

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados a corto plazo del tratamiento con ^{131}I en el bocio multinodular: valor adicional de la estimulación previa con rhTSH

Pablo Orellano¹, Gerardo dos Santos², Miguel Kapitan³, German Botto⁷, Jenifer Silva⁴, Elisa Seoane⁵, Patricia Furtenbarch⁶.

Short-term results of treatment with ^{131}I in multinodular goiter: additional value of previous stimulation with Recombinant human thyrotropin

Resumen: *Objetivo:* El yodo radiactivo (^{131}I) es una opción terapéutica segura y eficaz cuando se utiliza solo o con la estimulación previa de TSH recombinante humana (rhTSH) en el tratamiento del bocio multinodular (BMN). En espera de ensayos clínicos que determinen la dosis óptima, demuestren seguridad y confirmen la eficacia, diferentes protocolos se utilizan para aplicar la dosis de ^{131}I . Analizamos la respuesta al tratamiento con una dosis calculada por protocolo mixto (dosis fijas y cálculo por porcentaje de captación) en pacientes con BMN tóxico y no tóxico en nuestro hospital, en el periodo 2010-2013. *Materiales y Métodos:* Estudio prospectivo en pacientes con BMN no quirúrgico (BMNNQ) que requerían reducción del volumen glandular y/o tratamiento del hipertiroidismo. Se evaluaron 134 pacientes, 14 cumplieron con los criterios de inclusión (13 mujeres) de edad media 71.08 años. Un grupo con BMN tóxico, otro grupo con BMN no tóxico, un tercer grupo con BMN no tóxico estimulado con 0,1 mg de rhTSH previo a la dosis. Se evaluó, función tiroidea, captación tiroidea de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, volumen tiroideo y síntomas compresivos. Se siguió a los pacientes durante 12 meses. *Resultados:* Se aplicaron dosis entre 15 y 30 mCi de ^{131}I . Remitió el hipertiroidismo en 6 de 7 pacientes. Hubo una reducción del volumen glandular ($p < 0.01$). Los pacientes con estímulo de 0,1 mg rhTSH, aumentaron el porcentaje de captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a las 24 h en un 32.43 ± 10.61 permitiendo aplicar menor dosis de ^{131}I . La tasa de aparición de hipotiroidismo fue de 7.41 por cada 100 pacientes.mes, mayor en pacientes con BMN tóxico tratados con dosis bajas ($p = 0.03$). Hubo una mejoría subjetiva de la clínica compresiva en todos los pacientes. No hubo eventos adversos. *Conclusiones:* Una dosis de ^{131}I calculada por protocolo mixto es efectiva y segura para la reducción del volumen glandular y control del hipertiroidismo asociado. La estimulación con rhTSH logra el mismo efecto con una menor dosis administrada.

Palabras clave: Bocio multinodular; No tóxico; Radioyodo; rhTSH, Tóxico.

Abstract: *Objective:* Radioactive iodine (^{131}I) is a safe and effective therapeutic option when used alone or with prior stimulation of recombinant human Thyrotropin (rhTSH) in the treatment of multinodular goiter (MNG). In absence of clinical trials that determine the optimal dose, demonstrate safety and confirm efficacy, different protocols are used to apply the dose of ^{131}I . We analyze the response to treatment with a dose calculated by mixed protocol (fixed doses and calculation by percentage of uptake) in patients with toxic and non-toxic MNG in our hospital, in the period 2010-2013. *Materials and Methods:* Prospective study in patients with non-surgical MNG that required glandular volume reduction and / or treatment of hyperthyroidism. 134 patients were evaluated, 14 met the inclusion criteria (13 women) of average

1. Profesor Adjunto del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
2. Profesor Adjunto del Departamento de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina, Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
3. Asistente del Departamento de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina, Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
4. Residente del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina. Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
5. Residente del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina. Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
6. Asistente de clínica de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina. Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
7. Profesor Adjunto. Departamento de Métodos Cuantitativos. PhD Student Fulbright Scholar Montana State University. Montevideo. Uruguay.

*Correspondencia:
Pablo Orellano
porellanoc@gmail.com
Ciudad de la Costa. Canelones.
Uruguay. CD 15005

Recibido:04-03-2020
Aceptado: 29-05-2020

age 71.08 years. One group with toxic MNG, another group with non-toxic MNG and a third with non-toxic multinodular goiter stimulated with 0.1 mg of rhTSH prior to the dose. Patients were followed for 12 months. Upon following, we assessed Thyroid function, ^{99m}Tc thyroid uptake, thyroid volume and compressive symptoms. Results: Doses between 15 and 30 mCi of ^{131}I were applied. We observed hyperthyroidism remission in 6 of 7 patients. There was a reduction in glandular volume ($p < 0.01$) considering all patients. Patients with a stimulus of 0.1 mg rhTSH, increased the percentage of uptake of ^{99m}Tc at 24 h by 32.43 ± 10.61 , allowing a lower dose of ^{131}I to be applied. The rate of onset of hypothyroidism was 7.41 per 100 patients-month, and was higher in patients with toxic MNG treated with low doses ($p = 0.03$). There was a subjective improvement of the compression clinic in all patients. No adverse events were observed. Conclusions: A dose of ^{131}I calculated by a mixed protocol is effective and safe for achieving glandular volume reduction and associated hyperthyroidism control. Stimulation with rhTSH produces the same effect with a lower administered dose.

