ARTÍCULO ORIGINAL

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW CON IODO-131(^{131}I) (1)

Treatment of patients with Grave´s disease with 131I

Dr. Jorge Antonio Jara Yorg (*)

1) Tesis aprobada en el 2005.

(*) Jefe del Departamento de Imágenes del I.I.C.S. Facultad de Ciencias Médicas. U.N.A.

RESUMEN

La tirotoxicosis es la enfermedad de hiperfunción tiroidea que puede deberse tanto a enfermedad tiroidea inmunológica o no, o por ciertos medicamentos.

La obligatoriedad recientemente impuesta del uso de sal yodada de consumo familiar es probablemente responsable de un exceso del aporte de yodo, el que añade otro factor que pudiera generar brotes de hipertiroidismo.

En nuestro trabajo, la enfermedad de Graves-Basedow constituye la hiperfunción tiroidea más comúnmente observada cuyo tratamiento puede ser realizado con medicación antitiroidea (propiltiouracilo, metimazol, etc.), cirugía o el yodo 131(^{131}I).

Se analizó la respuesta del hipertiroidismo al tratamiento con el ^{131}I, en su aspecto clínico pre y post tratamiento, los hallazgos ecográficos y centellográficos de la glándula tiroides, la respuesta hormonal de Ft4, T3, TSH, anticuerpos antitiroideos TPOac, TGac, TRac pre y post tratamiento con el ^{131}I.

Además de la imagen difusa clásica observada en la centellografia y ecografía de la glándula tiroides en la enfermedad de Graves-Basedow, se identificaron 4 tipos de imágenes con nodulos (multinodular, nodulo caliente, nodulo frio y miliar). El grupo con aumento de tamaño en forma difusa resultó el más numeroso (50%) seguido por la variedad multinodular (30%),Sx Marine Lenhart(nodulo caliente)14%, miliar el 3%, nodulo frio 3%.

A los tres meses después del tratamiento con el radioiodo se observó la disminución del tamaño y volumen tiroideo en el 68% de los pacientes, la captación de ^{131}I disminuyó en el 75%.

Todos los pacientes tuvieron un aumento de peso del 20%. Los niveles de FT4 se normalizaron en el 73,8%, de T3 en el 66 %, de TSH en el 47,7%, de TPOac en el 83%, de TGac en el 90%, de TRac en el 84%. Los signos y síntomas se normalizaron en el 88,5% de los pacientes. El 93% recibió una sola dosis de ^{131}I. El costo del ^{131}I a nivel hospitalario fue la mitad del costo de la cirugía, y a nivel privado la cuarta parte mas barata. El 87% de los pacientes fue de sexo femenino.

Concluimos que la Enfermedad de Graves posee variedades nodulares de la glándula tiroides y cada una de ellas puede ser tratada con ^{131}I con normalización de los síntomas y signos clínicos como también de los niveles hormonales , de los anticuerpos antitiroideos en mas del 70 % a los tres meses y constituye el tratamiento mas barato no invasivo.

SUMMARY

Grave's disease constitutes the most common thyroid hyperfunction observed whose treatment can be carried out with medication (propiltiouracil, metimazol, etc.), surgery or iodine-131(^{131}I).

We analyzed 70 patients with this type of hyperthyroidism treated with ^{131}I, in its clinical aspect pre and post treatment, ultrasound and nuclear scan findings of the thyroid gland, the hormonal responds Ft4, T3, TSH, and thyroid antibodies TPOab, TGab, TRab.

Besides the diffuse classic image observed in the thyroid scan and by ultrasonography of the gland, in Grave's disease, 4 types of images were identified with nodules (multinodular, hot nodule, cold nodule and miliar). The group with diffuse increase in size form was the most numerous (50%) continued by the variety multinodular (30%), Marin-Lenhart's Sindrome (hot nodule) 14%, miliary 3%, and cold nodule 3%.

Three months after the treatment with the radioiodine was observed the decrease of the size and thyroid volume in 68% of the patients, thyroid uptake with ^{131}I diminished in 75%. All patients had an increase of weight of 20% and 87% of then were feminine.

The signs and symptoms were normalized in 88,5% of the patients. The levels of FT4 were normalized in 73, 8%, T3 in 66%, TSH in 47,7%, TPOab in 83%, TGab in 90%, and TRab in 84%.A received a single dose of ^{131}I was used it in 93% of the patient The cost of the ^{131}I in the Clinic Hospital was half of the cost of the surgery, and at private level the fourth part but cheap.

1. INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo significa la aparición de sintomatología clínica debido a la excesiva cantidad de hormona intracelular y en circulación (1) y debe ser distinguida entre una producción aumentada de hormonas tiroideas por una hiperfunción tiroidea y un exceso de niveles hormonales sin hiperfunción tiroidea observada en los pacientes medicados con una dosis excesiva de hormona tiroidea o con aumento en la biosíntesis como se presenta en el síndrome de resistencia de la glándula pituitaria a la hormona tiroidea. En estos casos, es más apropiado usar el término tirotoxicosis, que indica un aumento excesivo de hormona tiroidea y no una sobreproducción glandular.

Robert Graves identificó la asociación entre bocio, palpitaciones, y exoftalmia en 1835, a pesar de que Caleb Parry había publicado detalles de un caso 10 años antes. El descubrimiento de un factor estimulante de la tiroides, (2) que no era la tirotropina, en el suero de los pacientes con hipertiroidismo de Graves fue seguido por la identificación de ese estimulador como un anticuerpo IgG (3). Es ahora conocido que el hipertiroidismo de Graves está causado por esos anticuerpos estimulantes de la tiroides que se unen y activan el receptor de la tirotropina en las células tiroideas (4). La enfermedad de Graves también afecta los ojos (oftalmopatía de Graves) y la piel (dermopatía o mixedema) pero las causas de estos componentes de la enfermedad son menos conocidas. La enfermedad de Graves comparte muchos factores inmunológicos con la enfermedad hipotiroidea autoinmune, como las concentraciones séricas elevadas de anticuerpos contra la tiroglobulina, la peroxidasa tiroidea y posiblemente el co-transporte de sodio-yodo en el tejido tiroideo (5). Entre los pacientes con hipertiroidismo de 60 a 80% tienen enfermedad de Graves-Basedow, dependiendo de factores regionales, especialmente la cantidad de yodo en la dieta diaria (5).

La incidencia anual en mujeres mayores de 20 años está alrededor del 0,5 por 1000 (6) con mayor riesgo de irrupción entre los 40 y 60 años de edad; es así como es considerada la enfermedad autoinmune más prevalente en los EEUU (7). La enfermedad de Graves es más frecuente en proporción de 1:5 a 1:10 en mujeres comparada con relación los hombres, y es inusual en niños. La prevalencia de la enfermedad de Graves es similar entre los blancos y asiáticos y es menor entre los negros (8).

El factor de riesgo principal para la enfermedad de Graves es el sexo femenino, siendo en parte el resultado de la modulación y respuesta del sistema autoinmune al estrógeno (6). En algunos pacientes, los eventos adversos (como desamparo, divorcio, y pérdida del trabajo) preceden al ataque de la enfermedad de Graves, apoyando la probabilidad de la tensión psíquica como un factor desencadenante de la enfermedad por medio de una vía neuroendocrina (8). El fumar está débilmente asociado con el hipertiroidismo de Graves y fuertemente asociado con el desarrollo de oftalmopatía (9). En las regiones con deficiencia de yodo, la adición de un suplemento de yodo precipita el hipertiroidismo de Graves y otros tipos de hipertiroidismo, por medio del fenómeno de Jod–Basedow (10), la cual se observa en las regiones con deficiencia de yodo en las que se implementó la adición de yodo. El mecanismo de este fenómeno estaría en relación a la proteolisis de la tiroglobulina con pobre yodación previa o por la presencia de personas con bocio que tienen áreas de tejido autónomo funcionante (nódulos solitarios autónomos) que desarrollan hipertiroidismo después de la adición de yodo (11). La terapia con carbonato de litio está generalmente asociada con hipotiroidismo y bocio, pero paradójicamente, incluso el hipertiroidismo de Graves puede inducirse por este tratamiento, posiblemente a través de los efectos inmunológicos de la droga (12).Además de neoplasia franca, hay múltiples causas potenciales de nodularidad en la glándula tiroides en la enfermedad de Graves incluyendo bocio coloide coexistente, enfermedad linfocítica autoinmune, cambios involutivos-degenerativos y tejido adenomatoso hiperplásico (13).

TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO CON YODO-131

El ^{131}I es un isótopo de vida media de 8.1 días, emisor de radiaciones gamma y beta con energía de 346 KeV (kilo electrón voltios) y con un máximo de 0,61 KeV - gamma: 0,08 a 0,07 MeV (Mega electrón voltios) (16). Desde 1946 hasta nuestros días el uso del ^{131}I ha ido en aumento, siendo uno de los tratamientos más exitosos en el hipertiroidismo de Graves, como también en el hipertiroidismo recurrente después de la terapia con drogas antitiroideas. El objetivo de la terapia con ^{131}I es destruir el tejido tiroideo para curar el hipertiroidismo. La finalidad del tratamiento sería dejar al paciente eutiroideo o hipotiroideo, debido al estrecho rango entre una dosis que brinde eutiroidismo y la que pudiera producir hipotiroidismo.

Si el radioiodo es la terapia de preferencia, el ^{131}I es el isótopo de elección, el cual ejerce sus efectos terapéuticos primariamente por su emisión de partículas β con una penetración de 2,2 mm. El ^{125}I tiene un efecto de penetración de solamente 0,5 mm. y en teoría podría dañar la síntesis de hormonas por las organelas pero la radiación de este último isótopo en el lumen folicular sería escasa.

Una revisión del seguimiento del tratamiento con ^{131}I, tiroidectomía subtotal y tratamiento con carbimazol realizado en 837 pacientes con hipertiroidismo en el período comprendido entre 1954 y 1987 realizado por Sugrue (19) y colaboradores en el departamento de Diabetes y Endocrinología del Mather Hospital de Dublín en Irlanda, demostró que el tiempo de recidiva después de un tratamiento con carbimazol por 2 años

era de 56% a los 5 años y 62% a los 10 años, después de la cirugía fue 6% y 10% respectivamente y con el ^{131}I resultó 3 y 14 %.

La incidencia de hipotiroidismo obtenida por el tratamiento con ^{131}I por algunos autores demuestran (19). Ver Tabla.

TABLA 1. Tratamiento con ^{131}I - Incidencia de hipotiroidismo

Autor	Año	N°de pacientes	Promedio de la 1ra dosis	Porcentaje de hipotiroidismo	Tiempo de seguimiento
Balls	1955	180	5-7uCi	18,3%	6 años
Green&Wilson	1964	925	7.000 rads	28,8%	12 años
Nofal y col.	1966	828	185 µCi/g	51 %	16 años
Sugrue y col.	1979	43	7.2 µCi	36,1%	12 años

La reducción del tamaño tiroideo utilizando una dosis de 15 mCi (555 mBq) que libera a la glándula tiroides 100 Gy observada dentro del año del tratamiento con ^{131}I realizado en 92 pacientes con enfermedad de Graves-Basedow fue observada en un 71% con una mediana de 57% a los 6 meses por Peters y colaboradores (20) en 1996.

El mismo autor demuestra que la prevalencia de bocio tanto en mujeres como en hombres fue reducido del 71% al 16% al año después del tratamiento con radioiodo (20).

Comparando los diferentes tratamientos de la enfermedad de Graves-Basedow en un estudio de costo-efectividad (21) se demostró que el tratamiento con el ^{131}I es el más barato (500 dólares americanos) y el de mayor efectividad (90%) comparado a la cirugía cuyo costo resultó ser 1.250 dólares americanos y a los antitiroideos cuyo costo fue de (1.900 dólares americanos) por tratamiento completo y su efectividad resultó menor (60 %). También en los trabajos de Levy y Ward (20,22) el radioiodo fue el tratamiento de mejor resultado considerando el costo y la efectividad en esta enfermedad. En nuestro país comparando costos en el hospital más pobre (Hospital de Clínicas) (21) se encontró que los gastos totales de una cirugía convencional, que incluyen los costos de la cirugía del paciente (500.000 Gs.), más los gastos hospitalarios(800.000 Gs.) y además la pérdida por inactividad de trabajo (350.000 Gs, que equivalen a 10 días X el jornal diario =35.000 Gs.) es de aproximadamente 1.650.000 guaraníes, el cual es más elevado que el precio del tratamiento con ^{131}I a nivel hospitalario de 800.000 Gs.(ochocientos mil) guaraníes. En un ambiente privado los costos para una cirugía de tiroides alcanzan hasta los seis millones (6.000.000) de guaraníes comparado a los costos de un millón y medio (1.500.000) de guaraníes del tratamiento realizado con el ^{131}I. La cirugía es la terapia más costosa comparada al radioiodo y a las drogas antitiroideas (23). Otro factor importante a destacar son las complicaciones cardio-respiratorias post operatorias halladas en los pacientes con enfermedad de Graves operados en el Hospital de Clínicas que alcanzaron el 66% (24) lo cual, casi duplica el valor de las halladas en la cirugías de los bocios nodulares hiperfuncionantes operados en el mismo hospital, mientras observamos que al recibir un tratamiento con el ^{131}I son muy raras las complicaciones , entre las que se citan, gastritis y taquicardia, las cuales pueden ser consideradas leves y fáciles de tratar clínicamente. El paro cardíaco se observó en el 2% de los pacientes operados de enfermedad de Graves (24) y las complicaciones anestésico-quirúrgicas (hematomas, hemorragia local, afonía etc.), en el 33% de los pacientes operados con preparación previa de propanolol y antitiroideo (24). Si las comparamos a los pacientes tratados con ^{131}I no encontramos ninguna complicación de este tipo (25). En la literatura mundial (26,27) se observa que pacientes con enfermedad de Graves-Basedow se operan solamente entre el 5% y el 10% mientras que en nuestro país el porcentaje de cirugías realizadas en el Hospital de Clínicas alcanzó el 64% (24).

El ^{131}I es utilizado como primera elección (28) en la enfermedad de Graves-Basedow en los EEUU, Europa y Japón en el 69%, 22% y 11% respectivamente. Las drogas antitiroideas constituyen la primera elección terapéutica en el 30%, 77% y 89%, respectivamente en esos países, mientras que la tiroidectomía subtotal posee el nivel más bajo como primera elección (1%) y es mencionada como de elección con unánime falta de entusiasmo (28).

Como el tratamiento con ^{131}I produce destrucción del tejido tiroideo, a menudo hay un período transitorio de días o semanas donde los síntomas del hipertiroidismo pueden incluso empeorar inmediatamente después de la terapia radiante. Esto generalmente ocurre después del ^{131}I como resultado de la liberación de hormonas tiroideas en el torrente circulatorio por la destrucción de las células tiroideas que contienen dichas hormonas. En algunos pacientes el tratamiento con algunas medicaciones tales como beta bloqueadores (propanolol, atenolol, etc.) pueden ser utilizadas durante este período de tiempo. La mayoría de los pacientes después del tratamiento

con ^{131}I, no experimentan ninguna dificultad y pueden tolerar las semanas iniciales sin ningún problema (28). Este isótopo puede ser administrado en forma líquida o en una pequeña cápsula. Se ha observado que la administración del radioiodo en forma líquida posee mejor captación y absorción de la dosis comparado a la cápsula (29). Ocasionalmente, el paciente puede sentir ligero dolor en cuello o en la garganta por unos breves días con moderada inflamación de la glándula tiroides, la cual es generalmente transitoria y afebril.

