

YODO RADIOACTIVO EN FISILOGIA Y PATOLOGIA TIROIDIANAS

Drs. JAIME CORTAZAR, JAIME J. AHUMADA Y EFRAIM
OTERO RUIZ - INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA -
BOGOTA

I) CICLO NORMAL DEL YODO

La distribución natural del yodo es notoriamente irregular. Considerando todo el planeta, hay 27 elementos más abundantes que él, pero al limitarse a la corteza terrestre su lugar en la escala de abundancia cambia del 28° al 61° (1). Las grandes masas oceánicas, con concentración promedio de 0.05 mg./litro, explican parcialmente la diferencia: en el mar, solamente 17 elementos son más abundantes que el yodo. Las variaciones de concentración en la corteza terrestre son extraordinarias: desde solamente trazas, hasta 3000 mg./kg., esto último en los grandes yacimientos chilenos de salitre. En las aguas denominadas dulces las variaciones son discretas: los datos en Colombia muestran desde un mínimo cercano a 0.0001mg./litro hasta 0.002 mg./litro (2), siendo lo más frecuente una concentración yódica de 0.001 a 0.002 mg./litro, vale decir 1 a 2 mcg./litro.

No nos parece, y esto es una opinión personal —J. C.—, que las variantes en contenido de yodo de las aguas dulces se deban a las características fisicoquímicas de las aguas mismas: es mucho más lógico pensar que son consecuencia de la increíble diversidad en la concentración yódica de los lechos que recorren, debida a la extinción de la homogeneidad primigenia de la corteza terrestre al consolidarse la estructura actual del planeta.

De la riqueza en yodo de los suelos depende muy principalmente la probabilidad de que un vegetal dado metabolice el yodo, como elemento usual; del contenido en yodo de los vegetales depende la obtención de yodo por parte de los animales, sean o no exclusivamente vegetarianos, ya que la fagia interanimal sólo agrega un eslabón en la cadena alimentaria. En los mapas geofísico-

químicos se observa el paralelismo entre zonas montañosas y mínima abundancia de yodo: son dichas zonas las más inicialmente privadas de la homogeneidad bioquímica de los mares primitivos, y las más expuestas a procesos de erosión.

Sorprende el que limitadas investigaciones llevadas a cabo para determinar el contenido en yodo de un suelo dado, constituyan falsos pilares para generalizar no muy numerosas cifras experimentales. Igualmente, estudios bromatológicos limitados y reducidos son con frecuencia la base para intentar precisar el contenido en yodo de alimentos varios. Se requieren ignorancia y candidez especiales para aceptar, por ejemplo, que si en la zona A un vegetal contiene X% de yodo, en la zona vecina B, distante 2 a 3 km., el mismo vegetal deba contener el mismo porcentaje de yodo. Este tipo de supuesto, cuya lógica es solo aparente, ha sido y aún es una de las mayores causas de error en estudios precisos sobre el metabolismo del yodo en el ser humano.

La razón para traer a cuento todo lo anterior es el que fisiológicamente el yodo llega al organismo humano en los alimentos que ingerimos y en el agua que bebemos. El contenido de yodo del aire atmosférico no es cuantitativamente significativo desde el punto de vista fisiológico humano.

La cantidad de yodo puro, no combinado, vale decir molecular, es totalmente insignificante cuando se compara con aquella en que el ele-

mento se halla formando parte de moléculas más o menos complejas. Es pues en forma de yodo iónico, listo a combinarse o ya combinado, en la que el elemento llega al tracto digestivo y queda incluido en el material que va a ser digerido y absorbido. Si raramente llega formando parte de una molécula orgánica, o más raramente aún, como yodo molecular puro, prontamente es reducido en los procesos de digestión.

La absorción se verifica a través del tracto gastrointestinal, muy principalmente en el intestino delgado (3,4), y rápidamente se difunde en el espacio extracelular. Se ha calculado que, numéricamente el "espacio de yodo", vale decir el espacio en el cual se difunde, es, en litros, cerca de $\frac{1}{4}$ del peso del organismo, en kg. (5). La adsorción a hueso es mínima, y su penetración en los hematíes es consecuencia de su concentración plasmática. Esta, exceptuando el estado postprandial, fluctúa generalmente entre 0.5 y 0.7 mcg./100 ml.

Varios órganos depuran de yodo el plasma: muy principalmente la glándula tiroides y el riñón; secundariamente las glándulas salivares, el estómago, la placenta, la glándula mamaria, los plejos coroides y el cuerpo ciliar del ojo.

Los dos primeros depuran normalmente 45 a 60 ml. de plasma por minuto, la glándula tiroides 10 a 25 ml., lo complementario el riñón: en éste el mecanismo es básicamente pasivo, siendo la filtración glomerular seguida de reabsorción tu-

bular parcial. Obviamente la cantidad de yoduro que contenga la orina de un individuo normal dependerá del nivel plasmático, y éste del aporte alimentario: la cifra porcentual más aproximada es 70 ± 10 (6,7).

En relación al grupo depurador secundario, la investigación se ha limitado en ocasiones a la parte cualitativa y/o cuantitativa no absoluta, como en el caso de las glándulas salivares y el estómago (8,9). En la placenta, la información de que se dispone no permite otra cosa que una apreciación cualitativa; en cambio en glándula mamaria (10,11), se sabe que hasta un 4 a 5% de la ingesta de yoduro puede aparecer en la leche de la mujer normal lactante. Las observaciones sobre plejos coroides y sobre el cuerpo ciliar del ojo están limitadas a animales (12,13), pero no hay razón alguna para excluirlas en la especie humana. Los datos relativos al contenido de yodo del líquido cefalo-raquídeo son muy poco confiables, pero lo más probable es que no sea superior a 0.6 meg./100 ml. (14). Debe recordarse que, en condiciones fisiológicas, la competencia entre este grupo depurador secundario, por una parte, y el tejido tiroidiano y el riñón por la otra, es resuelta masivamente a favor de los últimos.

Con respecto a la depuración por parte del tejido tiroidiano, la diferencia con todos los demás es máxima: a) el yoduro será metabolizado en la glándula tiroides en una forma totalmente única, hasta obtener

tironinas yodadas, hormonas tiroidianas con acción fundamental en todo el organismo, producidas a ritmos diversos, secretadas de acuerdo con las necesidades fisiológicas, mediando entre los dos hechos un sistema de almacenamiento también único del tejido tiroidiano; b) el poder de transportar yoduro dentro de la estructura celular tiroidiana, es en magnitud muchísimo mayor que cualesquiera otros, y es fundamentalmente activo; c) responde en forma única al estímulo trófico adenohipofisario, TSH: esta hormona no solamente estimula la etapa metabólica en consideración, sino todas las ulteriores hasta lograr que hormonas tiroidianas normales lleguen al plasma.

El ciclo normal del yodo y la síntesis de las hormonas tiroidianas son fenómenos fisiológicos tan estrechamente ligados, que clásicamente se estudian en la práctica como uno solo.

La eficiencia de la glándula tiroides humana para extraer yoduro del plasma es aproximadamente 0.2, correspondiendo el valor de 1.0 al máximo teórico, vale decir un sistema tan eficiente que extrajera la totalidad del yoduro contenido en el plasma que circulará a través de la glándula (15). Se sabe que el transporte es un proceso que requiere energía (16) y que muy probablemente la obtiene, en forma que podría denominarse parásita, de aquella necesaria para mantener concentraciones adecuadas de Na y K dentro de la célula (17); que el paso

mismo del ión yoduro a través de la membrana celular tiroidiana podría estar mediado por un complejo molecular fosfolípido (18), el cual podría actuar como verdadero receptor y/o vehículo. Es evidente que el fenómeno en cuestión es activo, todo el transporte, pues no solamente existe diferencia de potencial eléctrico entre el interior de la célula y las zonas intersticiales (19), sino que la concentración de yoduro en el tejido tiroidiano puede llegar a ser varios cientos de veces mayor que la plasmática. En condiciones fisiológicas dicha superioridad llega a 30:1 ó 40:1. No obstante esta disparidad de concentraciones, el yoduro recientemente transportado hacia el interior de la célula tiroidiana se halla químicamente libre y listo para intercambiarse con el del plasma. Se habla entonces de un "primer compartimiento para yoduro" o del "compartimiento listo para intercambio" (20), de capacidad considerablemente menor al "segundo compartimiento para yoduro" o "compartimiento para intercambio lento". Puesto que la evidencia actual no permite descartar totalmente el que el yoduro tiroidiano que no se intercambia o no se puede intercambiar rápidamente con el plasmático, sea el proveniente de la yodinización de tirosinas yodadas intratiroidianas —fuente de yoduro no mencionada intencionalmente hasta ahora, en gracia a la claridad en la exposición sobre el ciclo total del yodo— (21,22), no es posible dejar de pensar si los dos compar-

timientos o parámetros intratiroidianos para el yoduro son en la realidad fisiológica uno solo, apropiado a través de mecanismos distintos y a velocidades distintas.

El sitio mismo de la célula tiroidiana a través del cual pasa el yoduro no está actualmente tan precisamente determinado como hace algún tiempo: se acepta generalmente que es el ápice celular (23), pero experiencia obtenida en células tiroidianas aisladas en cultivo (24), no permite descartar que también pueda serlo o lo sea la base (25).

La forma aniónica de yodo transportada dentro del tejido tiroidiano es rápidamente oxidada, quedando lista para ser unida a proteína, lo cual sucede en forma igualmente rápida. Quizás solamente menos del 2% pasa al coloide tiroidiano en forma libre. La oxidación misma está mediada por una peroxidasa (26, 27), y la formación de proteínas yodadas, en especial mono-yodadas, puede deberse también en forma indirecta, a la acción de la peroxidasa; recientemente ha sido aislado un complejo enzimático que actúa como yoduro-oxidasa y como tirosinyodinas (28,29,30).

Cuando menos tres yodoproteínas son sintetizadas por la célula tiroidiana; deben su nombre a que normalmente se encuentran en ellas aminoácidos yodados, libres o en unión peptídica, principalmente lo último. De las tres es predominante la tiroglobulina, glicoproteína de peso molecular aproximado de 650-000, pudiendo existir sub-unidades

y polímeros de la unidad básica; con base en el análisis de aminoácidos terminales, parece estar compuesta por cuatro cadenas (31); los carbohidratos constituyen cerca del 10% de la molécula y son en orden descendente de abundancia manosa, glicosamina, galactosa, ácido siálico y fucosa (32). Las dos yodoproteínas restantes son muchísimo menos abundantes, de menor peso molecular y su papel fisiológico no ha sido precisado (33,34,35); una de ellas es la denominada "S-1".

Un aminoácido es indispensable para la síntesis hormonal tiroidiana: la tirosina o hidroxifenilalanina. Eventualmente la célula tiroidiana puede hidroxilar al precursor inmediato, la fenilalanina. Ambos aminoácidos están incorporados dentro de la tiroglobulina, y así ésta llega a constituir la matriz dentro de la cual tiene lugar la síntesis final de las tironinas yodadas u hormonas tiroidianas. Una molécula de tiroglobulina contiene aproximadamente 120 residuos de tirosina o grupos tirosil.

El sitio en el cual tiene lugar la yodificación de la tirosina parece ser la zona celular de la superficie de contacto entre el ápice y el coloide, superficie probadamente irregular en microscopía electrónica, con vellosidades celulares que penetran dentro del coloide e invaginaciones consecuenciales de éste dentro de la célula: lo anterior es totalmente compatible con la síntesis de la tiroglobulina y su paso hacia el coloide, y con el desplazamiento

fisiológico del yodo dentro del tejido tiroidiano (36); no excluye el que durante la síntesis misma de la tiroglobulina pueda yodizarse la tirosina en ella contenida, como fenómeno complementario. En condiciones normales, específicamente cuando existe yodo en cantidad adecuada, la formación de 3-monoyodotirosina y de 3,5-diyodotirosina es probablemente igual, vale decir que la relación mono-/di-yodotirosina es cercana a la unidad o ligeramente menor (37). De los 110 a 120 residuos de tirosina contenidos en una molécula de tiroglobulina, 8 a 10 serán yodificados durante el proceso cuando más, debido a la compleja estructura espacial de la tiroglobulina.

A partir de monoyodotirosina y de diyodotirosina se forman las tironinas yodadas u hormonas tiroidianas: 3,3',5-triyodotironina y 3,3',5,5'-tetrayodotironina o tiroxina. La reacción, generalmente denominada "de acoplamiento", es particularmente compleja, ya que tiene que suceder dentro de las grandes moléculas de tiroglobulina, en condiciones espaciales realmente complicadas. Es precisamente este tipo de reacción lo que hace meditar sobre el muy alto grado de organización celular tiroidiana. La reacción es indudablemente mediana por un sistema enzimático, aún no definitivamente caracterizado. Si el substrato es mixto, mono- y di-yodotirosina, el producto será triyodotironina; si es exclusivamente di-yodotirosina, el producto será tetrayodotironina. En ambas circunstancias se formará ala-

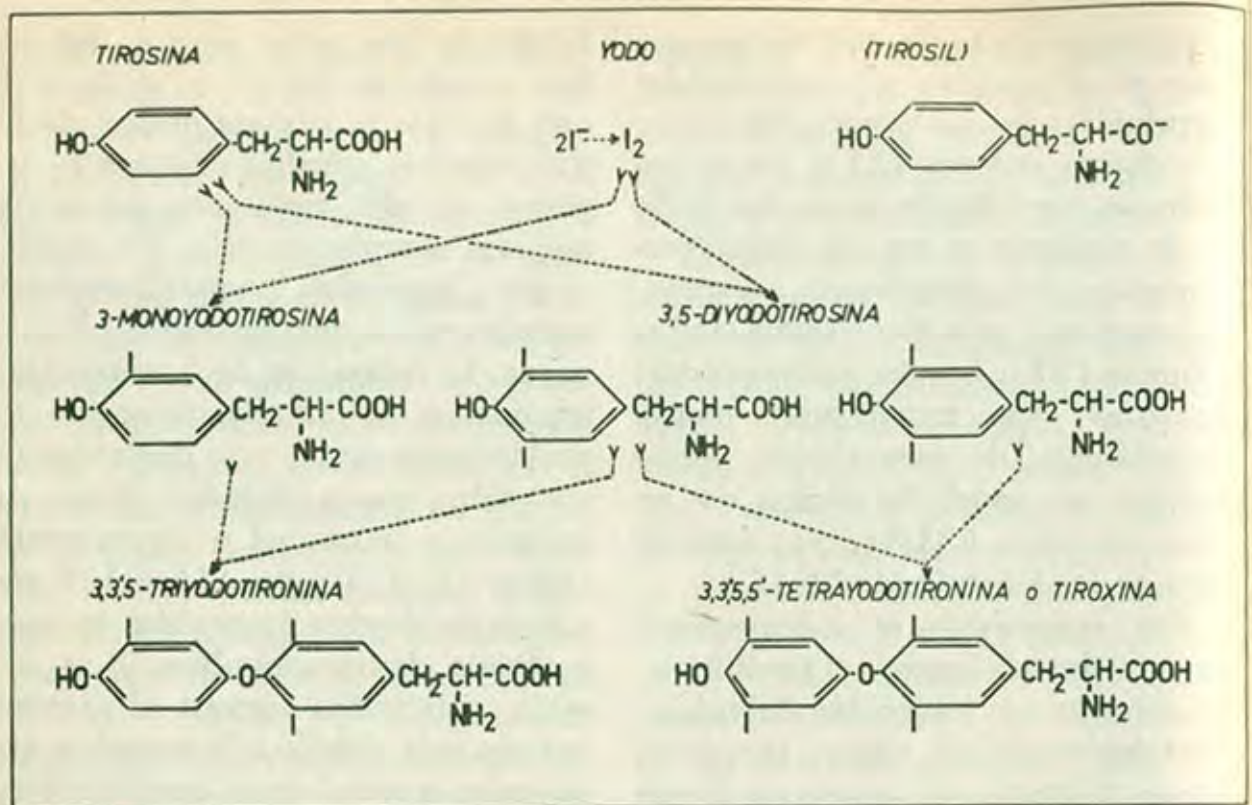


Fig. 1

nina o dehidroalanina, explicándose la presencia de productos de degradación de ellas en el coloide tiroideo (38).

Complementando y detallando lo dicho antes en relación a tiroglobulina, como aminoácidos yodados se encuentran en ella: 3-monoyodotirosina, 3,5-diyodotirosina, 3,3',5-triyodotironina y 3,3',5,5'-tetrayodotironina; también, pero en mínima cantidad, 3,3'-diyodotironina y 3,3',5'-triyodotironina, y cuyo papel fisiológico exacto no está aún dilucidado totalmente. Con base en los resultados obtenidos por hidrólisis y calculado de acuerdo con el contenido en yodo de cada uno de los 4 primeros aminoácidos, las cantidades en una glándula normal son, en cifras redondas, 30% de monoyodotirosina, 40% de diyodotirosina —70%

de tirosinas yodadas—, 10% de 3,3',5-triyodotironina y 20% de tiroxina o tetrayodotironina (39,40). Obviamente existen las variaciones fisiológicas normales, y los porcentuales anotados en ningún caso deben considerarse rígidamente. Por otra parte, en la tiroglobulina se hallarán presentes también yoduro, mínima cantidad de yodo molecular, alanina, dehidroalanina y productos de degradación de las dos últimas sustancias. Todo el gran grupo mencionado lo forman los elementos y compuestos directamente relacionados con la síntesis hormonal tiroidea.