Keywords: Multinodular goitre; Non-toxic MNG; Radioiodine; rhTSH; Toxic MNG.

Introducción

El Bocio Multi Nodular (BMN) es un trastorno común causado por factores bociógenos como la deficiencia de yodo, así como varios factores de crecimiento (incluida la TSH) que actúan en las células foliculares tiroideas, con diferentes potenciales de crecimiento y sintéticos. A menudo los antecedentes familiares de bocio sugieren un componente genético que interviene en su patogénesis. La presentación clínica varía desde pacientes asintomáticos hasta una enfermedad grave por compresión de la vía aérea. Activación de mutaciones en el receptor de TSH o proteínas G en las células foliculares determina que pueda desarrollarse un hipertiroidismo subclínico o manifiesto subyacente debido a nódulos con hiperfunción autónoma¹.

Descartada la malignidad², su enfoque terapéutico dependerá del tamaño, la ubicación del bocio, la presencia de síntomas compresivos y de la presencia o ausencia de tirotoxicosis³. Las terapias posibles incluyen levotiroxina, cirugía o radioyodo. El tratamiento se elige individualmente para cada paciente en vista de los riesgos, beneficios y disponibilidad de las diversas técnicas, la experiencia del médico tratante y las preferencias personales del paciente. Un 20% de las mujeres y el 5% de los hombres estabilizan el tamaño del bocio por lo cual la observación clínica también puede ser una opción para pacientes asintomáticos⁴.

En el BMN toxico la terapia con ^{131}I es eficaz para curar el hipertiroidismo y reducir el volumen glandular (RVG). Considerada la primera línea de tratamiento aún es controvertida la forma del cálculo y la dosis óptima⁵.

En el BMN no toxico la ausencia de datos sólidos de estudios aleatorizados implica que las decisiones del tratamiento deban individualizarse⁶.

El tratamiento con Levotiroxina es ampliamente utilizado en los Estados Unidos, Europa y América Latina, como se muestra en diferentes encuestas⁷, tiene poca efectividad, requiere de un tratamiento permanente, con efectos indeseables

potenciales en el hueso⁸ y el corazón, especialmente en personas mayores⁹.

La cirugía es el tratamiento de elección ante síntomas o signos de compresión cervical, sospecha de cáncer de tiroides, extensión retroesternal o necesidad de una rápida corrección del estado tirotóxico.

Frente a una comorbilidad significativa, trastornos debilitantes o la preferencia de pacientes y familiares que rechazan la cirugía, el uso de ^{131}I es posible como una opción médica. Se introdujo hace aproximadamente tres décadas por su efecto en la RVG en BMN no tóxicos compresivos¹⁰. Varios estudios, demostraron una RVG media del 40% después de un año^{10,11,12,13}, y un 50-60% después de 3-5 años¹⁴, con mejoría en los síntomas obstructivos^{15,16,17}.

Habitualmente en el BMN no toxico la captación de ^{131}I es baja y heterogénea requiriendo dosis altas, esto puede provocar irradiación a órganos y tejidos extra tiroideos necesitando hospitalización y aislamiento en algunos casos. Sobre la base de las mediciones de la exposición a la radiación de todo el cuerpo, el riesgo teórico de por vida a desarrollar cáncer fuera de la glándula tiroidea se ha calculado en un 1,6%. Para individuos de 65 años o más, el riesgo estimado es de 0.5%¹⁸.

Se han utilizado estrategias que mejoran la captación de ^{131}I en el tejido tiroideo, como el uso de rhTSH^{19,20,21}. Administrar 0,1 mg de rhTSH 24 h antes de una dosis de ^{131}I fija o calculada permite proporcionar dosis más bajas²².

Analizamos los resultados al año del tratamiento con ^{131}I en pacientes con BMN toxico y no toxico y el valor adicional del uso de rhTSH.

Objetivos primarios

Evaluar RVG luego de la administración de una dosis ambulatoria de ^{131}I en el BMN toxico y BMN no toxico.

Evaluar la remisión del hipertiroidismo en los pacientes con BMN toxico.

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluar la tasa de hipotiroidismo durante el primer año posterior al tratamiento.

Objetivos secundarios

Evaluar RVG en BMN no toxico estimulado con 0.1 mg de rhTSH.

Cuantificar el incremento de la captación de ^{99m}Tc , 24 horas después de la administración de una dosis de rhTSH.

Identificar efectos secundarios de la terapia con ^{131}I .

Diseño y características de la población

Estudio abierto prospectivo observacional. Incluimos en forma consecutiva 14 pacientes con BMNNQ que consultaron en el Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Clínicas Montevideo-Uruguay, durante el período 2010-2013. Se realizó una evaluación clínica, bioquímica y ecográfica a los 1, 3, 6 y 12 meses de administrada la dosis ^{131}I .

