiroidismos subclínicos, la patología con menor proporción de hipotiroidismos fue el BMNT (31% total, un 9% de subclínicos) (Tabla 20).

D_FINAL_2 vs. Patología	BDT	BMNT	NAT	TOTAL
EU (%)	9 (8)	20 (44)	12 (43)	41 (23)
HIPER (%)	16 (15)	4 (9)	2 (7)	22 (12)
HIPER SUB (%)	17 (16)	7 (16)	2 (7)	26 (15)
HIPO (%)	60 (57)	10 (22)	3 (11)	73 (41)
HIPO SUB (%)	4 (4)	4 (9)	9 (32)	17 (9)
TOTAL	106	45	28	179

Tabla 20: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL_2 vs. PATOLOGÍA.

También se muestran las variables D_FINAL y D_FINAL_2 separadas por TIPO_DOSIS (Tablas 21-22). Estas, a su vez, las subdividimos por PATOLOGÍA (Tablas 21.1 a 21.3 y 22.1 a 22.3).

En la Tabla 21 se puede apreciar el mayor porcentaje de éxitos con el método B que con el A (75 vs. 69%). Sin embargo, en las Tablas 21.1 a 21.3 observamos cómo esa ventaja del método B sobre el A se debe de forma exclusiva a los pacientes con BDT, mientras que para los bocios nodulares no existen diferencias. Cabe destacar los excelentes resultados en NAT (86% de éxitos con cualquiera de los métodos).

D_FINAL vs. Tipo_dosis	Calculadas [†]	Semifijas	TOTAL
Éxito (%)	100 (75)	31 (69)	131 (73)
Fracaso (%)	34 (25)	14 (31)	48 (27)
TOTAL	134	45	179

[†] incluye *calculada

Tabla 21: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL vs. TIPO_DOSIS.

En BDT, el porcentaje de fracasos con el método A (de dosis "semifijas") alcanzó el 40%, mientras que con el método B con dosis absorbida diaria de 150 Gy (*calculada*) fue del 31% y con dosis diaria de 200 Gy (**calculada*) se quedó en el 27% (ver Tabla 21.1).

D_FINAL vs. Tipo_dosis	*Calculada	Calculada	Semifija	TOTAL
Éxito (%)	38 (73)	20 (69)	15 (60)	73 (69)
Fracaso (%)	14 (27)	9 (31)	10 (40)	33 (31)
TOTAL	52	29	25	106

Tabla 21.1: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL vs. TIPO_DOSIS en BDT.

En BMNT, la tasa de éxitos con uno y otro método fue muy similar (77% con dosis "semifijas" y 75% con calculadas), siendo aún todavía mejor en los NAT (86%) (ver Tablas 21.2 y 21.3).

D_FINAL vs. Tipo_dosis	Calculadas	Semifijas	TOTAL
Éxito(%)	24 (75)	10 (77)	34 (76)
Fracaso (%)	8 (25)	3 (23)	11 (24)
TOTAL	32	13	45

Tabla 21.2: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL vs. TIPO_DOSIS en BMNT.

D_FINAL vs. Tipo_dosis	Calculadas	Semifijas	TOTAL
Éxito (%)	18 (86)	6 (86)	24 (86)
Fracaso (%)	3 (14)	1 (14)	4 (14)
TOTAL	21	7	28

Tabla 21.3:Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL vs. TIPO_DOSIS en NAT.

La Tabla 22 muestra la destacada proporción de hipotiroidismos como resultado final, independientemente del método de asignación de dosis. Tanto con dosis semifijas como calculadas es superior al número de eutiroidismos, incluso aunque le sumemos los hipotiroidismos subclínicos (sin necesidad de medicación sustitutiva). Cabe destacar, también, que dentro del grupo de fracasos al tratamiento (hipertiroidismo persistente), en los pacientes tratados con dosis "semifijas" predominaron los hipertiroidismos francos (22% frente a 9% de subclínicos), mientras que con el método B esto era a la inversa (16% de hipertiroidismos subclínicos versus 9% con clara hiperfunción).

D_FINAL_2 vs. Tipo_dosis	Calculadas [†]	Semifijas	TOTAL
EU (%)	31 (23)	10 (22)	41 (23)
HIPER (%)	12 (9)	10 (22)	22 (12)
HIPER SUB (%)	22 (16)	4 (9)	26 (15)
HIPO (%)	57 (43)	16 (36)	73 (41)
HIPO SUB (%)	12 (9)	5 (11)	17 (9)
TOTAL	134	45	179

[†] incluye *calculada

Tabla 22: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL_2 vs. TIPO_DOSIS.

Si analizamos esto mismo por tipo de patología, se observa que en los BDT el mayor porcentaje de éxitos con el método B es a expensas de un aumento paralelo en los hipotiroidismos resultantes. No obstante, al afinar la dosis objetivo

a 200 Gy se consigue frenar esa tendencia, e incluso los éxitos sin medicación (EU + HIPO SUB) se equiparan a los del método A (ver Tabla 22.1).

D_FINAL_2 vs. Tipo_dosis	*Calculada	Calculada	Semifija	TOTAL
EU (%)	5 (10)	1 (3)	3 (12)	9 (8)
HIPER (%)	5 (10)	4 (14)	8 (32)	17 (16)
HIPER SUB (%)	8 (15)	5 (17)	2 (8)	15 (14)
HIPO (%)	31 (60)	19 (66)	11 (44)	61 (58)
HIPO SUB (%)	3 (6)	0 (0)	1 (4)	4 (4)
TOTAL	52	29	25	106

Tabla 22.1: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL_2 vs. TIPO_DOSIS en BDT.

En cambio, en los bocios nodulares la balanza HIPO/EU se invierte, siendo notable la mejora en los resultados funcionales con el método de dosis calculadas, rozando, tanto en BMNT como en NAT, el 50% de eutiroidismos. Incluso en los NAT (con idéntico porcentaje de éxitos por ambos métodos) existe un claro incremento del porcentaje final de EU (48 vs. 29%) (ver Tablas 22.2 y 22.3).

D_FINAL_2 vs. Tipo_dosis	Calculadas	Semifijas	TOTAL
EU (%)	15 (47)	5 (38)	20 (44)
HIPER (%)	3 (9)	1 (8)	4 (9)
HIPER SUB (%)	5 (16)	2 (15)	7 (16)
HIPO (%)	6 (19)	4 (31)	10 (22)
HIPO SUB (%)	3 (9)	1 (8)	4 (9)
TOTAL	32	13	45

Tabla 22.2: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL_2 vs. TIPO_DOSIS en BMNT.

D_FINAL_2 vs. Tipo_dosis	Calculadas	Semifijas	TOTAL
EU (%)	10 (48)	2 (29)	12 (43)
HIPER (%)	1 (5)	1 (14)	2 (7)
HIPER SUB (%)	2 (9)	0 (0)	2 (7)
HIPO (%)	2 (9)	1 (14)	3 (11)
HIPO SUB (%)	6 (29)	3 (43)	9 (32)
TOTAL	21	7	28

Tabla 22.3: Tabla de frecuencias de la variable D_FINAL_2 vs. TIPO_DOSIS en NAT.

4.3. TAMAÑO MÍNIMO NECESARIO

Es necesario calcular cuál será el tamaño mínimo necesario de la muestra, con el fin de estar plenamente seguros de que se han recopilado suficientes individuos para que las conclusiones que se extraen de ellos sean significativas para el resto. La formulación del tamaño mínimo necesario es la siguiente:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} * \sigma}{\delta} \right)^2$$

donde n es el tamaño mínimo de la muestra, z_{α} es el nivel de confianza deseado, σ es la desviación típica de la variable estudiada y δ es el error que se está dispuesto a cometer en el cálculo del tamaño muestral (nótese que no es posible tener un error de cero, por lo que debe ser obligatoriamente mayor que cero). Nuestra variable de interés es si se tiene éxito o no con el tratamiento, y ésta es una variable booleana, por lo que se hace necesario incorporar la corrección por continuidad del cálculo del tamaño muestral, que se expone a continuación.

$$n = \frac{n}{4} \left\{ 1 + \sqrt{1 + \frac{2}{(n) * \delta}} \right\}^2$$

Con el fin de estar plenamente seguros de que obtenemos un tamaño muestral adecuado se debe suponer que nos encontramos en el peor escenario posible, con lo que exigiremos un nivel de confianza del 99% ($z_{\alpha} = 2.58$) y un error inferior o igual a 0.1 ($\delta = 0.1$). Con estos parámetros fijados se obtiene un tamaño muestral mínimo necesario de 142 individuos, que es inferior al recopilado en nuestro análisis, por lo que estamos seguros de la fiabilidad de las conclusiones a las que llegamos.

4.4. ANÁLISIS DE COMPARACIÓN DE MEDIAS

En esta sección se va a analizar la eficacia de los distintos tratamientos aplicados, y por tanto la efectividad de las distintas tipologías de dosificación administrada a los pacientes. La variable que contiene esta información es D_FINAL, donde se almacena si el tratamiento ha tenido éxito o por el contrario ha fracasado. Al tratarse de una variable de respuesta dicotómica (éxito=1, fracaso=2, y 33 blancos) no se distribuye normalmente, con lo que es necesario aplicar un test para variables no-normales. El test de Wilcoxon-Man-Whitney (W-M-W) para la comparación de medias se puede aplicar en cualquier tipología de variable, y es el más adecuado para nuestro caso de estudio. Análogamente, la variable D_FINAL_2 contiene el resultado final del tratamiento, pudiendo ser EU, HIPER, HIPER SUB, HIPO o HIPO SUB. La variable D_FINAL_AGR es una agrupación de los valores de D_FINAL_2.

Como primer planteamiento se estudia si la variable SEXO influye a la hora de que se tenga éxito en el tratamiento, y se realiza el test de W-M-W. Se observa cómo el p-valor es muy cercano a cero, lo que nos indica que se rechaza la igualdad de medias en D_FINAL, y se concluye que SEXO influye en el resultado del tratamiento. Esto implica que la probabilidad de tener éxito en el tratamiento es mayor para hombres (promedio de éxito de 1.4444) que para mujeres (promedio de éxito 1.2089). Esto no ocurre para D_FINAL_2, donde se refleja que

las medias no presentan evidencias de ser distintas para los niveles de D_FINAL_2, y lo mismo ocurre con D_FINAL_AGR (Tabla 23).

Variable	W	p-valor
D_FINAL (SEXO)	3725	0.0021
D_FINAL_2 (SEXO)	2709	0.2881
D_FINAL_AGR (SEXO)	2616	0.1486

Tabla 23: Test de W-M-W para la comparación de medias de D_FINAL, D_FINAL_2 y D_FINAL_AGR separadas por SEXO.

Análogamente, se realiza el análisis separando la variable D_FINAL, D_FINAL_2 y D_FINAL_AGR por PATOLOGÍA. Esta variable tiene 3 niveles, BDT, BMNT y NAT, con lo que se realizan comparaciones para todas las combinaciones entre dichos niveles de la variable, en total tres test estadísticos.

Variable	W	p-valor
D_FINAL (BDT vs. BMNT)	2544.5	0.4112
D_FINAL (BDT vs. NAT)	1734	0.0778
D_FINAL (BMNT vs. NAT)	566	0.3034
D_FINAL_2 (BDT vs. BMNT)	3241.5	0.0002
D_FINAL_2 (BDT vs. NAT)	1661	0.3048
D_FINAL_2 (BMNT vs. NAT)	714	0.3186
D_FINAL_AGR (BDT vs. BMN)	3363.5	0.0000
D_FINAL_AGR (BDT vs. NAT)	1924	0.0069
D_FINAL_AGR (BMNT vs NAT)	678	0.5617

Tabla 24: Test de W-M-W para la comparación de medias de D_FINAL, D_FINAL_2 y D_FINAL_AGR separadas por PATOLOGÍA.

En el caso de D_FINAL los datos no presentan evidencias suficientes como para suponer que el éxito dependa del resultado del análisis del tipo de patología, aceptando la hipótesis de que las medias son iguales. Comentar que en el caso de BDT y NAT el p-valor está muy próximo a rechazarse, aunque es mayor que 0.05 y por tanto finalmente se acepta la hipótesis nula, asumiendo que las medias también son iguales en este caso.

Para el caso de D_FINAL_2 se presentan diferencias entre las medias de los grupos BDT y BMNT, aunque no entre los otros grupos. Si nos fijamos en la variable agrupada D_FINAL_AGR, vemos que se presentan diferencias del nivel BDT con el resto de niveles de la variable (Tabla 24).

Del mismo modo se realiza el análisis de las variables D_FINAL, D_FINAL_2 y D_FINAL_AGR separándolas por TIPO_DOSIS. Esta variable también tiene 3 niveles, semifija, calculada y *calculada, con lo que se realizan también tres test estadísticos.

Variable	W	p-valor
D_FINAL (semifija vs calculada)	1969	0.4170
D_FINAL (semifija vs *calculada)	1219	0.6549
D_FINAL (calculada vs *calculada)	2186	0.7459
D_FINAL_2 (semifija vs calculada)	1915.5	0.7148
D_FINAL_2 (semifija vs *calculada)	961.5	0.1093
D_FINAL_2 (calculada vs *calculada)	2568.5	0.0363
D_FINAL_AGR (semifija vs calculada)	1978	0.4734
D_FINAL_AGR (semifija vs *calculada)	938.5	0.0616
D_FINAL_AGR (calculada vs *calculada)	2681	0.0061

Tabla 25: Test de W-M-W para la comparación de medias de D_FINAL, D_FINAL_2 y D_FINAL_AGR separadas por TIPO_DOSIS.

Igual que en el caso anterior, los datos para D_FINAL tampoco presentan evidencias suficientes como para suponer que el éxito dependa del tipo de dosis administrada, aceptando la hipótesis de que las medias son iguales. Esto indica que al aplicar las nuevas dosificaciones se obtienen resultados al menos igual de buenos que aplicando las dosificaciones antiguas, lo que las hace preferibles ya que se suministra mucho menos medicamento al paciente (demostrado en el siguiente párrafo).

Por el contrario, para la variable D_FINAL_2 se encuentran diferencias significativas entre los niveles *calculada y calculada, suponiendo el resto de comparación de medias iguales. Análoga casuística se presenta para D_FINAL_AGR, aunque en este caso conviene comentar que para el caso de semifija vs *calculada el test está justo en el límite de rechazo (Tabla 25).

Para estudiar el caso en que se desea demostrar que el tipo de dosificación suministra una cantidad de medicamento menor en el caso de calculada y *calculada frente a semifija, se realiza también un test de comparación de medias, aunque en este caso la variable estudiada será ACTIVIDAD_ADM (variable cuantitativa continua) separada por los distintos tipos de dosificación de la variable TIPO_DOSIS. Al tratarse de una variable cuantitativa continua se utiliza otro test estadístico para la comparación de medias, para el que es necesario que ésta sea normal. En este caso es posible aplicar el test de Student (si las varianzas son iguales) o el test de Welch (si las varianzas son distintas), lo que hace necesario realizar previamente un test de comparación de varianzas y normalidad de la variable.

Variable	D	p-valor
ACTIVIDAD_ADM	3.7375	0.0000

Tabla 26: Test de Kolmogorov-Smirnov para la comprobación de la normalidad de ACTIVIDAD_ADM.

Para comprobar la normalidad se utilizará el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S). En la Tabla 26 se observa cómo el p-valor resultante se considera cero, y esto implica que supondremos que la variable ACTIVIDAD_ADM satisface la hipótesis de normalidad.

La siguiente tabla (Tabla 27) es el resultado de aplicar los test de comprobación de igualdad de varianzas. Se observa cómo los datos no presentan evidencias para suponer que no cumplen la igualdad de varianzas a excepción del grupo semifija vs calculada, donde el test nos dice que tienen varianzas distintas.

De esta forma, es posible aplicar el test de igualdad de medias de Student en los casos en que las varianzas son iguales, y el test de Welch para el otro caso. El resultado de estos test se refleja en la columna p-valor, donde a pesar de que la comparación entre semifija y calculada tiene un p-valor mayor que 0.05, dicho valor está muy cercano a 0.05, con lo que es posible considerar que las medias son distintas en todos los casos. Esto implica que la cantidad de medicamento suministrada por cada tipo de dosificación es significativamente distinta a las otras.

Variable	t	p-valor
ACTIVIDAD_ADM (semifija vs. calculada)	1.9420 ¹	0.0553
ACTIVIDAD_ADM (semifija vs *calculada)	4.2703	0.0000
ACTIVIDAD_ADM (calculada vs *calculada)	2.3097	0.0221

¹En este caso se aplica el test de Welch puesto que se considera que las varianzas no son iguales.

Tabla 27: Test de igualdad de medias para ACTIVIDAD_ADM separada por TIPO_DOSIS.

Es interesante para nuestro estudio el posible efecto que se produce de la agrupación de los niveles *calculada y calculada de la variable TIPO_DOSIS. Para analizar este posible efecto se crea la variable DOSIS_AGR que se recodifica siguiendo esta regla. Al nivel resultante de *calculada+calculada lo denominaremos calculada.

Obteniendo resultados análogos a los obtenidos en el caso de no agregar los niveles de *calculada+calculada de la variable TIPO_DOSIS (Tablas 28-29).

Variable	W	p-valor
D_FINAL (semifija vs. calculada)	3188	0.4548
D_FINAL_2 (semifija vs. calculada)	2877	0.6326
D_FINAL_AGR (semifija vs. calculada)	1978	0.4734

Tabla 28: Test de W-M-W para la comparación de medias de D_FINAL, D_FINAL_2 y D_FINAL_AGR separadas por DOSIS_AGR.

Variable	t	p-valor
ACTIVIDAD_ADM (semifija vs. calculada)	3.1148	0.0020

Tabla 29: Test de igualdad de medias para ACTIVIDAD_ADM separada por DOSIS_AGR.

De forma complementaria, también analizamos si los valores de las variables ECOGRAFÍA, CAPTACIÓN, ACTIVIDAD_ADM y ANTITIROIDEO presentan diferencias dependiendo del resultado obtenido en las variables D_FINAL, D_FINAL_2 y D_FINAL_AGR. Utilizamos para ello el test de W-M-W.

En el Anexo 4 se muestra el análisis detallado. A modo de resumen, podemos destacar que solo en el caso de la variable CAPTACIÓN se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo más probable fracasar en el tratamiento con radioyodo con las captaciones más altas (media \pm desviación típica: $56,35 \pm 15,46\%$ en grupo "fracaso" vs. $43,46 \pm 14,71\%$ en grupo "éxito").

4.5. ESTUDIO DE CORRELACIONES

En este apartado se va a estudiar la relación que existe entre la evolución del paciente al final del tratamiento y las observadas a los 3, 6 y 12 meses del mismo. Para ello se estudian las correlaciones entre las variables D_T3, D_T6, D_T12 y D_FINAL_2. Estas variables presentan los mismos valores posibles, y son variables cualitativas. Primeramente, es necesario transformar dichas variables a cuantitativas discretas, asignando un valor numérico a cada caso, y una vez realizado este paso aplicamos el cálculo de las correlaciones entre variables. Se debe tener en cuenta que el coeficiente de correlación para las variables cuantitativas discretas es el coeficiente de correlación de Spearman.

En la Tabla 30 del cálculo de correlaciones se puede observar cómo existe una gran correlación entre el resultado final del tratamiento y la evolución que presenta el paciente a los 12 meses, como es lógico. También se presenta una correlación importante entre el resultado final y la evolución del tratamiento a los 6 meses, aunque menor que la anterior, la misma que se presenta entre la evolución a los 6 y 12 meses. Esto quiere decir que el resultado final es muy parecido a la evolución que presenta el tratamiento a los 12 meses, y que tiene mucha relación con la evolución a los 6 meses, pero casi ninguna con la evolución a los 3 meses.

Correlaciones	D_T3	D_T6	D_T12	D_FINAL
D_FINAL	0.4691	0.7232	1.0000	1.0000
D_T3	1.0000	0.3247	0.4691	0.4691
D_T6	0.3247	1.0000	0.7232	0.7232
D_T12	0.4691	0.7232	1.0000	1.0000

Tabla 30: Correlación de Spearman entre el resultado final y la evolución a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento.