Los factores asociados a una evolución positiva después de la terapia con ^{131}I dependen de la dosis de radioiodo administrado, de la severidad del hipertiroidismo existente, del tamaño de la glándula tiroides y de los factores genéticos que influencian en el éxito del tratamiento. En general, a mayor dosis prescripta, más exitoso será el tratamiento, definido como resolución del hipertiroidismo (29). A veces es necesario medicar al paciente con drogas antitiroideas en forma previa y aún después del tratamiento con ^{131}I, ésto depende del paciente y la severidad del hipertiroidismo (30). Pacientes con hipertiroidismo leve o moderado (31,32) quienes toleran esa condición pueden no requerir tratamiento previo con medicación antitiroidea tal como propil tiouracilo (PTU) o carbimazol, por el contrario, pacientes que presentan hipertiroidismo severo, pueden precisar medicación inmediata en forma previa, particularmente si existe enfermedad cardiovascular (33,34).Ensayos clínicos aleatorizados demuestran que pacientes tratados con drogas antitiroideas previamente al uso del yodo radioactivo resultan en hipertiroidismos más severos transitorios de rebote o bien disminuyen el efecto del ^{131}I comparados a los pacientes que recibieron radioiodo sin tratamiento previo (35). Sin embargo, otros autores han demostrado que la suspensión de los antitiroideos una semana antes del tratamiento con ^{131}I no interfiere con el curso de la curación y de los efectos del radioiodo (36).

Lo más recomendable es tratar los casos graves con antitiroideos y beta-bloqueadores suspendiendo los mismos 4 o 5 días antes de su tratamiento con el radioiodo (34).

Ocasionalmente grandes glándulas difusas de Graves se condensan en un patrón nodular post terapia. Estos nódulos son generalmente reconocidos cuando la centellografía post terapia con ^{131}I es realizada confirmando una captación elevada en las lesiones palpables y representan ejemplos de pseudo-nódulos. Este hallazgo virtualmente excluye malignidad pues son áreas de hiperplasia epitelial con tejido fibrótico alrededor o cambios involutivos. Las áreas fibrosas pueden revelar áreas frías en la centellografía de tiroides (39,40).

Usualmente en los centros de terapia, el desarrollo de hipotiroidismo es visto en el 10% de los casos en el primer año, y pudiendo alcanzar hasta el 30% y sumándose un 5% por año posteriormente (41).

El radioiodo no aumenta la probabilidad de la aparición de un cáncer tiroideo subsiguiente y no se ha establecido riesgo teratogénico utilizando este isótopo (43). Es raro observar empeoramiento de la exoftalmía post terapia excepto en fumadores (44).

La principal ventaja del ^{131}I para el tratamiento del hipertiroidismo es que tiene mayor porcentaje de éxito que las medicaciones antitiroideas. Dependiendo de la dosis elegida y de la enfermedad a tratar (enfermedad de Graves, bocio tóxico, nódulo caliente, etc.) el grado de éxito en lograr la resolución definitiva del hipertiroidismo puede variar del 75% al 100% (45).

NÓDULOS TIROIDEOS EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES

Nódulos tiroideos en la enfermedad de Graves-Basedow son comunes y existe preocupación acerca de la coexistencia de malignidad. La identificación de las características de los nódulos que se presentan en esta enfermedad es importante para el manejo terapéutico. La evaluación de la respuesta al tratamiento de estos nódulos y la estadificación de los riesgos de malignidad que podrían tener son importantes en la práctica diaria basados a la respuesta a la terapia medicamentosa, quirúrgica, en la punción biopsia aspirativa con aguja fina o con el tratamiento con radioiodo. Se pueden demostrar nódulos autónomos en el síndrome de Marine Lenhart, pseudo-nódulos, nódulos fríos, hiperplasia adenomatosa. En la enfermedad de Graves Basedow se reportan nódulos (41,46) que aparecen entre el 10 y el 15% de los pacientes, y la incidencia de cáncer de tiroides puede ser más elevada en los pacientes que sufren esta enfermedad que en los que no la padecen. El cáncer de tiroides ocurre en el 10% de todos los nódulos tiroideos, en el 19% de los nódulos fríos palpables y en el 1,3 % de todos los pacientes (47,48). Según el estudio de Eric Carnell (49) la enfermedad de Graves se puede desarrollar nódulos en el 12,6 % siendo la mayoría de ellos benignos, por lo cual son considerados como expresiones de cambios autoinmunes que coexisten con el bocio nodular. En el mismo estudio, se observaron 4 grupos de nódulos, con la siguiente distribución: en el grupo 1 el 5%, en el grupo 2 el 4,5%, en el grupo 3 el 0,8% y en el grupo 4 el 1,7% de los pacientes.

Aunque la patogénesis de los nódulos tiroideos en la enfermedad de Graves no es bien conocida existiendo aun controversias acerca de las causas actuales y la frecuencia de cáncer en ellos. (49, 13, 50)

Para clasificar la etiología y frecuencia de esos nódulos y debido a que la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos en la enfermedad de Graves no recibieron terapia quirúrgica (85%) en el estudio de Carnell (49), se clasifican los nódulos en cuatro grupos

Si el tratamiento con ^{131}I es realizado, la posibilidad de que el nódulo se desvanezca o disminuya de tamaño es del 68% (49).

Un nódulo frío solitario no palpable en un paciente con enfermedad de Graves puede ser tratado con radioiodo con la completa resolución del nódulo (49).

Una glándula multinodular con enfermedad de Graves puede ser tratada con un método no quirúrgico con un 85% de éxito incluyendo un 43% de desaparición de los nódulos (49).

GRUPO 1: Enfermedad de Graves con nódulo frío solitario (hipocaptante) hallado en el examen clínico o en la imagen radionuclídea con confirmación por ecografía de tiroides (Fig. 3).

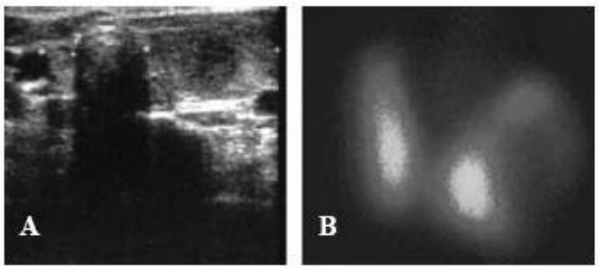

FIGURA 3
Fuente: CEDIN
A: Ecografía de tiroides demuestra un nódulo hipoecogénico en lóbulo izquierdo.
B: La gammagrafía de tiroides muestra un nódulo frío en el lóbulo izquierdo.

GRUPO 2: Enfermedad de Graves con múltiples nódulos tiroideos confirmados por palpación o por estudio con radionuclídeo. (Fig 4.)

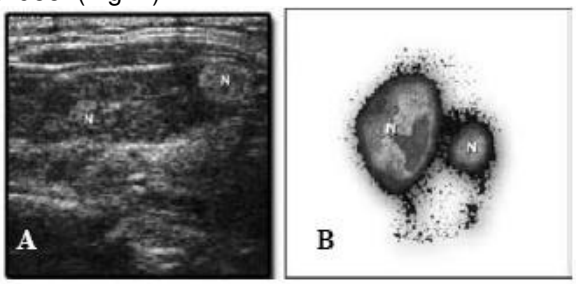

FIGURA 4
Fuente: CEDIN-IICS
A: Ecografía de tiroides demuestra dos nódulos sólidos.
B: La gammagrafía de tiroides demuestra dos nódulos hipercaptantes

GRUPO 3: Enfermedad de Graves con nódulo autónomo (Síndrome de Marine-Lenhart) (137,138) identificado en una glándula tiroides que al examen físico puede parecer difusa pero contiene un nódulo solitario que no es suprimido en la centellografía de tiroides (Fig 5).

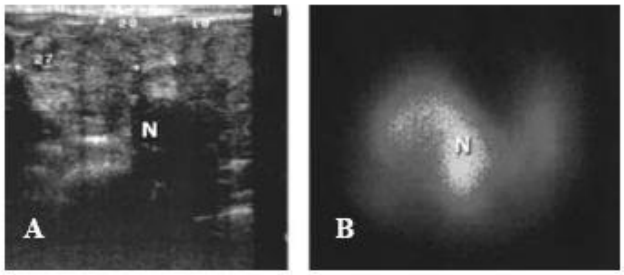

FIGURA 5
A: La imagen ecográfica muestra un nódulo sólido en el lóbulo derecho
B: La gammagrafía de la glándula tiroides demuestra un nódulo caliente en el lóbulo derecho

GRUPO 4: Enfermedad de Graves miliar con características de un bocio multinodular (pero sin clara identificación de nodularidad a la palpación o en la ultrasonografía) (Fig 6).