Para que pueda ocurrir el paso de triyodotironina y de tiroxina a la sangre, es indispensable que las moléculas de tiroglobulina sean rotas. Esta acción la llevan a cabo enzimas

de tipo proteásico (41,42,43), dando lugar a fragmentos relativamente grandes, los cuales ulteriormente son divididos hasta aminoácidos por enzimas de tipo peptidásico. Las tirosinas yodadas son rápidamente deyodificadas en la célula tiroidiana misma, muy especialmente aquellas que se hallan sin unión peptídica alguna, no logrando pasar a la sangre sino una mínima cantidad; el yodo resultante de tal deyodificación será nuevamente empleado por el tejido tiroidiano, para yodizar tirosinas dentro de moléculas intactas de tiroglobulina: esta es la segunda fuente de yodo.

En contraste, las tironinas yodadas pasan al plasma, y en él se unen a proteínas transportadoras casi específicas: una globulina que electroforéticamente se halla entre los grupos alfa-1 y alfa-2, denominada "Globulina Ligadora de Tiroxina" y cuya concentración normal en el plasma es vecina al 1 mg./100 ml. (44), y una prealbúmina, denominada "Prealbúmina Ligadora de Tiroxina". Fisiológicamente la primera de ellas es suficiente; la segunda es complementaria. La globulina liga tanto tiroxina como triyodotironina pero en forma mucho más firme la primera; la prealbúmina liga solamente tiroxina. Una muy pequeña cantidad de tironinas yodadas, aproximadamente 0.1%, queda libre en el plasma (45), y es a ella precisamente a la que se debe la acción hormonal tiroidiana sobre todo el organismo. Las formas ligadas a proteína constituyen, en la prácti-

ca, verdaderos sistemas de almacenamiento móvil.

La acción hormonal tiroidiana tiene lugar sobre todas las células del organismo; en términos endocrinológicos el órgano efector u "órgano blanco" de las hormonas tiroidianas es el organismo entero. Básicamente aumentan el consumo de oxígeno en las células, y es lógico que los efectos secundarios sean múltiples y variados: la consideración detallada de ellos estaría fuera de lugar en esta resumida exposición del ciclo normal del yodo. El interesado puede hallar publicaciones pertinentes (46), recientes y completas.

La triyodotironina y la tiroxina son finalmente degradadas una vez que cumplen su acción, por deyodificación, deaminación, decarboxilación, o por la combinación de dos o de todos tres fenómenos. El yodo así liberado reingresa en el ciclo en la etapa de transporte hacia el interior metabólico del tejido tiroidiano; pequeñas cantidades de hormonas degradadas aparecen en la bilis, conjugadas como glucoronatos y sulfatos.

En síntesis: el yodo en forma iónica es absorbido en el tracto gastrointestinal, y una vez en el plasma es transportado fuera de él por varios tejidos, preponderantemente por el tiroidiano, en el cual es oxidado y combinado con tirosina formando mono- y di-yodotirosina. Estos dos aminoácidos son los precursores inmediatos de las hormonas tiroidianas: 3,3',5'-triyodotironina y 3,3',5,5'-tetrayodotironina o tiroxi-

na. En el proceso de almacenamiento, paso al plasma y transporte en él de las hormonas tiroidianas, el yodo permanece formando parte de las moléculas mismas. Al cumplirse la acción de estímulo del consumo celular de oxígeno, la degradación hormonal hace que la mayor parte del yodo quede nuevamente libre en el plasma. Los dos sistemas de ahorro quedan constituidos por dicha degradación, y por la deyodificación de los precursores de las hormonas tiroidianas cuando no llegan hasta formarlas.

El riñón compite, pasivamente, con el tejido tiroidiano en la depuración plasmática de yodo: cerca de 2/3 partes de lo ingerido se pierde en la excreción urinaria. Tejidos distintos al tiroidiano transportan tam-

bién el yodo fuera del plasma: cuantitativamente este fenómeno no es significativo, y fisiológicamente es intrascendental. Las pérdidas de yodo debidas a este grupo de depuradores secundarios no son significativas; otro tanto sucede con las mínimas cantidades que en condiciones fisiológicas pueden contener el aire espirado y el sudor.

No obstante el extraordinario sistema de ahorro de yodo debido a la alta especialización del tejido tiroidiano, el balance metabólico del elemento es sistemáticamente negativo por pérdida, siendo aquella en la orina totalmente preponderante. Se requiere pues un aporte exógeno constante de yodo, aporte que en condiciones fisiológicas oscila entre 80 y 120 mcg. por día.

II) ISOTOPOS DE YODO

Un átomo de yodo tiene en su núcleo 53 protones: éste es el "Número Atómico" por definición; es también el número de electrones periféricos. Las variantes en el "Peso Atómico", o suma de protones y neutrones nucleares, se deberán a variantes en el número de neutrones, y constituirán la serie de isótopos del elemento: tipos distintos de átomos desde el punto de vista de peso, pero con idéntica capa de electrones periféricos y en consecuencia químicamente idénticos.

Se conocen 23 isótopos de yodo: desde el I-117 hasta el I-139. En estado natural solamente se encuentra uno de ellos, el I-127; en teoría podría hallarse una cantidad extra-

ordinariamente pequeña de I-129 (48).

Exceptuando al I-127, todos han sido producidos artificialmente y todos son radioactivos. El período de semidesintegración, es decir el lapso en el cual la mitad de cualquier cantidad de átomos cambia su estructura nuclear estabilizándose, varía en forma amplísima: desde menos de 3 segundos hasta 16 millones de años. En los casos de extrema inestabilidad nuclear de los isótopos de yodo, la transmutación tiene 2,3 y hasta 4 etapas. La forma misma de desintegración del núcleo tiene lugar de diversos modos: captura de un electrón periférico con emisión de positrones o de rayos gamma, o de

ambos; emisión de positrones exclusivamente; emisión de positrones y de rayos gamma; emisión de rayos beta exclusivamente; emisión de rayos beta y de rayos gamma.

En los isótopos con peso atómico de 117 a 125 los cambios nucleares al estabilizarse hacen que se transmuten en telurio, elemento con el número atómico inmediatamente anterior, 52. Desde el I-128 hasta el I-139, la transmutación se verifica hacia el elemento con número atómico inmediatamente siguiente, 54, xenón. La excepción a los dos tipos de transmutación mencionados está constituida por dos isótopos de yodo: el I-127, que no sufre transmutación alguna y es estable, y el I-126, que sufre ambos tipos de transmutación: 56% de sus átomos pasan a telurio, y 44% a xenón.

En los casos en que la secuencia de transmutación tiene más de una etapa, será yodo-telurio-antimonio-estaño como máximo para un grupo, o yodo-xenón-cesio-bario-lantano para el otro grupo.

En la lista de los 23 isótopos de yodo, se han empleado las siguientes normas: el modo de desintegración en paréntesis, correspondiendo B⁺ a emisión de positrones, B⁻ a rayos beta, G a rayos gamma y E a captura de electrón periférico; el período de desintegración debajo del modo de desintegración, abreviando segundos "s", minutos "m", horas "h", días "d", años "a" y millones de años "Ma".

En la lista, basada en la última revisión de las Tablas especiales de

Sullivan (49), se omiten considerable número de datos que sólo tienen interés para quien esté directamente vinculado con labores de aplicación de radioisótopos en investigación, diagnóstico y terapia médicos.

El I-131 es indudablemente el radioisótopo más empleado en Medicina, incluyendo no solamente todos los radioisótopos restantes del yodo, sino todos los isótopos, estables o radioactivos, de todos los demás elementos. No todos los átomos se estabilizan en la misma forma: la energía de las radiaciones beta varía de 0.812 Mev hasta 0.250 Mev, siendo lo más frecuente, 87.2%, 0.608 Mev; fenómeno similar sucede con los rayos gamma: su energía va desde 0.722 Mev hasta 0.284 Mev, predominando un tipo de rayo gamma. 81% de ellos, con energía de 0.364 Mev.

Cuando comenzó a emplearse el yodo radioactivo en Medicina, se emplearon el I-128 y el I-130, y los primeros reportes en relación a resultados obtenidos en tratamiento de hipertiroidismo (50), incluyen el último de los dos. En la actualidad se hallan desplazados por el I-131, ya mencionado, y por el I-132.

El hecho de que el I-123 y el I-125 sean emisores de rayos gamma exclusivamente, explica el que hayan recibido especial atención como elementos de investigación y de diagnóstico. Oviamente no tienen aplicación alguna en terapia, ya que los efectos ionizantes sobre células se deben muy primordialmente a los rayos beta (51,52). Contrasta la

- 1) $^{53}\text{I}^{117} \text{---}(\text{B}^+, \text{E})\text{---}^{52}\text{Te}^{117}$ Xe^{129} 16.0 Ma
 10.0 m
 $\text{---}(\text{B}^+)\text{---}^{51}\text{Sb}^{117}$ 14) $^{53}\text{I}^{130} \text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{54}$
 2.5 h Xe^{130} 12.5 h
 $\text{---}(\text{B}^+, \text{E}, \text{G})\text{---}^{50}\text{Sn}^{117}$ 15) $^{53}\text{I}^{131} \text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{54}$
 2.8 h Xe^{131} 8.05 d
 16) $^{53}\text{I}^{132} \text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{54}\text{Xe}^{132}$
 2.33 h
 2) $^{53}\text{I}^{118} \text{---}(\text{B}^+)\text{---}^{52}\text{Te}^{118}$ 17) $^{53}\text{I}^{133} \text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{54}\text{Xe}^{133}$
 17.0 m $\text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{55}\text{Cs}^{133}$
 $\text{---}(\text{E})\text{---}^{51}\text{Sb}^{118}$ 5.27 d
 6.0 d
 $\text{---}(\text{E}, \text{G})\text{---}^{50}\text{Sn}^{118}$ 18) $^{53}\text{I}^{134} \text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{54}\text{Xe}^{134}$
 1.5 h 52.5 m
 3) $^{53}\text{I}^{119} \text{---}(\text{B}^+, \text{E})\text{---}^{52}\text{Te}^{119}$ 19) $^{53}\text{I}^{135} \text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{54}\text{Xe}^{135}$
 17.0 m 6.7 h
 $\text{---}(\text{B}^+, \text{E}, \text{G})\text{---}^{51}\text{Sb}^{119}$ $\text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{55}\text{Cs}^{135}$
 5.1 h 9.2 h
 $\text{---}(\text{E})\text{---}^{50}\text{Sn}^{119}$ $\text{---}(\text{B}^-)\text{---}^{56}\text{Ba}^{135}$
 38.0 h 2.0 Ma
 4) $^{53}\text{I}^{120} \text{---}(\text{B}^+)\text{---}^{52}\text{Te}^{120}$ 20) $^{53}\text{I}^{136} \text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{54}\text{Xe}^{136}$
 1.4 h 86.0 s
 5) $^{53}\text{I}^{121} \text{---}(\text{B}^+ \text{G})\text{---}^{52}\text{Te}^{121}$ 21) $^{53}\text{I}^{137} \text{---}(\text{B}^-)\text{---}^{54}\text{Xe}^{137}$
 1.5 h 22.0 s
 $\text{---}(\text{E})\text{---}^{51}\text{Sb}^{121}$ $\text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{55}\text{Cs}^{137}$
 17.0 d 3.8 m
 6) $^{53}\text{I}^{122} \text{---}(\text{B}^+)\text{---}^{52}\text{Te}^{122}$ $\text{---}(\text{B}^-)\text{---}^{56}\text{Ba}^{137}$
 3.5 m 30.0 a
 7) $^{53}\text{I}^{123} \text{---}(\text{E}, \text{G})\text{---}^{52}\text{Te}^{123}$ 22) $^{53}\text{I}^{138} \text{---}(\text{B}^-)\text{---}^{54}\text{Xe}^{138}$
 13.0 h 5.9 s
 $\text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{55}\text{Cs}^{138}$
 17.0 m
 8) $^{53}\text{I}^{124} \text{---}(\text{B}^+, \text{E})\text{---}^{52}\text{Te}^{124}$ $\text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{56}\text{Ba}^{138}$
 4.5 d 32.0 m
 9) $^{53}\text{I}^{125} \text{---}(\text{E}, \text{G})\text{---}^{52}\text{Te}^{125}$
 60.0 d
 10) $^{53}\text{I}^{126} \text{---}(\text{B}^+, \text{E}, \text{G})\text{---}^{52}$ 23) $^{53}\text{I}^{139} \text{---}(\text{B}^-)\text{---}^{54}\text{Xe}^{139}$
 Te^{126} (56%) 2.7 s
 $(\text{B}, \text{G})\text{---}^{54}\text{Xe}^{126}$ (44%) $\text{---}(\text{B}^-)\text{---}^{55}\text{Cs}^{139}$
 13.3 d 41.0 s
 11) $^{53}\text{I}^{127}$, estable. $\text{---}(\text{B}^-)\text{---}^{56}\text{Ba}^{139}$
 9.5 m
 12) $^{53}\text{I}^{128} \text{---}(\text{B}^-, \text{E}, \text{G})\text{---}^{54}$ $\text{---}(\text{B}^-, \text{G})\text{---}^{57}\text{La}^{139}$
 Xe^{128} 25.0 m 85.0 s
 13) $^{53}\text{I}^{129} \text{---}(\text{B}^-, \text{E}, \text{G})\text{---}^{54}$

multiplicidad de energía de los rayos gamma del I-123, cuando menos de 8 tipos diferentes, con la única del I-125: en éste todos los átomos se estabilizan capturando uno de los electrones de la capa K y emitiendo un rayo gamma de 0.035 Mev.

III) PRUEBAS DIAGNOSTICAS

A. DIAGNOSTICO FUNCIONAL

Con fines diagnósticos podrá usarse cualquiera de los radioisótopos del yodo anteriormente mencionados: en la práctica se ha preferido especialmente el I-131, con período de semidesintegración de 8 días. En general puede decirse que todas y cada una de las fases del ciclo del yodo en el organismo pueden ser observadas y estudiadas con el yodo radioactivo: muchas de esas pruebas, sin embargo, no han salido aún de la fase investigativa.

Como pruebas clínicas pueden enumerarse: i) Las pruebas "in vivo", es decir, sobre el paciente: podremos observar la concentración del radioisótopo en la glándula tiroidea, en el plasma o en las diversas secreciones o excreciones orgánicas. Y ii) Las pruebas "in vitro", que no necesitan del concurso inmediato del paciente, y que pueden ser ejecutadas sobre fracciones tiroideas o plasmáticas, sin necesidad de que se le administre radioactividad al paciente. Consideraremos en detalle cada uno de estos dos grupos.

Finalmente, el extraordinariamente largo período de semidesintegración del I-129 junto con la poca energía de sus radiaciones, 0.150 Mev los rayos beta y 0.038 Mev los gamma, hace de este radioisótopo un instrumento potencial de investigación innegable (53).

i) Pruebas "in vivo".

a) *En la glándula tiroidea: Prueba de captación tiroidea de yodo radioactivo.* Suele ser la más sencilla de llevar a cabo, presupone únicamente el que se disponga, además del radioisótopo, de un sistema detector-contador de cualquier tipo. El más usado es aquél que incluye un detector de centelleo acoplado a un contador de escalas múltiples o "escalímetro". La prueba consiste en administrar, por vía oral, el I-131 como yoduro de sodio en solución acuosa, procurando que esa solución no contenga átomos de yodo no radioactivos (es decir, "libre de portador"). Un tiempo después de administrado el radioisótopo se determina la radioactividad en el cuello con el detector dirigido hacia la zona tiroidea y situado a corta distancia. Las normas técnicas que requiere la prueba han sido bien establecidas por una comisión de expertos reunida por el Organismo Internacional de Energía Atómica en 1960 y publicadas en folleto distribuido por dicho organismo (54). De acuerdo con el lapso de tiempo transcurrido entre la administración del isótopo y la medición en el

cuello, las pruebas podrán subdividirse en tres categorías, según determinen la fase temprana, intermedia o tardía de la captación.