V - DISCUSIÓN

V - DISCUSIÓN

5.1. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS GLOBALES DE AMBOS MÉTODOS

El objetivo fundamental cuando emprendimos este trabajo era implementar un método dosimétrico sencillo que fuera capaz, al menos, de igualar los resultados obtenidos con nuestra forma habitual de tratar con radioyodo a los pacientes hipertiroideos. Para ello, lo primero fue plasmar por escrito y de una forma reglada cómo decidíamos la actividad de ^{131}I a administrar a cada individuo.

Nosotros empleábamos una variante del método de dosis "fijas", en la que no solo se tenía en cuenta el tipo de patología causante (enfermedad de Graves, adenoma tóxico o bocio multinodular) sino también el porcentaje de captación de ^{131}I a las 24 horas y otras circunstancias del paciente concreto (edad, comorbilidades, etc.) que nosotros o su médico de referencia consideráramos importantes - resumidas básicamente en el objetivo final del tratamiento -. Es decir, teníamos en cuenta si lo que primaba era conseguir el estado no hipertiroideo en una sola dosis (aun a costa de aumentar la posibilidad de hipotiroidismo) o no.

De este modo creamos el ya explicado método A o de dosis "semifijas". Posteriormente desarrollamos el método B, dosimétrico o de dosis "calculadas".

A continuación discutiremos nuestros resultados en cuanto a eficacia global de ambos métodos, teniendo en cuenta el éxito alcanzado en la curación del hipertiroidismo, la proporción de hipotiroidismos resultantes con uno y otro método y la cantidad de medicamento (actividad de ^{131}I) administrada.

5.1.1. Éxitos logrados con cada método

En el global de los 179 pacientes tratados por uno u otro método en los que había seguimiento suficiente para establecer el resultado final, la tasa de curación

del hipertiroidismo fue del 73% - 27% de fracasos, por tanto - (Tabla 16 y Figura 19).

Bernard et al. publicaron en 2014 los resultados de una encuesta nacional en Francia [88], que versaba sobre las prácticas de la Medicina Nuclear en su país en lo referente al tratamiento con radioyodo del hipertiroidismo. Aunque no recogieron datos sobre las tasas de curación, sí que mencionan cómo la tasa de éxito varía considerablemente entre estudios y es dependiente tanto de la propia definición del resultado como del conocimiento y la integración de varios factores que influyen en el mismo, muchos de los cuales no son tenidos en cuenta en las fórmulas dosimétricas. Un ejemplo serían los factores geográficos, con resultados dispares en distintos países, en los que podrían influir de forma determinante los hábitos dietéticos, fundamentalmente en cuanto a la ingesta de yodo. Es interesante también el dato respecto a la aproximación terapéutica más habitual en ese momento en Francia: siendo las dosis fijas las más frecuentemente utilizadas (en un 60% de los casos de hipertiroidismo por enfermedad de Graves y en un 72,5% de los bocios nodulares).

Boelaert et al. publicaron sus resultados en 1.278 enfermos hipertiroides consecutivos tratados con dosis fijas entre 1.984 y 2.006 [89]. Durante ese período emplearon tres actividades distintas (185, 370 o 600 MBq), con tasas de curación al año del 63%, 75 y 84%, respectivamente; mientras que las de hipotiroidismo seguían una relación directa. Identificaron factores predictores tanto de curación como de hipotiroidismo y desarrollaron, a partir de ellos, fórmulas para predecir el resultado esperable. Los factores predictores de éxito eran: dosis de 600 MBq, sexo femenino, ausencia de bocio palpable y cifras de T4L iniciales más bajas. No encontraron diferencias en la tasa de cura entre enfermedad de Graves y bocios nodulares.

En un estudio prospectivo para valorar la influencia del carbimazol, un antitiroideo, en la eficacia de la terapia con radioyodo, Walter et al. [90] trataron 227 pacientes consecutivos con actividad calculada (dosis diana 200 Gy). Encontraron una tasa de curación del hipertiroidismo que oscilaba entre el 81 y el 83% en el global de enfermos que no tomaban el antitiroideo o a los que se les había retirado los 3 días previos. Los porcentajes correspondientes para BDT y BMNT eran 71 - 77% y 86 - 91%, respectivamente.

Como analizaremos en un apartado posterior los resultados varían según el tipo de etiología responsable, siendo más amplio el rango de tasas de curación publicadas en el BDT que en las patologías nodulares y habitualmente menor el porcentaje de éxitos de una sola dosis. A este respecto es determinante el objetivo del tratamiento en la enfermedad de Graves (concepto que tuvimos en cuenta en el método A y que será objeto de análisis posterior). De hecho, la corriente actual entre los endocrinólogos es que la meta final en dicha enfermedad es el hipotiroidismo, mientras que en BMNT y NAT sería el eutiroidismo [14].

En cualquier caso, nuestro porcentaje total de éxitos, superior al 70%, está dentro de lo esperable según la literatura. De hecho, Steen Joop Bonnema y Laszlo Hegedüs, del departamento de Endocrinología del Hospital Universitario de Odense (Dinamarca), hablan en su magnífica revisión de diciembre de 2.012 para *Endocrine Reviews* de unas tasas de curación al año de la terapia con ¹³¹I que oscilan entre el 50 y el 90% [91].

Al comparar los resultados obtenidos por uno y otro método, encontramos una tendencia favorable al método dosimétrico (75% de éxitos) frente al A (69%) (Tabla 21), aunque sin diferencias significativas en el test de comparación de medias (Tablas 25 y 28). En el análisis preliminar de los 100 primeros pacientes, con seguimiento de 6 meses, la tendencia era similar (Figura 1). Como a raíz del mismo aumentamos la dosis diana en BDT (a 200 Gy), el test de comparación incluye los tres conceptos (semifija, calculada y *calculada), manteniéndose la ausencia de significación estadística.

Nuestros hallazgos van en la línea de la revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2.009 por de Rooij et al. [65], en la que resaltan además una importante limitación en los estudios que comparan actividades estimadas versus calculadas: su heterogeneidad.

5.1.2. Proporción de hipotiroidismos con cada uno

En nuestro estudio, 90 de los 179 pacientes con seguimiento suficiente desarrollaron hipotiroidismo. Esto significa un porcentaje de aproximadamente el 50%, aunque en 17 enfermos (9% del total) se trataba de hipotiroidismo

subclínico, sin necesidad de terapia hormonal sustitutiva con levotiroxina (Tabla 17 y Figura 20).

Al igual que con la tasa de curación, tampoco se apreciaron diferencias significativas entre uno y otro método (Tablas 22 y 28) cuando consideramos conjuntamente los dos niveles de dosis calculadas (calculada y *calculada, 150 o 200 Gy respectivamente). Sin embargo, cuando las analizamos por separado sí se observa diferencia con significación estadística entre calculada y *calculada y próxima a la significación entre semifija y *calculada (Tabla 25).

Nuestros resultados, de nuevo, encajan con lo publicado en la literatura, aunque el hipotiroidismo derivado de la terapia con ^{131}I está sujeto a una aún mayor variabilidad y su significado, incluso, es motivo de controversia. Así, las guías de la EANM [76] dicen textualmente que "el principal efecto adverso del tratamiento con radiyodo es el hipotiroidismo". También explican que su tasa varía y que su incidencia continúa creciendo a lo largo del tiempo de seguimiento. Puntualizan, además, que la predicción pre-tratamiento no es posible usando las variables actuales y que, no obstante, su incidencia es mayor en la enfermedad de Graves que en el BMNT y es rara en NAT. De hecho, con seguimientos más largos el hipotiroidismo permanente parece inevitable en la enfermedad de Graves post-radiyodo [91].

Como ya mencionamos con anterioridad, una tasa máxima de curación se asocia de forma invariable a una mayor tasa de hipotiroidismo. Así lo señalaban ya Weetman et al. en una revisión de 2007 [61]. Varios trabajos con distintos esquemas de dosis y en distintas etiologías de hipertiroidismo demuestran lo señalado [45, 67, 71, 72, 89, 92].

Reinhardt et al. emplean un método de dosis calculadas en enfermos con Graves y observan una mayor proporción de hipotiroidismo, pero menor de hipertiroidismo persistente (fracaso terapéutico), en aquellos con dosis diana de 300 Gy - justo lo contrario que en los de 150 Gy [45].

Similares hallazgos son los publicados por Grosso et al. [67], estando la tasa de hipotiroidismo al año significativamente relacionada con la dosis (30% en el grupo de 150 Gy, 46% en el de 300 Gy y 71% en el >300 Gy).

En sus respectivos trabajos Leow et al. [71] y Sapienza et al. [92] utilizan dosis altas fijas en pacientes en su mayoría con enfermedad de Graves. El primero

de ellos describe una tasa de éxitos del 96% en dosis prescritas por el endocrinólogo, a costa de unas cifras de hipotiroidismo muy elevadas (superiores al 50% a los 3 meses del tratamiento y en torno a dos tercios de los pacientes a los 6 meses) [71].

Más recientemente, Sapienza et al., en Brasil, dirigen un ensayo prospectivo aleatorizado en BDT, administrando dosis fijas de 550 o 1110 MBq, con una tasa de éxito de cerca del 85% (77% en los de la actividad más baja versus 95% en los de 30 mCi), pero una también muy alta tasa de hipotiroidismo al año (70%), sin que aclaren las diferencias entre los dos grupos [92].

Otro estudio prospectivo es el publicado en 2.009 por Zakavi et al., en este caso en pacientes con adenoma tóxico único, en Irán [72]. Establecieron cuatro grupos, según si la dosis empleada era fija o calculada y baja o alta, y realizaron seguimiento a los 2 meses, 6 meses y posteriormente cada 6 meses. En todos los tiempos del seguimiento la proporción de hipotiroidismo fue significativamente más alta en los grupos de dosis alta, fija o calculada, que en los de dosis baja, alcanzando un 70% en los de dosis alta calculada en su grupo de seguimiento F4 (12-36 meses). Esta tan elevada tasa de hipotiroidismo, contrapuesta a lo descrito en NAT en las guías de la EANM [76] y en revisiones como la de Reiners et al. [93] (tasas del 10-20%), se debe probablemente a que las actividades administradas en los grupos de dosis altas (692 MBq en grupo de dosis alta calculada y 832 MBq en la fija calculada) eran bastante superiores a lo habitual; sin desdeñar el factor geográfico (pobreza de yodo en dieta).

Así por ejemplo, Reinhardt et al., en Alemania, trataron 425 pacientes con tres esquemas de dosis calculadas basadas en la captación tiroidea de ^{99m}Tc -pertechnetato [94]. La tasa de éxito fue $\geq 90\%$ en los tres grupos, sin diferencias estadísticamente significativas, y la tasa global de hipotiroidismo del 6,1% (en su mayoría subclínicos). La actividad total promedio fue de 546 MBq.

En BMNT, Schiavo et al. trataron 93 pacientes en un estudio prospectivo utilizando un método calculado basado en un algoritmo de reducción del volumen, con dosis absorbidas planeadas de 250-300 Gy al tejido tiroideo hiperfuncionante [95]. Tras una mediana de seguimiento de 60 meses, observaron hipotiroidismo en un 13%, con un acumulado estimado a 8,5 años del 21%.

Gotthardt et al., ya en 2006, aplicando el concepto de compromiso dosimétrico en autonomías focales, encontraron una tasa de hipotiroidismo a los 6 meses del 23,1% si se usaba una vida media estándar de 5,5 días y del 13,6% si se medía la misma [60].

Las tasas de hipotiroidismo en el anteriormente citado trabajo de Boelaert et al., empleando tres actividades distintas (dosis fijas) seguían una relación directa a las de curación: 38, 49 y 60% respectivamente en los grupos de 185, 370 y 600 MBq. También identificaron sus correspondientes factores predictores: 600 MBq, mujeres, jóvenes, ausencia de bocio palpable y presencia de oftalmopatía [89].

En el debate editorial planteado en la Eur J Nucl Med Mol Imaging en 2.007 entre van Isselt y Sisson et al. [58, 59] sobre dosis fijas o calculadas, uno de los temas de discrepancia era el objetivo terapéutico (eutiroidismo o hipotiroidismo). Así, van Isselt no era partidario de buscar el hipotiroidismo como resultado inicial.

En su encuesta nacional francesa de 2.014, Bernard et al. recogieron que un 33% de los que respondieron la encuesta consideraban el eutiroidismo como el resultado exitoso, mientras que el hipotiroidismo era el objetivo en el 26% de los casos [88]. También mencionan la cuestión de si el hipotiroidismo es una complicación o un resultado negativo, aunque como Shapiro [96] creen que es más bien un punto final post-radiyodo, fácilmente detectable y solucionable.

Montesano et al. en su estudio retrospectivo con larga observación, en pacientes tratados con ^{131}I por enfermedad de Graves, concluyen que el eutiroidismo es una meta apropiada [97]. De 1.033 pacientes consecutivos entre los años 1.965 y 2.005, 639 recibieron terapia con radiyodo. Tras una primera dosis de ^{131}I , transcurrido un año tenían un 77,6% de curados (10,6% de hipotiroidismos). Casi un 40% de los pacientes finalmente hipotiroideos (mediana y promedio de seguimiento de más de 4 años, con seguimiento algunos de hasta 30 años) lo fueron ya durante el primer año, observándose una rápida subida inicial, con tasas de aparición del hipotiroidismo más lentas posteriormente (del 3,8% hasta los 10 años y del 1,8% después).

5.1.3. Actividades de ^{131}I

Tal como se muestra en la Tabla 11, las actividades administradas en base a dosis calculadas (media de 10,55 y mediana de 7,85 mCi, 390 y 290 MBq respectivamente) fueron inferiores a las de las dosis semifijas (media de 14,16 y mediana de 11,01 mCi, 524 y 407 MBq respectivamente). Además, la diferencia fue estadísticamente significativa, como se pudo comprobar con el análisis de comparación de medias (Tablas 27 y 29).

Es decir, con tasas de curación e hipotiroidismo estadísticamente no peores (incluso tendencia a mayor tasa de éxitos), las actividades administradas al paciente, y por ende la exposición a la radiación del enfermo y sus allegados, eran menores cuando se utilizaba el método B (dosimétrico). Estos resultados apoyan, por tanto, la utilización del método dosimétrico ya que se adecúa mejor al principio ALARA de radioprotección y a la Directiva del Consejo de la Unión Europea 2013/59/EURATOM [11, 12].

Ya en 2.004, Jönsson et al. realizaron un estudio comparativo en 187 enfermos con Graves tratados mediante diversos protocolos [39], comprobando que en aquellos en que no se utilizaba ninguna medida de captación de ^{131}I pretratamiento, la mayoría recibieron una actividad innecesariamente alta (siendo el exceso promedio de 2,5 y en algunos casos de hasta 8 veces). Esto está claramente alejado de las normativas en el sentido de minimizar la exposición al paciente, su familia y el público en general [11-12, 40-41] y del principio ALARA.

En ese mismo año se publican los primeros estudios sobre la utilización de la tirotropina recombinante humana (rhTSH, Thyrogen®) para reducir la actividad de radioyodo necesaria para tratar los bocios nodulares, tóxicos o no [54-56].

Con ese mismo ánimo de disminuir las actividades de ^{131}I en el tratamiento del hipertiroidismo, el grupo de Traino et al., en Pisa, propusieron en 2.001 un nuevo algoritmo para el cálculo de dosis, incorporando la reducción de la masa glandular prevista durante el primer mes postratamiento en pacientes con enfermedad de Graves [49-51]. Es decir, incorporan otro factor al cálculo de dosis que los algoritmos tradicionales (Marinelli-Quimby y MIRD) no tienen en cuenta.

En un estudio prospectivo aleatorizado publicado en 2.010 [82], incluyendo 147 pacientes con enfermedad de Graves y divididos en 4 grupos (A-D: dosis absorbida planeada de 100 Gy, 200 Gy y 400 Gy y un cuarto grupo según masa tiroidea final "deseada"), no observaron diferencias estadísticamente significativas entre la tasa de curación entre los dos últimos grupos (C y D: 97 y 94%, respectivamente), pero sí que las actividades administradas eran significativamente más bajas en el grupo adaptado a la modificación de la masa glandular (386 ± 173 MBq versus 524 ± 201 MBq, $p < 0.001$). Por tanto, concluyen que su método permite evitar la administración de actividades injustificadas más altas. Hay que tener en cuenta que su extraordinaria tasa de curación a un año, iba pareja también a una elevada tasa de hipotiroidismo (intención ablativa), en todo caso también menor en el grupo D (al año, 78 vs. 96% en el C).

En el intercambio editorial de impresiones publicado en 2.007 en la *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (EJNMMI), protagonizada por Sisson et al. y van Isselt et al. [58, 59], se argumenta sobre las dosis fijas o calculadas ("Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science?"). Ambos grupos parecen coincidir en que el empleo de dosis calculadas permitiría cumplir mejor con el principio ALARA.

Unos magníficos resultados en cuanto a curación del hipertiroidismo con una sola dosis, como los obtenidos con la prescripción de endocrinólogos en el trabajo de Leow et al. [71], no deberían conseguirse a costa de aumentar la dosis a los pacientes y allegados (y, paralelamente, la tasa de hipotiroidismos).

Dos son las revisiones sistemáticas y meta-análisis disponibles en la literatura que comparan actividad estimada (dosis fija) versus calculada de radioyodo en el tratamiento del hipertiroidismo [65, 98] - la segunda de ellas, solo en el ámbito del bocio nodular tóxico [98]. En el trabajo de de Rooij et al. [65] se incluyeron 8 estudios (3 aleatorizados y 5 no aleatorizados) y en el de Rokni et al. [98] 7 estudios (2 y 5, respectivamente); coincidiendo en 4 de los estudios seleccionados (1 aleatorizado y 3 no aleatorizados, respectivamente). Mientras que en el primero se incluyeron tanto bocios difusos como nodulares en el análisis, en el de Rokni et al. solo los nodulares.

En el trabajo de de Rooij et al. ambos métodos de tratamiento resultaron igualmente exitosos, sin que hubiera claras diferencias en cuanto a las actividades

aplicadas (en tres de los estudios eran más altas con las actividades estimadas, y en cinco con las calculadas) [65].

En el meta-análisis de Rokni et al. tampoco hubo diferencias significativas en la cantidad de ^{131}I administrada en ambos grupos (la actividad administrada fue menor en dos estudios con los métodos calculados y mayor en otros dos estudios, mientras que otros dos estudios comparaban una dosis muy alta en el grupo calculado con múltiples pequeñas dosis fijas). Sin embargo, la tasa de respuesta fue mayor con las dosis calculadas, sin que se incrementaran de forma reseñable los hipotiroidismos, por lo que concluían que éstas eran preferibles.

En ambos trabajos el principal factor limitante era la enorme heterogeneidad de los estudios incluidos: diferentes fórmulas para el cálculo de la actividad de ^{131}I y diferentes formas de asignar las actividades estimadas (fijas), distintas maneras de determinar el volumen tiroideo (en algunos casos, por palpación), definiciones dispares de "baja" y "alta" dosis, etc.

Schiavo et al., de la universidad de Génova han cosechado muy buenos resultados en las distintas etiologías del hipertiroidismo [83, 95, 99] aplicando el algoritmo del grupo de Pisa, observando además una reducción, en algunos casos considerable [99], de las actividades necesarias para conseguirlos frente a las clásicas de las dosis fijas o las calculadas por otros métodos.

Un reciente estudio prospectivo aleatorizado doble ciego de la universidad de las Filipinas [100], publicado en 2016, estableció dos grupos de enfermos con BDT (122 pacientes en total) a los que se les administró una dosis fija (de 9,9 mCi si el tiroides pesaba menos de 40 g o de 14,9 mCi en glándulas de 40-80 g) o calculada de 160 $\mu\text{Ci/g}$ ajustada por la captación de ^{131}I a las 24 h (con actividades que oscilaron entre 3,71 y 14,9 mCi). Concluyeron que existía una significativa ventaja de las dosis fijas sobre las calculadas, ya que a los 6 meses el fallo en el tratamiento (hipertiroidismo persistente) era superior en el grupo de dosis calculada (37,5 vs. 20%). Sin embargo, aparte del corto seguimiento, puede alegarse que mientras que en el grupo de dosis fijas utilizaron las actividades recomendadas en las guías de la ATA (*American Thyroid Association*) con fines ablativos (hacer hipotiroideo con una sola dosis al enfermo de Graves) [1, 101], en el grupo de dosis calculadas el objetivo no era ablativo, ya que esos 160 $\mu\text{Ci/g}$ o 5,92 MBq/g equivaldrían a 150 Gy, o poco más, de dosis absorbida en la glándula

(que según las guías de la EANM [76] son suficientes si el objetivo es el eutiroidismo, pero debería ser de 200-300 Gy para la ablación). Es decir, existe un sesgo de base que explica también la inferior actividad media ($8,46 \pm 3,18$ mCi) administrada al grupo de dosis calculada (vs. 9,9 o 14,9 mCi en las fijas).

