

Artículo Original

Factores pronósticos de fracaso terapéutico al radioyodo en Enfermedad de Graves

Victoria Novik A.¹, Camila Villalobos², Ignacio Torrejón², Claudio Opazo³, Eugenio Jouanne³ y Felipe Martínez⁴

Frequency and prognostic factors of radioiodine treatment failure in basedow graves disease

¹Endocrinología, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

²Internos de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

³Medicina Nuclear, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

⁴Becado de Medicina Interna, Hospital Naval Almirante Nef, Escuela de Medicina Universidad de Valparaíso.

Correspondencia:

Victoria Novik Assael

E-mail: victorianovik@gmail.com

Recibido: 17 de diciembre de 2011

Aceptado: 26 de diciembre de 2011

Background: Radioiodine treatment fails in 17% of patients with Basedow Graves disease (BGD). **Aim:** To assess the frequency and possible associated factors of treatment failure of the first radioiodine dose in patients with BGD. **Material and Methods:** Review of medical records of patients with BGD treated with radioiodine at a general hospital between 2004 and 2008. Normal thyroid function or hypothyroidism ensuing after treatment were considered as treatment success criteria. **Results:** According to the databases of the hospital, 298 patients received radioiodine in the study period. Of these, 254 medical records were recovered and 86 were analyzed. Treatment success and failure was recorded in 67 (78%) and 19 (22%) patients, respectively. The mean dose used was 12 ± 2 mCi. Clinically determined goiter size and a high free thyroxin level were significantly associated to treatment failure. The area under the receiver operating characteristic curve (ROC) for a thyroid weight over 60 g, estimated clinically was 0.73, rendering a sensitivity and specificity of 63 and 89% respectively, for this parameter as predictor of treatment failure. **Conclusions:** Thyroid gland size may be a predictor of radioiodine treatment failure. However the variability of the clinical estimation of this parameter casts doubts about its usefulness.

Key words:

Introducción

El I¹³¹ (I¹³¹) es una de las opciones terapéuticas para el hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Base-dow (EGB), tanto como tratamiento de primera línea, como en los casos de fracaso al uso de drogas antitiroideas¹. En Estados Unidos, es el tratamiento más utilizado para el manejo definitivo de la EGB². En Chile, el paciente suele ser tratado inicialmente con drogas antitiroideas, pero debido a una recurrencia del 50-60%^{1,3-5} un número importante de pacientes debe recibir I¹³¹ para resolver su condición.

La dosis necesaria de I¹³¹ para lograr una respuesta terapéutica adecuada en pacientes con EGB no es fácil de determinar, ya que ante una misma dosis, existen pacientes que terminan eutiroideos o hipotiroideos, y aproximadamente un 10-20% son refractarios a este tratamiento y deben recibir una nueva dosis^{3,4}.

Se han analizado como posibles factores que influirían en

la respuesta a la terapia con I¹³¹: el género, la edad, el tamaño del tiroides, la captación de I¹³¹ por la glándula, los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas, la terapia con drogas antitiroideas pre y post tratamiento con I¹³¹, entre otros⁶⁻¹⁰. Existen estudios que han validado algunos de estos factores^{6,8,9}, y otros que han desestimado el valor pronóstico de los mismos. En un estudio se evaluó la influencia de estos factores en el tiempo que demoraban los pacientes con EGB en quedar hipotiroideos luego del tratamiento con I¹³¹, determinando que el tiempo de respuesta es impredecible¹¹.

Parece planteable que el poder utilizar dosis calculadas de I¹³¹ según alguno de estos factores predictores, pudiera tener potenciales beneficios sobre el uso de dosis fijas, sin embargo, varios estudios han fallado en demostrar mejoría en la tasa de curación¹²⁻¹⁵.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la frecuencia de fracaso terapéutico (FT) con I¹³¹ en la EGB, y los factores asociados a éste.

Pacientes y Método

Estudio de tipo cohorte retrospectiva, compuesta por pacientes con EGB, que recibieron I^{131} como tratamiento, en el Hospital Dr. Gustavo Frické (HGF), Viña del Mar.