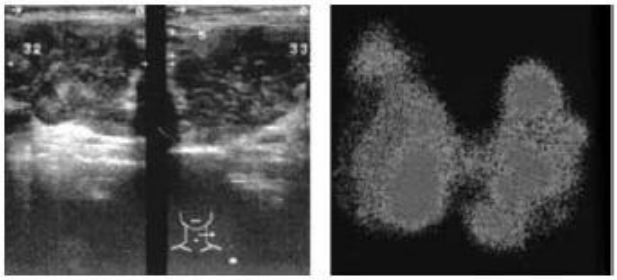

FIGURA 6
A: Ecografía de tiroides demuestra áreas pseudonodulares con hipoecogenicidad con bandas hipereogénicas.
B: La gammagrafía demuestra áreas hiper e hipocaptantes (patchy uptake) pseudonodulares en ambos lóbulos

Los nódulos autónomos en la enfermedad de Graves (Sx. de Marine-Lenhart) son raros (138,139) y deben ser tratados con altas dosis de ^{131}I (25 mCi) lo cual da un 75% de éxito en la erradicación del nódulo (140, 141,142). La variedad miliar de Graves es debida a enfermedad nodular tiroidea autoinmune sin nódulos circunscriptos pero debido a cambios de tiroiditis linfocítica. Esta categoría puede ser similar a la descrita por Kraiem y asociados (143) como variante de un nódulo tóxico de hipertiroidismo autoinmune. Algunos pacientes de este grupo presentan tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo) antes de desarrollar enfermedad de Graves (Hashitoxicosis) (143).

Los resultados esperados del tratamiento con ^{131}I son, disminución del volumen tiroideo, disminución de la captación del ^{131}I, disminución de los niveles de FT4 y T3, aumento de TSH, disminución de los valores de anticuerpos antitiroideos, TPO, TG y anti receptor de TSH, mejoramiento y/o desaparición de los signos y síntomas clínicos, tales como irritabilidad, nerviosismo, taquicardia, temblor de manos sudoración profusa, intolerancia al calor, pérdida de peso, desaparición de la diarrea etc.(144).

2. OBJETIVOS

General

Evaluar la eficacia del tratamiento con 131 I en pacientes con enfermedad de Graves –Basedow.

Específicos

1 Comparar los niveles hormonales (FT4, T3, TSH) antes y después del tratamiento con ^{131}I.
2 Comparar los parámetros clínicos (peso, temblor, taquicardia, nerviosismo, irritabilidad, diarrea, exoftalmia, debilidad muscular) antes y después del tratamiento con ^{131}I.
3 Comparar el tamaño de la glándula tiroides por Ecografía antes y después del tratamiento con ^{131}I.
4 Comparar el nivel de captación de ^{131}I de la glándula tiroides antes y después del tratamiento con el ^{131}I.
5 Comparar en una sub-muestra los niveles de los anticuerpos circulantes antiTPO, antiTG y anti receptor de TSH antes y después del tratamiento con ^{131}I.

3. METODOLOGIA

3.1. Diseño: El estudio es experimental intragrupo.

3.2. Sujetos

Población: enfocada y accesibles: Fueron pacientes de ambos sexos y de cualquier edad con hipertiroidismo (enfermedad de Graves-Basedow) que con consultaron en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud y en el CEDIN (Centro de Diagnóstico y Tratamiento Nuclear) desde 1998 al 2003.Además fueron incluidos aquellos confirmados por la clínica y el laboratorio portadores de la enfermedad de Graves-Basedow; exluidos aquellos con estado general critico y mal nutridos que presentaban insuficiencia cardiaca congestiva global, insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia renal grave, o bien que habían sido medicados con substancias yodadas como contrastes yodados, jarabes yodados, amiodarona, antitusivos y los pacientes que no aceptaron la terapia con ^{131}I.

Criterios clínicos. Clínica con características de hipertiroidismo, bocio palpable, (exoftalmia uni o bilateral, taquicardia, pérdida de peso, intolerancia al calor, temblor de manos, irritabilidad, nerviosismo, diarrea, sudoración profusa, etc.).

Criterios bioquimicos: Concentración de TSH sérica baja.T4 libre y/o T3 total elevadas.Títulos elevados de anticuerpos antimicrosomales o antitiroperoxidasa y/o antitiroglobulinas y/o anti receptor de TSH.

Métodos auxiliares de diagnóstico. Centellografía de tiroides con ^{99m}Tc demostrando aumento de tamaño y captación de Diseño^{131}I de 24 horas por encima de los valores normales (15-35 %). Ecografía de tiroides demostrando aumento de tamaño con características de enfermedad autoinmune (hipoecogénico, bandas hiperecogénicas etc.).

Muestreo: No probabilístico consecutivamente.segun lista de pacientes.

3.3 VARIABLES DELESTUDIO

3.3.1 Variable Predictora: Tratamiento con ^{131}I.

3.3.2 Intervención. Se administró el ^{131}I en solución en dosis de acuerdo al tamaño de la glándula y al porcentaje de captación de ^{131}I a las 24 hs., conforme a la fórmula establecida (120-150 µCi [4.4 a 5.6 mBq] por gramo de tejido tiroideo) El yodo fue administrado por vía oral previa conformidad del paciente y firma del protocolo correspondiente y de acuerdo a las indicaciones y cuidados del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) y de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA). Todos los pacientes fueron estudiados por centellografía una semana después de la administración del radioiodo. Todos los pacientes fueron diagnosticados clínicamente y presentaron uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: T3 o FT3, T4 o FT4, TSH, TPOac, TGac, receptor de TSH ac, ecografía de tiroides, centellografía de tiroides, captación de ^{131}I de 24 hs. Cada paciente fue examinado clínicamente y presentando uno o más de los

siguientes signos y/o síntomas: Crecimiento anormal de la tiroides, pérdida de peso, taquicardia, nerviosismo, irritabilidad, temblor fino o grueso de manos, exoftalmía uni o bilateral, diarrea. A cada uno de ellos se le explicó el tipo de terapia a realizarse y firmó un consentimiento previo a su tratamiento. A fin de evitar empeoramiento de la exoftalmía uni o bilateral se utilizó prednisona vía oral en los pacientes con esta patología. **3.3.3 Variables resultantes**. Mejoría clínica de los signos y síntomas de los pacientes con hipertiroidismo pre y post tratamiento con ^{131}I. Cuantificación de T4 libre, T3 total y TSH en suero, captación de ^{131}I de 24 horas, volumen tiroideo pre y post terapia con ^{131}I, peso corporal. Otras variables: 1. Características demográficas (Edad, sexo), 2. Variedad centellográfica de la enfermedad de Graves - Basedow según criterio de Carnell, 3. Dosage de anticuerpo anti-tiroperoxidasa (TPOac), anticuerpo anti-tiroglobulina y anticuerpo receptor de TSH(TSHRac) en una sub muestra. 4. Dosis de ^{131}I administrada. **3.4 ASUNTOS ESTADISTICOS**

3.4.1 Tamaño de la Muestra El estudio es experimental intragrupo donde se busca evaluar el efecto del tratamiento sobre el nivel de FT4 tomando como valor promedio de FT4 antes del tratamiento de 3,61 ng/mL, desvío estándar de 1,96 ng/mL, y después del tratamiento un promedio de 1,6 ng/mL y un DE de 1,21 ng/mL. El efecto estandarizado es 0,98/1,96 = 0,5

Para un α bilateral 0,05 y un β 0,20 el número mínimo de pacientes a reclutarse es de 63 sujetos.

3.4.2 Gestión y analisis de datos

Los datos fueron introducidos en una planilla electrónica (Excel 5.0) y posteriormente fueron procesados por el paquete estadístico SPSS. Para evaluar las hipótesis nulas, no hay diferencia entre los valores de los parámetros pre y post-tratamiento se utilizó la prueba t pareada para las variables contínuas y la prueba de chi cuadrado para las categóricas y dicotómicas a un nivel de significancia del 95%.

Las variables dicotómicas como el sexo, etc. se expresan en forma de porcentajes.