5.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LA PATOLOGÍA CAUSAL

En la Tabla 5 y la Figura 4 del capítulo de resultados se refleja la distribución de frecuencias de la variable PATOLOGÍA, siendo el BDT (enfermedad de Graves) la prevalente y el adenoma tóxico la menos frecuente, como era esperable. En cuanto a los resultados, de forma global, las tasas de éxito fueron del 69% en BDT, 76%, en BMNT y 86% en NAT, mientras que las de hipotiroidismo fueron del 61% (4% subclínico), 31% (9% subclínico) y 43% (32% subclínico), respectivamente (Tablas 19 y 20). Posteriormente lo detallaremos y analizaremos, a su vez, los resultados según patología y método empleado. Estas cifras son acordes a los rangos publicados en la literatura.

En su revisión de 2012 [91], Bonnema y Hegedüs refieren unas tasas de curación del hipertiroidismo debido a enfermedad de Graves de entre el 50 y el 90% a los 3-12 meses de la terapia con ^{131}I . Estas cifras las obtienen tras una búsqueda en PubMed de artículos escritos en inglés entre 1.965 y 2.010 (encontraron más de 2.000), siendo ese amplio rango de porcentajes de éxito debido no solo a la heterogeneidad de los estudios sino también dependiente de una serie de factores más o menos bien caracterizados.

Una de las razones sería el intento de muchos autores de disminuir los hipotiroidismos resultantes, disminuyendo las dosis de radiación, aun a costa de disminuir el éxito con un solo tratamiento. Estamos ante dos conceptos contrapuestos [76], tratamiento "orientado a la función" [68] versus "dosis ablativa" [102]. Sin embargo, desde los inicios del tratamiento con radioyodo en el hipertiroidismo de Graves se vio que la mayoría de estos pacientes acaban hipotiroideos a largo plazo, a diferencia de los pacientes con bocios nodulares tóxicos [103].

Otros factores que explican por qué son menos predecibles los resultados de la terapia con radioyodo en enfermos de Graves son inherentes a la propia enfermedad [104]: se trata de un trastorno autoinmune en el que el hipertiroidismo es causado por anticuerpos que actúan contra los tirocitos [105] y en el que el recambio de radioyodo está habitualmente acelerado (por un aumento de la vascularización y una mayor actividad metabólica de los tirocitos) [106].

Las tasas de éxito parecen oscilar menos en enfermos tratados por NAT o BMNT (75-95% en ambos) y la incidencia de hipotiroidismo permanente es inferior (<10% en NAT, incluso en seguimientos largos, y algo más alto, $\geq 20\%$, en BMNT) [91]. Esta menor frecuencia de hipotiroidismo se debe, al menos en parte, a una captación de ^{131}I reducida en el tejido tiroideo paranodular, parcialmente suprimido.

Como queda reflejado en la Tabla 24, de análisis de comparación de medias de los resultados separados por PATOLOGÍA, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a D_FINAL (éxito/fracaso) entre BDT y los bocios nodulares (roza la significación en BDT vs. NAT, p 0.0778). Sí que hay diferencias significativas en cuanto a D_FINAL_2 y D_FINAL_AGR, de forma que en el BDT la tasa de hipotiroidismo es significativamente mayor que en las otras dos patologías; por tanto, en consonancia con lo descrito en la literatura.

Las actividades requeridas para tratar con éxito los bocios nodulares son generalmente más altas que las necesarias en la enfermedad de Graves [1, 10, 101].

Sin embargo, Lewis et al. realizaron una revisión retrospectiva de 449 pacientes hipertiroides tratados con ^{131}I , entre los años 2.003 y 2.007, en un centro regional de referencia en Belfast [107]. Independientemente de la patología (describen tres grupos correspondientes a Graves, BMNT y "de etiología indeterminada"), todos fueron tratados con una dosis fija de 555 MBq (15 mCi), encontrando los siguientes resultados funcionales al año: 74% con hipotiroidismo, 19% eutiroidismo y 7% con fallo terapéutico (persistencia de hipertiroidismo). En los pacientes con enfermedad de Graves era más probable el hipotiroidismo (78%) y menos el eutiroidismo (11%) que en aquellos con BMNT (37% y 55%,

respectivamente). Como único factor de riesgo independiente de fallo a la primera dosis de radioyodo, ellos identificaron la T4L al diagnóstico.

El grupo australiano de Gupta et al. ya había presentado tres años antes sus resultados obtenidos con idéntico planteamiento (dosis fija de 555 MBq a todos los pacientes, independientemente de la etiología), aunque con seguimiento solo de cuatro meses. Incluyeron 478 pacientes en su estudio retrospectivo, con una tasa de curación a cuatro meses más baja (79,5%). La tasa de éxito fue mayor en pacientes con BMNT, NAT, glándula más pequeña y enfermedad menos severa [108].

A continuación detallamos nuestros resultados con uno y otro método de dosificación en las tres principales etiologías.

5.2.1. Enfermedad de Graves

En las Tablas 21.1 y 22.1 se expresan las frecuencias de las variables D_FINAL y D_FINAL_2 según el TIPO_DOSIS en BDT. Es decir, la tasa de éxitos y de resultado funcional según el método de selección de actividad utilizado en los pacientes que tratamos con enfermedad de Graves con seguimiento suficiente (106 individuos evaluables). Mientras que la tasa de curación en el conjunto de los pacientes fue del 69%, en los tratados con dosis semifija fue tan solo del 60%, frente al 69% de los tratados con dosis "calculada" (dosis diana de 150 Gy) y el 73% de los tratados con dosis "*calculada" (dosis diana de 200 Gy). Las tasas de hipotiroidismo fueron las siguientes: 48% (4% subclínico) en dosis semifija, 66% (ninguno subclínico) en "calculada" y 60% (6% subclínico) en "*calculada".

En su trabajo publicado en 2.002, Reinhardt et al. obtienen unos resultados similares con dosis calculadas [45], concretamente en aquellos con dosis absorbida al tiroides, intencional, de 150 Gy hallaron un 27% de fallos del tratamiento con radioyodo (hipertiroidismo persistente), siendo del 23% con 200 Gy y tan solo del 8% tras 300 Gy. Donde no coinciden sus resultados con los nuestros es en el porcentaje de hipotiroidismos, pues en su caso siguen una relación directa con la dosis (algo más lógico): 27%, 33% y 68% en dosis diana de 150, 200 y 300 Gy, respectivamente. Aunque ellos evaluaron más pacientes (224) y durante más

tiempo (alrededor de 15 meses), no parece explicación suficiente. La diferencia más notable es que ellos utilizaron una vida media efectiva del ^{131}I medida pre-tratamiento (con captaciones de ^{131}I medidas hasta 3-5 días).

Dichos autores argumentan que para enfermos con Graves y bocios de > 40 mL haría falta una dosis diana de 250 Gy si se quiere conseguir hipotiroidismo al año del tratamiento [45].

De nuevo, hay que mencionar la importancia del enfoque terapéutico en la enfermedad de Graves: ¿terapia con radioyodo ablativa u orientada a la función? Las guías de la ATA abogan por la ablación, es decir, buscar el hipotiroidismo como resultado del tratamiento [1, 101], mientras que tanto las de la EANM [76] como las británicas del *Royal College of Physicians* [10] plantean ambas opciones.

En cuanto a las dosis recomendadas, las guías británicas, que preconizan el uso de las fijas, establecen un rango de 400-600 MBq (10,8-16,2 mCi) para los BD no complicados y de 500-800 MBq (13,5-21,6 mCi) si el objetivo es la ablación [10]. Las de la ATA (objetivo hipotiroidismo) mencionan actividades para el concepto de dosis fija de 10-15 mCi (370-555 MBq) y en el caso de dosis calculadas de dosis absorbidas de radiación al tejido tiroideo >150 $\mu\text{Ci/g}$ (>5,55 MBq/g) [1, 101]. Las de la Asociación Europea de Medicina Nuclear [76] refieren que la dosis absorbida en tiroides cuando se pretende restablecer el eutiroidismo sería de unos 150 Gy, mientras que para conseguir la ablación estaría en el rango 200-300 Gy; en cuanto a las dosis fijas hacen referencia a los rangos establecidos en las guías británicas.

Es decir, la difusa barrera entre uno u otro objetivo estaría en los 10 mCi (370 MBq) y 200 Gy, aproximadamente - con todas las salvedades derivadas de los distintos ámbitos geográficos, diversos factores que influyen en los resultados (el más remarcable es la masa o volumen de la glándula, pero hay muchos más potenciales), formas de cálculo de la dosis absorbida (planeada, pre-tratamiento con radioyodo, o medida, rara vez), etc.

5.2.1.1. Método A

En nuestro caso, en el método de dosis semifijas partíamos de una actividad mínima de 5 mCi (185 MBq) y escalábamos según la captación a 10 y 15 mCi (370 y 555 MBq). La primera de dichas actividades es lo que se llamaría una dosis fija

baja, por lo que estaría más orientada a la función y, por tanto, tendría más probabilidades, en principio, de fracaso terapéutico en una sola dosis. Sin embargo, también se contemplaba la opción de aumentar en +5 mCi la actividad, si el objetivo primario era el hipotiroidismo con tratamiento único, pero en nuestra casuística solo se aplicó en un 5% de los pacientes (Figura 5). Esta cifra parece muy baja a la vista de la tendencia actual entre los endocrinólogos en pos de la ablación en la terapia del Graves, pero salvo que el volante peticionario así lo sugiriera, o nosotros lo decidiéramos por comorbilidades importantes del paciente, apenas se empleó.

Actualmente son pocos los estudios que se publican empleando dosis fijas bajas para el tratamiento del hipertiroidismo por Graves, aunque con resultados muy buenos en su población (no occidental) [109, 110]. Hou et al. encuentran en su cohorte de 118 pacientes chinos una tasa de curación a un año del 71% (41% eutiroideos y 30% hipotiroideos) con 5 mCi (185 MBq) de ^{131}I . Encuentran como factores relevantes que influyen en el resultado la masa tiroidea ($\leq 40,1$ g) y la captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato ($\leq 15,2\%$) [109].

En otro estudio retrospectivo también con dosis fija de 5 mCi en India, Damle et al. hallan una tasa de éxito, entre los 633 pacientes tratados, del 72%, encontrando una mejor respuesta en aquellos con una captación de ^{131}I a las 24 h $\leq 50\%$ (terapia exitosa en casi el 83% de casos frente al 68,6% en aquellos con captación $> 50\%$) [110].

Con 10 mCi (370 MBq), una actividad en la frontera función-ablación, Isgoren et al., en Turquía, se encontraron en el seguimiento un 22% de fallo de la terapia (éxito 78%), identificando la razón de captación de radioyodo pretratamiento 4/24 h como un índice sencillo que predecía sus resultados (el tratamiento falló en un 80% de los enfermos con una razón ≥ 1 , por solo un 7% cuando dicha razón era < 1) [111].

En cuanto a las dosis fijas altas, dos grupos de Sao Paulo en Brasil han publicado los resultados de sus estudios prospectivos [92, 112], en ambos casos comparando la efectividad del tratamiento con una actividad de 370 MBq (10 mCi) vs. 555 MBq (15 mCi). En el ya comentado de Sapienza et al., con un total de 91 pacientes, la tasa de éxito con la actividad más baja fue del 77% vs. 95% con 15 mCi [92].

Santos et al. observaron la misma tendencia en su población de 128 enfermos de Graves [112], aunque sin alcanzar significación estadística. Las tasas de remisión e hipotiroidismo al año fueron del 74 y 56,5%, respectivamente, con 10 mCi frente al 81 y 71% con 15 mCi. Identificaron, una vez más, el tamaño glandular como un factor importante, con 2,4 veces menos probabilidad de remisión en los tiroides grandes.

Entre los estudios retrospectivos destaca por su número de pacientes (724) el de Šfiligoj et al., que utiliza un esquema de dosis fijas asignando actividades, ablativas, de entre 555 MBq (15 mCi) y 1100 MBq (30 mCi) en escalones de 5 mCi según el volumen tiroideo determinado por ecografía [113]. Su porcentaje de éxitos fue del 90,5% y los factores determinantes eran la edad, severidad del hipertiroidismo (según niveles de T4L y T3L) y volumen tiroideo - mejor resultado en más jóvenes, menor severidad y volúmenes más pequeños -.

Aunque con finalidad ablativa, la asignación de actividades que empleaban Nwatssock et al. en su trabajo [114] guarda algún paralelismo con nuestro método de dosis "semifijas", pues tenían en cuenta la captación de ^{131}I a las 24 h, aunque también el sexo. La actividad más baja (370 MBq) la utilizaban en mujeres con captación > 40%, en pacientes con captaciones entre el 10 y el 40% administraban 555 MBq y 740 MBq si captación < 10% o recurrencia tras fracaso a un primer radioyodo. Su tasa de éxito a los 6 meses era del 88% y destacaban la aparición "de novo" de oftalmopatía tiroidea en un 3,7% de sus pacientes.

Otros autores han encontrado cifras de curación de alrededor o superiores al 80% con dosis fijas de 15 mCi [115, 116]. El único factor con significación estadística que hallaron Moura-Neto et al. fue la masa tiroidea (umbral de 62g) [115], mientras que Zaman et al. encontraron que la edad (≤ 42 años), presencia de lóbulo piramidal (en la gammagrafía) y captación tiroidea ($\leq 15\%$) eran fuertes predictores de hipotiroidismo tras la terapia con radioyodo [116].

El rango de actividades utilizadas en el método A en BDT osciló entre 4,68 y 15,8 mCi (asignadas 5-15 mCi), es decir, entre dosis teóricamente bajas y altas o ablativas. Sin embargo, la media fue de 7,96 y la mediana de 5,66 mCi, por tanto, la mayoría de pacientes fueron tratados con actividades bajas (Tabla 11.1). Esto podría explicar los pobres resultados con una sola dosis (éxito en el 60%), a pesar de lo cual el porcentaje de hipotiroidismos fue alto (48%). Probablemente el haber

iniciado la escala en un mínimo de 10 mCi (objetivo ablativo), como hicieron Nwatssock et al. [114], habría reportado mejores resultados.

Si hubiéramos introducido algún otro factor corrector, como podría ser el más frecuentemente hallado en los diversos trabajos - el tamaño tiroideo - y como por ejemplo hicieron Šfiligoj et al. [113], hubiéramos afinado nuestros resultados. Al no disponer de ecografía en los pacientes tratados con este método, no podemos inferir de modo objetivo si así podría haber sucedido. No obstante, el objetivo principal de nuestro trabajo era introducir un método de cálculo dosimétrico siguiendo las recomendaciones más recientes, comprobando su no inferioridad con el de dosis semifijas, en el que no realizábamos de forma habitual ecografías.

5.2.1.2. Método B

En el método B empleamos como dosis absorbida diana 150 Gy en todas las etiologías, que es adecuada para los BMNT y, con el objetivo de preservar la función, para los BDT [76]. A la vista de los resultados preliminares la aumentamos a 200 Gy en la enfermedad de Graves. Aunque no hubo diferencia significativa, sí que se observó una tendencia a mayor tasa de curación (73 vs. 69%), sin que se produjeran más casos de hipotiroidismo, de hecho se consiguió un mayor porcentaje de eutiroidismo (10 vs. 3%).

Chen et al. desarrollaron un estudio prospectivo aleatorizado con seguimiento de hasta 12 años [117]. Diseñaron un método de dosis bajas calculadas con el que pretendían inducir eutiroidismo en pacientes con Graves. De los 600 pacientes que entraron en el ensayo en 1.997, 529 completaron el seguimiento, en 2.009. Aleatorizaron los pacientes a 5 grupos de diferentes rangos de actividad ascendente, modulados de acuerdo a un sistema de puntuación clínico, anteriormente publicado [118], que incluía: edad, duración de la enfermedad, complicaciones, severidad del hipertiroidismo, uso de antitiroideos y características de la glándula. La unidad de actividad básica era de 0,37 MBq/g y cada dos puntos de la escala clínica se incrementaba en 0,37 MBq/g, hasta un máximo de 5,55 MBq/g. Los otros factores que se incluyeron para el cálculo de la dosis fueron la captación de ¹³¹I a las 24 h y el peso estimado (por ecografía) del

tiroides. La tasa de recurrencia global a los doce años fue del 13,6%; y determinaron que el grupo 3 (rango de actividad 1,85-4,07 MBq/g) fue el que recibió la actividad de radioyodo óptima, ya que casi un 72% mantuvo su estatus eutiroideo al final del estudio (por solo un 22% de hipotiroidismos y un 6% de hipertiroidismos). Por tanto, abogan por su protocolo orientado al eutiroidismo frente al hipotiroidismo permanente intencional que recomiendan muchos expertos.

A esa misma conclusión llegaron Montesano et al., como ya hemos referido con anterioridad [97], con dosis calculadas con la fórmula de Marinelli simplificada, para administrar 125-175 $\mu\text{Ci/g}$.

En su estudio retrospectivo con un amplio rango de dosis calculadas bajas (80-150 Gy), los checos Cepková et al. [119] comunican unos resultados tras 6-9 meses de seguimiento similares a los nuestros en cuanto a porcentaje de curación (65%), aunque con menos hipotiroidismos (39%). Las diferencias más reseñables serían el menor período de seguimiento y que la vida media estándar que aplicaron en la fórmula de Marinelli-Quimby fue mayor (6 vs. 5,5 días). Al analizar los factores que influyeron en sus resultados, vieron que la actividad administrada no tenía una relación significativa, pero sí el volumen tiroideo inicial y los niveles más altos de tirotoxicosis residual en el momento de la terapia con radioyodo.

Szumowski et al. llevan a cabo un análisis retrospectivo de 700 enfermos de Graves tratados con ^{131}I entre 2.004 y 2.014, aplicando para el cálculo también la fórmula de Marinelli con dosis intencionales de 100, 150 o 200 Gy. Sus resultados fueron superiores a los nuestros, con un 88% de éxitos a un año (31% de eutiroidismo) [104]. Los factores principales que influyeron en sus resultados fueron la dosis absorbida y el volumen tiroideo, existiendo una relación directamente proporcional entre la dosis absorbida planeada y las tasas de curación e hipotiroidismo. En su caso, la vida media efectiva estimada la obtuvieron con dos mediciones de la captación de ^{131}I (a las 24 y 48 horas) y osciló entre 7,1 y 7,5 días. A este respecto, cabe reseñar que las recomendaciones de la EANM respecto a la dosimetría pre-terapéutica en enfermedades tiroideas benignas [78] refieren que para la estimación de la vida media efectiva son

aconsejables al menos dos medidas de captación, pero con una diferencia entre ambas de al menos 3 días.

A pesar de los excelentes resultados con bajas dosis calculadas que refieren los grupos de Szumowski y Chen [104, 117], esa no es la norma, como reflejaron los ya mencionados Schiavo et al. [83], que con dosis de radiación de 120-200 Gy obtuvieron un porcentaje de éxitos del 53%, frente a un 89% con dosis más altas (200-250 Gy).

Similares resultados se encontraron Regalbuto et al. en 2.009, que usaron el método simplificado de cálculo recomendado por las guías italianas en Graves y NAT [120]. La dosis intencional para BDT en dichas guías era de 100 Gy, con lo que la tasa de hipertiroidismo recurrente/persistente al año que hallaron fue del 40%.

