

TERAPIA MEDIANTE YODO RADIOACTIVO (*)

DOCTOR JAIME CORTÁZAR (**)

La presente comunicación hace referencia a 18 pacientes hipertiroideos atendidos en consulta privada y tratados mediante yodo radioactivo I-131, entre septiembre de 1955 y mayo de 1958. Los tratamientos mismos se llevaron a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología, Sección de Isótopos Radioactivos y Endocrinología. Durante el mismo lapso fueron tratados otros 31 pacientes hipertiroideos, referidos al Instituto por varios colegas.

La razón por la cual se ha escogido el grupo de pacientes privados, es el que en ellos el control es más satisfactorio, sin que esto quiera decir en ningún caso que es perfecto. Es posible que en los otros países bolivarianos suceda algo similar a lo que ocurre entre nosotros: el control de los enfermos es muy difícil, ya sea por falta de colaboración del enfermo mismo, o por falta de interés del médico, o porque al paciente le es realmente imposible concurrir a las citas de control, o por la combinación de dos de las tres causas anteriores.

Naturalmente el tratamiento del hipertiroidismo mediante yodo radioactivo no constituye novedad alguna. Saúl Hertz (1) trató el primer paciente en enero de 1941, en el Massachusetts General Hospital, mediante I-130. El isótopo radioactivo había sido obtenido por transmutación nuclear en el ciclotrón del Massachusetts Institute of Technology. Posteriormente, en agosto de 1947, se dispuso del nuevo isótopo y comenzó su empleo en terapia de hipertiroidismo, con base en la experiencia ganada en

(*) Trabajo leído durante el Primer Seminario Bolivariano de Endocrinología, Bogotá, marzo 11, 1959.

(**) Miembro de Número, Sociedad Colombiana de Endocrinología; Jefe de la Sección de Isótopos Radioactivos y Endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología.

el I-130 (2). y con problemas que aún persisten, especialmente en lo referente a dosificación.

No sabría calcular, ni siquiera en forma aproximada, el número de hipertirodianos que han sido tratados mediante yodo radioactivo hasta la fecha. Solamente hasta 1952 habían sido tratados aproximadamente 7.000 enfermos (3), cifra estimativa sugerida con base en las publicaciones médicas especializadas de Estados Unidos, Inglaterra, Alemania y Africa del Sur. Ante tal casuística considero indispensable dejar constancia de la verdadera humildad con que me tomo la libertad de comentar tan poquisimos casos como son 18.

En la selección de los pacientes, se han seguido las normas convencionales, pero quiero hacer algunos comentarios al respecto:

1º La edad del paciente, por razones exclusivas de carcinogénesis potencial, se ha restringido a 4ª década en adelante, siempre que no haya condiciones especiales que indiquen la alta probabilidad de un desenlace fatal o de máxima morbilidad, en caso de que no se lleve a cabo un tratamiento efectivo para el hipertiroidismo, y que solamente se pueda emplear el yodo radioactivo. Que yo sepa, hasta la fecha no hay evidencia convincente alguna de que el yodo radioactivo tenga en el hombre papel carcinogénico en el tejido tirodiano en el cual actúa, pero en cambio, ya ha sido reportado el 6º caso de leucemia (4) en pacientes tratados mediante yodo radioactivo, lo cual puede sugerir que no se trate de mera coincidencia: parece que la incidencia de leucemia, comparativamente con el grupo de enfermos no tratados con yodo radioactivo, difiere en la misma proporción que 1 a 13.000 y 1 a 20.000. Aceptando la relación de causa a efecto entre el agente ionizante y la leucemia, el periodo de latencia sería de 18 a 30 meses.

2º En los casos en que un agente antitirodiano de síntesis no actúa, o varios de ellos se muestran ineficaces, se está en presencia de una indicación clara para administrar yodo radioactivo. Pero es bien posible que la insuficiencia del agente terapéutico tenga como base un déficit cuantitativo y no cualitativo. En nuestro medio hemos podido comprobar que la aparente falta de acción de un antitirodiano a la dosis usual, por ejemplo 15 o 20 miligramos de metimazol cada 8 horas per os, deja de existir al aumentar la dosis, y personalmente he llegado a un límite superior de 40 miligramos de metimazol cada 8 horas. Así, pues.

como veremos más adelante, en los casos en que se comenta que ha habido terapia antitiroidiana anterior al yodo radioactivo, ella se había mostrado inútil, aun a dosis máximas.

3º En relación con la nodularidad de la glándula tiroides hiperfuncionante, ya no hay unanimidad de conceptos en cuanto a que deba o no emplearse el yodo radioactivo, y por el contrario, la variante es muy considerable. Lo que sí creo conveniente es determinar, antes de llevar a cabo la terapia, una comparación entre el grado de función del nódulo y del resto del tejido tiroidiano, con el fin de hacer el tratamiento solo en los casos en que el 85 a 90% de la función tiroidiana total corresponda al nódulo.