De la Unidad de Medicina Nuclear del HGF, se obtuvo la base de datos con los pacientes que habían recibido I^{131} en la unidad, siendo en total 298 pacientes. La Unidad de Archivo del HGF entregó 254 fichas clínicas las cuales fueron sometidas a revisión.

El **criterio de inclusión** fue haber recibido I^{131} entre 01 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2008 como tratamiento para la EGB en el HGF. El diagnóstico de EGB fue corroborado en la ficha clínica con un valor de hormona tiroestimulante (TSH: Método analítico: Modular Analytics Roche (E 170) Electroquimioluminiscencia) al momento del diagnóstico bajo el mínimo de corte según el laboratorio, más al menos uno de los siguientes criterios: presencia de oftalmopatía tiroidea, cintigrama tiroideo compatible (hipercaptante difuso o hipercaptante multinodular), anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAB: Método: enzoinmunoanálisis EIA) positivos (índice de inhibición < de 11%) o tiempo de evolución desde el diagnóstico de hipertiroidismo mayor a 2 años. Como **criterio de exclusión** fue considerado: que el paciente tuviese un diagnóstico distinto a EGB, que ingiriera fármacos que alteren la función tiroidea, que no existiesen datos suficientes en la ficha clínica para completar de manera adecuada la pauta de revisión, no haya sido consignado el valor de TSH al diagnóstico, haber sido sometido a tiroidectomía y ausencia de controles posteriores a la primera dosis de I^{131} . Se intentó contactar a estos pacientes citándolos a control, lo que sólo se logró en 3 pacientes. El análisis de datos se realizó finalmente con 86 pacientes.

El objetivo principal fue determinar la frecuencia de fracaso terapéutico a I^{131} , definido como la necesidad de una segunda dosis del fármaco, y los factores pronósticos del mismo.

Las variables recolectadas desde las fichas clínicas fueron registradas en una base de datos, clasificándolas para facilitar la recolección en las siguientes categorías: datos generales, comorbilidades, datos al diagnóstico, tratamiento con propiltiouracilo (PTU), único fármaco antitiroideo disponible en el HGF en ese período, primera dosis de I^{131} , otras dosis de I^{131} . Entre los datos generales las variables fueron edad y género; entre los datos al momento del diagnóstico: edad, TSH, T4 total y la fracción libre, T3 (Método analítico: Modular Analytics Roche (E 170) Electroquimioluminiscencia; para las determinaciones de hormonas tiroideas), presencia o no de oftalmopatía tiroidea, cintigrama compatible, TRAB y tamaño del bocio; del tratamiento con PTU, haber recibido o no, dosis máxima recibida, tiempo de tratamiento previo al I^{131} y reacciones adversas medicamentosas (RAM). En relación con la primera dosis de I^{131} : indicación de ésta, tiempo desde el diagnóstico de la EGB al momento de la indicación, dosis recibida, tipo de respuesta, tiempo de respuesta y RAM. De las siguientes dosis de I^{131} : dosis recibida, tipo de

respuesta, tiempo de respuesta, tiempo entre dosis, necesidad de dosis adicionales y RAM.

La indicación de I^{131} se categorizó en las siguientes posibilidades: no respuesta a PTU (necesidad de dosis en ascenso en cada control), RAM a PTU, contraindicación de PTU, recaída o recidiva de la EGB, mala adherencia a tratamiento con PTU, fibrilación auricular o cardiopatía, deseo del paciente e indicación no precisable. El tipo de respuesta a I^{131} fue definido como una de las siguientes: libre de enfermedad (hipotiroidismo o eutiroidismo) o la necesidad de una nueva dosis de I^{131} . El tiempo de respuesta a I^{131} se determinó desde el momento de la dosis hasta el control con endocrinólogo en el cual se confirmó ésta.

Se consideró como “caso” a todo paciente con recurrencia o no control de la Enfermedad de Graves y como “control” a todo paciente que no presentara tal evento durante su seguimiento.