También queda clara la diferencia entre dosis calculadas bajas o altas en el trabajo de Orsini et al., del grupo de Pisa, mencionado anteriormente [82]. En su estudio prospectivo incluyendo 147 pacientes con BDT, las tasas de curación al año fueron del 48% y 64% para los grupos de dosis absorbida planeada de 100 y 200 Gy, respectivamente - nótese que en este último grupo sus resultados son incluso inferiores a los nuestros (73%) -. Sin embargo, para el grupo de 400 Gy es del 97% y para el de su método de cálculo diseñado para obtener una masa final tiroidea "óptima" [51, 81, 121] es del 94%.

Otro trabajo de diseño prospectivo, en el que se comparan dosis calculadas bajas y altas, es el de de Jong et al. [122]. Analizaron el resultado al año de hasta 385 pacientes consecutivos, a los que administraron una actividad calculada en función del volumen tiroideo estimado por gammagrafía de tiroides con ^{99m}Tc -pertenetato y captación tiroidea a las 24h de ^{131}I , así como una constante de 3,7 MBq/mL (lo que ellos llaman actividad "estándar") versus 7,4 MBq/mL (actividad "doble"). Esta última dosis la asignaban si la razón de captación a las 5/24 horas de ^{131}I era ≥ 0.8 , efectos adversos de la medicación antitiroidea o deseo de embarazo (hipotiroidismo como resultado deseable). El porcentaje global de éxitos al año fue del 75% (73% en el primer grupo vs. 77% en el segundo) y el de hipotiroidismos del 46% (41% y 54%, respectivamente). Observaron que la mayor proporción de fallos se dio en los enfermos con glándulas más grandes (> 50 mL) y mayores captación y recambio (razón 5/24 h ≥ 0.8) de radioyodo, alcanzando en

ese grupo de pacientes el 70% de hipertiroidismo recurrente con actividades "estándar" y el 40% con las "dobles".

Cabe preguntarse si el siguiente paso a dar en nuestro método calculado para los enfermos de Graves sería incrementar la dosis absorbida a 250 o 300 Gy, para así aumentar la tasa de éxitos con una sola dosis, o bien usar una u otra dosis (150-200 vs. 250-300 Gy) en función del objetivo terapéutico y otros factores (como el tamaño glandular).

En este sentido, es interesante el trabajo de Krohn et al., que intenta correlacionar parámetros dosimétricos con el resultado de la terapia, para hallar determinantes de eutiroidismo y/o hipotiroidismo [123]. La dosis absorbida intencional al tiroides fue de 250 Gy; posteriormente al tratamiento hicieron medidas dosimétricas dos veces al día hasta el alta, calculando la vida media tiroidea del ^{131}I , la dosis absorbida tiroidea total y la tasa de dosis máxima. En un total de 206 pacientes analizados, la tasa de éxito fue del 77,1% (48,5% hipotiroidismo). En el análisis multivariante, el único factor determinante significativo de hipotiroidismo fue la tasa de dosis máxima, de forma que tasas ≥ 2.2 Gy/h resultaban en un 100% de tasa de hipotiroidismo. Por ello, postulan que si estos hallazgos se confirman de modo prospectivo, habría que reconsiderar los conceptos dosimétricos encaminados a una dosis absorbida tiroidea total específica.

Panareo et al. [124] aplican un método de cálculo de la actividad personalizada en BD basado en los datos de la *International Commission of Radiological Protection* (ICRP) 53 [125, 126]. Dicho método tiene en cuenta la captación tiroidea de ^{131}I a las 24 h y el volumen tiroideo (estimado ecográficamente). Trataron 289 enfermos Graves con una dosis absorbida intencional de 300 Gy, con una tasa de éxito a los 24 meses del 81% (58% hipotiroidismo / 23% eutiroidismo).

Los resultados de los grupos de Krohn y Panareo [123, 124], más próximos a los que obtenemos en los bocios nodulares, podrían animarnos a dar ese paso hacia los 250-300 Gy de dosis absorbida objetivo en la enfermedad de Graves, aunque la conclusión de Krohn sobre la posibilidad de reconsiderar la dosimetría orientada a dosis absorbida parece un tanto inquietante. No obstante, la medición de parámetros dosimétricos post-terapia que se realiza en Alemania y de la que

obtienen sus resultados, e incluso las múltiples mediciones pretratamiento de la cinética de una dosis traza de radioyodo, están muy lejos de nuestra pretensión de implementar un método simple, cómodo y práctico de cálculo.

Tal y como refleja la Tabla 11.1, el rango de actividades utilizadas en el método B en BDT osciló entre 4,8 y 26,2 mCi (calculadas 1,9-25,5 mCi) en el grupo de 150 Gy, mientras que en el de 200 Gy fue de 4,8-22,1 (calculadas 3-22 mCi); medias de 7,34 y 8,92 mCi (272 y 330 MBq) y medianas de 5,55 y 7,56 mCi (205 y 280 MBq), respectivamente. Es decir, aunque en el global de pacientes, como ya hemos referido, las actividades administradas con el método calculado fueron significativamente inferiores (Tablas 11, 27 y 29), esto no se cumple en el BDT en el grupo de los 200 Gy (con tendencia a actividades más altas que las del método A). No obstante, son menores en ambos casos a las actividades recomendadas por la ATA [1, 101] y por las guías británicas, con fines o no ablativos [10], y a las calculadas orientadas a eutiroidismo por Montesano et al. [97].

En el caso de las dosis "calculadas" (150 Gy), la actividad media es muy similar a la del grupo más favorable de Chen et al. [117], mientras que la actividad mediana comunicada por Cepková et al. (259 MBq) en su estudio con dosis < 150 Gy [119] está más próxima al de nuestro grupo de dosis "calculadas" (200 Gy). Por tanto, son actividades como norma inferiores a las publicadas por otros grupos.

5.2.2. Bocio multinodular tóxico

En los 45 pacientes de nuestra serie con BMNT y seguimiento suficiente, el porcentaje total de éxitos fue del 76%, sin que se observaran diferencias significativas según el método empleado (77% con el método A y 75% con el B) - Tabla 21.2 - Ni siquiera se aprecia la tendencia en favor del método dosimétrico que parece perfilarse para el BDT.

Sin embargo, al analizar la variable D_FINAL_2 (Tabla 22.2) sí que se pone de manifiesto una tendencia hacia una mayor proporción de eutiroidismos y menor de hipotiroidismos tras el tratamiento con radioyodo mediante el método

de actividades calculadas (47% de normofunción y 28% de hipofunción versus 38% y 39%, respectivamente, con actividades semifijas).

Nuestros resultados entran en el rango de lo esperable según la literatura, aunque con una tasa de éxito en el límite inferior (75-95% en hipertiroidismos por bocio nodular según la revisión de Bonnema y Hegedüs [91]). El porcentaje de hipotiroidismos es quizás un tanto elevado, aunque algo mejor con el método B.

Boj Carceller et al., en su estudio con población española, comunican un 82% de éxitos y un 16,4% de hipotiroidismo a los 6 meses del tratamiento del BMNT con una dosis fija de 16 mCi (592 MBq), ponderada por el tamaño de la glándula determinado por gammagrafía [127]. Sin embargo, hay que reseñar varios puntos de su trabajo. En primer lugar, de sus 69 pacientes únicamente alrededor de un 19% tenían hipertiroidismo clínico; y de la mayoría de su población (con hipertiroidismo subclínico) solo una parte tenían la TSH suprimida (<0,1 mU/L). Por otro lado, consideraron éxito a la "corrección de la disfunción tiroidea" e incluyeron aquellos casos en que el paciente pasaba de hipertiroidismo clínico a subclínico - con esa premisa el porcentaje de éxitos en nuestra población de BMNT ascendería al 91% (Tabla 20) -.

El trabajo que acabamos de comentar pone de manifiesto una serie de aspectos que hay que tener en cuenta en el BMNT: el hecho de que es la causa de hipertiroidismo más frecuente en los ancianos, la relevancia del hipertiroidismo subclínico (y su tratamiento) en este contexto y la necesidad de utilizar estrategias que optimicen los resultados.

Como recuerdan Faggiano et al., el BMNT no es solo la causa más frecuente de hipertiroidismo en ancianos, sino que a menudo surge insidiosamente a partir de un BMN no tóxico [128]. Además, la historia natural del bocio es típicamente larga (pudiendo haber progresado desde un bocio difuso con posterior crecimiento y desarrollo de nódulos, eventualmente autónomos); por lo que es frecuente que el paciente describa la presencia de bocio durante años [129]. Por tanto, hay una mayor posibilidad de encontrarnos ante bocios grandes, e incluso con escasa captación de radioyodo.

Es por ello el que en esta patología sean tan importantes las estrategias para optimizar el tratamiento, minimizando los efectos adversos (pacientes con más comorbilidades) y disminuyendo la actividad necesaria [128-131].

Una estrategia, ya mencionada, consistiría en emplear un algoritmo de cálculo que incluya la reducción del tamaño tiroideo deseada [95]. Otra opción sería tratar de incrementar la captación de radioyodo, algo especialmente importante en el contexto del BMN, ya que en procesos de larga evolución, además de encontrar bocios más grandes, es frecuente que la captación esté disminuida [131].

El ^{131}I ha sido empleado durante más de 30 años para reducir el volumen de bocios nodulares benignos no tóxicos, llevando a una reducción del 30-50% del tamaño en 1-2 años. La tirotropina recombinante humana (rhTSH, Thyrogen®), utilizada como método de estimulación en el tratamiento con radioyodo del cáncer diferenciado de tiroides, ha demostrado aumentar esa disminución del volumen tiroideo, cuando se administra de modo adyuvante al ^{131}I , aunque a costa de un incremento en la tasa de hipotiroidismo resultante. No obstante, puede optarse por otra aproximación: reducir la actividad de ^{131}I administrada (tras rhTSH), disminuyendo así la exposición a la radiación, aun con similar reducción del tamaño [131].

Hay que hacer notar que la administración de rhTSH no está exenta de efectos adversos (hinchazón tiroidea, tirotoxicosis precoz...) [132, 133], hasta el punto de que en las guías de la ATA de 2.011 se contraindicaba su uso en BMNT debido al riesgo de exacerbar el hipertiroidismo del paciente [1, 134]. Sin embargo, dichos efectos parecen ser dosis-dependientes, como bien demostraron Fast et al. en su estudio con voluntarios sanos [135], y las últimas guías ATA, de 2.016, ya no desaconsejan su empleo [101].

En los últimos años se han publicado trabajos relativos a la adyuvancia con rhTSH del tratamiento con radioyodo en pacientes con BMN e hipertiroidismo asociado, tanto con actividades fijas [132, 136] como calculadas [137] - detallaremos los mismos más adelante, en los subapartados correspondientes -.

Otra manera de incrementar la captación en pacientes con BMNT sería la administración previa de antitiroideos. Kyrilli et al. [138] diseñaron un estudio prospectivo en el que incluyeron 22 pacientes con BMN, hipertiroidismo subclínico y captación inicial de ^{131}I < 50%, aleatorizados a recibir durante 42 días o dieta baja en yodo o tiamazol 30 mg/día. Midieron antes y después la función tiroidea, el volumen (con RM o SPECT) y la captación de radioyodo a las 24 h (en

el caso de la segunda medición, 3 días después de haber suspendido el antitiroideo). Encontraron que en el grupo con pre-tratamiento con antitiroideo la captación aumentó del 32 al 63%, lo que conllevó una disminución de un 31% en la actividad calculada para la terapia con radioyodo.

Los ya mencionados Boj Carceller et al. también observaron en su serie retrospectiva un hallazgo similar (el tiamazol afectó positivamente al resultado) [127].

Las recientes guías actualizadas de la ATA hacen precisamente mención a que tanto el pretratamiento con metimazol (tiamazol) [139] como el uso *off-label* de la rhTSH [140] pueden reducir la actividad total de radioyodo necesaria, aunque incrementan el riesgo de hipotiroidismo [101].

En cualquier caso, nosotros no utilizamos rhTSH ni recomendamos de forma expresa un ciclo o periodo previo de antitiroideos a todo enfermo remitido por BMNT.

Respecto a las dosis y actividades recomendadas, las guías del Reino Unido aconsejan para el BMNT no complicado una actividad de entre 500-800 MBq (idéntico rango al del tratamiento con fines ablativos) [10].

Las de la EANM refieren que las dosis de radioyodo para BMN, tóxico o no, se han establecido empíricamente y que se recomienda una dosis absorbida de 100-150 Gy (requiriendo unos 3,7-5,5 MBq por gramo de tejido tiroideo, corregido por la captación de ¹³¹I a las 24 h) [76]. Abren la posibilidad de utilizar dosis fijas, en el mismo rango descrito por el *Royal College of Physicians* británico.

Las guías de la ATA [101] recomiendan administrar la suficiente actividad en una única dosis para aliviar el hipertiroidismo, siendo el objetivo, especialmente en los pacientes de más edad, eliminar el estado hipertiroidico. Por tanto, actividades mayores (aun calculadas para el volumen específico de tejido hiperfuncionante) resultan en una resolución más rápida del hipertiroidismo, a costa de aumentar el riesgo de hipotiroidismo precoz. La actividad de radioyodo calculada en base al tamaño del bocio es habitualmente más alta que la necesaria en BDT, en torno a 150-200 μ Ci (5,55-7,4 MBq) por gramo de tejido corregido por captación de 24 h.

De estas últimas guías se infiere un mismo espíritu "ablativo" en el tratamiento con radioyodo de BDT y BMNT, en especial cuando se quiere

solucionar rápido y en una sola dosis el hipertiroidismo (como sucede en ancianos con comorbilidades). Esto viene a apoyar nuestra decisión de implementar en el método A el escalón suplementario de +5 mCi (185 MBq) en esas situaciones. También podría servirnos de estímulo para plantearnos una escalada de dosis en el método B para este tipo de pacientes (por ejemplo a los 200 Gy de dosis absorbida diana a la que pasamos en la enfermedad de Graves).

En su reciente metaanálisis de 2014, Rokni et al. evaluaron la eficacia de diferentes protocolos de tratamiento con radioyodo en bocio nodular tóxico [98] (dosis fija versus calculada y dosis baja versus alta). Concluyeron que eran preferibles las dosis calculadas, frente a las fijas, porque había una tasa de curación al año un 9,6% (diferencia de riesgo) mayor y solo un 0,3% más de hipotiroidismo permanente.

Esto contradice lo reflejado por el metaanálisis de de Rooij et al. [65], que no solo incluyó BMNT y NAT, sino también BDT. En lo que sí coinciden es en la ausencia de diferencias significativas entre las actividades administradas por uno y otro método. No obstante, en el trabajo de Rokni también mencionan que si se excluyen dos estudios que compararon dosis calculadas muy altas vs. múltiples pequeñas fijas, se perdía esa ventaja de las calculadas (invirtiéndose la diferencia de riesgo a -1,7%) [98].

Sí que parece clara la diferencia a favor de dosis altas vs. bajas en cuanto a curación (un 18,1% más) a costa de un 23,9% más de hipotiroidismo permanente. Es interesante que la heterogeneidad de los estudios también afectaba a la definición de dosis "baja" (oscilando las fijas entre 148 y 555 MBq y las calculadas entre 1,23 y 4,4 MBq/g) y "alta" (fijas 600-1200 MBq y calculadas 5,5-7,4 MBq/g) [98].

5.2.2.1. Método A

En los BMNT tratados por este método la actividad mínima era de 15 mCi (555 MBq) y escalábamos según la captación a 20 y 25 mCi (740 y 925 MBq). Como en todas las etiologías, también se contemplaba la opción de aumentar en +5 mCi la actividad, si el objetivo primario era el hipotiroidismo con tratamiento único (hasta el máximo de 30 mCi, 1,11 GBq).

Las dos primeras actividades encajan en el rango más habitualmente recomendado por las distintas guías, y en concreto por las británicas [10]; mientras que las otras dos son también empleadas, en especial en el contexto de bocios grandes y dosis "altas" [98]

Yano et al. publicaron en 2011 la experiencia de un centro japonés en el manejo de nódulos tiroideos funcionantes de forma autónoma [141]; incluyendo 205 pacientes en total, 159 con NAT y 46 BMNT. En 50 pacientes utilizaron tratamiento con una dosis fija única de radioyodo (500MBq), logrando la remisión del hipertiroidismo en 43 (86%). Detallaremos algo más este estudio en el apartado correspondiente de NAT.

Anteriormente hemos comentado los trabajos de Lewis et al. [107] y Gupta y cols. [108], que emplearon dosis fijas de 555 MBq (15 mCi) en el tratamiento de hipertiroidismos de distintas etiologías. El primero de ellos es el que tuvo un seguimiento más adecuado (solo 4 meses en el de Gupta), y encontraron una magnífica tasa de curación al año en BMNT (92%). Describieron, además, la mayor probabilidad de eutiroidismo, al año, en BMNT frente al Graves y la menor probabilidad de hipotiroidismo.

También hemos explicado los resultados de Boj Carceller et al. [127], que emplearon una dosis fija de 592 MBq (16 mCi), ponderada por el tamaño del tiroides. Sus resultados son más similares a los nuestros, con la salvedad de una menor tasa de hipotiroidismo, incluso en aquellos que partían de un hipertiroidismo clínico (25% de hipotiroidismos). Lo interesante de este trabajo es la preponderancia de pacientes con BMN e hipertiroidismo subclínico incluidos.

Haciendo un inciso, debemos destacar que ya en 2004 un panel de expertos determinó que había suficiente evidencia para tratar a los pacientes ancianos con TSH sérica < 0.1 mU/L e hipertiroidismo subclínico [142]. Esto se basa en un riesgo incrementado en los mismos de fibrilación auricular y disminución de la mineralización ósea. La Asociación Europea de Tiroides (ETA) ha publicado recientemente sus guías para el tratamiento del hipertiroidismo subclínico [143], que coinciden en gran parte con las de la ATA [101].

Este año se ha publicado el trabajo de Azorín Belda et al. (del Hospital San Juan de Alicante) sobre la utilidad de la estimulación con rhTSH (Thyrogen®) previa al tratamiento con radioyodo en BMNT [136]. Llevaron a cabo un estudio

prospectivo con dos grupos de 16 pacientes cada uno (el primero recibió 0,3 mg de rhTSH antes de la terapia con ^{131}I y el segundo, control, no). Incluyeron pacientes con una masa tiroidea > 50 g (estimada en la gammagrafía tiroidea), captación de ^{131}I a las 24 h < 18% y en los que se había descartado la cirugía (por comorbilidades o deseo del paciente), a pesar de que un 75% tenían síntomas compresivos.

Se les administró a todos una dosis fija de 800 MBq. En el primer grupo, tras administrar rhTSH la captación aumentó un 78% y la dosis absorbida estimada un 89%. A los 9 meses un 87,5% de los pacientes tenían controlado su hipertiroidismo, frente al 56% en el grupo control. Sin embargo, hay que resaltar varios detalles de este estudio: alguno esperable, como la elevada edad media de estos enfermos, cercana a los 71 años, y otros referentes a los pacientes incluidos. Aunque titulan "rhTSH en bocio multinodular tóxico...", la realidad es que incluyeron pacientes con TSH < 0.35 mU/L y con niveles de T4L medios normales, es decir, aunque no se especifica, parece que todos o la mayoría con hipertiroidismo subclínico.

Romão et al., del grupo de la Universidad de São Paulo, en Brasil, emplearon una dosis fija mayor (30 mCi, 1110 MBq) y una dosis adyuvante de rhTSH menor (0,1 mg) en su estudio prospectivo en 42 pacientes con BMN (18 eutiroideos, 18 con hipertiroidismo subclínico y 6 con hipertiroidismo clínico) [132]. Midieron los parámetros analíticos de función tiroidea y el volumen tiroideo (por TC) hasta los 36 meses y evaluaron los efectos adversos a corto y largo plazo. Para reducir el riesgo de hipertiroidismo inducido por yodo, todos los sujetos se sometieron a una dieta baja en yodo durante 90 días y los seis con hipertiroidismo franco recibieron, además, metimazol (10 mg/d) durante 30 días.

Aun tomando esas medidas, los pacientes hipertiroideos tuvieron una elevación significativamente superior de la T4L tras la ablación de radioyodo (a corto plazo, con niveles pico a las 72 horas), con el potencial riesgo de efectos adversos graves, en especial a nivel cardiovascular. No comunicaron expresamente sus resultados a largo plazo respecto al control de la función tiroidea.