Criterios de inclusión

Pacientes con BMN toxico con indicación de tratamiento con ^{131}I . Pacientes con BMN toxico y no toxico con sintomas loco regional y contraindicación quirúrgica, o aversión a la misma. Edad mayor a 18 años.

Criterios de exclusión

Hipotiroidismo. Diámetro de la tráquea menor a 7mm.

Punción aspiración con aguja fina (PAAF) que indique sanción quirúrgica^{3,4,5}.

Para el grupo con estímulo de rhTSH: captación de ^{99m}Tc mayor de 25%.

Enfermedades graves asociadas a expectativa de vida corta.

Embarazo o deseo gestacional en los próximos 6 a 12 meses. Lactancia.

Evalúamos 134 pacientes, 14 cumplieron los criterios de inclusión.

Siete con BMN toxico: TSH menor a 0,1 uUI/ml T4L normal o alta, y centellograma tiroideo con ^{99m}Tc con nódulos hipercaptantes.

Siete con BMN no toxico: TSH dentro del rango de referencia 0,27-4,20 uUI/ml y centellograma ^{99m}Tc con captación irregular.

A 3 pacientes con BMN no toxico se les realizo estímulo con 0.1 mg de rhTSH. El VG medio al inicio del estudio fue; 67.93 ± 60.72 cc Tres pacientes presentaron un volumen tiroideo inicial mayor a 100 cc. Cinco de siete pacientes con BMN toxico recibieron anti tiroideos de síntesis (ATS), que se suspendieron 7 días previos de la dosis de ^{131}I . Los síntomas más frecuentes fueron: sensación de opresión en cuello, disfagia.

Métodos

Se evaluó el VG en cm^3 con ecógrafo Esaote mylab 50 xvision con transductor lineal de alta frecuencia entre 7,5 a 12 MHz. La malignidad se evaluó a través de PAAF guiada por ultrasonido^{3,4,5}.

Una TC sin contraste determino el diámetro de la luz traqueal.

La dosis de ^{131}I administrada se obtuvo a través del cálculo

de captación de ^{99m}Tc . Pertecnectato corregida para ^{131}I , utilizando una Gamma cámara con imágenes recogidas por un ordenador a los 20 minutos de la inyección de ^{99m}Tc .

El porcentaje de captación fue calcula por la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Recuento tiroideo-recuento del fondo} \times 100}{\text{Recuento de la inyección- recuento residual}}$$

La captación de ^{131}I se estimó a partir de la captación de ^{99m}Tc extrapolada a una gráfica de captación de ^{131}I .

La dosis a administrar se calculó mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Peso en gramos de la glándula tiroides} \times 100-180\text{uCi/g}}{\% \text{ de captación de } ^{131}\text{I}}$$

Para el cálculo de dosis se tuvo en cuenta las características clínicas del paciente y las dosis fijas empleadas para cada una de las patologías (Protocolo Mixto). Se administraron dosis comprendidas entre 15 y 30 mCi.

En el grupo con rhTSH, se calculó la dosis de ^{131}I previo y posterior a la administración de 0,1 mg de rhTSH. La dosis se administró 24 horas después.

TSH se evaluó con método de tercera generación. Se utilizó equipo Cobas 6.000 mediante Electro quimioluminiscencia (referencia 0,27-4,20 uUI/ml). El hipotiroidismo permanente se definió como una TSH sobre el rango superior normal y una T4L menor al rango de referencia.

Se interrogó el nivel de satisfacción personal, correlacionando la RVG con el alivio de los síntomas loco-regional luego del tratamiento. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas Uruguay.

Los pacientes aceptaron voluntariamente y firmaron el consentimiento informado.

Análisis estadístico

Las medidas descriptivas fueron medias y desvíos estándar y medianas y rangos intercuartílicos. Para las correlaciones entre variables continuas se utilizaron correlaciones de Spearman, debido a la no normalidad de las variables. Para las comparaciones entre grupos se utilizó el test de Mann-Whitney-Wilcoxon para muestras independientes. Para testear la reducción en el volumen glandular (RVG), se utilizó un test de t, utilizando como hipótesis nula que no hubo cambio ($H_0: x=0$). Todos los análisis se realizaron en R 3.6.2 (R Core Team, 2019) en RStudio 1.0.153, utilizando un nivel de significación de 5% ($\alpha=0.05$)²³.

Resultados

Incluimos 14 pacientes, 50% BMN tóxico y 50% BMN no tóxico.

La media de edad de la población seleccionada fue de 71,08 años (70,82-71,33), la mayoría del sexo femenino (13 pacientes).

Los niveles basales de TSH y T4L fueron de 0,51 uUI /ml (0,04-1,86) y 1,48 ng/dl (1,15-1,54) respectivamente.

El VG al inicio del estudio fue de 67.93±60.72 (rango 18.00: 200.00; mediana 41.50, RIQ: 53).

Remisión del Hipertiroidismo en 6 de 7 pacientes con BMN tóxico.

Reducción de volumen glandular.

Si se compara el cambio proporcional entre los doce meses y el principio del estudio, se encuentra una reducción

significativa del VG (media = -0.388, t-test=-4.479, p-value<0.01), considerando todos los pacientes (Figuras 1, 2).

