

Incidencia y mortalidad por cáncer de tiroides posterior a la administración de Yodo Radioactivo en pacientes con hipertiroidismo

Incidence and mortality from thyroid cancer after the administration of Radioactive Iodine in patients with hyperthyroidism

Autores:

Colmenter Luis¹; Guimarães Maria Inês²; Carmona Jaime³; Zuniga Sergio⁴; Vilar Javier⁵; Marti Alejandro⁶; Noboa Adriana⁷.

¹ Gammanuclear LTD y Gamagrafía del Valle. Cali. Colombia/Venezuela.

² Hospital Das Clínicas. Sao Paulo, Brasil.

³ Gammanuclear LTD. Cali, Colombia.

⁴ Hospital Universitario. Universidad Nacional. Colombia.

⁵ Centro de Medicina Nuclear. Montevideo, Uruguay.

⁶ Instituto de Diagnóstico Médico, Bogotá, Colombia.

⁷ Womancare. Quito, Ecuador.

Palabras clave: Yodo radioactivo, hipertiroidismo, efectos adversos.

Key words: Radioactive iodine, hyperthyroidism, adverse effects.

Comité de ética: Este estudio no requiere autorización del comité de ética, se trata de un artículo científico de revisión.

Correo para correspondencia del autor principal:
Dr. Luis Felipe Colmenter
luiscolmenter@hotmail.com

Fecha de recepción:
12 de enero de 2021

Fecha de aceptación:
01 de junio de 2021

Resumen: La experiencia que se tiene en relación con el tratamiento con yodo radiactivo para enfermedades de tiroides es de más de 70 años. Los efectos tardíos en la salud asociados con la administrados de este son difíciles de evaluar por las múltiples variables que se presentan. El yodo radioactivo es importante para las enfermedades tiroideas y no existe evidencia que pueda relacionarlo con cánceres que pueden ocurrir en personas con o sin predisposición genética.

Las dosis bajas que se ofrecen en estos tratamientos son efectivas y de bajo riesgo de aparición en los órganos comprometidos a mayor radiación. En este análisis se explica de manera sencilla las causas relacionadas al hipertiroidismo, su manejo y tratamiento con énfasis en los beneficios y posibles efectos secundarios del yodo radioactivo comparándolo con otras terapias disponibles.

Abstract: The experience in relation to the treatment with radioactive iodine for thyroid diseases is over 70 years. Late health effects associated with the administration of this are difficult to assess due to the multiple variables that are presented. Radioactive iodine is important for thyroid diseases and there is no evidence that can link it to cancers that can occur in people with or without genetic predisposition.

Low doses offered in these treatments are effective and have a low risk of appearance in organs compromised. In this analysis explains in a simple way the causes related to hyperthyroidism, its management and treatment with emphasis on the benefits and possible side effects of radioactive iodine, comparing it with other available therapies.

Objetivo

El objetivo de esta revisión bibliográfica es presentar una actualización, acerca de la incidencia y la mortalidad por cáncer entre pacientes con hipertiroidismo, particularmente después del tratamiento con RAI.

Introducción

Se ha notificado un mayor riesgo de neoplasias malignas secundarias después de la terapia con yodo radiactivo en patología tiroidea, aunque los datos son heterogéneos y no concluyentes.

Dada la presencia de simportadores de yoduro de sodio en las glándulas salivales, tejido mamario estrogenizado, células gastrointestinales y la excreción del yodo radiactivo por el sistema urinario puede llevarnos al desarrollo de cáncer de glándula salival, mama, vejiga y gastrointestinal además de los riesgos de leucemia que se pueden suponer con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de tiroides tratados con yodo radiactivo.

En este análisis tomaremos estas suposiciones aplicadas a pacientes con hipertiroidismo donde la mayor dosis utilizada no llega a los 30 mCi.

Al referirnos a la glándula tiroidea hiperfuncionante, debemos tener claro los términos hipertiroidismo y tirotoxicosis que no son sinónimos¹.

Cuadro 1. El hipertiroidismo se produce debido a una inadecuada elevación (exceso) de la síntesis y secreción de hormona tiroidea (HT) por parte de la tiroides a diferencia de la tirotoxicosis que es una condición con múltiples etiologías (síndrome), manifestaciones y terapias potenciales.

El hipertiroidismo se considera un subgrupo de la tirotoxicosis².

Prevalencia. En los Estados Unidos, en el 2016 la prevalencia de hipertiroidismo es del 1,2% (0,5% manifiesto y 0,7% subclínico) y la mayoría de los casos se deben a la enfermedad de Graves^{3,4}.

Cuadro 1: Causas de la Tirotoxicosis.