A pesar de esa preocupación ante los potenciales efectos a corto plazo derivados de esta estrategia [132-134], este mismo grupo en esa misma población

de pacientes observó que no se afectaron los parámetros estructurales y funcionales cardiacos (medidos con clínica, ECG, Holter de 24 h, ecocardiograma Doppler y ergometría) [144].

En BMNT con el método A administramos actividades de entre 15,5 y 31,8 mCi (asignadas 15-30 mCi), con una mediana de 23,6 mCi y una media de 23,8 (Tabla 11.2). Nuestros resultados son equiparables a los conseguidos con menores actividades por otros grupos [127, 141], incluso con menor tasa de éxito a pesar de una mayor tasa de hipotiroidismo). Aunque la heterogeneidad de las distintas poblaciones incluidas en los distintos estudios puede explicarlo en parte, este hecho podría suponer un acicate más para explorar la utilidad de las dosis calculadas y, en el futuro, de otras opciones complementarias (como la rhTSH) para aumentar la captación de ^{131}I y disminuir la actividad necesaria.

5.2.2.2. Método B

Como ya hemos reiterado, nuestro método dosimétrico (de dosis calculadas - B -) se inspira en el trabajo de Gotthardt et al. [60] en BMNT. Aplicamos el concepto de compromiso dosimétrico, una dosis absorbida diana de 150 Gy y una vida media efectiva del radioyodo estándar, de 5,5 días. Sin embargo, nuestros resultados distan de los comunicados por ellos a los 6 meses del tratamiento: 90% de tasa de curación y 23% de hipotiroidismo (vs. 75% y 28% en nuestra población, Tablas 21.2 y 22.2).

La explicación más lógica a este hecho (mismo método y patología) podría residir en la disimilitud entre una y otra población: además de ser más numerosa (143, frente a nuestros 45 pacientes BMNT con suficiente seguimiento), existen dos variables claramente diferentes entre su población y la nuestra, el tamaño tiroideo y la actividad administrada.

Mientras que el tamaño medio de los tiroides en nuestros enfermos con hipertiroidismo multinodular fue de $28,45 \pm 19,03 \text{ mL}^{10}$ (Tabla 12 y Figura 15), Gotthardt y cols. comunican en su trabajo valores medios, en función del

¹⁰. Dato extraído del mismo Excel del que derivó la Figura 15, aunque no especificado de modo expreso en el capítulo de Resultados.

resultado del tratamiento de entre 42,9 mL (hipotiroidismo final) y 73,3 mL (hipertiroidismo persistente). También, consecuentemente, las actividades administradas fueron muy distintas: $510,6 \pm 311,5$ MBq (Tabla 11.2) vs. $1328,7 \pm 322,4$ MBq.

En la línea, arriba comentada, de optimizar el tratamiento en estos pacientes (aumentando el control del hipertiroidismo y disminuyendo la exposición a la radiación), el grupo de la universidad de Génova ha publicado varios trabajos empleando el algoritmo TVR (*Thyroid Volume Reduction*) en el bocio multinodular [95, 137].

Schiavo et al. estudiaron, de forma prospectiva, 93 pacientes a los que se les aplicó tratamiento con radioyodo utilizando ese método de cálculo, con dosis absorbidas diana de 250-300 Gy al tejido tiroideo hiperfuncionante y seguimiento de 6-120 meses [95]. Obtuvieron una tasa de remisión de en torno al 82% (13% de hipotiroidismos). Las actividades que administraron (media de 526 MBq, rango 156-625 MBq) fueron similares a las nuestras; y observaron que la actividad en los pacientes que recayeron de su hipertiroidismo fue significativamente más grande que en los curados (605 vs. 471 MBq).

Giusti et al. (del mismo grupo italiano), realizaron otro estudio prospectivo en el que, además del citado algoritmo, usaron adyuvancia pre-radioyodo con rhTSH [137]. Dividieron a los pacientes en dos grupos según su TSH basal ($>$ o $<$ 0,3 mU/L): 18 con BMN no tóxico y 13 con BMN pre-tóxico. El ^{131}I indujo tirotoxicosis a corto plazo en ambos grupos (ligeramente más marcado en el grupo de pre-tóxicos) y una reducción similar en el volumen tiroideo. Las actividades administradas no difirieron en ambos grupos (541 ± 19 y 542 ± 21 MBq, respectivamente).

Zingrillo et al., en su estudio que incluye pacientes con NAT y BMNT [70], comentan las dos opciones principales a la hora de hacer cálculo individual de dosis: una sencilla que tenga en cuenta el volumen tiroideo (por palpación o, mejor, por ecografía) y su avidéz por yodo medida por la captación de ^{131}I y otras más complejas con medición precisa del volumen (por ecografía, TC o RM) y múltiples mediciones de la captación de ^{131}I o aún más complejas que incluyan SPECT con ^{123}I o PET con ^{124}I . Estas últimas serían más precisas, pero más costosas

[70]. Concluyen que, durante sus 12 años de experiencia, la primera aproximación es la más exitosa.

En ese trabajo trataron 51 NAT y 41 BMNT, empleando para el cálculo el volumen medido por ecografía (método elipsoide) y la captación de ^{131}I a las 24 h, administrando una media de 12,6 MBq (340 μCi) por mL de volumen tiroideo. Tras un seguimiento medio de 23 meses, 35 de sus 41 pacientes (85%) estaban eutiroideos y 2 (5% aproximadamente) hipotiroideos.

Los ya referidos Kyrilli et al., en su estudio prospectivo sobre la eficacia del pretratamiento con metimazol, utilizaron también un cálculo sencillo, administrando menor actividad por tamaño tiroideo (90-200 $\mu\text{Ci/g}$) [138]. Seleccionaron enfermos con BMN, hipertiroidismo subclínico y captación inicial de $^{131}\text{I}/24\text{ h} < 50\%$. En el grupo de pacientes tratados durante 42 días con metimazol la captación se elevó desde un promedio del 32% pre- hasta un 63% post-adyuvancia. Esto supuso una descenso de la actividad calculada desde los 16 mCi "basales" hasta los 11 mCi, de media, finales.

El grupo polaco de Szumowski et al., ya citado por su larga serie retrospectiva en enfermedad de Graves [104], publicó su experiencia en bocios nodulares en una población aun más numerosa (4.140 pacientes) [145]. Aplicaron el mismo método (fórmula de Marinelli, volumen calculado por ecografía y vida media efectiva obtenida a partir de dos mediciones de captación de ^{131}I , a las 24 y 48 horas).

Prepararon a los pacientes de modo que la TSH fuera $\leq 0,1\text{ mU/L}$, la captación/24 h $> 20\%$ y la vida media efectiva > 5 días. La selección de la dosis absorbida (400 Gy al tejido autónomo, valorado por gammagrafía) fue determinada por el grado de supresión del tejido extranodular. En los 1.950 pacientes con BMNT, la tasa de eutiroidismo al año del tratamiento fue del 89% y la de hipotiroidismo del 4% (ésta aumentaba al 16% a los 5 años de seguimiento). No reflejan en el artículo las actividades administradas.

De estos artículos se puede inferir la importancia de la individualización de la dosis en estos enfermos con tan amplio espectro clínico (desde sintomáticos por hiperfunción tiroidea a asintomáticos, hipertiroidismo subclínico, o con predominio de síntomas compresivos) y tiroideo (desde tiroides pequeños a bocios gigantes y con pobre captación). Métodos de cálculo sencillo que no

supongan una sobrecarga de trabajo ni un sobrecoste ni una exigencia excesiva de tiempo para el paciente pueden ser una buena aproximación [60, 70].

Una buena preparación y, ocasionalmente, métodos adyuvantes [136, 137] pueden ser adecuados. Nos podemos plantear en cuanto a nuestro método calculado para estos pacientes el aumentar la dosis diana a 200 Gy y/o hacer preparación previa con metimazol en pacientes con baja captación, para mejorar los resultados.

5.2.3. Nódulo autónomo tóxico

Los resultados en esta patología fueron excelentes, alcanzando remisión del hipertiroidismo un 86% de los 24 pacientes con seguimiento suficiente; siendo el porcentaje idéntico con ambos métodos de dosificación (Tabla 21.3).

La diferencia más notable estribó en la presencia de mejores resultados funcionales con las dosis calculadas, alcanzando el eutiroidismo un 48% de los pacientes frente a solo el 29% de los tratados por el método A (Tabla 22.3).

Nuestros resultados cumplen con las expectativas, en cuanto a la remisión del hipertiroidismo, reflejadas en la literatura. En su revisión Reiners et al. hablan de un rango de entre el 85 y el 100% [93]. Si bien la tasa de hipotiroidismo esperable (10-20%, según la mencionada revisión) difiere de la que obtuvimos (57% con el método A y 38% con el B).

Debemos hacer notar que en esta patología nuestra serie fue corta (28 pacientes en total, solo 7 tratados con dosis semifija) y que la mayoría de hipotiroidismos fueron subclínicos. Si los excluimos, tendríamos un 14% de hipotiroidismo, clínico, con el método A y un 9% con el B (Tablas 21.3 y 22.3).

De todos modos, como muestran Ceccarelli et al. en su estudio retrospectivo de pacientes tratados con ^{131}I a lo largo de 20 años, en el NAT, de modo análogo a lo que sucede con el BDT, la tendencia a largo plazo es al hipotiroidismo [146]. En los 346 pacientes incluidos en su trabajo, la incidencia acumulada de hipotiroidismo fue de 7,6% al año, 28% a los 5 años, 46% a los 10 años y 60% a los 20 años. Los factores que incrementaban el riesgo de hipotiroidismo eran la edad, la captación de ^{131}I y el pretratamiento con metimazol (aunque el valor pronóstico

de esto último dependía del grado de supresión del parénquima tiroideo extranodular).

Las guías reconocen dos opciones fundamentales para el tratamiento definitivo del hipertiroidismo por NAT, la cirugía y la terapia con radioyodo [101]. Aunque se han ensayado otros métodos de tratamiento local, como la ablación con etanol, que puede ser, en manos expertas, una alternativa válida, particularmente atractiva en ancianos en que la cirugía y el radioyodo están contraindicados [147]. No obstante, además de ser operador-dependiente, no está exenta de efectos adversos, algunos severos [148].

En el trabajo de Yano et al. citado previamente [141], comunican su experiencia en el manejo de nódulos tiroideos autónomos en su institución utilizando distintas terapias: cirugía, radioyodo e inyección de etanol. Trataron 205 pacientes (159 con NAT y 46 con BMNT); 99 quirúrgicamente, 50 con ¹³¹I y 56 con inyección percutánea de etanol. Con la cirugía lograron un 100% de tasa de curación (remisión de la tirotoxicosis), con solo un 8,3% de hipotiroidismo en los 72 pacientes en que la cirugía no consistió en tiroidectomía total.

Con la terapia con radioyodo la tasa de remisión fue del 86% (43 de 50). En los pacientes tratados con etanol requirieron varias sesiones y, aun así, solo consiguieron un 52% de remisiones; además, hubo recurrencia de la tirotoxicosis en un 30% de enfermos. Concluyen que el radioyodo es el método de elección en los pacientes sin síntomas de compresión local; quedando la cirugía para los nódulos grandes y resistentes a otros tratamientos.

En cuanto a las actividades recomendadas, las guías británicas aconsejan una actividad fija de 500 MBq (13,5 mCi). Las de la EANM [76], que recogen las tasas de éxito e hipotiroidismo expuestas por Reiners et al. [93], se basan a su vez en el de Reinhardt et al. [94] para recomendar dosis calculadas para suministrar al nódulo solitario 300-400 Gy.

Las guías de la ATA [101] recomiendan intentar la curación con una sola dosis, para lo que aconsejan una actividad fija de aproximadamente 370-740 MBq (10-20 mCi) o una actividad calculada en base al tamaño del nódulo, usando 150-200 μ Ci (5,5-7,4 MBq) de radioyodo por gramo corregido por la captación de 24 horas, basándose en la revisión de Ferrari et al. [149].

El rango de actividades fijas propuestas por la ATA coinciden con el que aplicamos en el método A. En nuestro caso, en el método B no tuvimos en cuenta el volumen del nódulo tiroideo, sino el total de la glándula, pues aplicamos el concepto de compromiso dosimétrico. Aunque esta decisión tenía por objeto simplificar el cálculo y uniformar el método dosimétrico para las tres etiologías posibles, el estudio de Reinhardt et al. [94] avala nuestra decisión, como comentaremos más adelante.

En el metaanálisis de Rokni et al. [98], que insinuaba una ventaja de las dosis calculadas sobre las fijas, con los matices ya comentados, se incluía un único estudio prospectivo comparativo exclusivamente con NAT [72].

Ya hemos comentado dicho trabajo, de Zakavi et al., con diseño prospectivo y que compara cuatro protocolos: dosis fija baja (481 MBq), fija alta (832 MBq), calculada baja (3,33-3,70 MBq/g) y calculada alta (6,66-7,4 MBq/g) [72]. Concluían que eran preferibles las dosis calculadas, altas para los ancianos (prevalece la curación en una sola dosis sobre el riesgo de hipotiroidismo) y bajas en pacientes más jóvenes.

En los 39 pacientes con seguimiento en el rango de 12-36 meses (promedio 22,7 meses), ninguno de los tratados con dosis altas tenía hipertiroidismo persistente, frente a un 10% y un 12,5% de hipertiroidismos en los de dosis bajas (fijas y calculadas, respectivamente). El hipotiroidismo estaba presente en un 16,7% de los que recibieron dosis bajas versus un 57,1% en dosis altas.

5.2.3.1. Método A

En los NAT partíamos de una actividad mínima de 10 mCi (370 MBq) y escalábamos según la captación a 15 y 20 mCi (555 y 740 MBq). Excluyendo la opción de +5 mCi (para los que prima la resolución en un solo tratamiento), nuestro rango es superponible al propuesto por la ATA [101]. La actividad intermedia está, además, muy próxima a la propuesta por las guías británicas [10].

Ya hemos hecho alusión a los buenos resultados comunicados por Yano et al. con una actividad fija estándar (500 MBq, 13,5 mCi) [141] y por Zakavi et al.

[72] (100% de remisión a los 12-36 meses con dosis fija alta - 832 MBq, 22,5 mCi -) y 90% con dosis fija "baja" - 481 MBq, 13 mCi -).

El grupo griego de Tzavara et al. publicó en 2.002 un estudio retrospectivo presentando su experiencia de 28 años en la terapia con ^{131}I en NAT y sus efectos a largo plazo [150]. Usaron actividades fijas altas (rango 25-40 mCi). Con un seguimiento medio de más de 5 años, observaron como resultado: eutiroidismo en 57 de 126 pacientes (45%) e hipotiroidismo, todos entre 1-12 meses post-tratamiento, en 69 (55%). En nuestra opinión, un 100% de tasa de curación no justifica semejante proporción de hipotiroidismos y, muy probablemente, de exceso de exposición a la radiación.

De hecho, Ronga et al. publicaron su experiencia de 50 años con un método sencillo de cálculo (fórmula de Marinelli simplificada, incluyendo captación de ^{131}I a las 24 h y peso tiroideo estimado por palpación) [151] y encontraron que una única dosis fue efectiva en la inmensa mayoría de los pacientes (93%). Pero lo más interesante es que, teniendo en cuenta el límite italiano de actividad para tratamiento ambulatorio (16 mCi), la tasa de éxitos era del 92% (con un 85% de eutiroidismo). Además, en los nódulos pequeños (<3 cm) una actividad fija de ≤ 10 mCi era suficiente para conseguir resultados análogos.

5.2.3.2. Método B

En el método B empleamos como dosis absorbida diana 150 Gy al global del volumen tiroideo, adoptando el concepto de "compromiso dosimétrico". Quizás su aplicación en el contexto de un nódulo solitario hiperfuncionante puede extrañar en principio, pues la mayoría de guías y trabajos hablan de la utilización de una dosis intencional al nódulo de 300-400 Gy.

Sin embargo, ya Reinhardt et al. habían empleado con éxito este concepto, en su estudio prospectivo en el que pretendían valorar la aplicabilidad en NAT de su método dosimétrico basado en la captación tiroidea de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato bajo supresión de TSH [94]. Enrolaron 425 pacientes consecutivos procedentes de tres diferentes centros y los dividieron en tres grupos a los que aplicaron la fórmula de Marinelli con tres esquemas de dosis absorbida diferentes: 100-300 Gy al

volumen tiroideo total, 300 Gy al volumen del nódulo y 400 Gy al volumen nodular.

A los 12 meses la tasa de curación era del 94,5%, 89,8% y 94,4%, respectivamente, con un tasa global de hipotiroidismo del 6%, sin diferencias entre los grupos. Además, la reducción del volumen (medido ecográficamente) era mayor en el primer y tercer grupo y significativamente menor en el segundo. Por tanto, la estrategia basada en el volumen total tiroideo era altamente eficaz, con una actividad media administrada superior a la del tercer grupo (de similar eficacia), pero sin significación estadística (618 ± 258 MBq vs. 569 ± 253 MBq).

Previamente comentamos el trabajo de Regalbuto et al. [120], que aplicaron el método dosimétrico recomendado por las guías italianas [152] en el tratamiento con radioyodo de enfermos con Graves y adenoma tóxico. Dicho método consiste en aplicar la fórmula de Marinelli-Quimby simplificada por Snyder [153], que tiene en cuenta el volumen diana, la captación máxima de ^{131}I y su vida media efectiva. La dosis diana era de 100 Gy para el volumen tiroideo total en el BDT y 300 Gy para el volumen del nódulo en NAT.

También hemos explicado los pobres resultados en BDT con el planteamiento de estas guías, que expresaba, tanto para estos autores como para otros [83], la necesidad de aumentar la dosis diana de las mismas en la enfermedad de Graves. En cambio, de los 29 pacientes con NAT que incluyeron en su estudio, solo 1 (3,4%) permanecía hipertiroideo al año. La tasa de hipotiroidismo fue del 17%. La actividad media que utilizaron para ello fue de $10,1 \pm 3,6$ mCi (rango 5-15 mCi) [120].

En la larga serie retrospectiva de Szumowski et al. se incluían 2.190 pacientes con NAT, tratados con la fórmula de Marinelli, vida media efectiva calculada a partir de la captación de ^{131}I a las 24 y 48 h y 400 Gy al tejido autónomo valorado por gammagrafía [145]. La tasa de eutiroidismo al año del tratamiento fue del 94% y la de hipotiroidismo del 3% (ésta aumentaba al 13% a los 5 años de seguimiento).

Las actividades que administramos en NAT con el método B (dosis diana de 150 Gy) están reseñadas en la Tabla 11.3: 13,75 mCi (508,75 MBq) de media, con una mediana de 11,35 mCi (419,95 MBq). Se sitúan en un término medio entre las suministradas por Reinhardt et al. [94] (media de 16,7 mCi, 618 MBq) y Regalbuto

et al. [120] (media de 10,1 mCi, 374 MBq). Nuestros resultados son discretamente inferiores a los de dichos grupos y al de Szumowski et al. (que no mencionan en su artículo las actividades finalmente administradas). Este hecho podría invitarnos a intentar afinar el método, aunque nuestra serie es corta en esta patología para sacar conclusiones definitivas.

5.3. CORRELACIÓN ENTRE EL RESULTADO PRECOZ (3 MESES) Y EL DEFINITIVO

En el apartado correspondiente del capítulo de Resultados y la Tabla 30 se observa la escasa correlación entre el resultado funcional a los tres meses y el "final" (a los 12 meses) en los pacientes tratados con radioyodo, a diferencia de la buena relación con la evolución a los 6 meses.

Hay que reseñar el corto número de pacientes que completaron el seguimiento hasta los 12 meses (79, un 37% del total).

Debe tenerse en cuenta que, aunque se reclutaron pacientes hasta finales de mayo de 2.014, el seguimiento no pudimos prolongarlo más que hasta noviembre de ese año, por lo que ya de entrada hubo 22 pacientes, tratados a partir de diciembre de 2.013, de los que no se dispuso de la opción del seguimiento a 12 meses.

Otra circunstancia añadida a considerar es el importante número de pacientes con hipotiroidismo franco a los 6 meses (71), cuyo resultado se consideró definitivo, iniciándose tratamiento sustitutivo con levotiroxina; habiendo perdido el seguimiento anual de gran parte de ellos.