4º La coexistencia de hipertiroidismo y exoftalmía, muy posiblemente imputables a un mismo grupo de causas etiológicas, no contraindica la terapia mediante yodo radioactivo. Está comprobado por estudios cuidadosos con casuística considerable (5) que prácticamente existen las mismas posibilidades de mejoría, estacionamiento o de empeoramiento cuando en tales casos se usa una cualquiera de las terapias convencionales, yodo radioactivo, antitiroidianos o cirugía.

5º Finalmente la coexistencia de problemas cardíacos graves, o de enfermedades sistémicas igualmente graves, indica el tratamiento mediante yodo radioactivo en hipertiroidianos. No hago referencia al tratamiento de angina de pecho y de insuficiencia cardíaca congestiva mediante la disminución del metabolismo general, línea de conducta considerablemente beneficiosa, sino a la coexistencia real, con diferencia etiológica pero con agravamiento del problema no hipertiroidiano, en particular del problema cardíaco (6).

En el cuadro número 1 están agrupados los datos generales y de diagnóstico de los 18 casos. De ellos 15 son mujeres y 3 hombres, relación usual en patología tiroidiana, exceptuando las neoplasias malignas. No tienen ningún sentido promediar las edades, ya que en pacientes menores de cuarenta años hubo causas específicas, ausentes en los otros, que indicaba la terapia: 2 tiroidectomías parciales en el caso número 1; recidiva de la hiperfunción, en 3 ocasiones, al suspender adecuadamente la terapia en el caso número 2; insuficiencia cardíaca en enfermedad mitral en los casos números 9 y 17; y posibilidad de agravamiento del problema oftálmico con otro tipo de terapia en el caso número 11.

La severidad de la exoftalmía se calificó de acuerdo no solamente con los datos de la proptosis, sino con el mayor o menor

CASO N°:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
TERAPIA ANTERIOR:																		
Metimazol	+	+	+	+	+		+	+	+	+				-				+
Metiltiouracilo									+									
Tiroidectomía	+				+					+			-					
I-131:																		
Retención d. diag. (% 24h)	74	72	57	57	50	59	75	74	70	95	81	72	95	55	57	82	93	95
DOSIS TERAPEUTICA (MC)																		
Excreción d. ter. (% 48h)	54	75	53	64	43	42	65	80	70	77	96	42	80	77	55	73	42	73
Retención d. ter. (deducida)	87	94	89	66	30	78	60	80	74	89	95	73	92	89	52	91	56	93
ULTIMO CONTROL:																		
Meses después de ter. I-131	37	32	3	12	31	18	36	23	36	15	22	15	19	10	9	14	10	6
Hipertiroidismo			-										+					+
Eutiroidismo	+	+		+	+	+	+		+	+	+		+	+	+	+	+	+
Hipotiroidismo								+										
Sin bocio		+			+	+	+	+		+	-				+			-
Bocio de menor tamaño	+		-	+			+						+	-		+		+
Bocio de igual tamaño										+								
Sin exoftalmía	+	+			-								+					
Exoftalmía mejorada												+						
LAPSO ENTRE TER. I-131 Y EUT. (ms)																		
	3	2	-	1	3	1	3	2	8	2	12	2	-	2	1	-	1	2

CUADRO NUMERO 1

compromiso infiltrativo en estructuras orbitarias diferentes al espacio retro-ocular.

El peso estimativo del bocio seguramente tiene el mismo margen de error que el comentado universalmente, pero supongo que no sea tan considerable como en ocasiones se ha sostenido vale decir, 80 a 100%. si se tiene en cuenta la consistencia, el tipo de estructura de la columna cervical y el tipo de desarrollo muscular pre y para-tiroidiano, obviamente con consideración de el volumen del bocio mismo. En pacientes eutiroidianos o hipotiroidianos con bocios nodulares, sometidos a tiroidectomía, se ha podido objetivar la diferencia entre el peso estimativo y el peso real: dicha diferencia ha fluctuado entre un 15 y un 30%, casi siempre por exceso en el peso estimativo. Este problema juega un papel definitivo en la incertidumbre de lo adecuado en el cálculo de una dosis terapéutica de yodo radioactivo.

La coexistencia de hipertiroidismo con cardiopatías y con enfermedades sistémicas graves, está indicada en los últimos tres renglones del cuadro.

En el cuadro número 2 están agrupados los datos de terapia. Como ya comenté, las terapias anteriores habían sido inútiles, y en el caso de los antitiroidianos lo habían sido aun administrados a dosis bastante mayores que las convencionales.