Relación entre Captación de 99^mTc, dosis de ¹³¹I y RVG.

Si bien parece observarse una asociación con la reducción proporcional del volumen glandular (entre el comienzo del estudio y los 12 meses), esta no es significativa a un nivel de 5% (Spearman=689.26, p-value=0.06) (Figura 3).

Lo mismo ocurre con la dosis de ¹³¹I y la reducción proporcional de volumen glandular (Spearman=234.62, p-value=0.07) (Figura 4).

Los pacientes con BMN no tóxico y estímulo con 0.1 mg de rTSH tuvieron un cambio promedio en el porcentaje de captación de 99^mTc de 32.43±10.61.

Recibieron una dosis de ¹³¹I baja y la RVG (desde el comienzo a los 12 meses) no fue significativamente diferente a la del grupo sin rTSH (Wilcoxon=23, p-value=0.35) (Figura 5).

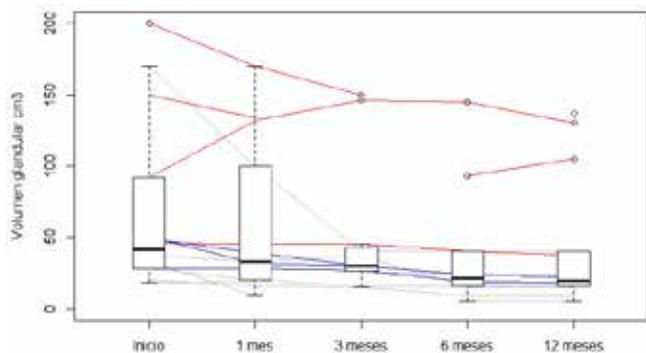


Figura 1: Evolución del volumen glandular luego del tratamiento (todos los pacientes). Cada línea de fondo es la evolución de un paciente particular. Gris BMN tóxico, rojo BMN no tóxicos sin rTSH, azul BMN no tóxicos con rTSH. Los gráficos de caja superpuestos representan a toda la muestra en cada punto de tiempo.

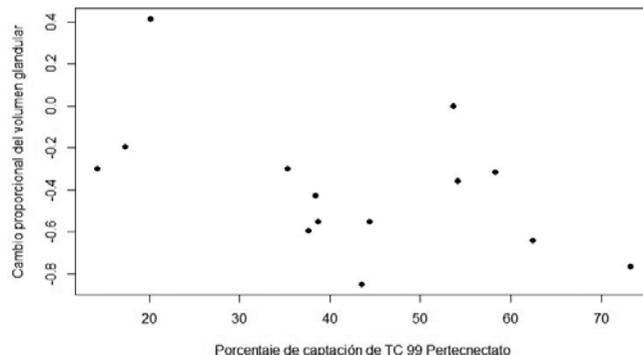


Figura 3: Relación entre la Captación de 99^mTc Pertechnetato y reducción proporcional del volumen glandular (Spearman=689.26, p-value=0.06).

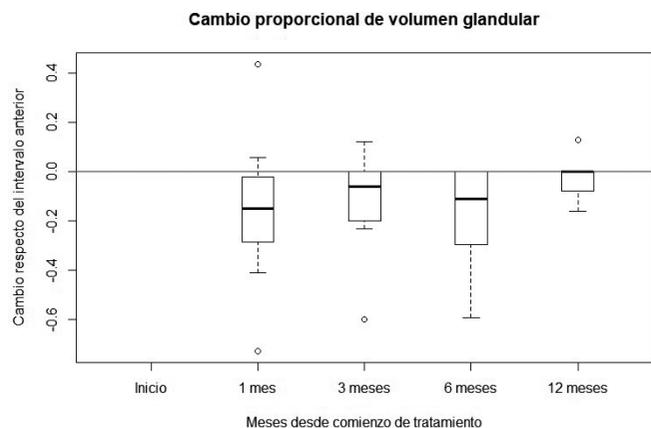


Figura 2: Reducciones proporcionales intervalo a intervalo. La caja para 1 mes muestra el resultado de: (VG_1mes-VG_inicial)/VG inicial.

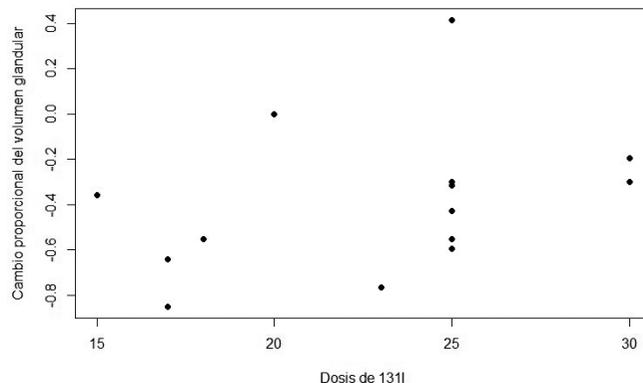


Figura 4: Relación entre la dosis de 131I y la reducción proporcional de volumen glandular (Spearman=234.62, p-value=0.07).