Las guías coinciden en recomendar monitorizar los parámetros analíticos de función tiroidea a intervalos de 4-6 semanas durante 6 meses o hasta que el paciente se haga hipotiroideo y esté estable bajo medicación hormonal sustitutiva [76, 77, 101]. Aunque, como ya hemos referido, la proporción de hipotiroidismos sigue aumentando a lo largo de los años [91, 103, 146], la mayor parte se instauran entre los 2 y 6 meses [154-156].

Peacey et al. en su serie retrospectiva comunican un 67% de hipotiroidismos en los 159 pacientes con hipertiroidismo, de distintas etiologías, que requirieron una sola dosis de ^{131}I (435 MBq) [156]. Se detectó hipotiroidismo en un 16% antes

de las 8 semanas post-terapia, 46% entre 8 y 16 semanas, 24% a las 16-24 semanas, 9% a las 24-36, 3% a las 36-52 y 2% después de las 52 semanas. Es decir, de los hipotiroidismos que detectaron en su seguimiento un 98% ocurrieron antes del año y un 86% antes de las 24 semanas.

Hay que considerar que puede existir un pequeño subgrupo de pacientes que desarrollen un hipotiroidismo transitorio en ese mismo periodo de los 2-6 primeros meses, que puede conducir posteriormente a un periodo de eutiroidismo [155, 157]. En nuestra serie identificamos 3 casos (Tabla 18).

Finalmente, debemos también tener en cuenta que la mayor parte de hipertiroidismos recurrentes/persistentes ya habían sido detectados en los controles previos (3 y 6 meses) y derivados a nuevo tratamiento (con radioyodo o no). Las diferentes guías, de hecho, recomiendan el retratamiento a los 6-12 meses [10, 76, 77].

5.4. VARIABLES QUE APARENTEMENTE INFLUYERON EN EL RESULTADO

Como no era el objetivo fundamental de nuestro estudio, solo analizamos de forma somera la posible influencia de las distintas variables en el resultado final. Es por ello que únicamente realizamos un análisis de comparación de medias para todas ellas, de cara a identificar posibles parámetros significativos, de modo que en ulteriores trabajos, con seguimiento más prolongado, pudiéramos verificarlos, incluso con un análisis multivariante.

De forma resumida, destacamos que las variables SEXO y CAPTACIÓN fueron las únicas que influyeron en el resultado del tratamiento (éxito vs. fracaso). La probabilidad de tener éxito en el tratamiento fue significativamente mayor para hombres (promedio de éxito de 1.4444) que para mujeres (promedio de éxito 1.2089) (Tabla 23). Por otro lado, fue más probable fracasar en el tratamiento con radioyodo con las captaciones más altas (media \pm desviación típica: $56,35 \pm 15,46\%$ en grupo "fracaso" vs. $43,46 \pm 14,71\%$ en grupo "éxito").

Sin embargo, respecto al resultado obtenido en la variable D_FINAL (éxito/fracaso), las variables ECOGRAFÍA (tamaño tiroideo), ACTIVIDAD_ADM y ANTITIROIDEO no mostraron diferencias significativas.

Aunque es una creencia común que los resultados del tratamiento con radioyodo son peores en los varones [88, 89, 158], e incluso hay quien lo ha incluido como factor en la asignación de la actividad de tratamiento [114], otros autores no han hallado diferencias significativas en los resultados en función del sexo [159, 160]. Lo que no hemos encontrado, hasta lo que ha alcanzado nuestra revisión, es un resultado como el nuestro, en favor de más probabilidad de éxito en hombres. Esto va en favor de la necesidad, que hemos planteado anteriormente, de un análisis multivariante, para corroborar o descartar este hallazgo.

A pesar de que en los bocios nodulares, especialmente con historia larga y bocios grandes, la baja captación de ^{131}I puede ser un factor que influya en el fracaso de la terapia [129, 131], tenemos que tener presente que la etiología más frecuente de hipertiroidismo en nuestro medio es la enfermedad de Graves [3-5]. En los BDT se ha identificado que tanto una captación elevada como un recambio aumentado de ^{131}I afectan negativamente al resultado del tratamiento con radioyodo [110, 111, 122, 161], lo que va en consonancia con lo que hemos hallado en nuestra serie.

La influencia negativa de la premedicación con propiltiouracilo en la eficacia de la terapia con ^{131}I está bien establecida [48, 61]. Sin embargo, respecto a los otros antitiroideos (metimazol y carbimazol, fundamentalmente), a pesar de algunos estudios iniciales en el mismo sentido [37] y de que todavía hoy día hay publicaciones en esa línea [162, 163], se acepta generalmente que, si se retiran unos días antes del tratamiento, no influyen en el resultado [46, 61, 64, 90, 164, 165]. Incluso puede ser recomendable su uso previo a la terapia con radioyodo, pues depleciona los almacenes de hormona tiroidea, reduciendo el riesgo de crisis tirotóxica [61], e incluso puede servir para aumentar la captación tiroidea de ^{131}I antes de tratar un BMN [138].

Por tanto, era esperable que no encontráramos influencia de la medicación antitiroidea, en especial teniendo en cuenta que en nuestra serie solo 3 pacientes habían recibido propiltiouracilo (Tabla 7 y Figura 6).

Quizás lo más sorprendente es no haber encontrado una relación significativa entre la probabilidad de éxito del tratamiento y el tamaño tiroideo, cuando la literatura es profusa en ese sentido [46, 60, 89, 104, 112, 113, 115, 119].

La posible explicación ya la hemos esbozado anteriormente al comparar nuestros resultados en BMNT con los de Gotthardt et al. [60]: en nuestra población el tamaño de los tiroides fue pequeño, con una media y una mediana de 22,25 mL y 18,20 mL, respectivamente, y solo 6 pacientes con una glándula > 50 mL (Tabla 12 y Figura 15).

VI - CONCLUSIONES

VI - CONCLUSIONES

Primera.- Para el tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo, el método sencillo de cálculo de actividades que proponemos fue, al menos, igual de exitoso que el que utilizábamos previamente, basado en un rango de actividades fijas ponderadas por la captación de 24h de ^{131}I y el objetivo terapéutico. Aunque no significativa, incluso se observa una tendencia favorable (mayor porcentaje de curaciones).

Segunda.- Igualmente sucede con el resultado funcional, sin diferencias significativas entre el método A y el B, pero con una tendencia en favor de este último, ya que la proporción de hipotiroidismos es menor.

Tercera.- Estos resultados se consiguieron, además, administrando a los pacientes actividades significativamente más bajas, lo que redundó en una menor exposición a la radiación de ellos, sus familiares y el público en general.

Cuarta.- Al analizar los resultados en función de la patología causal, se observa que la mejoría (tendencia) en la tasa de curaciones se debe en exclusiva a los pacientes con enfermedad de Graves (la causa más frecuente de hipertiroidismo en nuestro ámbito, y en nuestra serie). Esto parece conseguirse a cambio de incrementar la proporción de hipotiroidismos y disminuir la de eutiroidismos; aunque al aumentar la dosis diana a 200 Gy parece existir una discreta mejoría adicional.

Quinta.- En los bocios nodulares, los resultados - mejores en todo caso que en los BDT - son muy similares en cuanto a éxito/fracaso con ambos métodos. No obstante, tanto en BMNT como en NAT, se aprecia que existe una tendencia a mejores resultados funcionales finales (con más eutiroidismos y menos hipotiroidismos).

Sexta.- A pesar de que representan la muestra más pequeña, los mejores resultados con ambos métodos se alcanzan en los NAT. El concepto de "compromiso dosimétrico" adoptado parece también válido en esta patología autónoma uninodular.

Séptima.- La correlación entre la situación funcional a los tres meses de la terapia y en seguimientos más tardíos (6 y 12 meses), como ya era conocido, es pobre.

Octava.- El análisis preliminar de los factores que pueden influir en el resultado muestra que solo el sexo y la captación de ^{131}I parecen influir; en el primer caso, en un sentido contrario a lo descrito en la literatura (en nuestra serie era más probable tener éxito en pacientes varones). De forma sorprendente, no hallamos relación entre los resultados y el tamaño de la glándula tiroidea, probablemente influenciado por la escasa proporción de bocios grandes en nuestra población.

VII - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011 Jun; 21(6): 593-646.
2. Ross DS. Diagnosis of hyperthyroidism. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015.
3. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011; 99: 39-51.
4. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012 Mar 24; 379(9821): 1155-66.
5. Laurberg P, Bulow PI, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001; 11: 457-69.
6. Kopp P. Thyrotoxicosis of other Etiologies. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2010 Dec 1.
7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 489-99.
8. Bartalena L, Chiovato L, Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any). *J Endocrinol Invest*. 2016 Oct; 39(10): 1105-14.
9. DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. [Updated 2015 Jul 11]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285567/>
10. Royal College of Physicians. Radioiodine in the management of benign thyroid disease: clinical guidelines. Report of a Working Party. London: RCP, 2007.
11. European Society of Radiology (ESR). Summary of the European Directive 2013/59/Euratom: essentials for health professionals in radiology. *Insights Imaging*. 2015 Aug; 6(4): 411-7.
12. DIRECTIVA 2013/59/EURATOM DEL CONSEJO de 5 de diciembre de 2013 por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los

- peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes, y se derogan las Directivas 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom y 2003/122/Euratom. Available from: <https://www.boe.es/doue/2014/013/L00001-00073.pdf>
13. Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med.* 2012 May; 42(3): 164-70.
 14. Lee SL. Radioactive iodine therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Oct; 19(5): 420-8.
 15. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *JAMA* 1946; 131: 81.
 16. Chapman E, Evans R. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *JAMA* 1946; 131: 86.
 17. Seldin S, Marinelli L, Oshry E. Effect on functioning metastases of adenocarcinoma of thyroid. *JAMA* 1946; 132: 837-847.
 18. Billion H. Dosimetry and effects of dosage in radioiodine therapy of thyroid gland diseases. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1958 Jun; 88(6): 731-4.
 19. Malone JF. The radiation biology of the thyroid. *Curr Top Radiat Res Q.* 1975 Oct; 10(4): 263-368.
 20. Creutzig H, Hundeshagen H. Is a dosage calculation for radio-iodine therapy possible? *Nuklearmedizin.* 1976 Oct; 15(5): 233-6.
 21. Savoie JC, Massin JP. Hyperthyroidism treated with I-131 with dosimetry. Critical study and results. *Ann Endocrinol (Paris).* 1974; 35(1): 36-7.
 22. Bland WH, Hays MT. Graves' disease in the male. A review of 241 cases treated with an individually calculated dose of sodium iodide I 131. *Arch Intern Med.* 1972 Jan; 129(1): 33-40.
 23. Petersen F. Dose-response relationship in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *Strahlentherapie.* 1976 Jun; 151(6): 511-21.
 24. Fueger GF. Dosimetry and dose schedule of radioiodine therapy with 131 iodine. *Acta Med Austriaca.* 1987; 14(3-4): 87-98.
 25. Ott RJ, Batty V, Webb BS, Flower MA, Leach MO, Clack R, Marsden PK, McCready VR, Bateman JE, Sharma H, et al. Measurement of radiation dose to the thyroid using positron emission tomography. *Br J Radiol.* 1987 Mar; 60(711): 245-51.
 26. Nordyke RA, Gilbert FI Jr. Optimal iodine-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. *J Nucl Med.* 1991 Mar; 32(3): 411-6.

27. Müller B, Bares R, Büll U. The effective half-life of ¹³¹I during the treatment of autonomous thyroid disease with radioiodine. *Nuklearmedizin*. 1991 Jun; 30(3): 71-6.
28. Moser E. Radioiodine treatment of Plummer's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998; 106 Suppl 4: S63-5.
29. Bockisch A, Jamitzky T, Derwanz R, Biersack HJ. Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases. *J Nucl Med*. 1993 Oct; 34(10): 1632-8.
30. Flower MA, al-Saadi A, Harmer CL, McCready VR, Ott RJ. Dose-response study on thyrotoxic patients undergoing positron emission tomography and radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med*. 1994 Jun; 21(6): 531-6.
31. Clerc J, Dagousset F, Izembart M, Jais JP, Heshmati HM, Alcaïs A, Chevalier A, Léger AF, Barritault L. Radioiodine therapy of the autonomous thyroid nodule in patients with or without visible extranodular activity. *J Nucl Med*. 1995 Feb; 36(2): 217-23.
32. Jarløv AE, Hegedüs L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 325-329.
33. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid*. 1997 Apr; 7(2): 247-51.
34. Catargi B, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D, Tabarin A. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. *Eur J Endocrinol*. 1999 Aug; 141(2): 117-21.
35. Bajnok L, Mezosi E, Nagy E, Szabo J, Sztojka I, Varga J, Galuska L, Leovey A. Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: is more than seven-thousand rad target dose necessary? *Thyroid*. 1999 Sep; 9(9): 865-9.
36. Reinartz P, Zimny M, Schaefer W, Mueller B, Buell U, Sabri O. Radioiodine therapy in patients with hyperthyroid disorder: standard versus dosimetric activity application. *Nucl Med Commun*. 2003 Dec; 24(12): 1247-53.
37. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (¹³¹)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar; 87(3): 1073-7.
38. Monsieurs MA, Thierens HM, van de Wiele CV, Vral AM, Meirlaen IA, de Winter HA, de Sadeleer CJ, de Ridder LI, Kaufman JM, Dierckx RA. Estimation of risk

- based on biological dosimetry for patients treated with radioiodine. *Nucl Med Commun.* 1999 Oct; 20(10): 911-7.
39. Jönsson H, Mattsson S. Excess radiation absorbed doses from non-optimised radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Radiat Prot Dosimetry.* 2004; 108(2): 107-14.
 40. Teunen D. The European Directive on health protection of individuals against the dangers of ionising radiation in relation to medical exposures (97/43/EURATOM). *J Radiol Prot.* 1998 Jun; 18(2): 133-7.
 41. DIRECTIVA 97/43/EURATOM DEL CONSEJO, de 30 de junio de 1997, relativa a la protección de la salud frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes en exposiciones médicas, por la que se deroga la Directiva 84/466/Euratom (DO L 180 de 9.7.1997, p. 22). Available from: http://www.msssi.gob.es/ssi/igualdadOportunidades/internacional/unioneuropea/Directiva_97_43_euratom.pdf
 42. Körber C, Schneider P, Hänscheid H, Köck PR, Reiners C. Is the post-therapeutic dosimetry of patients with short-term hospitalization after ¹³¹I therapy sufficiently reliable? *Nuklearmedizin.* 2000; 39(1): 9-12.
 43. Kok SW, Smit JW, de Craen AJ, Goslings BM, Eck-Smit BL, Romijn JA. Clinical outcome after standardized vs. dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *Nucl Med Commun.* 2000; 21: 1071-1078.
 44. Haase A, Bähre M, Lauer I, Meller B, Richter E. Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000; 108(2): 133-7.
 45. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, Krause TM. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Sep; 29(9): 1118-24.
 46. Schneider P, Körber C, Körber-Hafner N, Hänscheid H, Reiners C. Does an individual estimation of halflife improve the results of radioiodine therapy of Graves' disease? *Nuklearmedizin.* 2002 Dec; 41(6): 240-4.
 47. Gómez-Arnaiz N, Andía E, Gumà A, Abós R, Soler J, Gómez JM. Ultrasonographic thyroid volume as a reliable prognostic index of radioiodine-131 treatment outcome in Graves' disease hyperthyroidism. *Horm Metab Res.* 2003 Aug; 35(8): 492-7.
 48. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2004 Jul; 14(7): 525-30.

49. Traino AC, Di Martino F, Lazzeri M, Stabin MG. Study of the correlation between administered activity and radiation committed dose to the thyroid in ¹³¹I therapy of Graves' disease. *Radiat Prot Dosimetry*. 2001; 95(2): 117-24.
50. Di Martino F, Traino AC, Brill AB, Stabin MG, Lazzeri M. A theoretical model for prescription of the patient-specific therapeutic activity for radioiodine therapy of Graves' disease. *Phys Med Biol*. 2002 May 7; 47(9): 1493-9.
51. Traino AC, Di Martino F, Lazzeri M. A dosimetric approach to patient-specific radioiodine treatment of Graves' disease with incorporation of treatment-induced changes in thyroid mass. *Med Phys*. 2004 Jul; 31(7): 2121-7.
52. Reinhardt MJ, Joe A, von Mallek D, Zimmerlin M, Manka-Waluch A, Palmedo H, Krause TM. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of ^{99m}Tc-pertechnetate thyroid uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Apr; 29(4): 480-5.
53. Gotthardt M, Nowack M, Béhé MP, Schipper ML, Schlieck A, Höffken H, Behr TM. Negative correlation between therapeutic success in radioiodine therapy and TcTUs: are TcTUs-adapted dose concepts the only possible answer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Aug; 30(8): 1165-8.
54. Nieuwlaat WA, Huysmans DA, van den Bosch HC, Sweep CG, Ross HA, Corstens FH, Hermus AR. Pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyrotropin allows dose reduction of radioiodine therapy in patients with nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul; 88(7): 3121-9.
55. Nieuwlaat WA, Hermus AR, Ross HA, Buijs WC, Edelbroek MA, Bus JW, Corstens FH, Huysmans DA. Dosimetry of radioiodine therapy in patients with nodular goiter after pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med*. 2004 Apr; 45(4): 626-33.
56. Duick DS, Baskin HJ. Significance of radioiodine uptake at 72 hours versus 24 hours after pretreatment with recombinant human thyrotropin for enhancement of radioiodine therapy in patients with symptomatic nontoxic or toxic multinodular goiter. *Endocr Pract*. 2004 May-Jun; 10(3): 253-60.
57. Eschmann SM, Reischl G, Bilger K, Kupferschläger J, Thelen MH, Dohmen BM, Besenfelder H, Bares R. Evaluation of dosimetry of radioiodine therapy in benign and malignant thyroid disorders by means of iodine-124 and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Jun; 29(6): 760-7.
58. van Isselt JW, de Klerk JM, Lips CJ. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Nov; 34(11): 1883-4.

59. Sisson JC, Avram AM, Rubello D, Gross MD. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Jul; 34(7): 1129-30.
60. Gotthardt M, Rubner C, Bauhofer A, Berce F, Oyen WJ, Goecke J, Pfestroff A, Schlieck A, Corstens FH, Béhé M, Behr TM. What is the best pre-therapeutic dosimetry for successful radioiodine therapy of multifocal autonomy? *Nuklearmedizin*. 2006; 45(5): 206-12.
61. Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jun; 66(6): 757-64.
62. Dietlein M1, Dressler J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schneider P, Schober O; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 4). *Nuklearmedizin*. 2007; 46(5): 220-3.
63. de Souza MV, Buescu A, Vaisman M, de Souza HF, Luiz RR. The effect of propylthiouracil on the efficacy of radioiodine (I-131) therapy in Graves hyperthyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Dec; 50(6): 1088-95.
64. Kobe C, Weber I, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, Dietlein M, Schicha H. Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the choice of thyreostatic medication? *Nuklearmedizin*. 2008; 47(4): 153-6.
65. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2009 Nov; 161(5): 771-7.
66. Schneider P, Biko J, Hänscheid H, Hilliger S, Koutsampelas C, Kranzfelder M, Ladner S, Reiners C. The route of administration (oral vs intravenous) does not influence dose or outcome in Graves' disease and unifocal autonomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jul; 32(7): 788-93.
67. Grosso M, Traino A, Boni G, Banti E, Della Porta M, Manca G, Volterrani D, Chiacchio S, AlSharif A, Borsò E, Raschillà R, Di Martino F, Mariani G. Comparison of different thyroid committed doses in radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005 Apr; 20(2): 218-23.
68. Dunkelmann S, Neumann V, Staub U, Groth P, Künstner H, Schümichen C. Results of a risk adapted and functional radioiodine therapy in Graves' disease. *Nuklearmedizin*. 2005; 44(6): 238-42.
69. Carlier T, Salaun PY, Cavarec MB, Valette F, Turzo A, Bardiès M, Bizais Y, Couturier O. Optimized radioiodine therapy for Graves' disease: two MIRD-

- based models for the computation of patient-specific therapeutic ^{131}I activity. *Nucl Med Commun.* 2006 Jul; 27(7): 559-66.
70. Zingrillo M, Urbano N, Suriano V, Modoni S. Radioiodine treatment of Plummer and multinodular toxic and nontoxic goiter disease by the first approximation dosimetry method. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007 Apr; 22(2): 256-60.
 71. Leow MK, Loh KC, Zhu M, Chan SP, Sundram FX. Iodine-131 therapy for hyperthyroidism prescribed by endocrinologist - our preliminary experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009 Nov; 117(10): 616-21.
 72. Zakavi SR, Mousavi Z, Davachi B. Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule. *Nucl Med Commun.* 2009 Feb; 30(2): 169-75.
 73. Lee SW, Lee J, Bae JH, Seo JH, Kang SM, Ahn BC, Lee I. Paradoxical exacerbation of preexisting Graves' disease induced by insufficient radioiodine treatment: a report of five patients. *Nucl Med Commun.* 2009 Apr; 30(4): 275-80.
 74. Traino AC, Xhafa B. Accuracy of two simple methods for estimation of thyroidal ^{131}I kinetics for dosimetry-based treatment of Graves' disease. *Med Phys.* 2009 Apr; 36(4): 1212-8.
 75. Salvatori M, Luster M. Radioiodine therapy dosimetry in benign thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Apr; 37(4): 821-8.
 76. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Nov; 37(11): 2218-28.
 77. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ^{131}I 3.0. *J Nucl Med.* 2012 Oct; 53(10): 1633-51.
 78. Hänscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, Lassmann M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Jul; 40(7): 1126-34.
 79. Marković V, Eterović D, Stipanović P, Punda A. Thyroid echogenicity: A clue to precise individual dosimetry in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *Med Hypotheses.* 2011 Feb; 76(2): 153-6.
 80. Hänscheid H, Lassmann M, Reiners C. Dosimetry prior to I-131-therapy of benign thyroid disease. *Z Med Phys.* 2011 Dec; 21(4): 250-7.