4. RESULTADOS

El estudio fue realizado con 70 pacientes de ambos sexos con hipertiroidismo portadores de la enfermedad de Graves-Basedow de acuerdo al tamaño de la muestra que resultó 63.

La gammagrafía y la ecografía de tiroides demostraron una disminución de tamaño y captación en todos los pacientes tratados (Figuras 7 y 8, 9 y 10 respectivamente).

Figura 7. Gammagrafía de Tiroides con 99Tc realizada previamente a la terapia con ^{131}I demuestra aumento difuso de tamaño y captación del radioiodo en ambos lóbulos. (Imágenes propias)

Figura 8. Gammagrafía de Tiroides con ^{99}Tc realizada tres meses después de la terapia con ^{131}I demuestra la disminución del tamaño y la captación del radiofármaco en ambos lóbulos. (Imágenes propias)

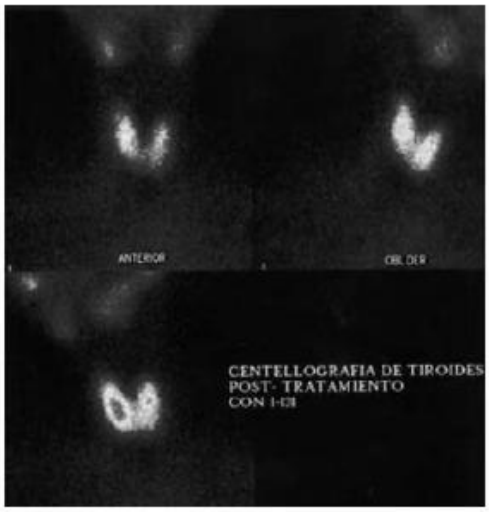

Figura 9. Ecografía de Tiroides previa al tratamiento demuestra aumento difuso del volumen tiroideo con isoecogenicidad. (Imágenes transversales y anteroposterior propias)

Anterior *Lóbulo izquierdo* *Lóbulo derecho*

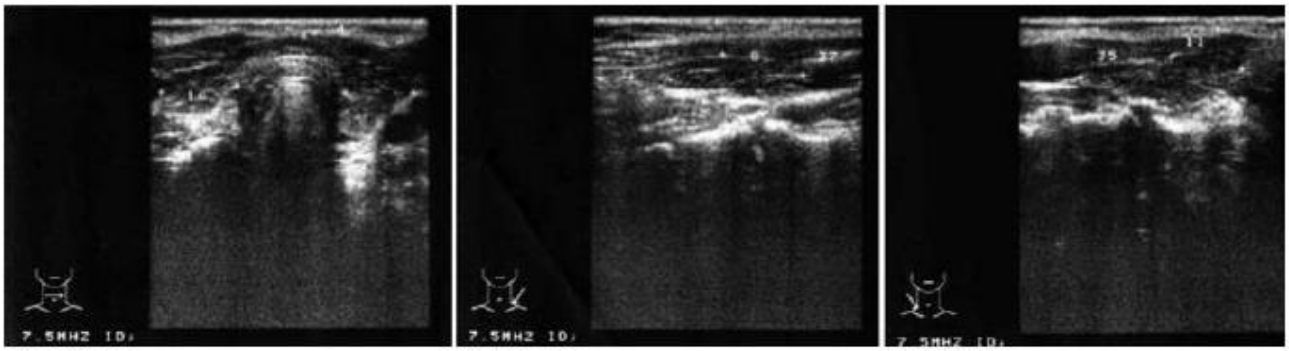

Figura 10. Ecografía de tiroides realizada tres meses después del tratamiento con ^{131}I demuestra la disminución del tamaño glandular (bilobular) con hipoecogenicidad. (Imágenes transversales y anteroposterior propias).

La mayoría de los pacientes fue del sexo femenino (87%) (Tabla 1) y el grupo etario con mayor número de pacientes estuvo entre los 41 y 60 años (39%). (Tabla 2).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según sexo.

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	9	13
Femenino	61	87
Total	70	100

Demuestra marcada diferencia del sexo femenino, prácticamente 9 a 1.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según grupo de edad

Edad	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 20	2	2
21 a 40	21	30
41 a 60	27	39
61 a más	20	29
Total	70	100

Demuestra mayor número de pacientes entre los 41- 60 años (39%) y el menor grupo por debajo de 20 años (2%).

De acuerdo a la clasificación centellográfica de los pacientes, el mayor número presentó la forma difusa (50%) seguida de la forma multinodular (30%), nódulo frío (14%), Sx. Marine/Lenhart (4%) y miliar (3%)(Tabla 3).

Tabla 3. Grupo de pacientes con enfermedad de Graves Basedow según clasificación centellográfica.

	Frecuencia	Porcentaje
Difuso	34	49
Nodular frío(Grupo 1)	10	14
Multinodular(Grupo 2)	21	30
Sx. Marine / Lenhart (Grupo 3)	3	4
Miliar (Grupo 4)	2	3
Total	70	100

El grupo con centellografía difusa resultó el más numeroso (34) siendo el 49% del total de pacientes tratados, seguido por el grupo con captación multinodular (21) 30% , con nódulo frío(10) 14% , Sx de Marine-Lenhart (3) 4% y el grupo con captación miliar (2) 3%.

El volumen tiroideo disminuyó en el 68,04% de los pacientes tratados a los 3 meses (Tabla 4).

Tabla 4. Determinación del volumen tiroideo por ecografia. Volumen tiroideo (ml)

Pacientes	Porcentaje de Dismin.	Media	Desv. Estándar
Pre-tratamiento		22,7	22,8
Post tratamiento	68.04%	7,3	4,8
Prueba T pareada	P<0,00001		

Se observa una disminución del 68% del tamaño tiroideo post tratamiento.

El peso promedio de los pacientes subió 20% a los tres meses de la terapia con radioyodo (Tabla 5).

Tabla 5. Peso de los pacientes pre y post terapia con ^{131}I

Pacientes	Peso	Media	Desv. Estándar
Pre-tratamiento	58	62,53	9,73
Post-tratamiento	62	68,51	11,96
Porcentaje de aumento	20 %		
Prueba T Pareada	p <0,00001		

Demuestra aumento del 20% del peso de los pacientes tres meses después del tratamiento.

Los **niveles de FT4**, que estaban anormales en el 87,1% (61) se normalizaron en el 73,8%(35) de los casos tratados. En el 11,4%(18) sus valores se redujeron a niveles inferiores a lo normal (hipotiroidismo). umando ambos valores (73,8% + 11,4%) se alcanzó el 88,6% (53) de curación, de acuerdo al criterio establecido (eutiroideo-hipotiroideo post-^{131}I). El 11,4% (17) permaneció en hipertiroidismo en el momento del control a los 3 meses. (Tablas 6 y 7).

Tabla 6. Niveles de FT4 (pg/ml) pre y post tratamiento con ^{131}I

	FT4 Post			
FT4 Pre	**Normal**	**Anormal**	**Total**	**Porcentaje**
Normal	9	0	9	12,9
Anormal	45(73,8%)	16(26,2%)	61	87,1
Total	54	16	70	100
Porcentaje	77,1	22,9	100	

Chi Cuadrado = *3,06 P <0,08*

De los 61 pacientes con FT4 elevados antes del tratamiento, se normalizaron 45(73,8%) y permanecieron con niveles anormales 16 (26,2%) a los 3 meses después del tratamiento.

Tabla 7. Frecuencia de desenlaces según el nivel de FT4 (pg/mL)

Pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Hipertiroidismo	8	11,4
Normal	54	77,2
Hipotiroidismo	8	11,4
Total	70	100

De los 70 pacientes tratados, se consideraron curados 62(88,6%) distribuidos en: Normales 54(77,2%) + hipotiroidismo 8(11.4%) y permanecieron en hipertiroidismo 8 (11,4%).

Tabla 8. Niveles de ft4 (pg/ml) pre y post tratamiento con ^{131}I

	Media	**Desv.Standar**
Ft4 Pre	3,65	1,96
Ft4 Post	1,60	1,21
Prueba T Pareada	P< 0,0001	

Los niveles de T3 eran anormales en el 75,7% antes del radioiodo y se normalizaron en el 61,4% (43) de los pacientes y fueron inferiores a lo normal en el 25,7%(18). Sumando ambos parámetros para el criterio de curación, (hipotiroidismo mas eutiroidismo) se obtuvo 87,1%(61). El 12,9%(9) de los pacientes tratados permaneció en niveles elevados en el momento del dosage de control (Tablas 9, 10).