Estimulación de la glándula de la tiroides excesivamente por factores tróficos. Activación constitutiva de la síntesis y secreción de la hormona tiroidea, lo que conduce a la liberación autónoma del exceso de hormona tiroidea;

Reservas tiroideas de hormonas preformadas se liberan pasivamente en cantidades excesivas debido a agresiones auto inmunitarias, infecciosas, químicas o mecánicas.

Exposición a fuentes extra tiroideas de hormona tiroidea, que pueden ser endógenas (estroma ovárico, cáncer de tiroides diferenciado metastásico) o exógenas (tirotoxicosis facticia).

Fuente: Douglas S. at. Al. *American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis* Tiroides. 2016³.

En Latinoamérica es muy limitada la información sobre la carga que representan los trastornos tiroideos para la salud y la economía, además que dependemos de los datos de otros países.

Esto significa que probablemente estamos subestimando la carga de los trastornos tiroideos. Además, no hay claridad acerca de hasta qué punto los médicos conocen las guías internacionales⁵.

En Ecuador, según los datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del 2017, se reportaron 157 casos de hipertiroidismo, de los cuales, la Enfermedad de Graves (EG) fue la causa más común, seguida por el bocio multinodular tóxico (BMNT) y finalmente el adenoma tóxico (AT) con una incidencia de 61%, 24% y 14% respectivamente (MSP, 2017)^{6,7}.

El resto de investigaciones realizadas en nuestro país de pacientes con hipertiroidismo corresponden a estudios de prevalencia^{6,7}.

Etiología

El 95% de los casos de hipertiroidismo se diagnostican como: Bocio tóxico multinodular (BTMN), Adenoma tóxico (AT) Enfermedad de Graves (EG)⁸.

Aspectos Clínicos: La evaluación de las manifestaciones y especialmente las posibles complicaciones cardiovasculares y neuromusculares, es esencial para formular un plan de tratamiento adecuado.

Aunque podría anticiparse que la gravedad de los síntomas tirotóxicos es proporcional a la elevación de los niveles séricos de T_4 y T_3 libres, edad del paciente y duración de la enfermedad^{9,10,11}.

Diagnóstico

El diagnóstico de hipertiroidismo se confirma midiendo TSH y T_4 libre. Los diferentes escenarios podríamos describirlo de esta forma^{12,13}.: Hipertiroidismo manifiesto, las concentraciones séricas de T_4 , T_3 libre o total o ambas, están elevadas y la TSH sérica es subnormal (por lo general <0.01 mU / L). Hipertiroidismo leve, el T_4 total o libre puede ser normal, solamente T_3 puede ser elevado, y el TSH en suero serán bajos o indetectables.

Estos hallazgos de laboratorio se han denominado "toxicosis T_3 " y pueden representar las primeras etapas del hipertiroidismo causado por la EG o un Adenoma tóxico (AT) que funciona de forma autónoma. Hipertiroidismo subclínico, se define como una T_4 libre sérica normal y una T_3 total o libre normal, con una concentración sérica de TSH subnormal³.

La importancia de identificar la etiología de la tirotoxicosis es fundamental para el manejo y pronóstico del paciente. Un ejemplo son los casos de Hipertiroidismo subclínico donde su manejo debe ser considerado en función a la sintomatología del paciente y su tratamiento, en especial el de los ancianos con clínicas cardiovasculares y que frecuentemente es por esta causa.

El RAI debería ser considerado como el tratamiento inicial para garantizar el mejor control de la enfermedad³. Otras pruebas diagnósticas: Si el diagnóstico no es definitivo basado en la presentación clínica y la evaluación bioquímica inicial, las pruebas de diagnóstico más especializadas o por imágenes están indicadas y pueden incluir, según la experiencia y los recursos disponibles³. Cuadro 2.

Cuadro 2: Pruebas diagnósticas del Hipertiroidismo

- Medición de anticuerpo receptor de tirotrópina (TRAb).
- Determinación de la captación de yodo radiactivo (RAIU).
- Medición del flujo sanguíneo tiroideo en ecografía.
- Exploración con ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertecnato que debe ser obtenido cuando la clínica sugiere un adenoma tóxico o bocio multinodular tóxico.

Fuente: Douglas S. et al. *American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis*. 2016³.

Tratamiento

Las decisiones sobre el tratamiento de hipertiroidismo deben tener en cuenta el equilibrio de los riesgos con las ventajas de cada opción disponible, así como la preferencia del paciente, el estado de salud y el acceso a estas opciones. Los fármacos anti tiroideos (FAT), el yodo radiactivo (RAI), y la cirugía de tiroides solos o en combinación, son las modalidades principales utilizadas en el tratamiento del hipertiroidismo¹:

Los medicamentos anti tiroideos pueden ser usados como tratamiento primario o como preparación antes de la RAI o tiroidectomía. Son la primera elección en pacientes con EG, aún más en presencia de oftalmopatía, así como en gestantes, niños y adolescentes. Las preferencias de los diferentes tratamientos varían significativamente entre las regiones geográficas. El uso de los medicamentos anti tiroideos se reporta en 85.7% de casos en Europa, alrededor del 70% en Latinoamérica, Asia y Oceanía, y sólo en el 40.5% de casos de Estados Unidos⁶.