81. Traino AC, Grosso M, Mariani G. Possibility of limiting the un-justified irradiation in (131)I therapy of Graves' disease: a thyroid mass-reduction based method for the optimum activity calculation. *Phys Med*. 2010 Apr; 26(2): 71-9.
82. Orsini F, Traino AC, Grosso M, Guidoccio F, Boni G, Volterrani D, Mariani G. Personalization of radioiodine treatment for Graves' disease: a prospective, randomized study with a novel method for calculating the optimal 131I-iodide activity based on target reduction of thyroid mass. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Dec; 56(6): 496-502.
83. Schiavo M, Bagnara MC, Calamia I, Bossert I, Ceresola E, Massaro F, Giusti M, Pilot A, Pesce G, Caputo M, Bagnasco M. A study of the efficacy of radioiodine therapy with individualized dosimetry in Graves' disease: need to retarget the radiation committed dose to the thyroid. *J Endocrinol Invest*. 2011 Mar; 34(3): 201-5.
84. Willegaignon J, Sapienza MT, Buchpiguel CA. Radioiodine therapy for Graves disease: thyroid absorbed dose of 300 Gy-tuning the target for therapy planning. *Clin Nucl Med*. 2013 Apr; 38(4): 231-6.
85. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr*. 1981 Oct 9; 106(41): 1338-40.
86. Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1948; 59: 260-81.
87. Schlafke-Stelson AT, Watson EE, Cloutier RJ. A history of medical internal dosimetry. *Health Phys*. 1995 Nov; 69(5): 766-82.
88. Bernard D, Desruet MD, Wolf M, Roux J, Boin C, Mazet R, Gallazzini C, Calizzano A, Vuillez JP, Allenet B, Fagret D. Radioiodine therapy in benign thyroid disorders. Evaluation of French nuclear medicine practices. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014 Sep; 75(4): 241-6.
89. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jan; 70(1): 129-38.
90. Walter MA, Christ-Crain M, Schindler C, Müller-Brand J, Müller B. Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Jun; 33(6): 730-7.

91. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012 Dec; 33(6): 920-80.
92. Sapienza MT, Coura-Filho GB, Willegaignon J, Watanabe T, Duarte PS, Buchpiguel CA. Clinical and Dosimetric Variables Related to Outcome After Treatment of Graves' Disease With 550 and 1110 MBq of ¹³¹I: Results of a Prospective Randomized Trial. *Clin Nucl Med.* 2015 Sep; 40(9): 715-9.
93. Reiners C, Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Aug; 29 Suppl 2: S471-8.
94. Reinhardt MJ, Biermann K, Wissmeyer M, Juengling FD, Brockmann H, von Mallek D, Ezziddin S, Joe AY, Krause TM. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients according to thyroid uptake of ^{99m}Tc-pertechnetate: applicability to unifocal thyroid autonomy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 May; 33(5): 608-12.
95. Schiavo M, Bagnara MC, Camerieri L, Pomposelli E, Giusti M, Pesce G, Reitano C, Caputo M, Bagnasco M. Clinical efficacy of radioiodine therapy in multinodular toxic goiter, applying an implemented dose calculation algorithm. *Endocrine.* 2015 Apr; 48(3): 902-8.
96. Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: what have we learned after 50 years? *J Nucl Med* 1993; 34(10): 1638-41.
97. Montesano T, Toteda M, D'Apollo R, Di Nicola AD, Acqualagna G, Ciancamerla M, Ticconi F, Ugolini F, Filesi M, Ronga G. ¹³¹I therapy and Graves' disease in a long term observation: euthyroidism is a suitable goal. Our experience. *Clin Ter.* 2014; 165(2): e139-44.
98. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab.* 2014 Apr 1; 12(2): e14424.
99. Schiavo M, Bagnara MC, Pomposelli E, Altrinetti V, Calamia I, Camerieri L, Giusti M, Pesce G, Reitano C, Bagnasco M, Caputo M. Radioiodine therapy of hyperfunctioning thyroid nodules: usefulness of an implemented dose calculation algorithm allowing reduction of radioiodine amount. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Sep; 57(3): 301-7.
100. Canto AU, Dominguez PN, Jimeno CA, Obaldo JM, Ogbac RV. Comparison of Fixed versus Calculated Activity of Radioiodine for the Treatment of Graves Disease in Adults. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016 Mar; 31(1): 168-73.

101. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct; 26(10): 1343-1421.
102. Kobe C, Eschner W, Sudbrock F, Weber I, Marx K, Dietlein M, Schicha H. Graves' disease and radioiodine therapy: is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nuklearmedizin*. 2008; 47: 13-7.
103. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Nov; 61(5): 641-8.
104. Szumowski P, Abdelrazek S, Kociura Sawicka A, Mojsak M, Kostecki J, Sykała M, Myśliwiec J. Radioiodine therapy for Graves' disease - retrospective analysis of efficacy factors. *Endokrynol Pol*. 2015; 66(2): 126-31.
105. Kaise K, Kaise N, Yoshida K et al. Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (¹³¹I) therapy for hyperthyroid Graves' disease. *Endocrinol Jpn*. 1991; 38: 429-433.
106. Gessl A, Lemmens-Gruber R, Kautzky-Willer A. Thyroid disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2012: 361-386.
107. Lewis A, Atkinson B, Bell P, Courtney H, McCance D, Mullan K, Hunter S. Outcome of ¹³¹I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. *Ulster Med J*. 2013 May; 82(2): 85-8.
108. Gupta SK, McGrath S, Rogers K, Attia J, Lewis G, Viswanathan S, Saul M, Allen L. Fixed dose (555 MBq; 15 mCi) radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: outcome and its predictors. *Intern Med J*. 2010 Dec; 40(12): 854-7.
109. Hou H, Hu S, Fan R, Sun W, Zhang X, Tian M. Prognostic value of (99m)Tc-pertechnetate thyroid scintigraphy in radioiodine therapy in a cohort of Chinese Graves' disease patients: a pilot clinical study. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 974689.
110. Damle N, Bal C, Kumar P, Reddy R, Virkar D. The predictive role of 24h RAIU with respect to the outcome of low fixed dose radioiodine therapy in patients with diffuse toxic goiter. *Hormones (Athens)*. 2012 Oct-Dec; 11(4): 451-7.
111. Isgoren S, Daglloz Gorur G, Demir H, Berk F. Radioiodine therapy in Graves' disease: is it possible to predict outcome before therapy? *Nucl Med Commun*. 2012 Aug; 33(8): 859-63.
112. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of 2 regimens of fixed iodine (¹³¹I) doses for Graves disease treatment. *Clin Nucl Med*. 2012 Mar; 37(3): 241-4.

113. Šfiligoj D, Gaberšček S, Mekjavič PJ, Pirnat E, Zaletel K. Factors influencing the success of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Nucl Med Commun.* 2015 Jun; 36(6): 560-5.
114. Nwatsock JF, Taieb D, Tessonier L, Mancini J, Dong-A-Zok F, Mundler O. Radioiodine thyroid ablation in Graves' hyperthyroidism: merits and pitfalls. *World J Nucl Med.* 2012 Jan; 11(1): 7-11.
115. Moura-Neto A, Mosci C, Santos AO, Amorim BJ, de Lima MC, Etchebehere EC, Tambascia MA, Ramos CD, Zantut-Wittmann DE. Predictive factors of failure in a fixed 15 mCi ¹³¹I-iodide therapy for Graves' disease. *Clin Nucl Med.* 2012 Jun; 37(6): 550-4.
116. Zaman MU, Fatima N, Zaman U, Sajjad Z, Zaman A, Tahseen R. Predictive value of pyramidal lobe, percentage thyroid uptake and age for ablation outcome after 15 mCi fixed dose of radioiodine-131 in Graves' disease. *Indian J Nucl Med.* 2015 Oct-Dec; 30(4): 309-13.
117. Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, He ZM, Jing J, Chen TH. Striving for euthyroidism in radioiodine therapy of Graves' disease: a 12-year prospective, randomized, open-label blinded end point study. *Thyroid.* 2011 Jun; 21(6): 647-54.
118. Chen DY, Jing J, Schneider PF, Chen TH. Comparison of the long-term efficacy of low dose ¹³¹I versus antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism. *Nucl Med Commun.* 2009 Feb; 30(2): 160-8.
119. Cepková J, Horáček J, Vižďa J, Doležal J. Radioiodine treatment of Graves' disease - dose/response analysis. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014; 57(2): 49-55.
120. Regalbuto C, Marturano I, Condorelli A, Latina A, Pezzino V. Radiometabolic treatment of hyperthyroidism with a calculated dose of ¹³¹I-iodine: results of one-year follow-up. *J Endocrinol Invest.* 2009 Feb; 32(2): 134-8.
121. Traino AC, Di Martino F, Grosso M, Monzani F, Dardano A, Caraccio N, Mariani G, Lazzeri M. A predictive mathematical model for the calculation of the final mass of Graves' disease thyroids treated with ¹³¹I. *Phys Med Biol.* 2005 May 7; 50(9): 2181-91.
122. de Jong JA, Verkooijen HM, Valk GD, Zelissen PM, de Keizer B. High failure rates after (¹³¹I) therapy in Graves hyperthyroidism patients with large thyroid volumes, high iodine uptake, and high iodine turnover. *Clin Nucl Med.* 2013 Jun; 38(6): 401-6.
123. Krohn T, Hänscheid H, Müller B, Behrendt FF, Heinzl A, Mottaghy FM, Verburg FA. Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after ¹³¹I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov; 99(11): 4109-15.

124. Panareo S, Rossi R, Fabbri S, De Paola G, Candini GC, Feggi L, Degli Uberti E. A practical method for the estimation of therapeutic activity in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Oct; 55(5): 576-85.
125. ICRP, 1988. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. *Ann. ICRP* 18 (1-4).
126. Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, Liniecki J, Noßke D, Riklund KÅ, Stabin M, Taylor D, Bolch W, Carlsson S, Eckerman K, Giussani A, Söderberg L, Valind S; ICRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP*. 2015 Jul; 44(2 Suppl): 7-321.
127. Boj Carceller D, Liévano Segundo P, Navarro Beltrán P, Sanz París A, de Castro Hernández P, Monreal Villanueva M, Abós Olivares D. Resultados a corto plazo del tratamiento con ¹³¹I en pacientes con bocio multinodular: influencia del grado de hipertiroidismo asociado y otras variables. *Rev Esp Med Nucl*. 2011 May-Jun; 30(3): 156-61.
128. Faggiano A, Del Prete M, Marciello F, Marotta V, Ramundo V, Colao A. Thyroid diseases in elderly. *Minerva Endocrinol*. 2011 Sep; 36(3): 211-31.
129. Samuels MH, Franklyn JA. Hyperthyroidism in Aging. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2015 May 22.
130. Medeiros-Neto G, Camargo RY, Tomimori EK. Approach to and treatment of goiters. *Med Clin North Am*. 2012 Mar; 96(2): 351-68.
131. Bonnema SJ, Fast S, Hegedüs L. The role of radioiodine therapy in benign nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug; 28(4): 619-31.
132. Romão R, Rubio IG, Tomimori EK, Camargo RY, Knobel M, Medeiros-Neto G. High prevalence of side effects after recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine treatment with 30 mCi in patients with multinodular goiter and subclinical/clinical hyperthyroidism. *Thyroid*. 2009 Sep; 19(9): 945-51.
133. Medeiros-Neto G, Marui S, Knobel M. An outline concerning the potential use of recombinant human thyrotropin for improving radioiodine therapy of multinodular goiter. *Endocrine*. 2008 Apr; 33(2): 109-17.
134. Magner J. Problems associated with the use of thyrogen in patients with a thyroid gland. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1738-1739.
135. Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Dose-dependent acute effects of recombinant human TSH (rhTSH) on thyroid size and function: comparison of 0.1, 0.3 and 0.9 mg of rhTSH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Mar; 72(3): 411-6.

136. Azorín Belda MJ, Martínez Caballero A, Figueroa Ardila GC, Martínez Ramírez M, Gómez Jaramillo CA, Dolado Ardit JI, Verdú Rico J. Recombinant human thyrotropin stimulation prior to (131)I therapy in toxic multinodular goitre with low radioactive iodine uptake. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017 Jan-Feb; 36(1): 7-12.
137. Giusti M, Caorsi V, Mortara L, Caputo M, Monti E, Schiavo M, Bagnara MC, Minuto F, Bagnasco M. Long-term outcome after radioiodine therapy with adjuvant rhTSH treatment: comparison between patients with non-toxic and pre-toxic large multinodular goitre. *Endocrine.* 2014 Mar; 45(2): 221-9.
138. Kyrilli A, Tang BN, Huyge V, Blocklet D, Goldman S, Corvilain B, Moreno-Reyes R. Thiamazole Pretreatment Lowers the (131)I Activity Needed to Cure Hyperthyroidism in Patients With Nodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun; 100(6): 2261-7.
139. Albino CC, Graf H, Sampaio AP, Vigario A, Paz-Filho GJ. Thiamazole as an adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008; 17: 1781-1786.
140. Lee YY, Tam KW, Lin YM, Leu WJ, Chang JC, Hsiao CL, Hsu MT, Hsieh AT. Recombinant human thyrotropin before (131) I therapy in patients with nodular goitre: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83: 702-710.
141. Yano Y, Sugino K, Akaishi J, Uruno T, Okuwa K, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Ito K, Ito K. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med.* 2011 Dec; 25(10): 749-54.
142. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004; 29: 228-38.
143. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015; 4: 149-163.
144. Barca MF, Gruppi C, Oliveira MT, Romão R, Córdia MS, Rubio I, Knobel M, Medeiros-Neto G. Cardiovascular assessment of hyperthyroid patients with multinodular goiter before and after radioiodine treatment preceded by stimulation with recombinant human TSH. *Endocrine.* 2007 Oct; 32(2): 175-81.
145. Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S, Kociura-Sawicka A, Sokolik-Ostasz A. Iodine isotope ¹³¹I therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012 Apr 24; 15(1): 7-13.

146. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Mar; 62(3): 331-5.
147. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, Ramundo V, Caiazzo C, Assanti AP, Deandrea M, Limone PP, Macchia PE, Lombardi G, Colao A, Faggiano A. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid*. 2009 Mar; 19(3): 219-25.
148. Mauz PS, Stiegler M, Holderried M, Brosch S. Complications of ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of the thyroid and parathyroid glands. *Ultraschall Med*. 2005 Apr; 26(2):142-5.
149. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol*. 1996 Oct; 135(4): 383-90.
150. Tzavara I, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kouyioumoutzakis G, Kyriazopoulou V, Alevizaki C, Thalassinou NC. Long term thyroid function after (131)I treatment for toxic adenoma. *Hormones (Athens)*. 2002 Apr-Jun; 1(2): 99-103.
151. Ronga G, Filesi M, D'Apollo R, Totoda M, Di Nicola AD, Colandrea M, Travascio L, Vestri AR, Montesano T. Autonomous functioning thyroid nodules and 131I in diagnosis and therapy after 50 years of experience: what is still open to debate? *Clin Nucl Med*. 2013 May; 38(5): 349-53.
152. Dottorini ME, Inglese E, Salvatori M, Signori A, Squatrito S, Vitti P. Il trattamento radiometabolico dell'ipertiroidismo. 2005 http://www.societaitalianadiendocrinologia.it/file/lg_tratt_rad_ipertiro.pdf
153. Snyder W, Ford M, Warner G, Watson S. "S" absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs, MIRD Pamphlet No. 11, Society of Nuclear Medicine, New York, NY 1975.
154. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid*. 2013; 23: 620-625.
155. Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med*. 1995; 99: 173-179.
156. Peacey SR, Kumar S, Wright D, King R. The follow-up of radioiodine-treated hyperthyroid patients: should thyroid function be monitored more frequently? *J Endocrinol Invest*. 2012 Jan; 35(1): 82-6.

157. Sheehan MT, Doi SA. Transient Hypothyroidism after Radioiodine for Graves' Disease: Challenges in Interpreting Thyroid Function Tests. *Clin Med Res.* 2016 Mar; 14(1): 40-5.
158. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, et al. Age and gender predict the out-come of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(3): 1038-42.
159. Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoğlu A, Ersöz HO, Ukinc K, Kocak M. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome. *Endocrine.* 2004 Oct; 25(1): 55-60.
160. Knapska-Kucharska M, Oszukowska L, Lewiński A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Sci.* 2010 Aug 30; 6(4): 611-6.
161. Walter MA, Christ-Crain M, Eckard B, Schindler C, Nitzsche EU, Müller-Brand J, Müller B. Radioiodine therapy in hyperthyroidism: inverse correlation of pretherapeutic iodine uptake level and post-therapeutic outcome. *Eur J Clin Invest.* 2004 May; 34(5): 365-70.
162. Subramanian M, Baby MK, Seshadri KG. The effect of prior antithyroid drug use on delaying remission in high uptake Graves' disease following radioiodine ablation. *Endocr Connect.* 2016 Jan; 5(1): 34-40.
163. Shivaprasad C, Prasanna Kumar KM. Long-term carbimazole pretreatment reduces the efficacy of radioiodine therapy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015 Jan-Feb; 19(1): 84-8.
164. Ballal S, Soundararajan R, Singh H, Garg A, Chopra S, Bal C. Influence of prior carbimazole on the outcome of radioiodine therapy in pediatric and adolescent Graves' disease. *Nucl Med Commun.* 2015 Jun; 36(6): 566-72.
165. Zakavi SR, Khazaei G, Sadeghi R, Ayati N, Davachi B, Bonakdaran S, Jabbari Nooghabi M, Moosavi Z. Methimazole discontinuation before radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Nucl Med Commun.* 2015 Dec; 36(12): 1202-7.

VIII - ANEXOS

ANEXO 1: ¹⁵³Sm-EDTMP as consolidation therapy in multiple bone metastatic hormone-dependant prostate cancer patients: implementing a reliable dosimetric model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: Suppl 2: S425.

P589

¹⁵³Sm-EDTMP As Consolidation Therapy In Multiple Bone Metastatic Hormone-Dependant Prostate Cancer Patients: Implementing A Reliable Dosimetric Model

F. J. Pena Pardo, F. J. García Cases, A. Crespo-Jara, M. Redal, M. Sureda, A. Brugarolas; USP Hospital San Jaime, Torrevieja, SPAIN.