ARTÍCULO ORIGINAL

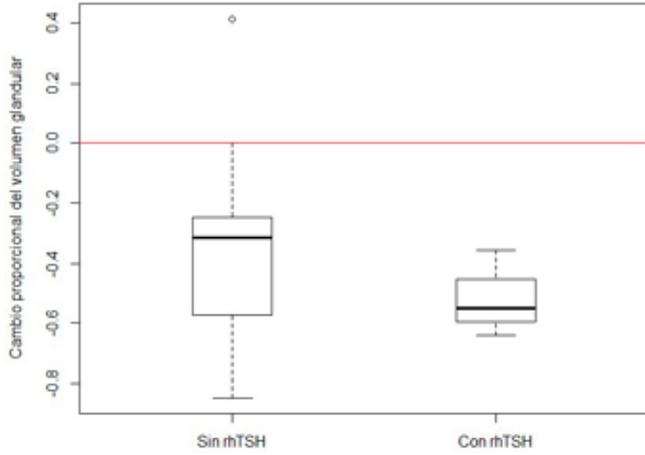


Figura 5: Cambio proporcional en la RVG en pacientes pre tratados con 0.1 mg de rhTSH y pacientes sin pre tratamiento.

Hipotiroidismo

Durante el tiempo de seguimiento; 8 pacientes presentaron hipotiroidismo.

Cinco con BMN tóxico y los 3 pacientes con BMN no tóxico que fueron estimulados con rhTSH.

La tasa de aparición de hipotiroidismo fue de 7.41 por cada 100 pacientes.mes.

La mediana del tiempo de aparición del hipotiroidismo fue 6 meses.

Comparando por grupo de BMN (tóxico/no tóxico) las tasas específicas por grupo fueron 4.54 por cada 100 pacientes.mes (BMN no tóxico) y 11.90 por cada 100 pacientes.mes (BMN tóxico).

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de captación de ^{99m}Tc entre los que desarrollaron hipotiroidismo y los que no (Wilcoxon=15, p-value=0.28) (Figura 6).

Sin embargo ambos grupos si presentaron diferencias en las dosis de ¹³¹I administrado. Presentaron hipotiroidismo aquellos que recibieron menor dosis de ¹³¹I (Wilcoxon=15, p value=0.03) (Figura 7).

Las figuras 8 y 9 expresan el porcentaje de captación de ^{99m}Tc y la dosis de ¹³¹I en los tres grupos, en relación a la presencia o ausencia de hipotiroidismo respectivamente.

Clínica compresiva y efectos adversos

Todos los pacientes refirieron desaparición del síntoma local regional.

No observamos síntomas nuevos secundarios al tratamiento como: compresión local, síntomas de tiroiditis, arritmias u otros efectos en ningún paciente²⁴.

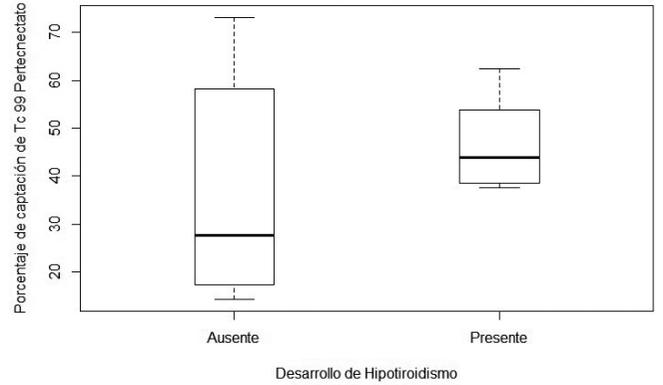


Figura 6: Relación entre el porcentaje de captación de ^{99m}Tc Pertechnetato y desarrollo de hipotiroidismo (Wilcoxon=15, p-value=0.28).

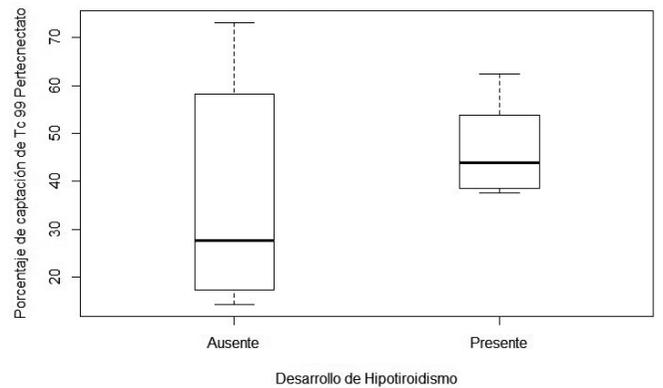


Figura 7: Relación significativa entre la dosis de ¹³¹I y la presencia de hipotiroidismo. Wilcoxon=15, p-value=0.03

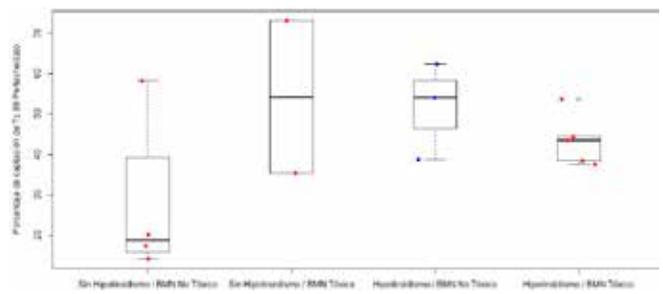


Figura 8: Grafico considerando pacientes con hipotiroidismo por grupo (BMN tóxico/no tóxico), vs porcentaje de captación de ^{99m}Tc Pertechnetato. Los puntos en azul tuvieron rhTSH previa.