Una consideración que debe tenerse en cuenta antes de entrar a estimar el valor diagnóstico de la prueba de captación tiroidea es la siguiente: la glándula tiene la capacidad de concentrar, a partir del espacio o "pool" de yodo del organismo, una cantidad de yodo más o menos constante, dependiente del grado de su actividad fisiológica: en otras palabras, depura una fracción determinada del yodo plasmático por unidad de tiempo, no importa que ese yodo sea estable o sea radioactivo. Resulta lógico pensar que mientras menos átomos estables haya en ese "pool" más concentrados estarán los átomos radioactivos, y viceversa: eso es lo que se conoce, en otras palabras, con el nombre de "actividad específica" (es decir, la relación entre átomos radioactivos y átomos estables presentes). El primer caso, o sea el de la contracción o reducción del espacio o "pool", lo tendremos en la deficiencia crónica de yodo, tal como ocurre en las áreas de bocio endémico: la concentración de átomos radioactivos será alta, y la captación de los mismos por la glándula tiroidea será elevada. El caso inverso, el de la expansión del espacio o "pool", lo tendremos cuando haya habido administración excesiva de yoduros al organismo: la captación tiroidea será entonces baja. Nótese que en ninguna de las dos circunstancias han variado para nada las

VARIACIONES EN EL ESPACIO O "POOL" DE YODO Y SUS REPERCUSIONES EN LA CAPTACIÓN TIROIDEA DEL I-131.

	espacio o pool (μg)	captación tiroidea 24 h.	
		(μg)	(% I-131)
NORMAL	280	70	25
CARENCIA DE I	100	70	70
EXCESO DE I	2800	70	2.5
EXCESO DE I	28000	70	0.25
TSH EN EXC. DE I	28000	105	0.38

(Sisson, J. J. Nucl. Med. 6: 853, 1965)

Fig. 2

condiciones fisiológicas de la glándula: de modo que si se trata de hacer un diagnóstico de *función*, la información sobre la carencia crónica o el exceso de yodo es indispensable para la correcta interpretación de la prueba (Fig. 2) (55).

Si expresamos gráficamente la captación en las primeras 4 horas y

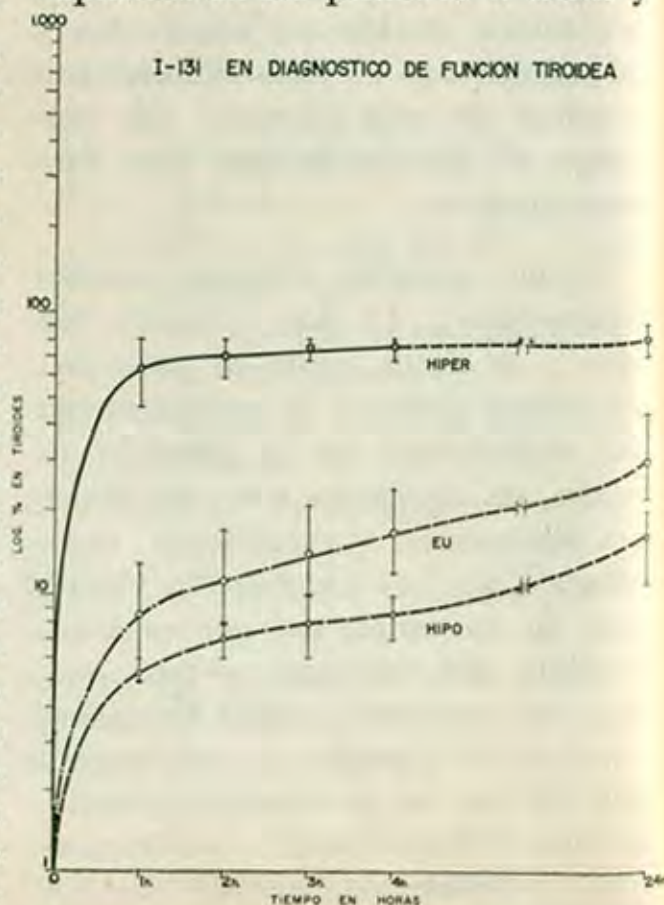


Fig. 3

unimos los puntos, junto con el de las 24 horas, por una curva (fig. 3) observamos que ya desde la primera hora comienza a establecerse una diferencia entre los tres grupos clínicos en que podemos dividir los pacientes según su función: eutiroidianos, hipotiroidianos e hipertiroideos. Nótese, sin embargo, cómo hacia la primera hora las curvas tienden a superponerse y cómo la definición es más clara a medida que se avanza en el tiempo. Por esta razón discutiremos por separado,

1. *Pruebas en la fase temprana.* Se entiende por ésta la primera, máximo hasta la segunda hora después de administrada la dosis. Aunque la absorción gastro-intestinal del yodo es muy rápida, una de las objeciones a este tipo de determinación cuando el yodo se administra por vía oral, es la de que podría haber diferencias de absorción entre los diversos individuos. Por ello, muchos prefieren administrar el radioisótopo por la vía intravenosa —y para ello pueden también usarse radioisótopos de período de semi-desintegración mucho más cortos que el del I-131. Otra objeción es la de que en esa fase temprana una buena porción del yodo radioactivo absorbido se halla todavía circulando, y por ello el detector “ve” más radioactividad en el cuello que la que realmente se halla concentrada en el tiroides. Para obviar esta última dificultad se han introducido factores de corrección, que emplean por ejemplo contajes simultáneos sobre el muslo (segmento cilíndrico de diámetro y vascularización semejan-

tes al cuello) que se descuentan de la radioactividad observada en el cuello. Recientemente Rosenthal (56) ha preconizado el registro continuo de la radioactividad cervical desde los primeros hasta los quince minutos de administrada la dosis, y establece una relación cuantitativa entre el contaje a los 15 minutos y aquél hecho a los 5 minutos: en lo normal, esa relación debe variar solamente entre 1.0 y 1.3. Aunque la prueba parece buena para diferenciar los hipertiroidismos, dentro del 95% de eutiroides que caben en la relación desde 1.0 hasta 1.3 caen también 28% de los hipotiroides, de suerte que la prueba resulta poco dicente en los casos de hipofunción. Por otra parte, los costos en trabajo y equipo adicional son grandes.

2. *Pruebas en la fase intermedia.* Comprenden aquellas determinaciones hechas entre las 2 y las 12 horas después de administrado el isótopo. Las de mayor popularidad han sido las determinaciones hechas a las 4 y a las 6 horas. Algunos usan también las 8 o las 10 horas para la determinación intermedia, pero para pacientes ambulatorios estas últimas tienen el inconveniente de situarse ya fuera de las horas normales de trabajo. Las pruebas de 4 ó 6 horas permiten ya clasificar como tales la mayoría de los hipertiroideos, siendo quizás menos definidas en los eutiroidianos y mucho menos en los hipotiroidianos. Nosotros hemos empleado ya por algo más de 5 años la prueba de 4 horas con-

juntamente con la de 24 horas: la comparación de las dos, en un número superior a los 2.000 pacientes, será motivo de próxima comunicación. Las pruebas en esta fase intermedia sufren del mismo inconveniente de las de la fase temprana, es decir, que la radioactividad circulante (especialmente en hipo o eutiroides) es todavía alta, y que por tanto debe siempre descontarse en esta fase el contaje del muslo del contaje del cuello.

3. *Pruebas en la fase tardía.* Comprenden aquellas entre las 18 y las 72 horas después de administrada la dosis; para algunos la fase tardía puede prolongarse y tener valor diagnóstico hasta 1 semana después. Este tipo de pruebas tiene singular valor en el diagnóstico del hipotiroidismo; sin embargo, la prueba de las 24 horas es quizás la más universalmente aceptada, tanto que cuando se habla de pruebas de yodo radioactivo se trata generalmente de la prueba de 24 horas, mientras no se especifique lo contrario. Los estudios iniciales y la gran experiencia mundial (57, 58) han confirmado la utilidad de su valor diagnóstico. Combinada con las pruebas de la fase intermedia (por ejemplo, haciendo en el mismo paciente determinaciones de 4 y 24 horas) mejora más aún su valor diagnóstico; otros prefieren las 6 y las 24 horas. Esta combinación es de especial utilidad en el estudio de algunos casos de hipertiroidismo caracterizados por una intensa producción hormonal y un intercambio o "turno-

ver" activísimo por parte de la glándula: en esos casos puede observarse que la máxima captación se obtiene en la fase intermedia (4-8 horas) y que en la fase tardía esa captación puede incluso haber regresado a valores normales; de suerte que un paciente, clasificado como "alto normal" por la prueba de las 24 horas, puede escaparse al diagnóstico si no se le ha hecho una determinación a las 4 o a las 6 horas. Esta eventualidad es rara, sin embargo, y suele presentarse en casos en que la toxicosis clínica hace elemental el diagnóstico, de todas maneras.

Más allá de las 24 horas es excepcional que siga estudiándose la captación, aunque para algunos el contaje a las 48 horas constituye la cifra verdadera de captación en los casos de hipotiroidismo. Nosotros la empleamos únicamente en los casos en que la radioactividad corporal permanece todavía alta a las 24 horas (determinada en el muslo), más que todo como para corroborar el diagnóstico de hipotiroidismo. Las mediciones entre 24 a 48 horas y hasta 1 semana después las empleamos únicamente cuando hemos querido obtener información sobre el tiempo medio de desaparición (o "vida media biológica") del radioisótopo, como en los casos tratados con guanetidina (59).

Recientemente Pimentel y col. (60) en Venezuela han demostrado cómo la relación entre la captación tiroidea a las 24 horas y aquella a los 8 días permite diferenciar

el grupo de pacientes tirotóxicos de aquellos con captaciones elevadas debidas a carencia crónica de yodo. El índice que ellos proponen se basa en el hecho anteriormente anotado, de que en la glándula hiperfuncionante el intercambio o "turnover" de yodo es mucho más activo, de suerte que los valores a los 8 días caen muchísimo más en este grupo que en aquellos con función tiroidea normal y carencia crónica de yodo.

En cuanto al valor diagnóstico de la prueba de captación a las 24 horas, las revisiones recientes (57, 58) confirman los datos de la literatura anterior a 1957 ya revisados por nosotros (61). Así, para Overall y Williams (62) el valor diagnóstico de la prueba de captación, empleada únicamente, es del 93% en una serie de 450 pacientes: ello es aplicable tanto a la prueba de captación a las 6 horas como a la de las 24 horas. Valores mayores de 90% habían sido asignados por Bauer y la mayoría de los otros autores en las revisiones anteriores (61).

Por otra parte, la mayoría de los laboratorios suelen emplear hoy día métodos múltiples: captación a las 24 horas y excreción urinaria (v. adelante) simultáneamente con determinaciones de radioyodoproteïnemia, relación de conversión y estudios morfológicos (gammagrafía). Es indudable que con ello la prueba alcanza sus mayores valores de eficacia diagnóstica.

4. *Pruebas modificadas.* La glándula tiroidea no es completamente autónoma en su funcionamiento—salvo en algunas condiciones anormales—sino que depende de la secreción tiroestimulante de la hipófisis anterior (TSH) la cual a su vez depende de las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas: esa interregulación o servomecanismo permite el que se pueda manipular farmacológicamente con la prueba de captación tiroidea, bien suprimiendo el estímulo hipofisario o bien aumentándolo. Se tendrán entonces dos tipos de pruebas:

4-A. *Prueba de supresión de TSH.* Desde la observación inicial de Werner y Spooner (63) de que la administración de triyodotironina a los individuos normales producía una reducción considerable en la captación de I-131, mientras que ello no ocurría en los hipertiroideos, se llama indistintamente esta prueba "de supresión con triyodotironina" o también "prueba de Werner". Consiste en la práctica de dos pruebas de captación separadas por una semana de intervalo, durante la cual se administra una dosis relativamente elevada (50 a 100 microgramos por día) de triyodotironina al paciente. La prueba se basa en el hecho antes anotado de que, mientras en condiciones normales la captación puede ser reducida mediante la supresión del estímulo tirotrófico, en cambio en el hipertiroidismo ello no es posible, debido quizás a hecho de que la glándula hiperfuncionante ha cambiado sus caracte-

terísticas de respuesta a la TSH o, lo que es más probable, está siendo sometida a la acción trófica de sustancias de origen no hipofisario (y posiblemente de tipo inmunológico, como el llamado "estimulador tiroideo de larga acción" o LATS de los autores de habla inglesa). Algo similar sucede en los casos en que el hipertiroidismo está originado por un adenoma hiperfuncionante, tumor que también presenta definidas características de autonomía. La prueba es muy útil para diferenciar las captaciones elevadas debidas a carencia crónica de yodo—especialmente si se acompañan de síntomas clínicos sugestivos de hipertiroidismo—de las verdaderas tirotoxicosis. Como inconvenientes se le anotan, el hecho de que haya de administrarse una nueva dosis al paciente, y el que las dosis elevadas de triyodotironina en pacientes verdaderamente tirotóxicos pueden, aunque muy rara vez, agravar peligrosamente el cuadro clínico.

4-B. Prueba de estímulo con TSH. Consiste en la administración, en dosis farmacológicas, de la hormona tiro-estimulante bovina purificada, antes de realizar una segunda prueba de captación tiroidea. La dosis más usual es la de 10 unidades USP (= 500 Unidades Junkman-Schoeller de la farmacopea alemana) por vía intramuscular, 12 a 18 horas antes de la administración de una segunda dosis de I-131. La prueba de estímulo permite ante todo diferenciar los hipotiroidismos secundarios (64) debidos a

falla hipofisaria, de aquellos debidos a defectos de secreción en la glándula tiroides misma. Así, casos de hipopituitarismos, o de adenomas cromóforos, o de pacientes hipofisectomizados quirúrgica o radioterapéuticamente, se ven responder a la prueba de estímulo con un aumento notable en la captación de yodo radioactivo.

4-C. Otras pruebas farmacológicas. La prueba de captación puede combinarse con otros procedimientos farmacológicos, basados en datos pertinentes a la fisiología y al ciclo mismo del yodo. Así, por ejemplo, se sabe que los iones tiocianato ($-\text{SCN}$) y perclorato ($-\text{ClO}_4$) tienen la capacidad de lavar o "barrer" de la glándula tiroides aquel yodo inorgánico que no haya sido oxidado e incorporado aún a moléculas de tirosina: este efecto es particularmente notable cuando la síntesis hormonal se halla bloqueada farmacológicamente por la administración de antitiroideos (propiltiouracilo o metimazol), o a causa de los llamados "errores innatos del metabolismo" descritos en los últimos años (65, 66, 67). Existe un grupo de esos pacientes, cuya capacidad para atrapar o captar yodo en la glándula es normal o inclusive algo aumentada, pero que sin embargo presentan bocio y manifestaciones clínicas de hipotiroidismo: en ellos se ha podido demostrar (66) un defecto en el sistema oxidativo o de peroxidasas, paso necesario para la incorporación del yodo inorgánico a las tirosinas (v. arriba). Si a uno

de estos pacientes, con captación inicial relativamente elevada, se le administra, al final de la 3.^a ó 4.^a hora, una dosis de tiocianato o perclorato (nosotros hemos empleado preferentemente el KSCN a dosis de 50 mgm. por kilogramo de peso) se observará cómo la glándula descarga su yodo radioactivo ya captado, y cómo la captación a las 18 o a las 24 horas llega a valores muy bajos, como aquellos que se observan en el hipotiroidismo.

La administración crónica de medicamentos antitiroideos puede, por otra parte, al ser suspendida bruscamente, ocasionar una elevación de la captación por encima de lo normal: ello se debe a los altos niveles de TSH circulante que el bloqueo de la síntesis hormonal ha producido. Este efecto, llamado "de rebote", ha sido aprovechado para incrementar la captación en tejidos tiroideos neoplásicos, con el fin de más tarde poder concentrar allí una cantidad suficiente de I-131 con fines terapéuticos. También se la ha empleado como "prueba de reserva hipofisaria de TSH" útil en el diagnóstico del hipotiroidismo secundario moderado (68).

La administración farmacológica de yodo o yoduros en cualquier forma puede también modificar significativamente la captación, por las variaciones que ello introduce en el espacio o "pool" extratiroideo, según se explicó anteriormente. Esa administración ha sido también empleada para diferenciar los casos de hipertiroidismo, en la llamada

"prueba de inhibición por yoduro", consistente en la administración de 1.000-2.000 microgramos de yoduro de potasio previos a una segunda prueba de captación (69). Debe tenerse en cuenta que todas las formas de yoduros orgánicos o inorgánicos, incluyendo las mismas hormonas tiroideas, los aceites yodados usados como medios de contraste radiológico o aún los medios orgánicos yodados (71) incluyendo el "Hypaque" (72), los jarabes para la tos, los cosméticos y aún ciertos preparados vitamínico - minerales pueden afectar adversamente la captación por ese mismo mecanismo (70).

b) *Pruebas en el plasma.* Constituyen otra modalidad de las pruebas "in vivo" y generalmente sirven como complemento de las pruebas de captación.

1. *Radioyodoproteinemia, relación de conversión.* Es uno de los métodos más usados en combinación con la prueba de captación. Ha caído un poco en desuso, sin embargo, dado que presupone la administración de dosis diagnósticas relativamente elevadas, del orden de 50 a 80 microcuries del I-131, que con los modernos contadores de centelleo son innecesarias si se va hacer la prueba de captación pura. La prueba consiste en tomar, a las 24 o 48 horas de administrada una dosis, una muestra de sangre del paciente; separar el plasma por centrifugación y determinar la radioactividad total del mismo: para ello se utilizan detectores de centelleo especiales, que

permiten la introducción en su interior de una pequeña muestra de 2 a 4 mililitros, que en esta forma puede ser contada en condiciones de máxima sensibilidad: son los llamados detectores o contadores "de pozo". Una vez determinada la radioactividad total del plasma, se procede a precipitar la fracción proteica del mismo, con ácido tricloroacético, y a lavar varias veces el precipitado: después vuelven a contarse por separado el líquido sobrenadante y además el precipitado re-suspendido en hidróxido de sodio, corrigiendo al volumen líquido agregado. Con ello se determina: a. La radioactividad total en el plasma, que suele expresarse como "por ciento de la dosis por litro"; b. La radioactividad ligada a proteínas, que también puede expresarse en la misma forma; y c. La llamada "relación de conversión", que expresa la relación entre las dos anteriores, así:

Relación de conversión

$$\% = \frac{R_t}{R_p}$$

en donde:

R_t = Radioactividad del plasma total

R_p = Radioactividad ligada a proteínas

Los valores normales para la relación de conversión suelen ser entre 20 y 50 por ciento. Una conversión mayor del 60% se considera en general como indicativa de hipertiroidismo. Para algunos autores (57) éste constituye un índice

de función todavía mejor que la prueba de captación.