El análisis estadístico fue realizado en el software STATA 10. Se realizaron pruebas en base a medidas de frecuencia (porcentajes) para variables cualitativas. Para variables cuantitativas se empleó la prueba de T student o de Mann-Whitney para muestras no pareadas en base a las características de distribución y varianzas de los datos obtenidos. Estas últimas fueron evaluadas a su vez mediante la prueba de Shapiro-wilk y Levéne, respectivamente. Se realizó una curva ROC para tamaño del bocio al examen físico. Los datos extraviados se excluyeron, así como las pérdidas de seguimiento.

Resultados

Un total de 86 pacientes con EGB que recibió radioyodo en el período de estudio fueron analizados. Los datos demográficos y morbilidades asociadas de los pacientes se resumen en la Tabla 1. Los datos clínicos, niveles hormonales y exámenes complementarios al momento del diagnóstico, se resumen en la Tabla 2. De los pacientes estudiados, la mayoría tenía registro del valor de T4 total al momento del diagnóstico, más de la mitad el valor de T3 y sólo unos pocos el de T4 libre. El tamaño del bocio no fue consignado en 9 casos. En relación al diagnóstico, existen algunos pacientes a quienes se les solicitó cintigrama tiroideo y que desarrollaron oftalmopatía tiroidea posteriormente, previo al tratamiento con I^{131} , lo que explica que la suma entre los casos con oftalmopatía tiroidea y cintigrama compatible con EGB sea mayor al número total de casos en el estudio.

Los 86 pacientes recibieron una dosis inicial de I^{131} , de los cuales 67 respondieron quedando libre de enfermedad y en 19 casos se determinó que era necesaria una segunda dosis, lo que equivale al 77,91% y 22,09% respectivamente. Para la dosis recibida se obtuvo una mediana de 12 mCi (RIC (Rango intercuartil): 12-15 mCi). Para el tiempo de respuesta, se obtuvo una mediana de 6,82 meses (RIC: 4,37-11,47 meses), siendo de 5,33 meses para los posteriormente libre de enfermedad y de 8 meses para los que requirieron una segunda dosis (RIC: 3,8-11,37 y 5,77-13,97 respectivamente).

Artículo Original

Tabla 1. Datos demográficos y comorbilidades de la población de pacientes que recibieron I¹³¹

Variables cuantitativas	Mediana	RIC
Edad	46,5	35-52
Variable cualitativas	n de casos	%
Mujeres	73	84,88
Hombres	13	15,12
Hipertensión arterial	8	9,3
Diabetes mellitus	4	4,65
Cardiopatía	4	4,65
Enfermedad pulmonar crónica	4	4,65
Enfermedad neurológica	4	4,65
Enfermedad autoinmune	3	3,49
Hepatopatía crónica	2	2,33
Insuficiencia renal crónica	2	2,33
Enfermedad neoplásica	1	1,16
Tabaquismo	10	11,63
Alcoholismo	3	3,49
Drogas	0	0
Total pacientes	86	100

RIC: rango intercuartil.

Tabla 2. Datos clínicos y exámenes de pacientes al diagnóstico de la enfermedad de Graves-Basedow

Variables cuantitativas	Mediana y RIC	Observados
Edad al diagnóstico (años)	40,56 (28,23-47,04)	86
TSH al diagnóstico (mU/lt)	0,01 (0,005-0,05)	86
T4 total (mcg/dl)	18,8 (14,9-22,7)	59
T4 libre (ng/dl)	4,45 (2,8-5,57)	16
T3 (ng/dl)	358 (225-504)	47
Bocio (gr)	40 (35-50)	77
Variables cualitativas	n y %	Observados
Oftalmopatía	69 (69,77%)	86
Cintigrama compatible	35 (40,7%)	86
TRAB +	1 (1,16%)	86
Tiempo > 2 años	5 (5,81%)	86

TSH = Hormona tiroestimulante; T4 = tiroxina; T3 = triyodotironina; TRAB = anticuerpo anti-receptor TSH; RIC = Rango intercuartil.