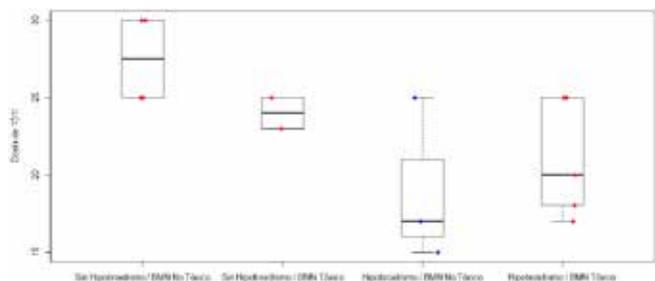


Figura 9: Gráfico considerando pacientes con hipotiroidismo por grupo (BMN tóxico/no tóxico), vs dosis de ^{131}I . Los puntos en azul tuvieron rTSH previa.

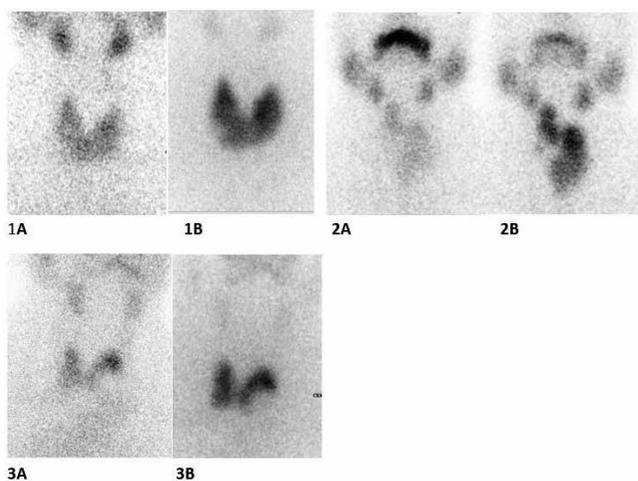


Figura 10: Centellograma tiroideo con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ antes (A) y 24 h después de la administración de 0,1 mg de rTSH en una dosis única (B). Captación homogénea, cambio promedio en el porcentaje de captación de 32.43 ± 10.61 .

Discusión

La naturaleza no invasiva es la principal ventaja de la terapia con ^{131}I .

Realizamos el tratamiento ambulatorio con una dosis calculada⁵ de ^{131}I en 14 pacientes con BMN con características heterogéneas. Como resultado, las dosis aplicadas variaron entre 15 y 30 mCi (555 -1110 Mbq).

El daño no reparable que se produce en el ADN de las células foliculares y el proceso destructivo de la glándula conduce a los objetivos clínicos, es decir, una disminución en la función tiroidea y / o una RVG.

En la mayoría de los pacientes con BMN tóxico se obtuvo remisión del hipertiroidismo, con una RVG significativa del 38% considerando todos los pacientes después de 1 año de seguimiento. Otros estudios muestran una reducción similar del 40% después de un año y un 50-60% después de 2-5 años^{25,26,27}.

Esta RVG no se correlacionó significativamente con la

captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ni con la dosis de ^{131}I aplicada, debido a las diferencias estructurales y funcionales del bocio en nuestra población. El cálculo de la dosis debería contemplar: el peso del tiroides, la captación del radioisotopo y el tiempo de semivida del ^{131}I en el tiroides²⁸, generando una respuesta relacionada con la dosis tiroidea aplicada, sin embargo la relación dosis-respuesta no es lineal, existiendo enormes variaciones interindividuales relacionadas con la heterogeneidad del tamaño del bocio y la biocinética del yodo en la glándula²⁹. Calcular la actividad retenida de ^{131}I en el tiroides tendría una mejor correlación con la RVG ya que probablemente la respuesta se asocie con la dosis de radiación recibida, mayor cuanto mayor es la actividad retenida de iodo³⁰. Esta actividad es baja en BMN no tóxicos y mayor en los BMN tóxicos.

Los ATS utilizados (5 pacientes) actúan disminuyendo el metabolismo de la célula tiroidea y la pre condiciona hacia un estado más radio sensible. Alteran el equilibrio dentro del entorno intracelular entre la generación de radicales de oxígeno libre y la capacidad de la defensa antioxidante. Sumados a la mayor actividad retenida de isotopos en los nódulos autónomos determinó una mayor eficiencia del ^{131}I , necesiéndose menor dosis con igual efecto en la RVG.