La dosis terapéutica fue precedida siempre de una dosis diagnóstica, en lo general dada menos de 4 días antes, y en la mag-

CASO N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
NOMBRE	AI	CG	JE	MO	LA	MG	GV	MR	AP	MV	HC	LG	SB	ME	CL	MJ	B1	VB
SEXO	f	f	m	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	m	f	f	f	m
EDAD (años)	23	27	63	50	43	46	61	53	25	50	32	42	40	61	42	54	36	50
HIPERTIROIDISMO	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
EXOFTALMIA (severidad 1 a 5)	1	1	-	-	2	-	-	-	-	-	4	2	-	-	-	-	-	-
BOCIO:																		
Peso estimativo (gr)	40	60	45	45	25	25	50	60	50	75	80	30	85	95	35	105	40	75
A exp. de toda la glándula		+						+	+	+		+		+	+	+	+	+
" " " lóbulo derecho			+	+									+					
" " " izquierdo					+	+					+							
" " " istmo	+					+												
En remanente post-tiroidec.	+				+						+		+					
No nodular	+	+				+	+		+		+		+	+	+	+	+	+
Nodular			+	+	+			+		+		+						
INSUFICIENCIA CARDIACA:																		
En enfermedad mitral										+								+
En cor pulmonale																		+
TBC EN ACTIVIDAD:																		
			+															

CUADRO NUMERO 2

nitid de decenas de microcuries. 30 a 90. dosis quizás mayores a las generalmente usadas en la actualidad. Esto último se debe en parte al tipo de equipo con que se ha trabajado, que ha requerido una adecuada radioactividad a medir para evitar errores únicamente estadísticos.

La dosis terapéutica ha sido calculada con base en: a) el peso estimativo de la glándula a tratar; b) la retención de la dosis diagnóstica en 24 horas, y c) la conveniencia de obtener una concentración de yodo radioactivo de 140 microcuries por gramo de tejido, suponiendo una retención del 70%. Naturalmente se han hecho las correcciones necesarias para las distintas retenciones observadas. La cantidad de yodo radioactivo así calculada es en general menor en un 10 a 12% a lo aconsejado por la escuela del Massachusetts General Hospital (7) y mayor en un 10 a 15% a lo aconsejado por la escuela de la Universidad de California. San Francisco (8).

Vale la pena hacer énfasis en la incertidumbre en el cálculo de la dosis de terapia: no solamente está siempre presente el error del peso estimativo de la glándula, sino que es muy difícil afirmar que la distribución sea homogénea, y finalmente se observa que en general no son iguales el manejo de la dosis de diagnóstico y el de la dosis de terapia, sino que lo más frecuentemente difieren, en apariencia o realmente, en más o menos 10%. No

obstante las anteriores consideraciones, las dosis empleadas han mostrado ser adecuadas, lo cual se comprueba al ver el número de casos que han pasado a eutiroidismo, en mayor o menor tiempo, sin haber sido necesaria otra terapia.

En una de las discusiones más interesantes y valiosas sobre el tema, que tuvo lugar en la reunión anual de la Asociación Americana para el Estudio del Bocio en 1953 en Chicago (7), quedó claramente establecida la gran variabilidad en la terapia mediante yodo radioactivo en el tratamiento del hipertiroidismo: se comentaron buenos y malos resultados con dosis de terapia tan diferentes como 0.1 MC, (8) y 10.0 MC, y con dosis administradas después de cuidadoso cálculo y dosis administradas sin cálculo alguno.

El lapso transcurrido entre la terapia mediante yodo radioactivo y el eutiroidismo fue muy variable, entre $\frac{1}{2}$ y 12 meses. El pequeño número de casos impide obtener un promedio correcto estadísticamente.

En el último control había eutiroidismo en 15 de los 18 casos, e hipotiroidismo en uno. Persistía la hiperfunción tiroidiana en los 3 restantes. Solamente en un caso se observó bocio igual, mientras que en 8 el bocio era de menor tamaño y en 9 había prácticamente desaparecido. La exoftalmia estaba ausente en 4 de los 5 casos que la presentaban en el momento de la terapia, precisamente los de menor severidad, y mejorada, 4 a 2, en el caso restante. En 3 de los 9 casos en que desapareció el bocio, éste había sido nodular.