Las formulaciones de FAT han cambiado con el tiempo, ya que el metimazol ha reemplazado al propiltiouracilo como la opción preferida para la mayoría de los pacientes con EG debido a la evidencia de efectos adversos del propiltiouracilo en el hígado^{14,15}.

La prescripción de medicamentos anti tiroideos en Colombia es muy parecida a lo reportado en diferentes estudios a nivel mundial. El principal medicamento anti tiroideo es metimazol, con una tasa de uso mayor a la reportada en EEUU y en estudios europeos. Estas dosis del metimazol y de propiltiouracilo reportadas, se ajustan a las recomendaciones de la Asociación Americana de Endocrinología Clínica⁶.

RAI (Radiación ionizante), es un carcinógeno?, esta frase está bien establecida para muchos, pero nadie completa la misma. ¿qué tipo, actividad y frecuencias se aplica?¹⁶. El yodo radiactivo (yoduro de sodio¹³¹I o Na ¹³¹I) se ha utilizado ampliamente con fines de diagnóstico y para el tratamiento de pacientes con

hipertiroidismo y carcinoma de tiroides papilar o folicular, desde la década de 1940, ha sido el tratamiento de primera línea preferido por múltiples países para la EG no complicada^{17,18}. Está bien establecido que para el AT y BTMN, la RAI y la tiroidectomía son las principales opciones de tratamiento y el tratamiento de FAT a largo plazo se ofrece con menos frecuencia.

Para la EG no complicada, el RAI ha sido el tratamiento de elección en los EE.UU⁴. En los últimos años, ha estado presente una tendencia a aumentar el uso de FAT y reducir el uso de RAI. Una encuesta del año 2011 de endocrinólogos clínicos, mostró que el 59,7% de los encuestados en los Estados Unidos seleccionaron el RAI como tratamiento principal para los casos no complicado de EG, en comparación con el 69% en una encuesta similar realizada 20 años antes).

Actualmente, no existe evidencia científica que apoye la recomendación de terapias alternativas para el tratamiento del hipertiroidismo³. Es importante enfatizar que el tratamiento con RAI es definitivo para la cura y el mejor manejo de los pacientes en hipertiroidismo. El resultado después del tratamiento con RAI a pacientes con enfermedad de Graves es una alta tasa de curación del 90% después de 1-5 años, según algunos estudios. El promedio en tiempo de curación esta entre los 3 a 12 meses¹⁹.

A los pacientes hay que explicarles que puede ser necesario repetir la dosis de yodo radioactivo si persiste el hipertiroidismo a los 6 meses. En los estudios de seguimiento a largo plazo, se ha observado que el hipotiroidismo es una consecuencia inevitable del tratamiento con ¹³¹I.

La incidencia de hipotiroidismo en el primer año pos-tratamiento es del 5-50% y se asocia con la dosis de yodo radioactivo absorbida por la tiroides. Después, la tasa de hipotiroidismo/año es del 3-5% y no es dependiente de las dosis de yodo radioactivo¹⁹. Cuadro 3.

Cuadro 3:
Factores que influyen sobre la efectividad del ¹³¹I, en el Hipotiroidismo

- Grado de captación de RAI.
- Tiempo de permanencia del RAI en la glándula tiroides.
- Volumen de tejido tiroideo a destruir.
- Distribución del RAI en el tejido tiroideo.
- Radio sensibilidad de las células tiroideas a la acción del ¹³¹I.

Fuente: Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012;33(6):920–80²⁰.

Cirugía de tiroides: La tiroidectomía estaría indicada en los casos de fracaso de los FAT y RAI, pacientes con grandes bocios, nódulos, embarazadas, mujeres jóvenes y ante la sospecha de un cáncer de tiroides.

En años recientes ha habido mayor interés en la cirugía para la EG y otros problemas tiroideos, ya

que los resultados de la cirugía y los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud parecen ser alentadoras ya que la tiroidectomía total puede proporcionar mejor control de la enfermedad a largo plazo en comparación con la tiroidectomía subtotal, pero tiene un mayor riesgo de complicaciones post-operatorias²¹. Cuadro 4.

Cuadro 4: Riesgo de la tiroidectomía para la enfermedad de Grave?