De los 19 pacientes que requirieron una segunda dosis, 2 se extraviaron de controles, pudiendo analizar sólo 17 casos. En relación a la respuesta a la segunda dosis, 14 pacientes (82,35%), quedaron libre de enfermedad y en 3 casos (17,65%) se determinó que necesitaban una tercera dosis. Para la dosis recibida en esta segunda oportunidad, se obtuvo una mediana de 15 mCi (RI: 12-15 mCi). En el tiempo de respuesta a la segunda dosis, la mediana fue de 4,47 meses (RI: 3,53-10,87 meses), siendo de 4,34 meses (RI: 3,53-5,97 meses) para los posteriormente libre de enfermedad. En los 3 casos en que se determinó la necesidad de una tercera dosis, los tiempos de respuesta fueron de 7,7; 13,03 y 19,6 meses. En la Figura 1 se resume la respuesta a I¹³¹ de la cohorte a 1 ó 2 dosis.

La Figura 2 muestra las indicaciones de I¹³¹. La Tabla 3 muestra los resultados de la asociación entre las distintas variables con la respuesta a la primera dosis de I¹³¹, en busca de factores pronósticos.

Las variables que resultaron tener una asociación estadísticamente significativa con la repuesta a I¹³¹ fueron: el tamaño del bocio y el valor de T4 total al diagnóstico, en que un mayor tamaño del bocio y un mayor valor de T4 total se asociaron a un mayor FT (p = 0,005 y 0,023 respectivamente). Los valores de TSH, T4 libre y T3 al diagnóstico, el haber recibido o no tratamiento con PTU previo y el género resultaron con valores de p menores de 0,2, lo que demostró tendencia, pero no significancia estadística.

Se intentó realizar una regresión de Cox con las variables significativas y aquellas con un p menor a 0,2 entre la asociación de los distintos factores y la respuesta a I¹³¹ para determinar los factores pronósticos, sin embargo, no pudo realizarse por falta de eventos.

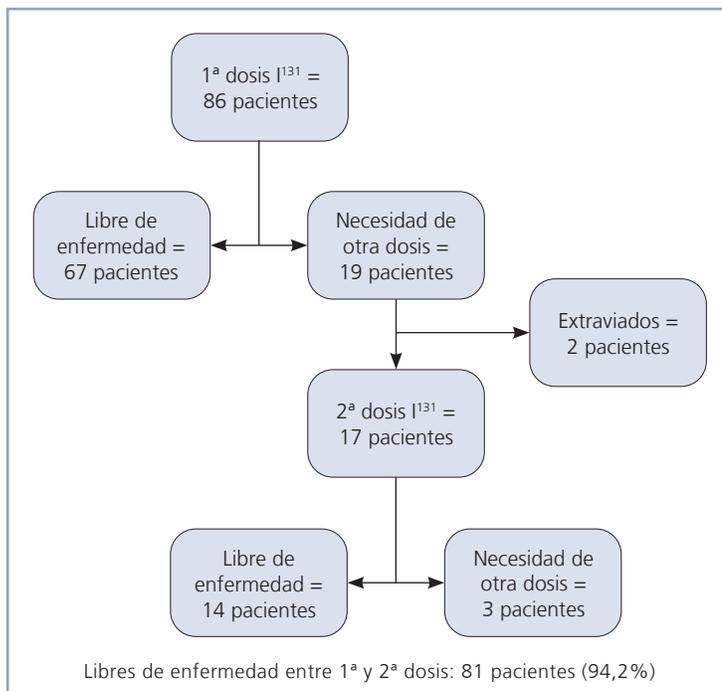


Figura 1. Respuesta a I¹³¹ de pacientes que recibieron una y dos dosis.

Se realizó una curva ROC (Figura 3) para el tamaño del bocio, resultando un área bajo la curva de 0,725 (Intervalo de confianza: IC = 0,554-0,896), determinando que un punto de corte de 60 gramos de bocio al examen físico (según criterio estadístico), es el que tuvo la mejor capacidad para clasificar a los pacientes respondedores o no respondedores a la primera dosis de I¹³¹. Las razones de verosimilitud (Likelihood ratio,

LR) fueron: LR (+) 5,45; LR (-) 0,42.