Para terminar creo conveniente comentar con algunos detalles los siguientes casos:

Número 3, hombre de sesenta y tres años de edad, en quien coexistía hipertiroidismo y tuberculosis activa pulmonar y epididemia. Se trataba de un colega, severa y constantemente estresado, y quien sistemáticamente había rehusado cualquier intervención quirúrgica: extirpación del foco epididimario y neumectomía parcial. En este paciente no había sido hecho el diagnóstico de hipertiroidismo sino cuando fue visto por el endocrinólogo. Al mejorar su problema funcional tiroidiano se hizo más evidente la conveniencia de ser sometido lo antes posible a los procedimientos quirúrgicos mencionados (la terapia que le fue hecha mediante antibióticos, 1955, no había controlado la tuberculosis) y se puede pensar que parte de su glándula tiroides no ionizada por la dosis de terapia administrada, por no encontrar-

se en ese momento en hiperfunción, pudo asumir un estado funcional superior al normal y ocasionar el discreto y nuevo estado hipertirodiano. El paciente recibió una dosis mínima de metimazol, 5 miligramos cada 8 horas, y fue sometido con éxito a la intervención testicular. Ignoro si finalmente le fue practicada la neumectomía parcial.

Número 13. mujer de cuarenta años de edad, en quien nunca se obtuvo un verdadero estado eutiroidiano y finalmente, 15 meses después de la terapia, reapareció el cuadro tóxico. La paciente rehusó someterse a una segunda dosis de yodo radioactivo y en el último control se hallaba aún hipertirodiana, con medicación de metimazol 15 miligramos cada 8 horas (febrero 9 de 1959), dosis que posiblemente deberá ser aumentada.

Número 16. mujer de cincuenta y cuatro años de edad, quien con anterioridad a la dosis terapéutica de yodo radioactivo había sufrido una de las llamadas "crisis tioróticas", muy probablemente correspondiente a una falla por agotamiento de la energía de adaptación general, mecanismo fisiopatológico ya comentado en otra publicación (9). Tampoco en este caso se pudo obtener eutiroidismo y 7 meses después de la primera dosis recibió una segunda. La primera fue de 13 MC, con base en retención de dosis diagnóstica del 82% y un peso estimativo de la glándula tiroides de 105 gramos; y la segunda fue de 11 MC con base en retención de dosis diagnóstica del 65% y un peso estimativo de la glándula tiroides de 75 gramos. Aún 8 meses después de la segunda dosis terapéutica (enero de 1959), persiste la hiperfunción tirodiana, la existencia de miopatías múltiples (10) de tipo hipotrófico, suficientes para dificultar en forma extrema la marcha y los movimientos de miembros superiores que requieren un esfuerzo medio. Es posible que esta paciente sea sometida a una tercera dosis de yodo radioactivo.

Números 9 y 17, en los cuales había insuficiencia cardíaca en enfermedad mitral durante el hipertirodismo, fueron consideradas suficientes cardíacas por el especialista una vez que se obtuvo en ellas el eutiroidismo.

Resumiendo, en 14 de los 18 casos se obtuvo eutiroidismo con una dosis terapéutica de I-131 en un lapso que varió entre $\frac{1}{2}$ y 12 meses; en 2 hubo mejoría, y en 1, fue necesaria una segunda dosis y probablemente será necesaria una tercera. No se observaron reacciones desfavorables en ninguno de los casos, incluyendo el status oftálmico en aquéllos en que había exoftalmía.

BIBLIOGRAFIA

1. HERTZ, S. and ROBERTS, A.—"Application of Radioactive Iodine in the therapy of Graves' Disease". *J. Clin. Investigation*, 21: 624. 1942.
2. CHAPMAN, E. M.—"Treatment of Graves' Disease with radioactive iodine". *Tr. Am. A. Study Goiter*, pp 74-78. 1942-1946. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, III. USA, 1946.
3. SEED, L. and JAFFE, B.—"Results of treatment of toxic goiter with radioactive iodine". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 13:107, 1953.
4. KENNEDY, W. M., and FISH, R. G.—"Acute granulocytic leukemia after radioactive-iodine therapy for hiperthyroidism". *New Eng. J. Med.*, 260:76 (January 8th), 1959.
5. CHAPMAN, E. M., and MALOOF, F.—"The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: ten years experience". *Medicine*. 34:261, 1955.
6. MALOOF, F., and CHAPMAN, E. M.—"Responses to Radicactive Iodine therapy in hyperthyroidism. with special referéce to cardiac problems". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 11:1296, 1951.
7. MILLER, E. R., CLARK, D. E., RAWSON, R., and WERNER, S. C.—"Radiiodine in diagnosis and treatment of thyroid disease. - Panel discussion". *Tr. Am. A. Study Goiter*, 1953, pp 85-100. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, III, USA, 1953.
8. WERNER, S. C., HAMILTON, H. and NEMETH, M. R.—"Therapeutic effects from repeated diagnostic doses of I 131 in adult and juvenile hyperthyroidism". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 12:1349, 1952.
9. CORTAZAR, J.—"Prevención de la Crisis Titoráxica" *Rev. Soc. Colom. Endocrinol.*, 1:55, 1955.
10. CHAPMAN, E. M., and MALOOF, F.—"Bizarre Manifestations of Hyperthyroidism". *New Eng. J. Med.*, 254:1, 1956.