En cambio en el BMN no tóxico para lograr la misma RVG se requirieron dosis más altas (25-30 mCi) debido a una absorción del radioisótopo baja y heterogénea¹⁴ (Figuras 8 y 9). Cuando consideramos el VG para la aplicación de la dosis, se aplicaron las dosis más altas para los bocios con VG de 100 cm^3 o más con el fin de equilibrar la relación inversa que existe entre el volumen tiroideo pre tratamiento^{31,32} y la RVG. Sabemos que la respuesta disminuye con la cantidad relativa de tejido fibroso degenerado y las células tiroideas en hibernación, que no se ven afectados por la radiación.

Diversos estudios post hoc^{17,26,32,33,34} que evalúan la relación de la dosis tiroidea aplicada y la respuesta en la RVG son contradictorios. Uno de ellos²⁶ asoció una mayor respuesta con dosis más altas de ^{131}I . Estas dosis pueden motivar el ingreso del paciente y provocan irradiación extra tiroidea. Una publicación reciente del Estudio Cooperativo de Seguimiento de la Terapia de Tirotoxicosis, muestra que el tratamiento con ^{131}I se relacionó con un riesgo ligeramente mayor de mortalidad por cáncer sólido³⁵.

En este sentido basado en los principios de la protección radiológica como lo estipula el principio de ALARA (As Low As Reasonably Achievable), creemos que calcular la dosis de ^{131}I y elevar la TSH ya sea endógena^{36,37} o con el uso de rh TSH propicia una dosis medida manteniendo el beneficio clínico.

El tratamiento previo con una dosis única y baja de rhTSH ha demostrado reducir la dosis de ^{131}I y potenciar su efecto en pacientes con BMN de escasa captación^{38,39,40}. Aplicamos 0,1 mg de rh TSH en nuestros pacientes aumentando el porcentaje de captación promedio en un 32.43 ± 10.61 . Una captación baja y heterogénea se volvió homogénea y aumentada (Figura 10) con efectos terapéuticos similares, que aquellos sin estimulación de rhTSH (Figura 5) permitiendo menores dosis de ^{131}I aplicadas^{22,34}, en un enfoque de igualdad (Figura 9).

ARTÍCULO ORIGINAL

El tratamiento determinó en nuestros pacientes una media de aparición de hipotiroidismo a los 6 meses de 7.41 por cada 100 pacientes.mes con mayor proporción en aquellos con BMN tóxico. Se han observado tasas de éxito de 75 a 95%, con un riesgo de hipotiroidismo de aproximadamente 20% a 75% en 8 años, dependiendo de la dosis de radiación tiroidea aplicada^{41,42}.

Nuestros pacientes estimulados con rhTSH también presentaron hipotiroidismo a los 12 meses de seguimiento. Diferentes estudios que evaluaron los efectos adversos de rhTSH y la terapia con ¹³¹I muestran un aumento en la tasa de hipotiroidismo permanente^{11,21,24,43,44}. Debemos mencionar que la terapia del BMN con rhTSH y ¹³¹I no está aprobada por la FDA de Estados Unidos ni la Agencia Europea de Medicamentos.

No se registraron otros efectos colaterales a destacar en los tres grupos, reportándose mejoría de los síntomas loco regional del bocio en la todos los pacientes^{45,17}.

Conclusión

Según nuestros resultados: Una dosis calculada de ¹³¹I es efectiva y segura para la RVG y el control del hipertiroidismo asociado al BMNNQ.

Alternativamente, la estimulación con rhTSH u otro método que aumente la captación de ¹³¹I^{36,37} lograría una RVG similar utilizando una menor dosis administrada.

Si dosis inferiores de ¹³¹I se pueden realizar manteniendo la RVG similar, con menor efecto hipotiroideo debe ser motivo de investigaciones futuras.

Limitantes

Seguimiento de los pacientes por un año, ya que los cambios post tratamiento se extenderán más allá de este periodo de seguimiento. Mejores asociaciones se podrían establecer con un mayor número de pacientes.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en este estudio.