No fue posible analizar la asociación entre las variables y la respuesta a la segunda dosis por el pequeño número de casos. Tampoco se realizó el análisis de la asociación entre las distintas variables y el tiempo de respuesta al tratamiento con I¹³¹, dado que la falta de control de los pacientes, no permitió un seguimiento cercano en la mayoría de los casos.

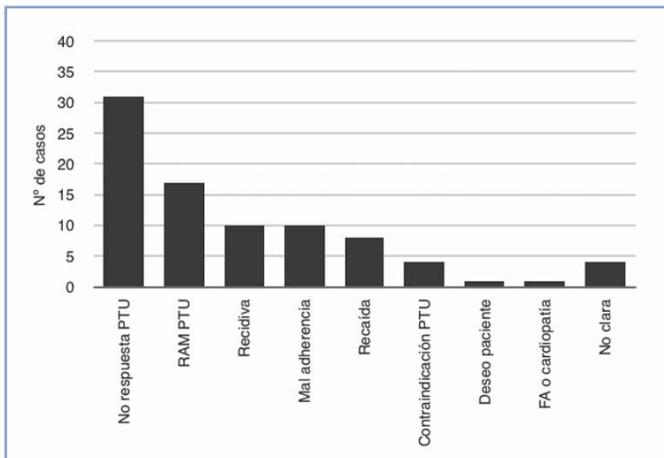


Figura 2. Indicaciones de radioyodo en cohorte de 86 pacientes con Enfermedad de Graves Basedow. PTU: propiltiouracilo; RAM: reacción adversa medicamentosa; FA: fibrilación auricular.

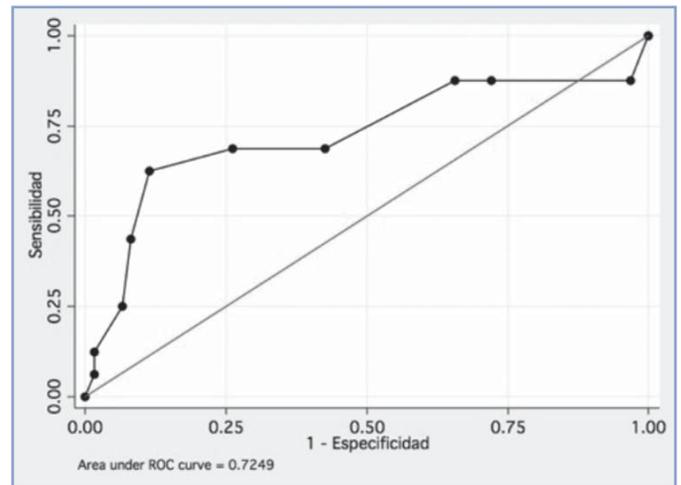


Figura 3. Curva ROC tamaño del tiroides al examen físico en cohorte de pacientes con Enfermedad de Graves.

Tabla 3. Asociación entre factores y respuesta a la primera dosis de radioyodo

Variables cualitativas	Fracaso terapéutico	n = 19	Respuesta satisfactoria	n = 67	Valor de p
	Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		
Dosis radioyodo (mCi)	12 (12-15)		12 (12-15)		0,724
Tiempo de tratamiento con PTU (meses)	6,1 (3,33-16,47)	n = 17	11, 115 (5,8-17,37)	n = 66	0,367
Dosis máxima PTU previa (mg)	300 (300-400)	n = 17	300 (300-450) n = 66		0,808
Bocio (gr)	60 (40-75)	n = 16	40 (30-50)	n = 61	0,005
TSH al diagnóstico (mU/lt)	0,014 (0,005-0,1)		0,01 (0,005- 0,049)		0,133
T4 total al diagnóstico (mcg/dl)	21,9 (18,49-25,3)	n = 15	18 (14,85-21,9)	n = 44	0,023
T4 libre al diagnóstico (ng/dl)	7,77 *	n = 1	4,33 (2,6-5,54)	n = 15	0,104
T3 al diagnóstico (ng/dl)	456 (398-635)	n = 9	332 (220-473)	n = 38	0,148
Tiempo de demora I ¹³¹ (meses)	13,37 (7,73-24,57)		15,27 (9,27-28)		0,296
Edad de diagnóstico (años)	35,89 (27,1-45,06)		40,83 (28,56-47,26)		0,463
Variable cualitativa	n		n		Valor de p
Tratamiento con PTU previo (SI/NO)	17/2		66/1		0,121
Oftalmopatía (SI/NO)	15/4		45/22		0,405
Mujeres / Hombres	14/5		59/8		0,150