Tabla 9. Niveles de t3 (ng/dl) pre y post tratamiento con ^{131}I

	T3 Post		
T3 Pre	**Normal**	**Anormal**	**Total**
Normal	9(52,9%)	8(47,1%)	17(24,3%)
Anormal	35(66%)	18(34%)	53(75,7%)
Total	44(62,9%)	26(37,1%)	70(100%)
Chi Cuadrado =	0,95 P <0,331		

Tabla 10. Niveles de t3 (ng/dl) post tratamiento con ^{131}I

Pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Hipertiroidismo	9	12,9
Normal	43	61,4
Hipotiroidismo	18	25,7
Total	70	100

De los 53 pacientes con T3 elevados antes del tratamiento, se normalizaron 35(66%) y permanecieron con niveles anormales 18(34%) a los 3 meses después del tratamiento.

De los 17 pacientes con T 3 normal previo al ^{131}I, 9(52,9%) siguieron siendo normales y 8 (47,1%) fueron anormales (hipotiroidismo).

De los pacientes tratados (70), se consideraron curados 61(87,1%) Normales 43 (61,4%) + Hipotiroidismo 18(25,7%) y permanecieron en hipertiroidismo 9 (12,9%).

Tabla 11. Niveles de t3 (ng/dl) pre y post tratamiento con ^{131}I

	Media	Desv.Standar
T3 Pre	311	159
T3 Post	127	61

Prueba T pareada P< 0,0001

Los **niveles de TSH** fueron anormales en el 92,9%(65) antes del tratamiento y alcanzaron valores normales en el 50%(35). El 25,7% (18) fueron valores superiores a lo normal. De acuerdo al criterio de curación, se alcanzó el 75,7%(53) de los pacientes post tratamiento mientras que el 24,3%(17) restante permaneció con valores bajos en el momento del dosage de control (3 meses después de la terapia) (Tablas 12 y 13).

Tabla 12. Niveles de tsh (µIU/ml) pre y post tratamiento con ^{131}I

	TSH Post		
TSH Pre	Normal	Anormal	Total
Normal	4(80%)	1(20%)	5 (7,1%)
Anormal	31(47,7%)	34(52,3%)	65 (92,9)
Total	35 (50%)	35 (50%)	70(100%)
Chi Cuadrado	=1,94 P <0,164		

De los 65 pacientes con TSH bajos antes del tratamiento, se normalizaron 31(47,7%) y permanecieron con niveles anormales 34(52,3%) a los 3 meses después del tratamiento.

Tabla 13. Niveles de tsh (µIU/ml) post tratamiento con ^{131}I

Pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Hipertiroidismo	17	24,3
Normal	35	50
Hipotiroidismo	18	25,7
Total	70	100

De los pacientes tratados, se consideraron curados 53(75,7%) Normales 35(50%) + Hipotiroidismo 18(25,7%) y permanecieron en hipertiroidismo 17 (24,3%).

Tabla 14. Niveles de tsh (µIU/ml) pre y post tratamiento con ^{131}I

	Media	Desv.Standar
TSH Pre	0,12	0,30
TSH Post	5,55	11,47
Prueba T Pareada P< 0,0001		

Los **niveles de TPOac** que estaban anormales antes del tratamiento con el radioiodo se normalizaron en el 58,6%, que sumados a los niveles de TPOac normales antes del tratamiento que permanecieron normales l se obtuvo un 83% de normalización de sus niveles pre y post-^{131}I y permaneció elevada en el 17% (Tablas 12 y 13).

Tabla 15. Dosage de TPOac. pre y post tratamiento con ^{131}I

	TPOac. Post		
TPOac. Pre	**Normal**	**Anormal**	**Total**
Normal	41	0	41(58,6%)
Anormal	17(58,6%)	12(41,4%)	29(41,4)
Total	58(82,9%)	12(17,1%)	70(100%)
Chi Cuadrado =20,47 P< 0,0001			

De los 29(41,4%) pacientes con TPOac. anormales antes del tratamiento, se normalizaron 17(58,6%) y permanecieron con niveles anormales 12(41,4%) a los 3 meses después del tratamiento.

De los 41 (58,6%) pacientes con TPOac. normales previos al tratamiento, la totalidad de ellos siguió siendo normal post tratamiento.

Tabla 16. Dosage de TPOac. pre y post tratamiento con ^{131}I

	Media	Desv.Standar
TPO ac Pre	102,77	198,61
TPOac Post	37,8	107,24
Prueba T Pareada P< 0,0001		

Los **niveles de TGac** que estaba aumentado en el 31% de los pacientes se normalizaron en el 21%, con lo cual se obtuvo un 90% de normalización de sus niveles sumando los valores pre y post-tratamiento. Permaneció aumentada en el 10% (Tablas 17 y 18).

Tabla 17. Dosage de TGac. pre y post tratamiento con ^{131}I

	TGac. Post		
TGac. Pre	**Normal**	**Anormal**	**Total**
Normal	47(97,9%)	1(2,1%)	48(68,6%)
Anormal	16(72,7%)	6(27,3%)	22(31,4%)
Total	63(90%)	7(10%)	70(100%)
Chi Cuadrado =10,64 P <0,001			

De los 22 pacientes con TGac anormales antes del tratamiento, se normalizaron 16(72,7%) y permanecieron con niveles anormales 6(27,3%) a los 3 meses después del tratamiento.

De los 48 pacientes con TGac. normales previos al tratamiento, 47(97,9%) siguieron siendo normales después de la terapia y 1(2,1%) fue anormal.

Tabla 18. Dosage de tgac. pre y post tratamiento con ^{131}I

	Media	Desv.Standar
TPO ac Pre	41,29	81,92
TPOac Post	34,2	181,96
Prueba T Pareada P< 0,76		

La **captación de ^{131}I de 24 horas** que estaba aumentada en el 100% (VN 18%-30%) de los pacientes se normalizó en el 94% y permaneció elevada en el 6% a los 3 meses (Tablas 19 y 20).

Tabla 19. Captación tiroidea (%) de ^{131}I de 24 horas previo al tratamiento.

Pacientes	Captación	Valores	Media	Desv.Estandar
Anormal(aumentada)	24 hs.	>30%	60,30	7,16
Normal	24 hs.	18%-30%		
Prueba T Pareada	P <0,00001			

Tabla 20. Captación tiroidea (%) de ^{131}I de 24 horas post tratamiento.

Pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Baja	13	19
Normal	53	75
Aumentada	4	6
Total	70	100

Antes del tratamiento todos los pacientes tuvieron la captación de ^{131} I elevada y después del tratamiento se normalizaron el 75% y el 19% fue inferior a lo normal. Solo el 6% continuó con captación elevada. Por criterio de curación, el 94% de los pacientes se curaron y solo el 6% permaneció anormal.

Tabla 21. Captación tiroidea (%) de ^{131}I de 24 horas pre y post tratamiento.

	Media		Desv.Standar
Captación de ^{131}I Pre	60,31	81,92	7,22
Captación de ^{131}I Post	21,9	181,96	5,34
Prueba T Pareada P< 0,0001			

Los **niveles de TRac** que estaban anormales en el 97% de los pacientes previo al tratamiento, se normalizó en el 80%, alcanzando un nivel de normalización total de 83%, permaneciendo un nivel elevado en el 17% (Tablas 22 y 23).

Tabla 22. Receptor de TRac. pre y post tratamientocon ^{131}I.

	TRac. Pre	TRac. Post
Normal	1(3%)	26(84%)
Anormal	30(97%)	5(16%)
Total	31(100%)	31(100%)

	Media	Desv.Standar
Receptor TR ac Pre	51,53	21,09
Receptor TR ac Post	8,43	6,02
Prueba T pareada	P< 0,00001	

Antes del tratamiento el 97% de los pacientes presentaban TR ac elevada mientras que el 3% (1) estaba normal. Después del tratamiento con 131I, el 84% (26) se normalizó y solo el 16% (5) presentó niveles anormales.