Referencias

- Medeiros-Neto G. Multinodular Goiter. [Updated 2016 Sep 26]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285569/>
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1): 1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020
- Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 357-73. doi:10.1007/s40618-015-03917
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55.
- 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; 12(2): e14424. Published 2014 Apr 1. doi:10.5812/ijem.14424
- Knobel M. Which Is the Ideal Treatment for Benign Diffuse and Multinodular Non-Toxic Goiters?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; 7: 48. Published 2016 May 23. doi:10.3389/fendo.2016.00048.
- Diehl LA, Garcia V, Bonnema SJ, Hegedüs L, Albino CC, Graf H, et al. Management of the nontoxic multinodular goiter in Latin America: comparison with North America and Europe, an electronic survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 117-123. doi:10.1210/jc.2004-1722
- Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 4278-4289. doi:10.1210/jcem.81.12.8954028 14.
- Rieu M, Bekka S, Sambor B, Berrod JL, Fombour JP. Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 39(1): 67-71. doi:10.1111/j.1365-2265.1993.tb01752.x
- egedüs L, Hansen BM, Knudsen N, Hansen JM. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *BMJ*. 1988; 297: 661-662. doi:10.1136/bmj.297.6649.661
- Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*. 2012; 33: 920-980.
- Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Sørensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ*. 1993; 307: 828-832.
- Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 98-1005.
- Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66: 757-764.
- Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Barentsz JO, Kloppenborg PW 1994. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Intern Med* 121: 757-762.
- Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedüs L. Long-term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goitre. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150: 439-445.
- Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Andersen PB, Bastholt L, Hegedüs L. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3424-3428.
- Huysmans DA, Buijs WC, vande Ven MT, vanden Broek WJ, Kloppenborg PW, Hermus AR, Corstens FH. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large, multinodular goiters. *J Nucl Med*. 1996; 37: 2072-2079.
- Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Time to reconsider non surgical therapy of benign non-toxic multinodular goiter: focus on recombinant human TSH augmented radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 517-528.
- Fast S, Nielsen V.E., Bonnema S.J., Hegedüs L. Dose-dependent acute effects of recombinant human TSH (rhTSH) on thyroid size and function: comparison of 0.1, 0.3 and 0.9mg of rhTSH. *Clinical Endocrinology*. 2010; 72: 411-416. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03650.x
- Fast S, Nielsen VE, Grupe P, et al. Prestimulation with recombinant human thyrotropin (rhTSH) improves the long-term outcome of radioiodine therapy for multinodular nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2653-2660.
- Fast S, Hegedüs L, Grupe P, Nielsen VE, Bluhme C, Bastholt L, Bonnema SJ. Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Radioiodine Therapy of Nodular Goiter Allows Major Reduction of the Radiation Burden with Retained Efficacy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3719-3725. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0634>
- Core R, Team R. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. (2019). <https://www.R-project.org/>
- Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Transient goiter enlargement after administration of 0.3mg of recombinant human thyrotropin in patients with benign nontoxic nodular goiter: a randomized, double-blind, crossover trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 1317-1322. (doi:10.1210/jc.2005-2137).
- Verelst J, Bonnyns M, Glinoe D. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990; 122: 417-421.
- Bachmann J, Kobe C, Bor S, Rahlff I, Dietlein M, Schicha H, Schmidt

- M. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nucl Med Commun.* 2009; 30: 466-471.
27. Bonnema SJ, Hegedus L. Bocio notoxico. En: Vitti P, Hegedus L.(eds) *Enfermedades de la tiroides.* Endocrinología.Springer,Cham. 2017.
 28. 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): 256-260.
 29. Albino CC, Mesa CO, Olandoski M, Ueda CE, Woellner LC, Goedert CA, Souza AM, Graf H. Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 2775-2780. (doi:10.1210/jc.2004-0458).
 30. Graf H, Therapy of Endocrine Disease: Recombinant human TSH and radioactive iodine therapy in the management of benign multinodular goiter. *European Journal of Endocrinology.* 2015; 172(2): R47-R52. Doi: 10.1530/EJE-14-0608.
 31. Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM. Determinants of long term outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50(6): 783-789.
 32. Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Knudsen DU, Bastholt L, Hegedus L. The feasibility of high dose iodine-131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3636-3641.
 33. de Klerk JM, van Isselt JW, van Dijk A, Hakman ME, Pameijer FA, Koppeschaar HP, Zelissen PM, et al. Iodine-131 therapy in sporadic non toxic goiter. *J Nucl Med.* 1997; 38: 372-376.
 34. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jorgensen H, Grupe P, Hegedus L. Stimulation with 0.3-mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve the size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1476-1482.
 35. Kitahara C, et al. Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Intern Med* 2019. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0981.
 36. Albino CC, Graf H, Sampaio AP, Vigário A, Paz-Filho GJ. Thiamazole as an adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2008; 17: 1781-1786. (doi:10.1517/13543780802501325).
 37. Flores A, Ruiz A, Lopez G, Gonzalez O. Effect of 1110MBq radioiodine in reducing thyroid volume in multinodular goiter: a new protocol. *Journal of Clinical Medicine Research.* 2013; 5: 234-238.
 38. Nieuwlaet W-A, Huysmans DA, van den Bosch HC, Sweep CGF, 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; 88: 3121-3129. (doi:10.1210/jc.2002-021554)
 39. Huysmans DA, Nieuwlaet WA, Erdtsieck RJ, Schellekens AP, Bus JW, Bravenboer B, Hermus AR. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodide uptake in nontoxic nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3592-3596. (doi:10.1210/jcem.85.10.6869).
 40. Nieuwlaet WA, Hermus AR, Sivo-Prndelj F, Corstens FH, Huysmans DA. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5330-5336. (doi:10.1210/jcem.86.11.8014).
 41. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1364-1368 51.
 42. Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, Schicha H, Dietlein M, Kobe C. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 76: 297-303.
 43. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jorgensen HV, Hegedus L. Recombinant human thyrotropin markedly changes the 131I kinetics during 131I therapy of patients with nodular goiter: an evaluation by a randomized double-blinded trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 79-83. (doi:10.1210/jc.2004-1550).
 44. Graf H. Multinodular goiter: pathogenesis and management. In Werner & Ingbar's *The Thyroid* 10th edn pp 635-649. Eds LE Braverman & DS Cooper. Philadelphia: Lippincott 2013
 45. Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedus L. Long-term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goitre. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 439-445.