Para simplificar el método se han ideado también pequeñas columnas de intercambio iónico, que contienen una resina (Amberlite o Dowex) en un tubo de plástico, a través del cual se pasa el plasma después de que se haya determinado su radioactividad total en un contador de pozo; la resina retiene el yoduro libre no ligado a proteínas, y deja pasar el yodo hormonal, ligado, que se recupera a la salida, determinándose nuevamente la radioactividad y procediéndose a expresar la relación de conversión. El método así ejecutado es mucho menos laborioso, aunque su costo total se aumenta un tanto.

2. *Pruebas electroforéticas.* Desde la observación inicial de Gordon y col. de que la hormona endógenamente marcada, en pacientes que habían recibido dosis terapéuticas de I-131, se comportaba de manera idéntica a la hormona marcada artificialmente y añadida en concentraciones fisiológicas al plasma, migrando en las electroforesis (hechas con tampón de Veronal a pH 8.6) con la zona de las alfa-globulinas, específicamente con la fracción situada entre las alfa-1 y alfa-2, este fenómeno ha sido motivo de investigaciones detalladas, que no es del caso analizar aquí. Nosotros hemos empleado el método original de Gordon para identificar la hormona endógena en pacientes tratados con I-131 (73). Tanaka y Starr (74)

han diseñado un método mediante el cual es posible determinar la capacidad ligadora de esa globulina específica: para ello se añaden cantidades progresivamente crecientes de tiroxina no marcada al plasma, y se estudia al tiempo el desplazamiento de la radioactividad en el electro-foretograma. De ahí se ha podido concluir que dicha globulina se halla saturada solamente en una tercera parte con respecto a la tiroxina; y que, al aumentar las concentraciones de tiroxina estable, el desplazamiento se hace hacia la fracción albúmina, también con capacidad ligadora. Nosotros hemos tratado en un grupo de pacientes de correlacionar la gravedad de los síntomas del hipertiroidismo con el desplazamiento hacia la fracción albú-

mina, sin que los resultados hayan podido ser concluyentes (Fig. 4).

La determinación de la capacidad ligadora de tiroxina puede tener interés en casos patológicos de disproteinemia o de síndrome nefrótico acompañados de disfunción tiroidea, así como en el estudio de los raros casos descritos (75) de ausencia de globulinas ligadoras en que el organismo —tal como sucede en ciertas especies de aves— no contaría con ese reservorio plasmático de hormonas y éstas se difundirían directamente hacia los tejidos. El valor como prueba diagnóstica es, por lo tanto, limitado; son mucho mejores sus posibilidades puramente investigativas.

3. *Cromatografía.* La determinación e identificación de varios com-

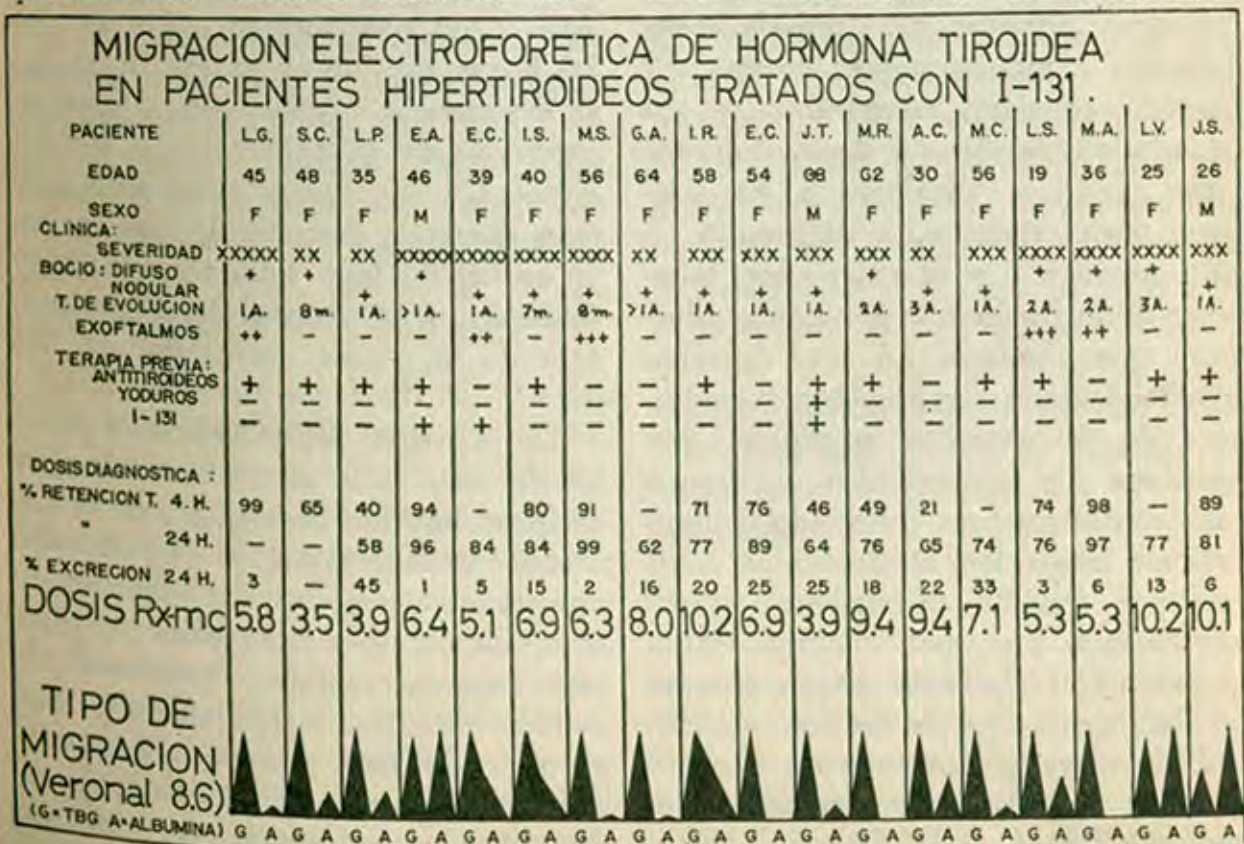


Fig. 4

puestos en una mezcla, haciéndolos migrar con solventes orgánicos y distribuir en medios de difusión especiales (papel, celulosa, gel de agar o de almidón) recibe el nombre genérico de "cromatografía". El método ha sido empleado con singular éxito en la identificación de aminoácidos en mezclas de los mismos, generalmente provenientes de la digestión de las proteínas. Según se vio al comienzo, los productos de la síntesis hormonal tiroidea no son otra cosa sino aminoácidos yodados: por tanto, es posible aplicar el método a la identificación de los mismos en el plasma. Ello ha sido hecho extensamente (66, 67, 76) principalmente para la identificación y clasificación de los defectos en la síntesis hormonal presentes en los "errores innatos del metabolismo tiroideo" mencionados antes. El método consiste esencialmente en la administración de dosis diagnósticas grandes (similares a las usadas para radioyodoproteinemia o aún mayores) y la extracción laboriosa de la fracción orgánica del plasma, que puede o no ser digerida artificialmente con tripsina o papaína: de ese extracto orgánico, que contiene los aminoácidos, se hacen las cromatografías, pudiéndose identificar luego los aminoácidos bien sea por medios puramente colorimétricos o bien por contaje radioactivo (76). Lo más importante es la determinación de la relación entre tirosinas y tironinas en el plasma (la comúnmente llamada relación MIT, DIT : T3, T4) (67). Es-

to se ha aplicado tanto a los estudios de defectos "innatos" como a los problemas de bocio endémico (66). La cromatografía tampoco tiene una utilidad diagnóstica rutinaria, sino que es más bien una técnica investigativa especial, para casos-problema.

c) *Pruebas en secreciones o excreciones.*

1. *Prueba de excreción urinaria de yodo radioactivo.* La excreción urinaria puede, según se ha dicho, considerarse como el complemento de la captación tiroidea: esto es, que a las 24 ó 48 horas se espera recuperar en la orina aquella cantidad de yodo radioactivo que no se ha fijado en la glándula tiroidea. Para determinarla basta ordenar al paciente, después de administrada la dosis, que recolecte la orina de las 24 horas siguientes y que la traiga al laboratorio cuando venga para su medición de la captación a las 24 horas. De la orina se toma una porción alícuota, después de que se haya mezclado bien todo el espécimen urinario, y se expresa como porcentaje de la dosis excretado en 24 horas.

La principal dificultad de la prueba de excreción urinaria estriba en la imposibilidad de vigilar, en el paciente ambulatorio, la recolección completa: con mucha frecuencia una, dos o más micciones se pierden, especialmente con motivo de la defecación. Por otra parte, y aún corrigiendo esta salvedad, la excreción puede verse disminuída en todas aquellas nefropatías que afecten

el flujo glomerular, o la reabsorción tubular, o ambos. O simplemente por la disminución global de la diuresis, tal como suele ocurrir en el hipotiroidismo severo. Por eso en los casos de hipotiroidismo resulta mejor prolongar la recolección urinaria hasta las 48 o aún hasta las 72 horas. Aunque por sí sola la excreción urinaria no constituye un índice confiable de la función tiroidea, ya que como se mencionó antes constituye tan sólo un hecho pasivo en el ciclo del yodo, sí creemos que es muy importante en combinación con la prueba de captación, y así lo hemos venido verificando en el curso de los últimos 11 años; permite, al dar una idea de la "recuperación" de la radioactividad total, informarse sobre la posible retención extratiroidea del radioyodo, como en casos de espacio o "pool" aumentado, de insuficiencia renal, etc. Quizás la prueba tendría mayor valor en sí, si se pudiera usar junto con un índice adecuado de la función glomerular como podría ser la excreción urinaria de creatinina.

2. *Prueba de secreción salivar de yodo radioactivo.* Basados en el hecho ya mencionado de que ciertas glándulas (como las salivares, mamarías o gastrofúndicas) tienen cierta capacidad de concentrar o atrapar el yoduro del plasma y excretarlo en sus secreciones, algunos autores (77) han ideado la llamada prueba de excreción salivar, que consiste en recolectar cierto volumen de la saliva bucal, 24 horas después de administrada una dosis diagnóstica, de-

terminar su radioactividad y expresarla en relación a la actividad total del plasma. Esa relación, alta en hipotiroideos y baja en hipertiroideos, se basa en que el I-131 de la saliva es una expresión inversa o recíproca del poder de captación de la glándula tiroidea: así, mientras mayor sea éste, menor será la radioactividad en la saliva, y viceversa. Por ser técnicamente fastidiosa la prueba no ha encontrado mayor generalización.

Resumiendo sobre las pruebas diagnósticas "in vivo", no puede decirse que exista una prueba en especial que supere a todas las demás, ni que tampoco exista una prueba con valor absoluto para el diagnóstico. La prueba de captación es un auxiliar valioso, lo mismo que sus modificaciones, para ayudar a la clínica y al laboratorio en el diagnóstico de las afecciones tiroideas. Como se ha dicho anteriormente, quizás lo mejor no es hacer una sola prueba, sino buscar la combinación de dos o más que sean las más adecuadas para el caso. Tener experiencia en un grupo de pruebas fácilmente ejecutables es mucho más ventajoso que tratar de realizar un sinnúmero de pruebas en unos pocos casos.

ii) *Pruebas "in vitro"*

Pueden dividirse en dos clases: aquellas que estudian la captación "in vitro" por fracciones de tejido tiroideo puestas en cultivo de tejidos, o de sub-partículas celulares en circunstancias análogas, y aquellas que estudian indirectamente la capaci-

dad ligadora de hormonas tiroideas de los sitios normales o alternos de ligadura en el plasma.

a) Las pruebas que determinan la captación de yodo radioactivo en porciones de glándula tiroides puestas en cultivo de tejidos realmente pertenecen sólo a la investigación muy especializada, y se las ha utilizado, lo mismo que el estudio cromatográfico de los sub-productos de síntesis hormonal en estas fracciones, para el estudio de los defectos innatos en la síntesis hormonal descritos anteriormente. La captación de hormonas tiroideas radioactivas en sub-fracciones celulares, separadas por medio de la ultracentrífuga, constituyen una técnica investigativa muy especializada, utilizada en el estudio de los raros casos del así llamado "hipermetabolismo periférico" (78). Ninguna de estas pruebas tiene, pues, aplicación diagnóstica.

b) En cambio hay una prueba "in vitro" que cada vez va ganando mayor aceptación en la clínica, sobre todo por el hecho de que su realización hace innecesaria la administración de radioactividad a los pacientes: se trata de la prueba de captación por los eritrocitos, o por las resinas de intercambio iónico, de la triyodotironina marcada con yodo radioactivo.

La prueba se originó en los estudios de los mecanismos de transporte plasmático de las hormonas tiroideas, hechos por Hamolsky y colaboradores (79), quienes pudieron demostrar cómo los eritrocitos

mostraban cierta avidez para adsorber la triyodotironina marcada con I-131, cuando se los incubaba en presencia de la misma y del plasma del paciente. Podía observarse, en efecto, que era el plasma del paciente, y no sus propios eritrocitos, el que determinaba esa captación, que en sujetos normales oscilaba entre 10 y 17 por ciento, mientras que en hipertiroideos iba de 17 a 35 y en hipotiroideos se encontraba por debajo de 10 por ciento. Estudios posteriores (80) han confirmado totalmente el valor diagnóstico de la prueba. Además de la ventaja de ser una prueba "in vitro", ella no es mayormente influenciada por las variaciones en el "pool" o espacio de yodo que en cambio sí afectan la captación tiroidea; ni por la administración, dentro de ciertos límites, de yoduros orgánicos. Se ha observado en cambio que la captación eritrocitaria se halla disminuída en el embarazo, y aumentada en los casos de tratamientos con dicumarol, difenilhidantoína, o en pacientes con nefrosis, hepatitis, cirrosis o tumores malignos muy avanzados.

La técnica de ejecución es bastante sencilla y presupone únicamente el disponer de la triyodotironina radioactiva (marcada con I-131 ó I-125) purificada cromatográficamente, la cual hoy día es obtenible de los distribuidores comerciales de radioisótopos. A una fracción de 2 mililitros de la sangre del paciente, oxalatada, se le agrega la hormona marcada, y se procede a incubarla durante 2 horas a 37 grados

centígrados y con agitación constante. Terminado este período se mide la radioactividad total de la muestra, la cual luego se centrifuga, separando el plasma de los eritrocitos y lavando estos últimos varias veces con solución salina isotónica. Se mide luego la radioactividad del plasma y de los eritrocitos (usando los mismos contadores de pozo, ya mencionados) y se compara la radioactividad de los eritrocitos con la de la sangre total, expresando esa fijación eritrocitaria en forma de porcentaje del total, corregido al valor del hematocrito.

Por la fragilidad de los eritrocitos humanos, especialmente cuando se los somete a manipulaciones y lavados, la prueba ha sido modificada ventajosamente, reemplazando las células rojas por resinas de intercambio iónico impregnadas en esponjas de plástico (82). La resina se comporta de manera idéntica a los eritrocitos y los valores observados son semejantes. Con ello se ha dado un paso más hacia la simplificación de la prueba.

Sus bases consisten en que tanto los eritrocitos como la resina representan sitios de adsorción, alternativos de la ligadura de las hormonas tiroideas que, como dijimos atrás, van normalmente ligadas a las globulinas plasmáticas: esos sitios alternativos se hacen ávidos de la hormona cuando los sitios normales de ligadura se hallan ya saturados, como sucede en el hipertiroidismo.

En el hipotiroidismo en cambio, en que los sitios normales de ligadura están muy lejos de poder ser llenados, la avidéz de los sitios alternos es escasa o nula. Las variaciones observadas en el embarazo obedecen a que en éste, por la acción de los estrógenos placentarios, tanto la cantidad de globulinas ligadoras como los sitios normales de ligadura y su avidéz se hallan muy aumentados: de ahí que la captación eritrocitaria descienda. El aumento en la nefrosis, disfunción hepática o tumores malignos obedece a la alteración que esas entidades producen en las proteínas plasmáticas y por ende en los sitios normales de ligadura.

La prueba resulta ideal para el diagnóstico de la función tiroidea en niños, y sus variaciones y porcentaje de exactitud son en todo comparables a los de la prueba de captación tiroidea "in vivo". En las embarazadas se la ha empleado principalmente para determinar la buena función tiroideo-placentaria, determinando la captación eritrocitaria antes y durante el embarazo: si ésta deja de descender hacia el 3er. mes, lo mismo que si dejare de ascender la yodoproteinemia, señala la probabilidad de que se vaya a producir el aborto. La prueba ha sido empleada también para determinaciones seriadas de función tiroidea en grandes poblaciones, o en pacientes que no puedan fácilmente asistir al laboratorio.

B. DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO Y MORFOLOGICO.

Mientras que las pruebas de función tiroidea estudiadas anteriormente informan sobre el grado de actividad de la glándula "in toto" ninguna de ellas sirve para determinar las variaciones de actividad en las diversas zonas de una misma glándula. Este diagnóstico es de sumo interés en los casos de tumores benignos o malignos intraglandulares, o en el estudio de masas cervicales, para determinar si se trata o no de tejido tiroideo; o en el estudio de áreas involutivas intraglandulares, como sucede en los bocios.

El método más elemental para este estudio consiste en la superposición de una glándula, obtenida por cirugía o por autopsia, a una película radiográfica sensible: este método, llamado "autorradiografía" permite diferenciar, por el grado de ennegrecimiento de la película, las zonas funcionantes (muy ennegrecidas) de las no funcionantes (con ennegrecimiento escaso o nulo) una vez revelada la misma. El método autorradiográfico no sirve, al presente, para el diagnóstico "in vivo", puesto que para que tenga una buena resolución óptica se necesita el íntimo contacto del tejido tiroideo con la película, cosa que en el paciente no se puede lograr, por la interposición de los tejidos del cuello.

i) *Detección externa sin inscripción, manual.* Ya desde los trabajos iniciales con la prueba de captación se pudo poner en evidencia que, si

se hacían contajes fraccionados sobre las diferentes zonas del cuello, y especialmente si entre la glándula y el detector se interponían diafragmas de plomo o "colimadores" que permitiesen sólo la detección de la radioactividad en una pequeña zona a un tiempo, se podían obtener contajes correspondientes a áreas de mayor o menor actividad, aún en glándulas normales; uniendo las zonas que dieran contajes parecidos por medio de líneas, en papel cuadrículado, se llegaba a una representación burda del contorno anatómico de la glándula tiroidea.

Con el perfeccionamiento, tanto de los detectores de centelleo como de los colimadores, este método ha mostrado su eficacia, especialmente en circunstancias en las que no se dispone de los modernos y costosos aparatos de inscripción automática o "gammágrafos" que mencionaremos adelante. Para ello basta disponer de un sistema detector-contador y si es posible de un colimador "de enfoque" que permite "ver" solamente la radioactividad en áreas muy pequeñas; recorriendo manualmente la glándula, —lo cual puede hacerse ayudándose de una cuadrícula de plástico transparente, colocada frente al cuello del paciente— es posible determinar la radioactividad seleccionados y formarse una idea sobre puntos arbitrariamente del grado de actividad de las diversas áreas. Este sencillo método es muy útil para diferenciar la hipo o la hiperfunción de los nódulos tiroideos, constituyendo una buena

guía para el clínico y el cirujano.

ii) *Detección externa con inscripción, automática.* El mayor desarrollo de estas técnicas se pudo lograr desde que Cassen y col. en California (81) idearon un sistema que permitía, automáticamente, desplazar el detector sobre el área a estudiarse, en forma ordenada y progresiva; este método, llamado en inglés "scanning" (por la acción del detector de escudriñar u otear el área en cuestión) y en español "gammagrafía" ha ido progresando a medida que se inventan mejores detectores y se perfecciona su sensibilidad y su poder de resolución, óptica y radioactiva.

Los llamados "gammágrafos lineales", como el empleado por nosotros desde 1961 en el Instituto Nacional de Cancerología, consisten en una armazón metálica de la que va suspendido el detector, el cual puede desplazarse libremente sobre el paciente, estando éste acostado en una camilla. Una vez localizado el detector (provisto, claro está, de un colimador "de enfoque") sobre el área cervical, se procede a fijarlo y a determinar la acción de los motores eléctricos que, actuando sobre tornillos sin fin, van a moverlo a una velocidad constante, en recorridos horizontales separados entre sí por espacios cuya amplitud puede seleccionar el operador. Ese recorrido en zig-zag, en el sentido longitudinal del cuerpo, es justamente lo que se denomina "scanning". Los pulsos eléctricos originados en el detector de centelleo van hacia un esca-

límetro corriente, provisto de un sistema analizador del espectro de radiaciones emitidas por el isótopo; y además, son conducidos, una vez amplificados suficientemente, a un electroimán provisto de un punzón inscriptor que se mueve paralela e integralmente con el detector, sobre una hoja de papel cubierta por papel-carbón. De suerte que en el recorrido de una de las líneas transversales, si el detector tropieza con un área radioactiva, transmitirá sus señales al escalímetro que, acumulando un cierto número de cuentas, accionará luego instantáneamente el electroimán: de ahí que la radioactividad de la zona corresponda proporcionalmente al número de puntos inscritos por el punzón sobre el papel. La integración visual de las líneas horizontales y sus puntos más o menos aglomerados va a mostrar, sobre el papel, una área sombreada correspondiente al contorno anatómico de la glándula y a las variaciones en su concentración del radioisótopo.

El procedimiento complementa la prueba diagnóstica de captación aunque implica la administración de dosis algo mayores, puesto que de la magnitud de la dosis y de su concentración por el tejido tiroideo va a depender, en últimas, la resolución y definición de la imagen gammagráfica.

Con la gammagrafía podrán observarse: a) las variaciones en la conformación anatómica de la glándula y b) las variaciones en la con-

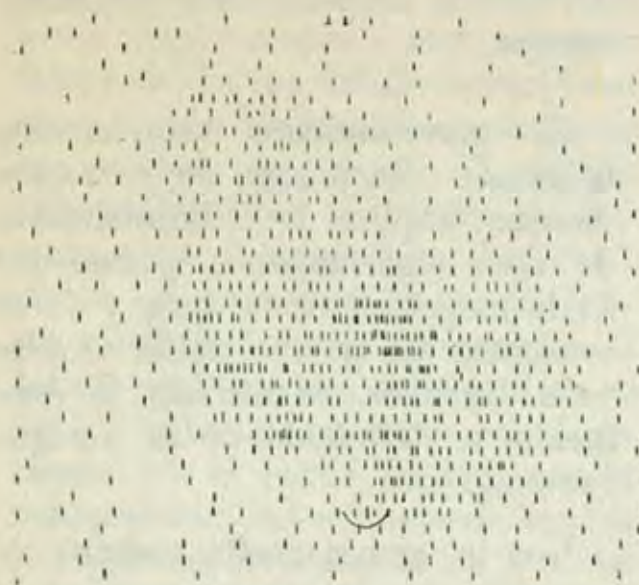
centración del radioisótopo dentro de la misma. En general, aún las glándulas que concentran uniformemente el radioisótopo pueden variar en su tamaño o en su conformación anatómica, aunque esta suele recordar siempre el contorno normal: tal sucede en los bocios difusos, cualquiera que sea su grado de función. Por otra parte, con la gammagrafía podrán observarse las variaciones en la concentración, que son de considerable importancia en el estudio de bocios nodulares. Esas variaciones en la concentración pueden dar imágenes que muestran una distribución difusamente disminuída, como sucede en algunos bocios multinodulares, (Fig. 5) acompañada además de un aumento global del área tiroides. O áreas de menor concentración, bien en la zona correspondiente al nódulo (los llamados "nódulos fríos" o hipofuncionantes; Fig. 6) o en áreas más extensas, que pue-



«Nódulo frío» hipofuncionante. (Fig. 6)

den incluir todo un lóbulo o parte de él; (Fig. 7) y por último, áreas de mayor concentración, que en la misma forma pueden ser únicas (como en los adenomas solitarios hiperfuncionantes; Fig. 8), o múltiples.

Uno de nosotros (83) ha revisado recientemente los resultados del examen gammagráfico en 340 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología. Sin poderse extender aquí todas las conclusiones de dicho trabajo, sí vale la pena anotar que, en cuanto a los llamados nódulos "fríos" o no funcionantes, la misma incidencia se observó de nódulos involutivos simples como de carcino-



Bocio multinodular eufuncionante. (Fig. 5)



H.F. Dosis diagn. 64 uc (24 h.)

«Amputación» del lóbulo tiroideo izquierdo producida por un carcinoma papilar. (Fig. 7).

mas tiroideos intraglandulares. Ello va en contra de quienes han clamado que el método serviría como diagnóstico casi específico del carcinoma, pues con mayor frecuencia se observarían como no funcionantes los nódulos malignos. Por otra parte, en dos pacientes, pudo observarse cómo nódulos hiperfuncionantes correspondían a carcinomas foliculares bien diferenciados (84).

Autores europeos (85) han aconsejado la gammagrafía como un método que permite determinar "in vivo" el volumen de la glándula: para ello han estudiado un buen número de glándulas, gammagráfica y anatómicamente (obteniéndolas después de la gammagrafía por cirugía o autopsia) y derivando una fórmula que tiene en cuenta el área gammagráfica, determinada por planimetría, y aplicada una corrección de volumen. Por tratarse de una expresión gráfica uni-dimensional, sin embargo, el método se presta a gran-

des errores y su uso, por tanto, no se ha generalizado: sería necesario contar con una gammagrafía en dos planos (tanto más difícil cuanto que el cuello es un órgano cilíndrico, y en la proyección lateral los dos lóbulos tiroidianos aparecerían superpuestos) para darse una idea más adecuada del volumen de la glándula.

La gammagrafía tiroidea es, pues, un procedimiento extremadamente útil, ya que añade al juicio clínico de la función tiroidea y a la prueba de captación un elemento morfológico, de gran importancia para la determinación de la conducta a seguir en determinados pacientes. Notables entre las alteraciones encontradas son los llamados adenomas solitarios hiperfuncionantes, que "suprimen" la función del resto del tejido tiroideo por inhibición de la



Adenoma solitario hiperfuncionante. (Fig. 8).

secreción tiroestimulante: este tejido tiroideo puede hacerse "reaparecer" en una segunda gammagrafía si al paciente se le hace previamente una prueba de estímulo con TSH, en todo similar a la que se describió anteriormente. De gran importancia es, también, el estudio gammagráfico de los carcinomas tiroideos (84), de sus extensiones cervicales y de sus metástasis a distancia, especialmente cuando las mismas tienen la capacidad de concentrar yodo (para lo cual debe haberse extirpado todo remanente de tejido normal). Y, obviamente, también para el estudio de los remanentes cervicales post-quirúrgicos, en pacientes sometidos a tiroidectomías previas por diversas razones, y en quienes del tamaño del remanente depende la conducta terapéutica ulterior.

En el campo de la instrumentación gammagráfica se ha progresado extraordinariamente en la última década. De los gammágrafos lineales, que tardan hasta 20 y 30 minutos en producir una imagen satisfactoria de la glándula, se ha pasado a los gammágrafos integrales o estáticos (como la "cámara de cen-

telleo" de Anger o el "autofluoroscopia" de Bender) que producen una imagen gammagráfica casi instantánea y permiten no sólo el estudio morfológico sino también el funcional, si se estudia el "llenamiento" de la imagen a intervalos sucesivos después de la administración de la dosis diagnóstica. Para los estudios del cuerpo entero se dispone, además, de gammágrafos lineales capaces de dar en tiempos relativamente cortos una imagen de los sitios de concentración de la radioactividad en todo el organismo, bien sea en forma de puntos, o bien registrando la curva de actividad a lo largo del cuerpo: este último método ha sido además ampliamente utilizado para la investigación de la localización de las hormonas tiroideas marcadas y sus metabolitos.

En resumen, el yodo radioactivo ha contribuido de manera definitiva al perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico de la función tiroidea: una gran parte de estas pruebas son ya de uso rutinario y le permiten al clínico una precisión diagnóstica quizás no alcanzada en ningún otro sistema endocrino, tanto desde el punto de vista funcional como morfológico.

IV) TERAPIA

A) HIPERTIROIDISMO. Ha pasado un cuarto de siglo desde que Hertz y Roberts (86), y Hamilton y Lawrence (87), en forma casi simultánea iniciaron una nueva etapa en medicina con el tratamiento del hipertiroidismo con yodo radio-

activo. Cuatro años más tarde, Chapman, en uno de sus artículos sobre la terapia de afecciones tiroidianas, y revisando el método recientemente introducido, escribía: "El tratamiento ideal para los pacientes afectados de bocio tóxico (hipertiroidis-

mo) es uno de los muchos problemas no resueltos en medicina" (50). Y aunque el yodo radioactivo no ha alcanzado todavía a ser la terapia ideal para dicha afección, más de 20 años de experiencia y alrededor de 200.000 pacientes tratados no dejan duda de su valor terapéutico.

Las primeras experiencias se llevaron a cabo empleando el I-130, con período de semidesintegración de 12.5 horas, con el cual se obtuvieron resultados alentadores (50, 88). En 1946 el I-131, con período de semidesintegración de 8.05 días, comenzó a ser producido en Oak Ridge, y ya cinco años más tarde se informaba que 130 hospitales y clínicas lo usaban en el diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo. En el Instituto Nacional de Cancerología, en un período de 10 años a partir de 1955, se han tratado 202 pacientes con I-131, experiencia que será motivo de publicación posterior.

La efectividad terapéutica del yodo radioactivo radica en su localización selectiva y su retención en el tejido tiroidiano funcional; vale decir, de la avidez natural del tiroide para concentrar yodo, ya sea estable o radioactivo. En estas condiciones el tejido es sometido a radiación intensa por parte de las partículas beta y los rayos gamma emitidos por el isótopo. Ya que el alcance máximo de las partículas beta es de 2.0 mm., con un promedio en los tejidos de cerca de 0.5 mm., y que ellas contribuyen en un 90% al total de la radiación emitida, no se

encuentra radiación extratiroidiana significativa que vaya a producir alteraciones a estructuras adyacentes a la glándula (89). El objeto del tratamiento consiste, entonces, en administrar una cantidad de radiación que sea capaz de causar suficiente daño al tejido tiroidiano hiperfuncionante, haciendo que la producción hormonal se reduzca a niveles normales. Si esa dosis de radiación resulta excesiva, podrá llegarse al hipotiroidismo. Esta complicación, presente por los demás en todo tipo de tratamiento médico o quirúrgico del hipertiroidismo, parece ser más frecuente de lo que inicialmente se pensó, especialmente si el tiempo de observación de las series estudiadas se extiende considerablemente. Su manejo, por otra parte, es relativamente sencillo, a base de terapia de suplencia.

i) Bases y Métodos. Varios factores entran en consideración al planear el tratamiento del paciente hipertiroidiano con yodo radioactivo: la dosis que se va a administrar, el tamaño y la forma de la glándula tiroidea, la edad del paciente, y determinadas contraindicaciones.

a) Dosificación. A pesar de los muchos años de experiencia y de los diversos métodos usados, aún no se ha llegado a uniformidad de concepto en cuanto al cálculo para determinar la dosis del material radioactivo para un paciente hipertiroidiano. Inicialmente, y con base en los estudios con I-130, se hacía un cálculo aproximado teniendo en cuenta el tamaño de la glándula, lo

cual ha dado buenos resultados en algunas series (90). Posteriormente entró en consideración al aspecto importante de la radiación absorbida por el tejido, calculada en unidades especiales como "rep" y "rad", y se presentaron varias fórmulas para dicha dosimetría teniendo en cuenta la participación de ambas emisiones, beta y gamma, del yodo radioactivo (91, 92, 93). La mayoría de las fórmulas toma en consideración varios parámetros, como v. gr. la vida media efectiva del isótopo en la glándula, el porcentaje de captación a las 24 ó 48 horas de una dosis diagnóstica, el peso de la glándula, y la cantidad de radiación que se desea administrar por gramo de tejido. Un problema que se plantea al tratar de llenar cualquiera de ellas es el estimar correctamente el volumen o peso del tiroides. Como por la simple palpación no se alcanza a una exactitud satisfactoria, se han ideado métodos basados en la gammagrafía del órgano y fórmulas especiales (94, 95) que han dado variables resultados. Sin embargo, las mejores determinaciones se obtienen con la combinación de los dos métodos.

Para el cálculo de la dosis, en la Sección de Radioisótopos del Instituto Nacional de Cancerología, se sigue un método basado en los planteamientos anteriores. Se tiene en cuenta el porcentaje de captación de una dosis diagnóstica a las 24 horas, el peso estimativo de la glándula por palpación y gammagrafía y la actividad que se desea adminis-

trar por gramo de tejido. Esta última cifra se ha aceptado entre 100 y 150 microcuries por gramo, con base en cálculos para administrar a la glándula un total de radiación entre 7 y 10.000 rads. La fórmula sería la siguiente:

$$\text{Dosis total (microcuries)} = \frac{uC \times Pg}{C24h} \times 100$$

C24h

en donde:

uC = microcuries.

Pg = Peso glándula, en g.

C24h = Captación a las 24 horas.