*Sin rango intercuartil por ser n=1.; PTU = Propiltiouracilo; TSH = Hormona tiroestimulante; T4 = Tiroxina; T3 = Triyodotironina; I¹³¹ = Yodo 131 o radioyodo; RIC = Rango intercuartil.

Artículo Original

Discusión

Los datos demográficos de los pacientes con EGB en esta cohorte son concordantes con lo descrito en la literatura, siendo la gran mayoría mujeres jóvenes². Se encontró una relación mujer: hombre de 5,6:1. En relación a las comorbilidades asociadas, destaca un probable subregistro en datos como tabaquismo, existiendo un promedio muy inferior al consignado en la literatura¹⁶.

Nos parece necesario hacer mención a la falta de datos existentes en todos los casos en relación a los valores de T4 total, T4 libre y T3 al diagnóstico. Es probable que la disponibilidad de la realización de los mismos durante el período de estudio, tenga un rol en la explicación de los datos faltantes.

Los pacientes que debieron recibir una segunda dosis de I¹³¹ fueron un 22,09% del total, valor levemente mayor al encontrado en la literatura³. Un resultado similar se apreció al analizar los pacientes que no respondieron a la segunda dosis y requirieron una tercera. Las dosis en ambas situaciones fueron similares, más bien altas. El porcentaje de pacientes que respondieron con 1 ó 2 dosis de I¹³¹ es similar a lo descrito en trabajos anteriores^{17, 18}.

Así como describe Allahabadia et al⁶, el tamaño del bocio resultó ser un factor pronóstico para la respuesta a I¹³¹. En este estudio, un valor mayor o igual a 60 gramos al examen físico, resultó el mejor valor como factor pronóstico de una mala respuesta a tratamiento, con la mejor relación sensibilidad y especificidad (62,5% y 88,52% respectivamente). Un sesgo de este estudio, además de los inherentes a un estudio retrospectivo, fue la medición del tamaño del bocio, dado que se realizó mediante registro de la palpación realizada por los diversos endocrinólogos del hospital. No se determinó el kappa entre ellos. Markovic en el año 2007⁹, publicó que un mayor volumen de la glándula estimado por ecografía se asoció a una peor respuesta a tratamiento con I¹³¹, lo cual concuerda con los resultados del presente estudio en cuanto a que el mayor tamaño del bocio predice una mala respuesta al I¹³¹.

En este estudio, un valor de T4 total al diagnóstico más elevado se asoció a una peor respuesta al tratamiento con I¹³¹, pero dado el bajo número de eventos, entendidos como fracaso a la primera dosis de I¹³¹, la regresión careció de potencia para detectar un factor pronóstico adicional al tamaño del bocio. A diferencia de otros estudios^{6, 19} no se observó que un mayor valor de T4 libre al diagnóstico sería un valor pronóstico de fracaso terapéutico, pudiendo ser explicado en este caso por la presencia de un único evento de fracaso al tratamiento con I¹³¹ registrado en tal grupo. Tampoco resultaron con significancia estadística el género, la edad al diagnóstico y el haber recibido tratamiento con PTU previo, a diferencia de lo reportado en la literatura^{2, 6, 10, 20, 21} pudiendo deberse a los pocos casos de este estudio.