El 40% de los pacientes recibió una dosis terapéutica de 131I entre 15-20 mCi (555-740 mBq), el 31% recibió una dosis entre 10-15 mCi (370-555 mBq), el 16% recibió una dosis hasta 20 mCi (370 mBq), y el 9% restante recibió una dosis superior a 20 mCi (>740 mBq) (Tabla 20). El 93% de los pacientes recibió una sola dosis terapéutica mientras que el 7% precisó de una segunda dosis (Tabla 25).

Tabla 23. Dosis de ^{131}I administrada a los pacientes.

Dosis de ^{131}I	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 10 mCi(370 mBq)	11	16
10-15mCi(370-555 mBq)	22	31
15-20mCi (555-740 mBq)	28	40
>20mCi(>740 mBq)	9	13
Total	70	100

El 40%(28) de los pacientes recibieron una dosis entre 15-20mCi de ^{131}I y el 31%(22) de los mismos recibieron una dosis entre 10-15mCi, siendo los dos grupos mas numerosos tratados. El 16%(11) y el 13%(9) recibieron dosis de hasta 10 mCi y por encima de 20 mCi de ^{131}I respectivamente.

Tabla 24. Número de dosis de ^{131}I administradas a los pacientes.

Dosis	Frecuencia	Porcentaje	Media	Desv.Standar
Una sola	65	93	11,16	6,06
Dos dosis	5	7	2,19	1,34
Total	70	100		

Prueba T Pareada P< 0,0001

Los **signos y síntomas de hipertiroidismo** que estaban anormales en el 70% de los pacientes se normalizaron en el 88,5%(62), permaneciendo el 11,5% (8) de ellos con signos y síntomas de la enfermedad al momento del último examen (Tabla 28).

Tabla 25. Signos y síntomas pre y post tratamiento con ^{131}I (Adelgazamiento, temblor, insomnio, nerviosismo, irritabilidad fácil, diarrea, debilidad muscular, caída de cabello, exoftalmía, sudoración profusa, bocio).

Pacientes	Normal	Anormal
Pre Tratamiento	0(0%)	70(100%)
Post Tratamiento	62(88,5%)	8(11,5%)
Total	70	100

Chi Cuadrado =111,28 P <0,0001

5. DISCUSIÓN

La enfermedad de Graves Basedow es frecuente en el Paraguay (159). Uno de los factores determinantes en la aparición en nuestro país de esta patología podría deberse al aumento de yodación de la sal de expendio libre como resultado de las campañas de yodación realizadas por el M.S. P. y B.S.

En esta muestra, la mayoría de los pacientes ha sido de sexo femenino con una relación de 9/1(F/M), notándose que el grupo etario de 40-60 años fue el mas numeroso (38%) que coincide con la distribución etaria a nivel internacional,( )sin embargo los grupos de 20-40 años (30%) y mayores de 60 años (28,5%) han estado presentes con buen porcentaje.

Es importante destacar que la variedad difusa es la mas comun(50%), con criterio de curación del 87% de los pacientes según (T3 y la Ft4) con normalización de la TPOac y TG ac en el 83% y 90% respectivamente mientras que el TRac fue del 80% a los 3 meses lo cual es marcadamente elevado comparado a los otros tipos de terapia. El hipotiroidismo se observó en el 25 % de los pacientes y correspondió al grupo que recibió una dosis terapéutica de ^{131}I mayor a 20 mCi (más de 740 mBq). y entre15 -20 mCi (555-740 mBq) (161).La efectividad de la terapia con una sola dosis de radioiodo alcanzó el 93% de los pacientes es muy elevada por lo cual estos resultados demuestran gran efectividad en el tratamiento de esta enfermedad.

El costo de la terapia con ^{131}I resultó más bajo comparado con la cirugía y con menor número de complicaciones (107). A nivel hospitalario resultó la mitad del costo y a nivel privado la cuarta parte más barata. El radioyodo es preferido por muchos endocrinólogos debido a su gran eficacia y al tiempo de remisión prolongado de la enfermedad tiroidea.(105,106,108).

Los síntomas tales como nerviosismo, fatiga, palpitaciones, intolerancia al calor, pérdida de peso, etc., que se hallaron en más de la mitad de los pacientes mejoraron rápidamente (1 a 2 semanas) posteriores a la administración de la dosis terapéutica. Las exoftalmopatías también mejoraron y a todas ellas fue necesario administrar corticoides a dosis mínima por un período de 2 a 4 semanas en forma decreciente y en días alternos.

Todo lo manifestado anteriormente permite demostrar una terapia no invasiva de alta efectividad, bajo precio y con elevada tasa de curación de los pacientes.

6. CONCLUSIONES

1. El tratamiento de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow con el ^{131}I es eficaz, con rápida mejoría clínica y laboratorial de los mismos que no precisan internación hospitalaria, sin complicaciones post terapia, es más barato que los otros tipos de tratamiento, observándose en un alto porcentaje curación de los pacientes a los tres meses, siendo por lo tanto un procedimiento muy beneficioso y que puede ser considerado de elección en el tratamiento de esta patología.
2. Los resultados de las hormonas tiroideas y la TSH comparadas pre y post terapia demostraron que:
   La FT4 se normalizó en el 78%(54/70) y fue baja en el 11% (8/70).
   La T3 se normalizó en el 61% (43/70) a los 3 meses y fue baja en el 26%(18/70).
   La TSH se normalizó en el 50%(35/70), y fue elevada en el 26%(18/70), siendo baja en el 24%(17/70).
3. Los signos y síntomas mejoraron en el 88,5%% de los pacientes y alrededor de las 1-2 semanas.
4. El peso de los pacientes aumentó en el 20% post terapia.
5. No hubo complicaciones post terapia en los pacientes tratados con ^{131} I.
6. El volumen tiroideo disminuyó en el 68.4% después de la terapia con radioiodo (^{131}I).
7. Hipotiroidismo se observó en el 26 % de los pacientes y correspondieron a los que recibieron una dosis de ^{131}I entre 15 -20 mCi (555-740 mBq) y en el grupo que recibió más de 20 mCi. (más de 740 mBq).

8. Los anticuerpos antitiroideos demostraron que:
   La TPO ac se normalizó en el 83%(58/70) de los pacientes.
   La TG ac estaba anormal antes del tratamiento en el 31%(22/70); y se normalizó en el 90%(63/70), y sólo el 10%(7/70) fue anormal después del tratamiento.
   El anticuerpo anti TSH Receptor (TR ac) fue anormal en el 97%(30/70), previo a la terapia y se normalizó en el 84%.
9. Una sola dosis de 131I radioactivo recibió el 97%(65), y dos dosis recibieron sólo el 3%(5).
10. El costo del tratamiento con 131I en el Hospital de Clínicas resultó de 800.000 gs(ochocientos mil guaraníes) y el costo de la cirugía realizada en el mismo Hospital que fue de 1.650.000gs(un millón seiscientos cincuenta mil guaraníes), siendo por lo tanto la mitad, con una diferencia de ochocientos cincuenta mil guaraníes.
    A nivel privado (CEDIN) el costo del tratamiento con 131 I fue de 1.500.000 gs mas IVA y el costo en un Sanatorio Privado (S. Italiano) fue de 6.000.670 gs.(seis millones seiscientos setenta guaraníes) IVA incluido siendo este último 4 veces mas caro, con una diferencia de cuatro millones y medio de guaraníes.
11. Ningún paciente precisó internación ni terapia intensiva sino solamente los cuidados ambulatorios de prevención y medicación.