Para el cálculo completo de la dosis absorbida por el tiroides, en unidades "rad", por parte de emisiones beta y gamma, se refiere al lector a obras con el tema discutido en detalle (96, 97, 98).

b) Tamaño y Morfología de la Glándula Tiroides. Este aspecto se tiene en cuenta principalmente en el cálculo de la dosis que se va administrar al paciente, ya que es obvio que un tiroides hipertrófico requerirá una dosis mayor que una glándula dentro de los límites normales. Pero además, el hecho de que un bocio sea difuso o nodular presenta un problema desde el punto de vista de la decisión sobre la clase de terapia. Clásicamente se ha sostenido que el tipo ideal de bocio para tratar con yodo radioactivo es el difuso, en el cual se obtiene una mayor uniformidad de la radiación, y los riesgos de dejar áreas deficientemente tratadas son menores. En

algunas series de pacientes con adenoma hiperfuncionante tratados con I-131 se han obtenido buenos resultados, considerándose sin embargo como método preferible en estos casos la cirugía previa preparación adecuada del paciente (99). En la decisión sobre el tipo de terapia deben intervenir también: (a) la severidad clínica del hipertiroidismo; (b) la presencia de complicaciones (enfermedad cardíaca, intolerancia a los antitiroideos) que previenen o dificultan el tratamiento médico o quirúrgico; y (c) la urgencia de llevar al paciente al estado de eutiroidismo, como cuando existen complicaciones oculares.

c) Edad. Desde los primeros años del uso del yodo radioactivo en la terapia del hipertiroidismo, y con base en experiencias anteriores en el empleo de radiación externa para afecciones benignas de la cara o del cuello en niños que más adelante desarrollaron neoplasias del tiroides, se aconsejó que la terapia se limitara a pacientes adultos, preferiblemente por encima de los 40 años. De todas maneras, ante los beneficios que se pudieron obtener con el yodo radioactivo, no se insistió en su abandono total, ni siquiera en niños, sino en la observación cuidadosa de los casos tratados (100) y en métodos discriminativos para el uso del material, tales como el cálculo adecuado de las dosis. Se han hecho, por otra parte, diversas investigaciones, haciendo uso de experiencias en animales (101, 102, 103), de revisiones de los casos tra-

tados con radiación externa (104), con yodo radioactivo (105, 106) y de personas expuestas a explosiones atómicas (107, 108), tratándose de determinar hasta qué punto se cumplía la relación radiación-cáncer en el caso de tiroides. Aunque muchas veces el sentido común sugería que dicha relación era cierta, estudios serios han desvirtuado este punto, al demostrarse, en series importantes de niños sometidos a radiación externa, que no se producía la temida secuela de malignidad en el tiroides incluso en el campo de radiación (109). Se estudiaron también las posibles complicaciones de índole genética al recibir las gonadas una dosis significativa de radiación, particularmente en pacientes jóvenes, y se llegó a la conclusión general (110) de que el aumento esperado de mutaciones en la progeñie de la población tratada no sería en modo alguno significativo.

Aún después de análisis exhaustivo del problema parece que no se ha llegado a un acuerdo preciso sobre el límite de edad para la terapia. Algunos autores incluyen en sus series niños desde un año de edad (111); otros aconsejan cautela en el tratamiento de jóvenes aludiendo la sensibilidad a la radiación por parte del tejido en desarrollo, y abogan por la discriminación del uso del yodo radioactivo en niños a casos muy específicos (112). Quizá la mayoría de los interesados en el problema sostiene que la evidencia variada e incompleta hasta ahora acumulada no conforma un argu-

mento de peso en contra del uso del yodo radioactivo, ni siquiera en jóvenes, de la misma manera que las muertes operatorias no son argumento en contra de los procedimientos quirúrgicos. El punto consistiría más bien en tratar de sopesar los riesgos de las formas diversas o las alternativas de tratamiento en cada paciente (113).

d) Contraindicaciones. Hay dos contraindicaciones absolutas al tratamiento con yodo radioactivo: el embarazo y la lactancia. La primera por el riesgo obvio de producir defectos tanto en el tiroides como en las gonadas del feto. La última se ha podido obviar con la alimentación artificial al niño. Como contraindicaciones relativas se consideran: pacientes que no pueden ser controlados a intervalos regulares; la edad del paciente, ya que como anteriormente se mencionó, algunos prefieren no tratar el hipertiroidismo infantil con yodo radioactivo; y bocios que por su tamaño o aspecto presenten problemas cosméticos y mecánicos, o que demuestren una baja captación de yodo.

En general existen dos corrientes en cuanto al método de tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo. La primera, y menos comúnmente usada, indica la administración de dosis pequeñas de yodo radioactivo, alrededor de 2.0 Millicuries (MC), a intervalos regulares de pocas semanas hasta lograr la remisión de la enfermedad. La otra, y más aceptada generalmente, consiste en administrar una dosis úni-

ca, calculada de acuerdo con los parámetros antes expuestos, controlándose después periódicamente al paciente para determinar si necesita o no de una segunda o incluso de una tercera o cuarta dosis. En nuestro Instituto se siguen métodos similares al último expuesto, controlando al paciente a intervalos cortos durante los dos o tres primeros meses después de la terapia. En este tiempo se mide la vida biológica de la dosis terapéutica y se aprecian los cambios clínicos del paciente. Por lo general, en los casos exitosos, ya desde el primer mes se notan cambios sugestivos de una buena respuesta. Pasado el tercer mes se hace nueva valoración del estado del paciente desde el punto de vista clínico y por medio de dosis diagnósticas de I-131, y se decide, de acuerdo con los resultados, la conveniencia de administrar una nueva dosis, o de dejar al paciente en observación durante un tiempo más largo. Colateralmente se estudia al paciente practicando electroforesis de proteínas plasmáticas para determinar el sitio de migración de la hormona marcada o de compuestos anómalos si los hubiere. Se obtienen también gammagrafías del tiroides a intervalos regulares para observar los cambios producidos por la terapia. Con base en las experiencias clínicas que han demostrado el buen efecto de la guanetidina y la reserpina sobre las manifestaciones periféricas del simpático en los hipertiroidianos, hemos administrado estas drogas a algunos pacientes con

exageración de dichas manifestaciones, para no tener que recurrir a los antitiroideos, ya que su uso antes o después de la terapia no ha resultado uniformemente satisfactorio en lo que a control de la enfermedad se refiere.

ii) Resultados. La revisión parcial de la literatura sobre tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo muestra en general los indudables beneficios que de él se obtienen, destacándose también algunas de sus complicaciones más frecuentes, riesgos y secuelas.

Entre las series más numerosas de pacientes tratados (91, 93, 96, 97, 110, 114, 118, 119, 120, 121), lo mismo que entre las más pequeñas (50, 88, 122) se observó un resultado satisfactorio en un 80 a un 95% de los casos. Aproximadamente un 60 a un 70% de los que respondieron lo hicieron con una dosis única. La magnitud de ésta osciló por lo general entre los 2 y los 20 Milicuries, siendo los más frecuente el que se obtuviera dicho efecto con menos de 10 MC.

El hipotiroidismo es un resultado de la terapia que se observa cada día con mayor frecuencia. Series iniciales estudiadas demostraron una incidencia bastante baja, entre 7 y 12%; pero revisiones más recientes dan base para sostener que uno de cada tres pacientes tratados puede desarrollar hipotiroidismo, y que la incidencia podría ser aún más alta (123). Otros autores informan de una incidencia general de un 26%, que sube hasta el 40%

cuando los pacientes han sido observados durante 10 o más años (124). Frecuentemente el hipotiroidismo se ha visto desde los primeros meses después de la terapia, y en muchos casos ha sido solamente temporal. Otros pacientes lo han desarrollado hasta dos y medio (119) y seis años (118) más tarde. En vista de esta creciente incidencia, y aunque se sostiene con autoridad que muchas veces depende del tipo de respuesta del tejido tiroideo y no de la magnitud de la dosis de yodo radioactivo administrada, se ha aconsejado mayor cuidado en el cálculo de ésta y de la apreciación del tamaño de la glándula, ya que el más alto porcentaje de hipotiroidismo se ha observado en pacientes con glándula pequeña. Lo mismo que se aboga por administrar dosis más reducidas, por debajo de los cálculos, y tratar de nuevo al paciente si es el caso (124). En algunos casos específicos, como lo es el del exoftalmos severo, sí se desea lograr una hipofunción marcada de la glándula, para luego administrar altas dosis de hormona tiroidiana que supla las necesidades del paciente, y frene hasta cierto punto el exceso de TSH o cualesquiera sustancias que tiendan a agravar la oftalmopatía.

Como complicaciones se han descrito también, aunque queda por definirse la relación causal que con ellas pueda tener la terapia con yodo radioactivo, la leucemia y el carcinoma de tiroides. La leucemia se ha observado después del tratamien-

to con yodo radioactivo en casos excepcionales (125, 126, 127), pero un análisis cuidadoso de la casuística (110) pone de presente que la incidencia no sólo no sobrepasa la incidencia espontánea en la población general, sino que ni siquiera llega a igualarla. Con base en las experiencias mencionadas sobre irradiación externa de estructuras que incluyan en su campo al tiroides, se esperó en teoría que la incidencia de carcinoma de la glándula fuera significativamente mayor después de la terapia con yodo radioactivo, hecho que está muy lejos de cumplirse. En casos verdaderamente excepcionales, algunas nodulaciones que se han desarrollado en pacientes sometidos a este tratamiento (105, 106, 118) han correspondido histológicamente a carcinoma (128, 129), pero no ha sido posible probar que exista una relación de causa-efecto entre el agente ionizante y la neoplasia, como sí ha sido demostrado en otros órganos para otro tipo de tumores.

Las complicaciones de tipo hematológico como anemia, pancitopenia, o depresión medular, no se han observado sino con las dosis más altas, y en todo caso han sido siempre de carácter temporal. Rarísima vez han podido observarse otros accidentes imputables a la terapia con I-131, tales como, tiroiditis, traqueitis, sialadenitis, exacerbación del hipertiroidismo (llegando hasta la verdadera crisis tirotóxica, como en un caso observado por uno de nosotros, E. O. R.), empeoramiento

del exoftalmos, y un caso de hipoparatiroidismo temporal (130).

En los niños salvo casos excepcionales ya citados de nodulaciones post-terapia, los resultados han sido similarmente favorables al tratamiento en los adultos. Quizá se ha visto una mayor incidencia del hipotiroidismo (111, 128), el cual ha podido controlarse adecuadamente con terapia de suplencia.

iii) Consideraciones Especiales.

a) Tratamiento del hipertiroidismo recidivante después de tiroidectomía parcial. - Se sostuvo desde los primeros años de iniciadas las experiencias con yodo radioactivo en el hipertiroidismo, que éste método sería el ideal para tratar la afección recidivante después de tiroidectomía parcial (91). Estudios posteriores han comprobado esta suposición, y en la actualidad se acepta generalmente como el método más adecuado. Existe el problema de la dosificación correcta en estos pacientes, en quienes la cirugía puede haber dejado fibrosis de las estructuras del cuello, y en quienes muchas veces no es posible palpar remanente alguno de tiroides. En vista de esto se recurre con mayor razón a la gammagrafía para determinar tamaño y posición del remanente. La dosis se calcula con bases en esta apreciación, y generalmente se la escoge en magnitud un poco menor a lo calculado. Hay quienes no administran más de 2 MC como dosis inicial a estos pacientes, a menos que se compruebe la existencia de un remanente de buen tamaño; y se ha

informado (131) la aparición de hipotiroidismo permanente después de dosis tan baja como 1.5 MC en un caso de hipertiroidismo severo.

b) Cambios estructurales en la glándula tiroides después de dosis terapéutica de I-131. El yodo radioactivo acumulado en la glándula hiperfuncionante inicia una serie de modificaciones observables ya desde las primeras semanas de administrada la dosis. Inicialmente se aprecia la disminución del tamaño del bocio, especialmente si éste es de tipo difuso, lo cual se sucede en algunos casos con rapidez y en forma dramática. A nivel microscópico los cambios se pueden dividir en tempranos y tardíos (132). Los primeros se observan ya desde el cuarto día, y comprenden granulación eosinófila del citoplasma, variaciones de la estructura folicular, edema del estroma y pycnosis del núcleo. Posteriormente, entre la segunda y la sexta semanas se aprecian necrosis celular, atipias nucleares, aumento del edema del estroma, descamación focal de las células hacia el lumen del folículo y alteraciones vasculares. Más allá de la sexta semana, cuando se ha completado el efecto de radiación del yodo, se observa fibrosis intersticial, vacuolización y edema del citoplasma, anormalidades nucleares: pycnosis, atipias y núcleos bizarros, telangiectasias capilares y relativa ausencia del colóide. En algunas ocasiones se observan focos de regeneración con hiperplasia, que han correspondido a nódulos palpables clínicamente, y

los cuales se explican como resultado del estímulo acentuado por parte de TSH (102) sobre focos celulares capaces de responder por no haber sufrido alteraciones máximas por la radiación. Esta es una de las razones que se han aludido para no emplear medicación antitiroidea en período inmediatamente posterior a la terapia, ya que el nivel de TSH aumentaría, y por tanto su influjo sobre la glándula.

B) CANCER DEL TEJIDO TIROIDIANO. El tratamiento del cáncer tiroidiano con I-131 se basa en el hecho de que, con relativa frecuencia, en aproximadamente 40 a 50% de los casos, la función del tumor tiroidiano o de sus metástasis recuerda la del tejido de origen en su capacidad de concentrar yodo a partir del plasma. Si esa concentración llega a ser suficiente, será posible, administrando una gran dosis del radioisótopo, llegar a destruir el tejido neoplásico, que por definición es también más radiosensible que el tejido normal.

Ha habido considerables diferencias de opiniones y malentendidos acerca de la relación de la histología de los tumores de tiroides y su posibilidad de tratamiento con yodo radioactivo. En la actualidad se acepta generalmente que hay una correlación muy directa entre el tipo histológico y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, hay casos individuales que no cumplen las reglas fijadas, de la misma manera que existen variaciones notorias en el tipo histológico aún en el mis-

mo paciente. Por lo tanto, aunque es posible hacer generalizaciones acerca de la capacidad de concentrar yodo por parte de ciertos grupos histológicos, es imposible predecir con certeza si un determinado paciente se beneficiará con el tratamiento hasta que éste no se intenta. También es posible que un tumor, con tendencia a captar y concentrar yodo, lo haga en forma tan deficiente que no permita una posibilidad de respuesta adecuada al tratamiento. Los tumores foliculares bien diferenciados, que contienen coloide, muestran por lo general mayor tendencia a concentrar el yodo selectivamente (133). Da la impresión de que casi todos los tumores de este tipo pueden inducirse a tomar cantidades significativas del isótopo. Los tumores papilares varían considerablemente su tipo histológico y por consiguiente su capacidad de concentrar yodo. Esta parece relacionada con su grado de diferenciación y con la cantidad de coloide presente. Existen, por otra parte tumores de tiroides de un grado de diferenciación tan alto, que la hiperfunción de sus metástasis ha llegado a producir hipertiroidismo clínico al paciente (134-137). Otros tipos de tumores como el de células gigantes, el de Hürthle, etc., muestran casi invariablemente concentración nula o muy pobre del yodo. Teniendo en cuenta estos factores, únicamente cerca de un 15 a un 20% de los pacientes serán susceptibles de obtener beneficio definido con esta terapia (138).

i) Selección de Pacientes. - Una vez hecho el diagnóstico histológico de carcinoma del tiroides en un paciente, varios requisitos necesitan ser llenados antes de considerarse candidato a la terapia. En el Instituto Nacional de Cancerología se siguen las siguientes condiciones (139): (a) Que el tipo histológico corresponda a formas suficientemente diferenciadas, en las cuales tenga lugar síntesis hormonal tiroidiana con productos finales normales o anormales, y que por tanto tengan avidez por el yodo. (b) Que existan metástasis a distancia no extirpables por procedimientos quirúrgicos o generalizadas, o que las condiciones locales de invasión de vecindad hagan inextirpable el tumor primario: esto corresponde al grado III de las clasificaciones usualmente empleadas (140). (c) Que exista la menor cantidad posible de tejido tiroidiano normal en el cuello, pues es bien sabido que la competencia entre éste y las metástasis del cáncer tiroidiano llega a ser hasta de 60 a 1, hecho muy desfavorable para lograr una concentración suficiente en las mismas; y (d) que en el deseo de obtener una óptima concentración del isótopo radioactivo en las metástasis no se excedan los límites de seguridad en relación con la irradiación total del organismo. Estas condiciones son las que se tienen también en diferentes instituciones, de tal manera que de una buena cantidad de pacientes con cáncer del tiroides sólo unos pocos llegan al tratamiento con yodo ra-

dioactivo, especialmente si se tiene en cuenta el grado de avance de la enfermedad con que los pacientes suelen presentarse, y el hecho de que en nuestro medio las formas anaplásicas del tumor parecen ser las más frecuentes. En nuestro Instituto, entre los años de 1956 a 1962, de 245 pacientes con cáncer tiroidiano sólo se pudieron tratar 12. Cifras similares se obtienen de otras series presentadas (141). En nuestro medio debe agregarse también la consideración del elevado costo del material radioactivo en dosis cancericidas, al que se suma el aumento en el costo por su transporte aéreo.