Introduction: Metabolic radiotherapy of metastatic bone has a recognised efficiency in pain alleviation; nonetheless, it is often underused and applied in very late phases. Currently available data suggest the convenience of earlier use, larger doses and combination with other treatments. In May 2008 we started a clinical trial to assess ¹⁵³Sm-EDTMP (Quadramet®) utility as consolidation therapy in multiple bone metastatic hormone-dependant prostate cancer patients. In this setting, the rationale of dosimetry seems clear to reach better results. **Aim:** To set a feasible and reliable scintigraphic imaging-based dosimetric model, with a view to sharpening the dosage of further treatments (e.g. successive doses of ¹⁵³Sm-EDTMP). **Material & methods:** For the dosimetric studies we included the patients from the clinical trial as well as those (hormoneresistant) referred for pain alleviation. We were based on the model by W Brenner et al for quantification of diphosphonate uptake based on conventional bone scanning. Whole-body scans were obtained at 0min and 3, 6-8 and 24h after injection of standard dose (37 MBq/kg) of ¹⁵³Sm-EDTMP repeating acquisition conditions systematically: the scanning speed was the sole variation (40 cm/min for the initial study, due to its higher count rate, and 10 cm/min for the rest). Total counts/pixel were calculated from regions of interest (ROI) in bladder, adductor muscles of both thighs (soft tissue activity) and a region outside the body contour and close to head and shoulders (to measure *Bremsstrahlung* from beta component) in anterior and posterior views; ROI around the most significant metastatic lesions and matched healthy bone were also drawn to get tumour-to-normal bone uptake ratios. In addition, we take and measure (in dose calibrator and well counter) blood and 24h urine collection samples to check the results. **Results:** 8 patients with a median age of 71.5 years (range: 53-89) were studied. Measured median (range) bone uptake, urinary excretion and soft tissue activity at 24h were 51.2% (34.2-76.7), 40.65% (16.3-57.5) and 8.2% (5.4-18.8), respectively. Measured 3h and 24h blood activities were 2.2% (0.7-4.0) and 0.1% (0-0.1). These results are concordant with previously reported data. The median tumour-to-normal bone ratio was 3.95 (1.6-7.6). **Conclusions:** The observed interindividual variability can affect the therapeutic effectiveness and the toxicity of the treatment. This is especially important when repeated or high doses (as in consolidation setting) are going to be used; so, making dosimetry should be mandatory. The chosen dosimetric model is practical and reliable, although it requires a methodical performance.

ANEXO 2: "Estudio prospectivo comparativo de 2 métodos de cálculo individual de la actividad de ^{131}I en el tratamiento del hipertiroidismo: resultados preliminares". *Rev Esp Med Nucl.* 2012; 31(Supl.1): 37.

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31(Supl.1):2-39

COMUNICACIONES ORALES

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

Cádiz, 13-15 de junio de 2012

O-106. ESTUDIO PROSPECTIVO COMPARATIVO DE 2 MÉTODOS DE CÁLCULO INDIVIDUAL DE LA ACTIVIDAD DE ^{131}I EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO: RESULTADOS PRELIMINARES

F.J. Pena Pardo, F.J. García Cases, M.C. Redal Peña, A. Crespo de la Jara, J. Vegas San Martín y F. Fernández Latorre

USP Hospital San Jaime. Alicante.

Objetivo: Exponer los primeros resultados de un estudio comparativo de dos métodos de cálculo de la actividad de ^{131}I en el tratamiento del hipertiroidismo.

Material y método: En marzo de 2010 iniciamos un estudio prospectivo para decidir el método idóneo para tratar a nuestros pacientes hipertiroides, con tres objetivos: maximizar la curación (estado "no hipertiroides"), disminuir la radiación y minimizar el riesgo de hipotiroidismo. Los primeros pacientes fueron tratados según un método (A) de "dosis semifijas" en el que la actividad de ^{131}I a administrar depende del tipo de patología tiroidea, objetivo terapéutico (eutiroidismo o ablación) y porcentaje de captación de $^{131}\text{I}/24\text{h}$ (según escalones de 5 mCi). Los siguientes se trataron según otro método (B) que utiliza para el cálculo dos parámetros (volumen ecográfico y captación) -compromiso dosimétrico de 150 Gy al total del volumen tiroideo. En los pacientes "B" se calculó el cociente entre la actividad obtenida y la hipotética "A" y se excluyeron las variaciones atribuibles a error estadístico (95-105%).

Resultados: Hemos tratado 100 pacientes, 85 (45A/40B) con seguimiento de 6 meses: 62 (73%) mujeres y 23 (27%) hombres (34 [76%]/11 [24%] A y 28 [70%]/12 [30%] B). Mediana de edad 53 (19-88) años: A 52 (19-80) y B 55 (26-88). 44 (52%) pacientes tenían patología tiroidea difusa (BD) (24 [53%] A/20 [50%] B), 29 (34%) multinodular (14 [31%] A/15 [37,5%] B) y 12 (14%) uninodular (7 [16%] A/5 [12,5%] B). Con el método A los fracasos (hipertiroidismo recidivado/persistente) fueron 14 (31%) y los éxitos 31 (69%) y con el B 9 (22,5%) y 31 (77,5%). Excluyendo los hipertiroidismos subclínicos, el éxito aumentaría al 78% (A) y 90% (B). 10/14 (71%) fracasos del método A y 5/9 (56%) del B correspondían a BD. El método B conllevó un descenso de la actividad en 20/37 (54%) pacientes.

Conclusiones: El cálculo dosimétrico de la actividad de ^{131}I (método B) podría conducir a una mejoría de los resultados en el tratamiento del hipertiroidismo. El análisis preliminar parece indicar una tendencia al infratratamiento en los pacientes con BD en el método A.

ANEXO 3: Cálculo de la captación tiroidea de ¹³¹I a las 24 horas.

DATOS DEL PACIENTE				
NOMBRE:			Nº Historia:	
DATOS DE LA DOSIS				
ISÓTOPO:	I-131			
Actividad de Calibración:	96	μCi	Fecha de Calibración:	30/09/2008
			Hora de Calibración:	13:35:00
Actividad Medida:	95,8	μCi	Fecha de Medida:	30/09/2008
Actividad Calculada:	95,8	μCi	Hora de Medida:	14:05:00
Cociente:	1,000			
Actividad Administrada:	95,8	μCi	Fecha de Administración:	30/09/2008
			Hora de Administración:	14:05:00
DATOS DE LA MEDIDA EN SONDA				
Fecha:	30/09/2008	Hora:	14:05:00	
Distancia de la sonda:	30	cm	Tiempo de Contaje:	300 seg
Cuentas de la Dosis:	144501	cpm	Cuentas del Fondo:	54 cpm
			Cuentas Netas de la Dosis:	144447 cpm
Fecha:	01/10/2008	Hora:	13:38:00	
Cuentas Paciente:	65205	cpm	Cuentas Fondo Paciente:	501 cpm
Cuentas Netas Tiroides:	64704	cpm		
Cuentas Netas Tiroides Corregidas por Decay:	70423	cpm		
% CAPTACIÓN TIROIDEA=		48,8	%	

ANEXO 4: Relación entre D_FINAL (éxito/fracaso), D_FINAL_2 y D_FINAL_AGR con: ECOGRAFÍA, CAPTACIÓN, ACTIVIDAD_ADM y ANTITIROIDEO.

Se van a analizar si los valores de las variables ECOGRAFÍA, CAPTACIÓN, ACTIVIDAD_ADM y ANTITIROIDEO presentan diferencias dependiendo del resultado obtenido en las variables D_FINAL, D_FINAL_2 y D_FINAL_AGR. Para ello recodificamos los datos incluyendo las variables necesarias y recodificando las mismas para poder acceder a ellas en el análisis y que se presenten en formato numérico.

Las variables ECOGRAFÍA, CAPTACIÓN y ACTIVIDAD_ADM son continuas, con lo que no es necesario recodificarlas. No ocurre lo mismo para ANTITIROIDEO, la cual presenta además el problema de que contiene niveles con pocos datos (PTU) o sin datos. Estos no se tendrá en cuenta para los análisis de comparación de medias.

COMPARACIONES PARA ECOGRAFÍA:

Si consideramos los niveles de D_FINAL se observa que el test de WMW presenta el siguiente estadístico y p-valor:

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

W = 1436, p-value = 0.1551

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

Lo que indica que no existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad de la variable ECOGRAFÍA dependiendo del resultado de D_FINAL.

Para el caso de D_FINAL_2 obtenemos los siguientes resultados:

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 2 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 2 es 25.5833333333333"

[1] "La media para el grupo 1 es 25.6612903225806"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 208.5, p-value = 0.5514

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 3 es 24.6168181818182"

[1] "La media para el grupo 1 es 25.6612903225806"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 322.5, p-value = 0.7452

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 3 es 24.6168181818182"

[1] "La media para el grupo 2 es 25.5833333333333"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 107, p-value = 0.3772

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 4 es 17.6931034482759"

[1] "La media para el grupo 1 es 25.6612903225806"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 598.5, p-value = 0.009777

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 4 es 17.6931034482759"

[1] "La media para el grupo 2 es 25.5833333333333"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 187, p-value = 0.01237

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 3"

[1] "La media para el grupo 4 es 17.6931034482759"

[1] "La media para el grupo 3 es 24.6168181818182"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 489, p-value = 0.1096

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 5 es 26.0783333333333"

[1] "La media para el grupo 1 es 25.6612903225806"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 220.5, p-value = 0.3572

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"


```

[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 2"
[1] "La media para el grupo 5 es 26.0783333333333"
[1] "La media para el grupo 2 es 25.5833333333333"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 74.5, p-value = 0.9081
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 3"
[1] "La media para el grupo 5 es 26.0783333333333"
[1] "La media para el grupo 3 es 24.6168181818182"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 162.5, p-value = 0.2796
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 4"
[1] "La media para el grupo 5 es 26.0783333333333"
[1] "La media para el grupo 4 es 17.6931034482759"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 527.5, p-value = 0.005276
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

```

Esto implica que se pueden suponer iguales todos los grupos a excepción del grupo 4 que, aunque no hay fuerza suficiente para suponer que es distinto al grupo 3, sí que presenta diferencias con el resto de los grupos. Siendo los grupos los siguientes:

<i>Grupo</i>	<i>codificado</i>
EU	1
HIPER	2
HIPER SUB	3
HIPO	4
HIPO SUB	5

Tabla A: Codificación para D_FINAL_2

Si consideramos la variable **D_FINAL_AGR** los resultados son los siguientes:

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 2 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 2 es 25.5833333333333"

[1] "La media para el grupo 1 es 25.6612903225806"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 208.5, p-value = 0.5514

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 3 es 24.6168181818182"

[1] "La media para el grupo 1 es 25.6612903225806"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 322.5, p-value = 0.7452

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 3 es 24.6168181818182"

[1] "La media para el grupo 2 es 25.5833333333333"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 107, p-value = 0.3772

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

En este caso ningún grupo presenta evidencias para suponer que no se cumple la igualdad entre ellos. Esto indica que la agregación de datos sobre D_FINAL_2 hace que los grupos se igualen para el 3 y 4 en el caso anterior. Siendo los grupos los siguientes:

<i>Grupo</i>	<i>codificado</i>
EU	1
HIPER	2
HIPER SUB	2
HIPO	3
HIPO SUB	3

Tabla B: Codificación para D_FINAL_AGR

COMPARACIONES PARA CAPTACIÓN:

Si consideramos los niveles de **D_FINAL** se observa que el test de WMW presenta el siguiente estadístico y p-valor:

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

W = 1750.5, p-value = 5.738e-06

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

Lo que indica que se puede suponer que los grupos de la variable CAPTACIÓN dependiendo del resultado de D_FINAL son distintos.

Para el caso de D_FINAL_2 obtenemos los siguientes resultados:

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 2 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 2 es 0.594454545454545"

[1] "La media para el grupo 1 es 0.389926829268293"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 775, p-value = 3.097e-06

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 3 es 0.537269230769231"

[1] "La media para el grupo 1 es 0.389926829268293"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 798.5, p-value = 0.0006503

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 3 es 0.537269230769231"

[1] "La media para el grupo 2 es 0.594454545454545"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 221, p-value = 0.182

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 4 es 0.475767123287671"

[1] "La media para el grupo 1 es 0.389926829268293"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 2043.5, p-value = 0.001251

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 4 es 0.475767123287671"

[1] "La media para el grupo 2 es 0.594454545454545"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 438, p-value = 0.001301

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 3"

[1] "La media para el grupo 4 es 0.475767123287671"

[1] "La media para el grupo 3 es 0.537269230769231"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 756, p-value = 0.1259

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

```

[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 1"
[1] "La media para el grupo 5 es 0.365882352941176"
[1] "La media para el grupo 1 es 0.389926829268293"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 295.5, p-value = 0.3698
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 2"
[1] "La media para el grupo 5 es 0.365882352941176"
[1] "La media para el grupo 2 es 0.594454545454545"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 56, p-value = 0.0002187
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 3"
[1] "La media para el grupo 5 es 0.365882352941176"
[1] "La media para el grupo 3 es 0.537269230769231"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 106, p-value = 0.004449
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 4"

```

[1] "La media para el grupo 5 es 0.365882352941176"

[1] "La media para el grupo 4 es 0.475767123287671"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 360, p-value = 0.007358

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

En el caso de CAPTACIÓN se puede suponer igualdad entre los grupos 1 y 5, mientras que, tanto 1 como 5 son distintos al resto de grupos. También se puede suponer una relación de igualdad de 2 y 4 con 3, aunque no entre 2 y 4. Siendo los grupos los mismos que en la tabla A.

Si consideramos la variable **D_FINAL_AGR** los resultados son los siguientes:

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 2 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 2 es 0.594454545454545"

[1] "La media para el grupo 1 es 0.389926829268293"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 775, p-value = 3.097e-06

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 3 es 0.537269230769231"

[1] "La media para el grupo 1 es 0.389926829268293"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 798.5, p-value = 0.0006503

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 3 es 0.537269230769231"

[1] "La media para el grupo 2 es 0.594454545454545"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 221, p-value = 0.182

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

Al agregar los datos vemos que ahora los grupos 2 y 3 se pueden suponer iguales, mientras que el resto son distintos entre sí. Siendo los grupos los mismos que en la tabla B.

COMPARACIONES PARA ACTIVIDAD_ADM:

Si consideramos los niveles de **D_FINAL** se observa que el test de WMW presenta el siguiente estadístico y p-valor:

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

W = 3638.5, p-value = 0.1077

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

Lo que indica que no existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad de la variable actividad_adm dependiendo del resultado de D_FINAL.

Para el caso de **D_FINAL_2** obtenemos los siguientes resultados:

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 2 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 2 es 9.23590909090909"


```
[1] "La media para el grupo 1 es 14.3388048780488"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 289, p-value = 0.01988
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 1"
[1] "La media para el grupo 3 es 10.2643846153846"
[1] "La media para el grupo 1 es 14.3388048780488"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 345, p-value = 0.01584
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 2"
[1] "La media para el grupo 3 es 10.2643846153846"
[1] "La media para el grupo 2 es 9.23590909090909"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 270, p-value = 0.7484
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 1"
[1] "La media para el grupo 4 es 9.68409589041096"
[1] "La media para el grupo 1 es 14.3388048780488"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
```

data: x and y

W = 916.5, p-value = 0.000622

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 4 es 9.68409589041096"

[1] "La media para el grupo 2 es 9.23590909090909"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 743.5, p-value = 0.6027

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 3"

[1] "La media para el grupo 4 es 9.68409589041096"

[1] "La media para el grupo 3 es 10.2643846153846"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 925.5, p-value = 0.8549

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 5 es 16.8154705882353"

[1] "La media para el grupo 1 es 14.3388048780488"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 417.5, p-value = 0.2419

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 5 es 16.8154705882353"

[1] "La media para el grupo 2 es 9.23590909090909"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 296.5, p-value = 0.002019

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 3"

[1] "La media para el grupo 5 es 16.8154705882353"

[1] "La media para el grupo 3 es 10.2643846153846"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 339, p-value = 0.003512

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 4"

[1] "La media para el grupo 5 es 16.8154705882353"

[1] "La media para el grupo 4 es 9.68409589041096"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 965, p-value = 0.0003907

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

En este caso se ve claramente que se pueden hacer dos grupos de datos, uno con los niveles 1 y 5 de D_FINAL_2 y otro con los niveles 2, 3 y 4. Siendo los grupos los mismos que en la tabla A.

Si consideramos la variable D_FINAL_AGR los resultados son los siguientes:

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 2 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 2 es 9.23590909090909"

[1] "La media para el grupo 1 es 14.3388048780488"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 289, p-value = 0.01988

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 3 es 10.2643846153846"

[1] "La media para el grupo 1 es 14.3388048780488"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 345, p-value = 0.01584

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "Los datos presentan evidencias como para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 3 es 10.2643846153846"

[1] "La media para el grupo 2 es 9.23590909090909"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 270, p-value = 0.7484

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

En caso de que se agreguen los datos de D_FINAL_2 se puede destacar que los grupos 2 y 3 presentan evidencias para suponer igualdad. Siendo los grupos los mismos que en la tabla B.

COMPARACIONES PARA ANTITIROIDEO:

Si consideramos los niveles de D_FINAL se observa que el test de WMW presenta el siguiente estadístico y p-valor:

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

W = 2549, p-value = 0.0975

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

Lo que indica que no existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad de la variable antitiroideo dependiendo del resultado de D_FINAL.

Para el caso de D_FINAL_2 obtenemos los siguientes resultados:

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 2 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 2 es 2.59090909090909"

[1] "La media para el grupo 1 es 2.28947368421053"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 520.5, p-value = 0.07699

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 1"

```

[1] "La media para el grupo 3 es 2.42307692307692"
[1] "La media para el grupo 1 es 2.28947368421053"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 554.5, p-value = 0.3629
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 2"
[1] "La media para el grupo 3 es 2.42307692307692"
[1] "La media para el grupo 2 es 2.59090909090909"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 255, p-value = 0.4285
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 1"
[1] "La media para el grupo 4 es 2.26086956521739"
[1] "La media para el grupo 1 es 2.28947368421053"
      Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data: x and y
W = 1337, p-value = 0.8533
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."
[1] "-----"
[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 2"
[1] "La media para el grupo 4 es 2.26086956521739"
[1] "La media para el grupo 2 es 2.59090909090909"

```

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 622, p-value = 0.1345

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 4 vs grupo 3"

[1] "La media para el grupo 4 es 2.26086956521739"

[1] "La media para el grupo 3 es 2.42307692307692"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 824, p-value = 0.4828

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 5 es 2.35294117647059"

[1] "La media para el grupo 1 es 2.28947368421053"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 339, p-value = 0.7582

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 5 es 2.35294117647059"

[1] "La media para el grupo 2 es 2.59090909090909"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 150, p-value = 0.2149

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 3"

[1] "La media para el grupo 5 es 2.35294117647059"

[1] "La media para el grupo 3 es 2.42307692307692"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 204, p-value = 0.6391

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 5 vs grupo 4"

[1] "La media para el grupo 5 es 2.35294117647059"

[1] "La media para el grupo 4 es 2.26086956521739"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 598.5, p-value = 0.8873

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

En este caso se pueden suponer iguales todos los grupos. Siendo los grupos los mismos que en la tabla A.

Si consideramos la variable **D_FINAL_AGR** los resultados son los siguientes:

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 2 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 2 es 2.59090909090909"

[1] "La media para el grupo 1 es 2.28947368421053"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 520.5, p-value = 0.07699

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 1"

[1] "La media para el grupo 3 es 2.42307692307692"

[1] "La media para el grupo 1 es 2.28947368421053"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 554.5, p-value = 0.3629

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

[1] "-----"

[1] "Análisis del grupo 3 vs grupo 2"

[1] "La media para el grupo 3 es 2.42307692307692"

[1] "La media para el grupo 2 es 2.59090909090909"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: x and y

W = 255, p-value = 0.4285

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

[1] "No existen evidencias suficientes para rechazar la igualdad."

En caso de que se pueden suponer iguales todos los grupos. Siendo los grupos los mismos que en la tabla B.