BIBLIOGRAFIA

1. Fabricio Monaco, Clinical Perspective, Classification of thyroid diseases: Suggestions for a revision.The Journal of Clinical Endocrinol & Metab. April 2003, 88 (4):1428-1432
2. Adams DD, Purves HD. Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. Proc Univ Otago Md Sch 1956; 34:11-22.
3. Kriss JP, Pleshakov V, Chien JR. Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator an its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. J. Clin Endocrinol 1964; 24:1005-1028.
4. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaime JC, Mc Lachlan SM. The thyrotrophin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies.Endocr Rev 1998; 19:673-716 [Erratum, Endocr Rev 1999; 20:100.]
5. Weetman AP, DeGroot L. Autoimmunity to the thyroid gland. In: Thyroid disease manager. Chicago: Endocrine Education, 1999. http//www.thyroidmanager.org -NAPS document n° 05570 for 30 pages, c/o Microfiche Publications, 248 Hempstead Tpke, West Hempstead, NY 11552.
6. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of autoimmune thyroid disease. In: Volpé R, ed.Autoimmune endocrinopathies.Vol. 15 of Contemporary endocrinology.Totowa, N.J.: Humana Press, 1999:141-162.
7. Jacobson DL, Gange SI, Rose NR, Graham NM.Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United Status. Clin Immunol Immunopathol 1997;84:223-243
8. Chiovato L,Pinchera L.Stress ful life events and Graves' disease. Euro J. Endocrinol (Osf) 1994;40:759-764
9. Bartalena L, Bogáis F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E, Cigarette smoking and the thyroid. Eur J. Endocrinol 1995; 133:507-512
10. Henzen C, Buess M, Brander Iodine-induced hyperthyroidism iodine-induced Basedow's disease.Schweiz Med Wochenschr.German,1999 May 1;129(17):658-664
11. Ermans AM, Camus M.Modification of thyroid function induced by chronic administration of iodine inthe presence of autonomous thyroid tissue.Acta Endocrinol (Copen)1972;70:463
12. Barclay ML, Brownlie BEW, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40:759-764
13. Shapiro SJ, Friedman NB, Perzik SL, Catz B Incidence of Thyroid carcinoma in Graves Disease. Cancer 1970; 26: 1261-1270
14. Hamilton JG., Lawrence JH. Recent clinical development in the therapeutic application of radio-phosphorus and radioiodine |abstract| J Clin Invest 1942; 21:6244-6245
15. Saúl Hertz, Arthur Roberts. El Yodo Radioactivo en el estudio de la fisiología tiroidea, El uso del Yodo Radioactivo en la Terapia del hipertiroidismo; JAMA (11 Mayo)1946;131:81-85
16. Manual práctico de Seguridad Radiológica, Manual sobre los usos terapéuticos del yodo-131, Organismo Internacional de Energía Atómica, Julio 1997, IAEA-PRSM-6, Rev 1, pag. 1- 20
17. Earle M. Chapman, Robley D. Evans. El Tratamiento del Hipertiroidismo con Yodo Radioactivo, (11 Mayo) JAMA 1946; 131:86-88.
18. Means JH The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of thyroid diseases. Bull N Y Acad Med. 1948;24:273-277

19. Sugrue M, Mc Evoy M, Feely J., and Drury I, hyperthyroidism in the Land of Graves: Results of Treatment by Surgery, Radio-iodine and Carbimazole, 837 cases. Quarterly Journal of Medicine, New Series XLIX, Winter, 1980.pp 51-61.
20. Levy EG. Treatment of Graves' disease: The American way. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1997; 11:585-595.
21. Rodas Gauto, Jorge Hernán: Tesis Doctoral, Análisis costo –beneficio de la colecistectomía convencional versus colecistectomía video-laparoscópica, año 2002,pág. 47- 48
22. Ward LS, Castelo Filho A, Menalo E, Ribeiro SR, Lima MC, Maciel RM, Relación Costo Efectividad de procedimientos en el tratamiento de la enfermedad de Graves. Rev. Ass. Med Brasil1986, 32: 147-154.
23. Ljunggren J-G, Törring O, Wallin G, et al. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. Thyroid 1998; 8:653-659.
24. Sanabria Ludbarda, Tesis Doctoral, Pre y Post Operatorio de las Tiroidectomías por Tirotoxicosis en el Hospital de Clínicas 1985-1995, Asunción 1998, Paraguay.
25. Jara Yorg J.A., Martínez J., Moreno Azorero R., Cabañas F., Zarate J., Spaini C., Chaparro N., Ovelar A. "Graves Disease and Toxic Adenoma Treated with I-131 in Paraguay. Libro Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Tomo II, EDUNA, 1996, pag 338-345.
26. De Groot L.J.Thyroid and the heart. Mayo Clin. Proc. 1972; 47:865-871.
27. Larsen PR, Ingbars S.H. The thyroid-gland Disease En: Wilson J.D. Foster D.W., BTH ed Saunders Co. Philadelfia 1992 :(2)433-434.
28. Wartofky L, Glinoer D, Solomon B et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves Disease in Europe, Japan and the United States. Thyroid 1991, 1:129-135.
29. Joshephine N, Rini, Shankar vallabhajosula, Pat Zanzonico, James R. Hurley, David V. Becker, and Standley J. Goldsmith Thyroid uptake of liquid versus capsule ^{131} I tracers in Hyperthyroidism patients treated with liquid ^{131} I.Thyroid, 1999, Volume 9, Number 4, Pag. 347-352.
30. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. Thyroid 2002, Feb; 12(2) 135-139.
31. Roudebush CP, Hoye FE, DeGroot LJ. Compensated low –dose ^{131}I therapy of Grave's disease. Am Intern Med 1977; 87:441-443.
32. Watson AB, Browglie BFW, Frampton CM Turner JG, Rogers TGH. Outcome following standardized 185 Mbq dose ^{131}I therapy for Grave's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; 28:187-198.
33. Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Ostwald E, Buell U. Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without Carbimazole at the time of radioiodine therapy. Thyroid.1999 Dec; 9(12):1181-1188.
34. H.B. Burch, B.L. Solomon, D.S. Cooper, P. Ferguson, N. Walpert and R. Howard Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Grave's hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999 Nov; 84(11):4012-4016.
35. Vickery AL, Wang CA, Walter AM, 1990 Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the Thyroid.Cancer 60:2587-2595.
36. Nogushi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H 1996 Small carcinomas of the thyroid. Arch Surg 131:187-191
37. Suhail AR Doi,Issa Loutfi and Kamal AS AL-Shoumer: A mathematical model of optimized radioiodine-131 therapy of Graves´ hyperthyroidism.BMC Nuclear Medicine 2001, 1:1-5
38. Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA 1992 Papillary microcarcinoma: A study of 553 cases observed in 50 year period. Surgery 112:1139-1147.
39. Chapman EM, Maloof P.: The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism. Ten years´ experience. Medicine 1955,34:261-264
40. Kendall-Taylor P, Kleir MJ, Ross WM: Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: Long term follow-up study. Br Med J 1984,289:361-363.
41. Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlquist I. Incidence of hypothyroidism long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. J. Nucl Med 1982; 23:103-107
42. Tigas S, Idiculla J, Beckett G, Toft A. Is excessive weight gain altering ablative treatment of hyperthyroidism due to inadequate thyroid hormone therapy? Thyroid 2000 Dec.:10(12):1107-1111.
43. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Edythalena AT, Mc Conahey WM, Becker DU. 1974 Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: A report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study J Clin Endocrinol Metab 38:976-998
44. Bartalena L, Bogáis F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E, Cigarette smoking and the thyroid. Eur J. Endocrinol 19995; 133:507-512

45. Peters H., Fisher C., Bogner U., Reiners C., Schleusener H., Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Grave's hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. European Journal of Clinical Investigation 26(1):56-63, January 1996 173.
46. Grigsby PW, Siegel BL, Baker S, Eichling JO. Radiation exposure from out patient radioactive iodine (I^{131}) therapy for thyroid carcinoma. Jama 2000 May: 3:283(17)2272-2274.
47. Paccini F, DiCascio PC, Anelli S, Macchia E, Concetti R, Miccoli P, Arganini M, Pinchera A, Thyroid carcinoma in thyrotoxicosis patients treated by surgery. J Endocrinol Invest 1998; 11:107-112.
48. Miller M, Robert B. Thyroid carcinoma occurring in Graves' disease. Arch Intern Med 1966; 117:432-435.
49. Carnell Eric, and. Valiente William A. Thyroid Nodules in Graves' disease: Classification, Characterization, and Response to treatment. Thyroid, Volume 8, Number 7, 1998, 571-582.
50. Ozaki C, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. World J. Surj 1990; 14(3): 437-444.