Para el estudio del paciente con sospecha o diagnóstico definitivo de tiroides se siguen varios pasos dirigidos a una decisión de conducta, a saber: elaboración de historia clínica completa, con particular referencia a la historia del tumor; estudios radiográficos varios; gammagrafía de tiroides o remanentes y de áreas sospechosas de metástasis, previa una dosis diagnóstica de I-131, la cual varía entre 0.1 y 1.0 MC. Algunos autores hacen uso de la Hormona Tiroestimulante (TSH) para avivar la captación de yodo por parte del tumor y sus metástasis (142-146), tanto en el diagnóstico como en la terapia. Comoquiera que se ha determinado que existe una relación entre el grado de estímulo de la avidez por el yodo y el estímulo del crecimiento del tejido tiroidiano afectado, por parte de la TSH, en nuestro Instituto hemos decidido no hacer uso de la mencionada estimu-

lación sino en casos muy excepcionales, por el peligro de que el estímulo previo precipite también un crecimiento exagerado del tumor.

ii) Manejo del Paciente. Así como la escogencia de la terapia, el manejo del paciente es también similar en diferentes instituciones, y varía sólo en puntos tales como la administración previa de TSH, la magnitud de las dosis terapéuticas y la frecuencia con que deben administrarse las mismas. El plan general que seguimos en nuestro Instituto está de acuerdo con el que exponen algunos autores (147), y comprende: extirpación del tumor primitivo del tiroides y de las metástasis accesibles a cirugía; administración de dosis de I-131 suficiente para eliminar el tejido funcionando normal remanente y las metástasis funcionantes; administración subsiguiente de hormona tiroidiana en dosis máximas, para tratar de suprimir el influjo de la THS sobre el tejido tumoral. En casos de tumores anaplásicos con captación nula de yodo radioactivo, generalmente se emplea tan sólo la irradiación externa del cuello y las áreas metastásicas, si en concepto de los radioterapeutas ello es posible.

El cálculo de las dosis terapéuticas es uno de los puntos más difíciles de definir para el manejo adecuado del paciente. Muchas veces no es posible obtener una idea precisa del tamaño del tumor o de sus metástasis, o de su grado de función. En todo caso, se busca administrar una dosis suficiente al teji-

do que concentra el yodo, sin ir a producir efectos nocivos al resto del organismo. Si la concentración observada con la dosis diagnóstica se considera suficiente, generalmente alrededor de un 20%, se administra al paciente una dosis terapéutica inicial entre 100 y 150 MC. Dosis únicas mayores que éstas no se emplean actualmente por el peligro de irradiación excesiva al cuerpo entero y a órganos específicos como sangre y riñón. Se considera que una dosis de esta magnitud, y dependiendo del grado de función del tejido tumoral, puede dar hasta 100 "rads" al organismo (138, 148). Por lo general, 100 MC pueden dar una dosis de 25 a 228 "rads" al organismo entero, y entre 20 y 182 "rads" a la sangre (149). La dosis al plasma por radiación beta ha sido estimada entre 66 y 260 "rads" por cada 100 MC de I-131.

Transcurridos tres meses después de la administración de la dosis terapéutica el paciente es estudiado nuevamente, previa suspensión de la suplencia tiroidiana. Se administra una dosis diagnóstica entre 0.1 y 1.0 MC y se practican gammagrafías de control. Una próxima dosis dependerá del grado de captación del tumor remanente y de su evolución general. Dosis repetidas de 100 MC cada una pueden administrarse en períodos regulares de tres a seis meses, teniendo cuidado de no exceder este límite, y de controlar el cuadro hemático del paciente. Algunos autores describen haber dado dosis acumulativas hasta de 2 Curies

(149), con las cuales las complicaciones hematológicas han sido más severas, pero no han sido factor limitante de la terapia.

En el niño, por tratarse de una enfermedad de carácter mortal, las consideraciones sobre edad no influyen tanto como en el tratamiento del hipertiroidismo. Generalmente las indicaciones son similares a las del adulto, con la variación obvia de la magnitud de la posible intervención quirúrgica y de la dosis de yodo radioactivo (150). Comoquiera que en el niño los tipos diferenciados de tumor son los más frecuentes, especialmente el de tipo papilar, se aboga también por procedimientos quirúrgicos menos agresivos, para proteger así estructuras cervicales importantes (149, 151, 152, 153).

iii) Resultados. Los resultados de la terapia del carcinoma de tiroides con yodo radioactivo son difíciles de valorar estadísticamente, ya que los tumores bien diferenciados, que suelen ser los que se tratan, tienen a veces una historia natural poco agresiva y un pronóstico más o menos bueno con cualquier tratamiento. No es raro observar que pacientes con cáncer de tiroides de tipo folicular o papilar, puedan tener una sobrevivencia de 10 a 20 años sin terapia alguna, lo cual prolongaría el tiempo de observación para una valoración acertada del tratamiento. Sin embargo la paliación puede ser dramática en casos individuales y hay buenas evidencias de que efectivamente se ha logrado prolongar la *sur-*

brevivencia en casos apropiados (138, 139, 141, 154, 155). Por desgracia, los buenos resultados son aquí la excepción y no la regla. Las investigaciones continúan para tratar de ofrecer una mejor oportunidad de curación o paliación significativa a los pacientes con cáncer avanzado del tiroides.

iv) Complicaciones. Se han observado varios tipos de complicaciones con el tratamiento, las cuales dependen tanto de la magnitud de la dosis, como de la localización del tejido tumoral funcionante. La más comúnmente observada es la de tipo hematológico, como leucopenia, depresión medular, anemia, trombocitopenia y anormalidades cromosómicas en los leucocitos (156, 157), las cuales han sido de carácter transitorio en la mayoría de los casos. No constituyen, pues, complicación seria de la terapia, pero sí un punto de cuidado en el control de cada paciente. Se ha observado un efecto adverso de la terapia en casos de metástasis pulmonares masivas, y es

el de la pneumonitis por radiación y fibrosis pulmonar (158); las dosis en estos casos estuvieron por encima de los 100 MC y el tejido metastásico pulmonar tenía un grado significativo de función. Otras complicaciones menos importantes son las tiroiditis, observadas en pacientes con remanente normal en el cuello, a veces complicadas con edema cervical severo (154). No se han observado cambios gonadales importantes con las dosis administradas, pero como sí existe este riesgo en el feto, lo mismo que el de posible daño a su tiroides, se contraindica la terapia en pacientes embarazadas.

Una consecuencia obvia del tratamiento, es la producción de mixe-dema, que por otra parte ya suele existir cuando el paciente llena las condiciones para poder ser tratado. Por esta circunstancia, y para tratar de suprimir al máximo el estímulo por parte de la TSH se deben administrar a los pacientes dosis elevadas de hormona tiroidiana en los intervalos entre las dosis terapéuticas.

BIBLIOGRAFIA

1. HODGMAN, C. D., WEAST, R. C., SHANKLAND, R. S. and SELBY, S. M. Handbook of Chemistry and Physics 44th Ed. The Chemical Rubber Publishing Co., Cleveland (U. S. A.), 1963.
2. UNGLAUB, W. G. Colombia - Nutrition Survey, May-August, 1960. U. S. Government Printing Office, Washington (U. S. A.), 1961.
3. HALMI, N. S. and STUELKE, R. G. Comparison of thyroidal and gastric iodine pumps in rats. *Endocrinology*, **64**: 103, 1959.
4. BROWN-GRANT, K. Extrathyroidal iodide concentrating mechanisms. *Physiol. Rev.* **41**: 189, 1961.
5. MYANT, N. B., CORBETT, B. D., HONOUR, A. J. and POCHIN, E. E. Distribution of radioiodine in man. *Clin. Sci.* **9**: 405, 1950.
6. BRICKER, N. S. and HLAD, C. J. Jr. Observations on the mechanism of the renal clearance of I-131. *J. Clin. Invest.* **34**: 1057, 1955.
7. CORTAZAR, J. Diagnóstico mediante yodo radioactivo. *Rev. Soc. Colomb. Endocrinol.* **2**: 45, 1958.
8. HONOUR, A. J. MYANT, N. B. and ROWLANDS, E. N. Secretion of radioiodide in digestive juices and milk in man. *Clin. Sci.* **11**: 447, 1952.
9. FELLINGER, K., HOEFER, R. and VETTER, R. Salivary and thyroidal radioiodide clearances of plasma in various states of thyroid function. *J. Clin. Endocrinol.* **16**: 449, 1956.
10. WEAVER, J. C., KAMM, M. L. and DOBSON, R. L. Excretion of radioiodine in human milk. *J. A. M. A.* **173**: 872, 1960.
11. CORTAZAR, J. Datos inéditos.
12. BECKER, R. Iodide transport by rabbit eye. *Am. J. Physiol.* **200**: 804, 1961.
13. WELCH, K. Active transport of iodide by choroid plexus of rabbit in vitro. *Am. J. Physiol.* **202**: 757, 1962.
14. DAVSON, H. Physiology of the ocular and cerebrospinal fluid. J. & A. Churchill, Ltd., London (England), 1956.
15. POCHIN, E. E. Investigation of thyroid function and disease with radioactive iodine. *Lancet* **2**: 41, 1950.
16. FREINKEI, N. and INGBAR, S. H. Effect of metabolic inhibitors upon iodide transport in sheep thyroid slices. *J. Clin. Endocrinol.* **15**: 598, 1955.
17. STANBURY, J. B., WYNGAARDEN, J. B. and FREDRICKSON, D. S. The metabolic basis of inherited disease. 2nd Ed. McGraw-Hill Book Co., New York (U. S. A.), 1966.
18. VIKKI, P. An iodide-complexing phospholipid. *Arch. Biochem.* **97**: 425, 1962.
19. WOODBURY, D. M. and WOODBURY, J. W. Correlation of micro-electrode potential recordings with histology of rat and guinea-pig thyroid glands. *Physid.* **169**: 553, 1963. J.
20. HALMI, N. S. and PITT-RIVERS, R. Iodide pools of rat thyroid. *Endocrinology.* **70**: 660, 1962.
21. ROSENBERG, I. N., ATHANS, J. C. and BEHAR, A. Effect of thyrotropin on release of iodide from thyroid. *Endocrinology.* **66**: 185, 1960.
22. HALMI, N. S. The accumulation and recirculation of iodide by the thyroid. En The thyroid gland, editado por Pitt-Rivers, R. y Trotter, W. R. Butterworths, London (England), 1964.
23. PITT-RIVERS, R. and TROTTER, W. R. The site of accumulation of iodide in the thyroid of rats treated with thiouracil. *Lancet.* **2**: 918, 1953.
24. TONG, W., KERKOF, P. and CHAIKOFF, I. L. Iodine metabolism of dispersed thyroid cells obtained by trypsinization of sheep thyroid glands. *Biochim. et Biophys. acta* **60**: 1, 1962.
25. DeGROOT, L. J. Current views on formation of thyroid hormones, I. *New Eng. J. Med.* **272**: 243, 1965.

26. DEROBERTIS, E. and GARRO, R. Peroxidase activity of the thyroid gland under normal and experimental conditions. *Endocrinology*. **38**: 137, 1946.
27. DEMPSEY, E. Fluorescent and histochemical reactions in the rat thyroid gland at different states of physiological activity. *Endocrinology*. **34**: 27, 1944.
28. DeGROOT, L. J. and DAVIS, A. M. Studies on the biosynthesis of iodotyrosines: reduced pyridine nucleotide peroxidation by a thyroidal-iodinated enzyme. *Biochim. et Biophys. acta* **59**: 581, 1962.
29. DeGROOT, L. J. and DAVIS, A. M. Studies on the biosynthesis of iodotyrosines: a soluble thyroidal iodide-peroxidase tyrosine-iodinase system. *Endocrinology*. **70**: 492, 1962.
30. DeGROOT, L. J. and DAVIS, A. M. Studies on the biosynthesis of iodotyrosines: the relationship of peroxidase, catalase and cytochrome oxidase. *Endocrinology*. **70**: 505, 1962.
31. SPIRO, M. Evaluation of homogeneity of several thyroglobulin preparations. *J. Biol. Chem.* **236**: 2901, 1961.
32. DeGROOT, L. J. Current views on formation of thyroid hormones III. *New Eng. J. Med.* **272**: 355, 1965.
33. ROBINS, J., WOLFF, J. and RALL, J. E. Iodoproteins in thyroid tissue and blood of rats with a transplantable thyroid tumor. *Endocrinology*. **64**: 12, 1959.
34. ROBINS, J., WOLFF, J. and RALL, J. E. Iodoproteins in normal and abnormal human thyroid tissue and in normal sheep thyroid. *Endocrinology*. **64**: 37, 1959.
35. DeGROOT, L. J. and CARVAHLO, E. Studies on proteins of normal and diseased thyroid glands. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* **20**: 21, 1960.
36. DeGROOT, L. J. *Op. cit.* 25.
37. DeGROOT, L. J. Current views on formation of thyroid hormones II. *New Eng. J. Med.* **272**: 297, 1965.
38. STANBURY, J. B., WYNGAARDEN, J. B. and FREDRICKSON, D. S. *Op. cit.* 17.
39. DeGROOT, L. J. and DAVIS, A. M. The early stage of thyroid hormone formation: studies in rat thyroids in vivo. *Endocrinology*. **69**: 695, 1961.
40. TONG, W. and CHAIKOFF, I. L. Hydrolysis of I-131-thyroprotein by pancreatic enzymes. *J. Biol. Chem.* **232**: 939, 1958.
41. McQUILLAN, M. T. and TRIKOJUS, V. M. Purification and properties of thyroid protease. *Australian J. Biol. Sci.* **6**: 617, 1953.
42. HADDAD, H. M., and RALL, J. E. Purification of thyroid proteases by cellulose column chromatography. *Endocrinology*. **67**: 413, 1960.
43. McQUILLAN, M. T., MATHEWS, J. D. and TRIKOJUS, V. M. Proteolysis of thyroglobulin by thyroid enzymes. *Natura*. **192**: 336, 1961.
44. ROBINS, J. and RALL, J. E. Proteins associated with the thyroid hormones. *Physiol. Rev.* **40**: 415, 1960.
45. STERLING, K. and HEGEDUS, A. Measurement of free thyroxine concentration in human serum. *J. Clin. Invest.* **41**: 1031, 1962.
46. STANBURY, J. B., WYNGAARDEN, J. B. and FREDRICKSON, D. S. *Op. cit.* 17.
47. ISSELBACHER, K. J. Enzymatic mechanisms of hormone metabolism. II. Mechanism of hormonal glucuronide formation. *Recent Prog. Hormone Res.* **12**: 134, 1956.
48. EDWARDS, R. R. Iodine-129. Its Occurrence in nature and its utility as a tracer. *Science* **137**: 851, 1962.
49. SULLIVAN, W. H. Trilinear Chart of Nuclides. U. S. Government Printing Office, Washington D. C., 1962.
50. CHAPMAN, E. M. and EVANS, R. D. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *J. A. M. A.* **131**: 86, 1946.
51. MYERS, W. G. and ANGER, H. O. Radioiodine-123. *J. Nucl. Med.* **3**: 3, 1962.

52. LEVY, L. M., ESTRELLADO, T. T., OKEZIE, O. and STERN, H. S. The use of I-125 in Clinical Nuclear Medicine. *J. Nucl. Med.* 3: 14, 1962.
53. EDWARDS, R. R. Op. cit. 48.
54. International Atomic Energy Rgency. Panel Meeting on Radioiodine Uptake Recommendations (Mimeograph) IAEA, Vienna, 1960.
55. SISSON, J. C. Principles of, and pitfalls in, thyroid function tests. *J. Nucl. Med.* 6: 253, 1965.
56. ROSENTHALL, L. A fifteen minute test for the rate of thyroid trapping of radioiodine. *J. Nucl. Med.* 5: 657, 1964.
57. TABERN, D. L. Thyroid function studies. *Picker Scintillator* 10: 1-C (Jan) 1965.
58. TURK, A. A review of thyroid function studies. *Picker Scintillator* 9: 1-C (Feb.) 1965.
59. AHUMADA, J. Guanetidina en Hipertiroidismo. CIBA Publ. 1965.
60. PIMENTEL, E., AREVALO, G. and POSNER, I. Differential diagnosis of patients with high 24-hour thyroid radioiodine uptakes. (Letter to the Editor). *J. Clin. Endocr. & Metab.* 26: 789 (July) 1966.
61. OTERO RUIZ E. Uso Clínico de los Isótopos Radioactivos - Primeras Aplicaciones en Colombia (Tesis Laureada) - Bogotá, Empresa Nacional de Publicaciones, 1957.
62. OVERALL & WILLIAMS, J. A. M. A. 183: 307, 1963. Citado por Tabern. (Op. cit. 57).
63. WERNER, S. C. and SPOONER, M. A. new and simple test for hyperthyroidism employing 1-triiodothyronine and the twenty-four hour I-131 uptake method. *Bull. of the New York Acad. of Med.* 31: 137, 1955.
64. OTERO RUIZ, E. Diagnóstico de un caso de hipotiroidismo mediante yodo radioactivo, I-131, y TSH. *Rev. Soc. Colomb. Endocrinol.* 1: 155, 1956.
65. MCGIRR, E. M., HUTCHINSON, J. H. and Clement, W. E. Sporadic goitrous cretinism. *Lancet.* 7107: 823, 1959.
66. STANBURY, J. B. A survey of some recent studies on the problem of endemic goitre. In: *Radioisotopes in Tropical Medicine*, IAEA, Vienna, 1962.
67. STANBURY, J. B., KASENAR, A. A. H., MEIJER, J. W. A. and TERPSTRA, J. The occurrence of mono- and diiodotyrosine in the blood of a patient with congenital goiter. *J. Clin. Endocrinol.* 15: 1216, 1955.
68. STUDER, H. WYSS, F. and JFF, R. W. A TSH reserve test for detection of mild secondary hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 24: 965, 1964.
69. FEINBERG, W., HOFFMAN, D. and OWEN, CH. The effects of varying amounts of stable iodide on the function of the human thyroid. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 19: 567, 1959.
70. SLATER, S. and NUMEROFF, M. Iodine containing medications, the PBI and the uptake of radioiodine by the thyroid gland. *N. Eng. J. of Med.* 264: 449, 1961.
71. SLINGERLAND, W. Effects of an organic iodine compound (Priodax) on tests of thyroid function. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 17: 82, 1956.
72. OGDEN, H. and SHELINE, G. The effect of Hypaque and Telepaque on thyroid uptake of I-131 and plasma protein-bound iodine. *J. Lab. Clin.* 54: 53, 1959.
73. OTERO RUIZ, E. Normal liver visualization following radioiodine therapy of thyroid carcinoma. En: *Progress in Medical Radioisotope Scanning. USAECTID 7673* (U. S. Gov't. Printing Off.), 1963.
74. TANAKA, S. and STARR, P. Clinical observations on serum globulin thyroxine-binding capacity using a simplified technique. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 19: 84, 1959.
75. TANAKA, S. and STARR, P. A euthyroid man without thyroxine-binding globulin (Letter to the Editor). *J. Clin. Endocr. & Metab.* 19: 485, 1959.