Las limitantes más importantes para el análisis de la respuesta a la primera dosis de I¹³¹ fueron la ausencia de un control adecuado de los pacientes, considerando las reco-

mendaciones que sugieren un control cercano en los primeros 6-12 meses^{11, 22, 23}, y la falta de disponibilidad de estudio inicial cuando el paciente provenía del sistema privado, con el único fin de recibir I¹³¹ en el HGF. Otro número importante de pacientes se perdieron durante años del control, reapareciendo hipertiroideos. Otro grupo de pacientes tuvo controles post I¹³¹ muy distanciados, lo cual hace poco interpretable el tiempo de respuesta al tratamiento. Algunos de ellos debieron ser excluidos por falta de seguimiento e imposibilidad de constatar la respuesta a I¹³¹.

El bajo número de eventos hicieron poco fiables la aplicación de técnicas de análisis multivariado, por lo que se prefirió mantener la estrategia de análisis inferencial bivariable²⁵.

Finalmente, se sugiere un mejor seguimiento de los pacientes con EGB tratados con I¹³¹, considerando que un porcentaje considerable evoluciona hacia el hipotiroidismo a largo plazo^{3, 24}, y que algunos podrían requerir otra dosis de este radiofármaco. De acuerdo a los resultados de este estudio, un tamaño estimado de la tiroides de 60 gramos o más al examen físico podría orientar a la elección de una mayor dosis de I¹³¹, lo cual podría disminuir el porcentaje de FT al radiofármaco. Esto debiera ser confirmado en estudios prospectivos.

Referencias

1. In H, Pearce EN, Wong AK, Burgess JF, McAneny DB, Rosen JE, et al. 2009. Treatment options for Graves disease: a cost-effectiveness analysis. *J Am Col Sur* 209: 170-179.
2. Nayak B, Hodak SP. 2007. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36: 617-656.
3. Hegedüs L. 2009. Treatment of Graves' hyperthyroidism: Evidence-Based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin N Am* 38: 355-388.
4. Reid JR, Wheeler SF. 2005. Hyperthyroidism: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 72: 623-630, 635-636.
5. Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Fassbinder J, et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49: 451-457.
6. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn J. 2001. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3611-3617.
7. Alexander EK, Larsen PR. 2002. High dose of (131) I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1073-1077.
8. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren J G, Taube A, et al. 1996. Grave's hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine-a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2986-2993.
9. Markovic V, Eterovic D. 2007. Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3547-3552.
10. Walter M, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema S, Connel J, Cooper D, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment:

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.39114.670150.BE (published 20 february 2007).
11. Vijayakumar V, Ali S, Nishino T, Nusynowitz M. 2006. What Influences early hypothyroidism after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism?. *Clin Nucl Med* 31: 688-689.
 12. Leslie W, Ward L, Salamon E, Ludwig S, Rowe and R, Cowden E. 2003. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 978-983.
 13. Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. 1995. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? *Clin Endocrinol (Oxf)* 28: 487-496.
 14. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. 1995. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs calculated 131iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 25: 186-193.
 15. Catargi B, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D, Tabarin A. 1999. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. *Eur J Endocrinol* 141: 117-121.
 16. Rojas GC, Gaete JO, González IR, Ortega M A, Figueroa AM, Fritsch RM, et al. 2003. Tabaquismo y salud mental. *Rev Med Chile* 131: 873-880.
 17. Ahmad A, Ahmad M, Young E. 2002. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 146: 767-775.
 18. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. 1991. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34: 71-76.
 19. Allahabadia A, Daykin J, Holder R, Sheppard M, Gough S, Franklyn J. 2000. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1038-1042.
 20. Velkeniers B, Vanhaelst L, Cytryn R, Jonckheer M. 1998. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: Adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. *Lancet* 2: 1127.
 21. Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E, et al. 1990. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 13: 513.
 22. Ginsberg J. 2003. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 168: 575-585.
 23. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. 1998. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27: 205-223.
 24. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. 2004. Long term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 61: 641-648.
 25. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. 1996. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 49: 1373-1379.