76. WERNER, S. C. and BLOCK, R. J. Discrepancy between the distributions of iodine in human serum when estimated by iodine-131 and iodine-127. *Nature* **183**: 406, 1959.
77. THODE, H. G., JAIMET C. H. and KIRKWOOD, S. Studies and diagnostic tests of salivary gland and thyroid gland function with radioiodine. *N. Engl. J. of Med.* **252**: 125, 1955.
78. LUFT, R. Clinical metabolic research at the subcellular level. Proceedings of the 11th. International Congress of Endocrinology, London, 1964. *Excerpta Medica*, p. 1347.
79. HAMOLSKY, M. W., GOLODETZ, A. and FREEDBERG, A. S. Further studies on the use of the in vitro R. B. C. uptake of I-131-1-triiodothyronine as a diagnostic test of thyroid function. *J. Clin. Endocr. & Metab.* **19**: 103, 1959.
80. ROBBINS, L. R. Experience with the in vitro erythrocyte uptake of I-131 labeled 1-triiodothyronine in a routine clinical laboratory. *J. Clin. Endocr. & Metab.* **19**: 1282, 1959.
81. BRUCER, M. Radioisotope Scanning. ORINS-20 (U. S. Gov't, Printing Off.) 1958.
82. MITCHELL, M. L., HARDEN, A. B. and O'ROURKE, M. E. The in vitro resin sponge uptake of triiodothyronine-I-131 from serum in thyroid disease and in pregnancy. *J. Clin. Endocr. & Metab.* **20**: 1474, 1960.
83. OTERO RUIZ E. Thyroid scintiscanning with radioiodine: experience in an endemic goiter region. *J. Nucl. Med.* **7**: 343 (May), 1966.
84. OTERO RUIZ E. Scintiscanning with radioiodine in the detection of thyroid carcinoma (Abstract N° 1256) - Proceedings of the 9th. International Cancer Congress, Tokyo, 1966.
85. DOERING, P. and KRAMER, K. Die Bestimmung des Schilddrüsengewichtes mit der Szintigraphie nach gabe von Radiojod; ein Beitrag zur Dosierung des Radioisotopes. *Strahlentherapie* **105**: 245, 1958.
86. HERTZ, S. and ROBERTS, A. Applications of radioactive iodine in therapy of Grave's disease. *J. Clin. Invest.* **21**: 624, 1942.
87. HAMILTON, J. G. and LAWRENCE, J. H. Recent clinical developments in the therapeutic applications of radio-phosphorus and radio-iodine. *J. Clin. Invest.* **21**: 624, 1942.
88. HERTZ, S. and ROBERTS, A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology. VII The use of radioactive iodine therapy in Hyperthyroidism. *J. A. M. A.* **131**: 81, 1946.
89. SILVER, S. Radioactive Isotopes in Medicine and Biology. II Medicine. Lea and Febiger, Philadelphia, 1963, p. 101.
90. CROOKS, J., BUCHANAN, W. W., WAYNE, E. J. And MACDONALD, E. Effect of pretreatment with methylthiouracil on results of I-131 Therapy. *Brit. Med. J.* **1**: 151, 1960.
91. WERNER, S. C., QUIMBY, E. H. and SCHMIDT, C. Radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism. *Am. J. Med.* **7**: 731, 1949.
92. FIELDS, T. and SEED, L. Clinical Use of Radioisotopes. The Year Book Publishers, Inc. Chicago, 1957.
93. BLOMFIELD, G. W., ECKERT, H., FISHER, M., MUNRO, D. S., MILLER, H. and WILSON, G. M. Treatment of thyrotoxicosis with I-131. A review of 500 cases. *Brit. Med. J.* **1**: 63, 1959.
94. GOODWIN, W. E. et al Thyroid gland weight determination from thyroid scintigrams (with postmortem verification). *Radiology* **61**: 88, 1953.
95. SPENCER, R. P. and WALDMAN, R. Size and positional relationships between thyroid lobes in the adult as determined by scintillation scanning. *J. Nucl. Med.* **6**: 53, 1965.
96. SILVER, S. Op. cit. p. 117.
97. BEHRENS, C. F. and KING, E. R. Atomic Medicine. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, p. 555, 1964.

98. RUBENFELD, S., KOHN, A., LOWENTHAL, M., MITCHEL, N. and BRODIE, S. Rational dosage in I-131 treatment of hyperthyroidism. *Radiology* 75: 276, 1960.
99. SKILLERN, P. G. McCULLAGH, E. P. and CLAMEN, M. Radioiodine in diagnosis and therapy of hyperthyroidism: Hyperthyroidism caused by hyperfunctioning thyroid adenoma. *Arch. Int. Med.* 110: 888, 1962.
100. QUIMBY, E. H. and WERNER, S. C. Late radiation effects in roetgen therapy for hyperthyroidism. Their possible bearing on the use of radioactive iodine. *J. A. M. A.* 140: 1046, 1949.
101. LINDSAY, S. SHELINE, G. E., POTTER, G. D. and CHAIKOFF, I. L. Induction of neoplasms in thyroid gland of the rat by X-irradiation of gland. *Cancer Res.* 21: 9, 1961.
102. GOLDBERG, R. C., LINDSAY, S. NICHOLS, C. W. and CHAIKOFF, I. L. Induction of neoplasms in thyroid glands of rats by subtotal thyroidectomy and by injection of one microcurie of I-131. *Cancer Res.* 24: 35, 1964.
103. LINDSAY, S. and CHAIKOFF, I. L. The effects of irradiation on the thyroid gland, with particular reference to the induction of thyroid neoplasms. A review. *Cancer Res.* 24: 1099, 1964.
104. ROSE, R. G., HARTFIELD, J. E., KELSEY, M. P. and MACDONALD, E. J. Association of thyroid cancer and prior irradiation in infancy and childhood. *J. Nucl. Med.* 4: 249, 1963.
105. SHELINE, G. E. LINDSAY, S. and BELL, H. G. Occurrence of thyroid nodules in children following therapy with radioiodine for hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. and Metab* 19: 127, 1959.
106. SHELINE, G. E., LINDSAY, S., McCORMACK, K. R. and GALANTE, M. Thyroid nodules occurring late after treatment of thyrotoxicosis with radioiodine. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 22: 8, 1962.
107. SOCOLOW, E. L., HASHIZUME, A., NERIISHI, S. and NIITANI, R. Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. *New Engl. J. Med.* 268: 406, 1963.
108. CONARD, R. A., RALL, J. E., SUTOW, W. W. Thyroid nodules as a late sequela of radioactive fallout (In a Marshall Island population exposed in 1954). *New Eng. J. Med.* 274: 1391, (June) 1966.
109. SNEGIREFF, L. S. The elusiveness of neoplasia following roetgen therapy for thymic enlargement in childhood. *Radiology* 72: 508, 1959.
110. WERNER, S. C., COLEHO, B., QUIMBY, E. H. and McDAY, R. Ten year results of I-131 therapy of hyperthyroidism. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 33: 783, 1957.
111. STARR, P., JAFFE, H. L. and OETTINGER, L. Jr. Late results of I-131 treatment of hyperthyroidism in children and adolescent. *J. Nucl. Med.* 5: 81, 1964.
112. FISHER, D. A. and PANOS, T. C. Due caution and raiodiodine in children. *Am. J. Dis. Child.* 103: 729, 1962.
113. DUFFY, B. J. Can radiation produce thyroid cancer? *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 17: 1383, 1957.
114. SILVER, S. op. cit. p. 122.
115. SILVER, S. op. cit. p. 127.
116. WERNER, S. C., QUIMBY, E. H. and SCHIMDT, C. op. cit.
117. CHAPMAN, E. M. and MALOOF, F. The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism in children: Analysis of 45 patients. *New Eng. J. Med.* 272: 217, 1965.
118. SHELINE, G. E. and MILLER, E. Radioiodine therapy of hyperthyroidism. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 103: 924, 1959.
119. CASSIDY, C. and ASTWOOD, E. B. Evaluation of radioactive iodine (I-131) as a treatment for Hiper-thyroidism. *New Eng. J. Med.* 261: 53, 1959.
120. BARZELATTO, J., STEVENSON, C., ATRIA, A., TELLEZ, M., PINEDA G., BOBADILLA, E. y MEDINA, E. Análisis crítico del tratamiento con radioyodo de 522 hipertiroideos. *Rev. Med. Chile* 91: 105, 1963.

121. BOWERS, R. F. Hyperthyroidism: Comparative results of Medical (I-131) and surgical therapy. *Ann. Surg.* **162**: 478, 1965
122. CORTAZAR, J. Terapia Mediante yodo radiactivo. *Rev. Soc. Colomb. Endocrinol.* **2**: 51, 1958.
123. STANBURY, J. B. and DeGROOT, L. J. Problem of hypothyroidism after I-131 therapy of hyperthyroidism. *New Eng. J. Med.* **271**: 195, 1964.
124. DUNN, J. T. and CHAPMAN, E. M. Rising incidence of hypothyroidism after radioactive-iodine therapy in thyrotoxicosis. *New Eng. J. Med.* **271**: 1037, 1964
125. ABBAT, J. D., FARRAN, H. E. A. and GREENE, R. Acute myeloid leukemia after radioactive-iodine therapy. *Lancet* **1**: 782, 1956.
126. POCHIN, E. E., MYANT, N. B. and CORBETT, B. D. Leukemia following radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Brit. J. Radiol.* **29**: 31, 1956.
127. WERNER, S. C. and QUIMBY, E. H. Acute leukemia after radioactive iodine I-131, therapy for hyperthyroidism. *J. A. M. A.* **165**: 1558, 1957.
128. KOGUT, M. D., KAPLAN, S. A., COLLIP, P. J., TIAMSIC, T. and BOYLE, D. Treatment of hyperthyroidism in children: Analysis of 45 patients. *New Eng. J. Med.* **272**: 217, 1965.
129. KARLAN, M. S., POLLOCK, W. F. and SNYDER, W. H. Jr. Carcinoma of the thyroid following treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *California Med.* **101**: 196, 1964.
130. TIGHE, W. J. Temporary hypoparathyroidism following I-131, treatment for thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* **12**: 1220, 1952.
131. SILVER, S. op. cit. p. 161.
132. VICKERY, A. L. Jr. In the Thyroid. International Academy of Pathology Monograph, Hazard, J. B. and Smith, D. E. Ed. The: Williams and Wilkins Co. Baltimore, p.183 1964.
133. FITZGERALD, P. J. and FOOTE, F. W. Jr. The function of various types of thyroid carcinoma as revealed by the autoradiographic demonstration of radioactive iodine (I-131) *J. Clin. Endocrinol.* **9**: 1153, 1949.
134. LEITER, L., SEIDLIN, S. M., MARINELLI, L. D. and BAUMANN, E. J., Adenocarcinoma of the thyroid with hyperthyroidism and functional metastases; studies with thyroureacil and radio-iodine. *J. Clin. Endocrinol.* **6**: 247, 1947.
135. HUNT, W. B., CRISPELL, K. R. and McKEE, J. Functioning metastatic carcinoma of the thyroid producing clinical hyperthyroidism. *Am. J. Med.* **28**: 995, 1964.
136. FEDERMAN, D. D. Hyperthyroidism due to functioning metastatic carcinoma of thyroid. *Medicine* **43**: 267, 1964.
137. OTERO-RUIZ, E. Datos inéditos.
138. SMITHERS, D. W., HOWRDS, N. and TROTT, N. G. Treatment of Carcinoma of the thyroid with radioiodine. *Brit. Med. J.* **2**: 969, 1965.
139. CORTAZAR, J., GAITAN-YANGUAS, M. y OTERO-RUIZ, E. Resultados del tratamiento del cáncer avanzado de tiroides con yodo radiactivo. *Unidia* **10**: 1, 1963.
140. HIRABAYASHI, R. N. and LINDSAY, S. J. Carcinoma of the thyroid gland: Statistical study of 390 patients. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* **21**: 1596, 1961.
141. SHELINE, G. E. and MILLER, E. R. Studies with radioiodine; IV Evaluation of the radioiodine treatment of carcinoma of the thyroid based on the experience of the University of California from 1938 to 1954. *Radiology* **69**: 527, 1957.
142. CATZ, B., PETIT, D. and STARR, P. The diagnostic and therapeutic value of thyrotropic hormone and heavy-dosage scintigrams for the demonstration of thyroid cancer metastases. *Am. J. M. Sci.* **237**: 158, 1959.
143. CATZ, B., PETIT, D., SCHWARTZ, H., DAVIS F., McCAMMON, C. and STARR, P. Treatment of cancer of the thyroid postoperatively with suppressive thyroid medication, radioactive iodine and thyroid-stimulating hormone. *Cancer* **12**: 371, 1959.

144. BLAHD, W. H., NORDYKE, R. A. and BAUER, F. K. Radioactive iodine (I-131), in the postoperative treatment of thyroid cancer. *Cancer* 13: 745, 1960.
145. BLAHD, W. H. and KOPLOWITZ, J. M. Postoperative treatment of thyroid cancer with radioactive iodine. *J. Nucl. Med.* 5: 119, 1964.
146. BENUA, R. S., SONENBERG, M., LEEPER, R. D. and RAWSON, R. W. An 18 year study of the use of beef thyrotropin to increase I-131, uptake in metastatic thyroid cancer. *J. Nucl. Med.* 5: 196, 1964.
147. BARZELATTO, J. y STEVENSON, C. Radioyodo en el tratamiento del cáncer de tiroides. *Rev. Med. Chile* 91: 1, 1963.
148. MARINELLI, L. and HILL, R. F. Radiation dosimetry in the treatment of functional thyroid carcinoma with I-131, *Radiology* 55: 494, 1950.
149. MALOOF, F., VICKERY, A. L. and RAPP, B. J. An evaluation of various factors influencing the treatment of metastatic thyroid carcinoma with I-131, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 16: 1, 1956.
150. BONTE, F. J. Radioiodine and the child with thyroid cancer. *Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy and Nuclear Med.* 95: 1, 1965.
151. WINSHIP, T. and ROSVOLL, R. V. Study of thyroid cancer in children. *Am. J. Surg.* 102: 747, 1961.
152. NISHIYAMA, R. H., SCHMIDT, R. W. and BATSAKIS, J. G. Carcinoma of thyroid gland in children and adolescents. *J. A. M. A.* 181: 1034, 1962.
153. HAYLES, A. B., JOHNSON, L. M., BEAHR, O. H. and WOOLNER, L. B. Carcinoma of thyroid in children. *Am. J. Surg.* 106: 735, 1963.
154. SAENGER, E. L., BARRET, C. M., PASINO, J. W., SELTZER, R. A. and DOOLEY, W. D. Experiences with I-131 in the management of carcinoma of the thyroid. *Radiology* 83: 892, 1964.
155. HAYNIE, T. P., NOFAL, M. M. and BEIERWALTES, W. H. Treatment of thyroid carcinoma with I-131: Results at 14 years. *J. A. M. A.* 183: 303, 1963.
156. HAYNIE, T. P. and BEIERWALTES, W. H. Hematologic changes observed following I-131 therapy for thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.* 4: 85, 1963.
157. MACINTYRE, M. N. and DOBYNS, B. M. Anomalies in chromosomes of circulating leukocytes in man following large doses of radioactive iodine. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 22: 824, 1962.
158. RALL, J. E., ALPERS, J. B., LEWALLER, C. G., SONEBERG, M., BERMAN, M. and RAWSON, R. W. Radiation pneumonitis and fibrosis. A complication of I-131 treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 17: 12-63, 1957.