- Lesión transitoria del nervio laríngeo recurrente o de la rama externa del nervio laríngeo.
- Dificultades transitorias con los niveles del calcio (hipocalcemia).
- El riesgo de sangrado del sitio de la cirugía.
- El riesgo de infección es extremadamente bajo.
- Edema o colección de fluidos (seroma)
- Los pacientes van a requerir reemplazo con hormona tiroidea durante toda la vida.
- Hipoparatiroidismo.
- Tormenta Tiroidea (Hipertiroidismo Severo) Durante la cirugía, la manipulación de la glándula tiroides puede liberar hormonas tiroideas.

Fuente: Cirugía de la glándula tiroides para la enfermedad de Graves y la oftalmopatía de Graves. https://www.cochrane.org/es/CD010576/ENDOC_cirugia-de-la-glandula-tiroides-para-la-enfermedad-de-graves-y-la-oftalmopatia-de-graves²².

Discusión

El uso extensivo de la terapia con yodo radiactivo ha generado preocupación con respecto a sus posibles efectos carcinogénicos y leucemogénicos, aunque hay poca evidencia que respalde esta preocupación.

El interés público en los efectos tardíos de la exposición al ¹³¹I en la salud se reavivó por el accidente de Chernobyl de 1986 y la liberación al ambiente de ¹³¹I por reactores nucleares y pruebas de bombas atómicas¹⁷.

Estos hallazgos, obviamente han suscitado una preocupación considerable, ya que el yodo radiactivo es una de las opciones de tratamiento clave en el hipertiroidismo, particularmente en aquellos que

recaen o tienen una enfermedad de difícil control. No podemos aceptar que pacientes que ameritan este tratamiento, sean manejados de forma empírica, basándose en información poco confiable y no sostenible como las publicaciones recientes del 2019 y 2020 por Kitahara et al.

Donde concluye: En los pacientes con hipertiroidismo tratados con RAI, las dosis más elevadas absorbidas por los órganos parecían estar moderadamente asociadas de forma positiva con el riesgo de muerte por cáncer sólido, incluido el cáncer de mama²³.

El estudio no encontró diferencias significativas en el riesgo de mortalidad por cáncer sólido por grupo de tratamiento.

Sin embargo, entre los pacientes tratados con RAI, se observó una asociación positiva modesta entre la actividad administrada total y la mortalidad por cáncer sólido, lo que proporciona más evidencia en apoyo de una asociación dependiente de la dosis entre el RAI y la mortalidad por cáncer sólido¹⁶.

El verdadero daño de estos artículos con múltiples debilidades en sus fundamentos y métodos, es que los médicos pueden negarse a utilizar la RAI para el tratamiento del hipertiroidismo, con la creencia de que están protegiendo a sus pacientes del cáncer.

Múltiples factores deben ser analizados a la hora de determinar si aumentará la incidencia y la mortalidad por cáncer, con el manejo terapéutico o no del hipertiroidismo: El riesgo de Cáncer de la propia enfermedad, El riesgo de cáncer por la administración de dosis bajas de RAI, El riesgo de cáncer y daños colaterales por el uso de FAT prolongado e indiscriminado.

Hipertiroidismo y Cáncer: Sabemos que el propio hipertiroidismo, especialmente la EG tiene una incidencia y la mortalidad de cáncer de tiroides, mama, leucemia, colon, pulmón y próstata²⁴. En una comparación de la terapia con RAI y la cirugía de tiroides, se encontró que “el mayor riesgo de cáncer en los pacientes con hipertiroidismo es atribuible al hipertiroidismo y los factores de riesgo compartidos, no a la modalidad de tratamiento”²⁵.

Está bien establecido que el AT, presenta un factor de riesgo de cáncer de tiroides. Pacientes que mueren por cáncer de tiroides tienen más probabilidades de haber tenido AT que la EG (30% frente a 8%)^{26,27,28}. Giovanella y Verburg²⁹, indican un aumento de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres con hipertiroidismo mayores de 60 años, pero ningún efecto del RAI sobre esta asociación.

RAI y Cáncer: Existen publicaciones que concluyen que la incidencia de mortalidad por cáncer observada en los pacientes tratados con RAI, es del 15,3%, la importancia de esta cifra es que es sustancialmente menor que la incidencia de mortalidad de la población general de EE. UU. Que es de 20% a 25% este resultado de solo el 15,3% es notable por ser tan pequeño. “De hecho, a pesar de casi 8 décadas de terapia con yodo radiactivo, cuadro 7 ningún estudio ha podido probar esta última hipótesis” [una relación entre la terapia con yodo radiactivo para el hipertiroidismo y la mortalidad por cáncer]³⁰.

Algunas de las diferencias pueden explicarse por la muerte celular inducida por la terapia con RAI. El objetivo del tratamiento con RAI para el hipertiroidismo es destruir la tiroides. La eficacia del RAI para matar las células tiroideas, presumiblemente reduce la probabilidad de transformación de células malignas.

Otra explicación puede estar relacionada con la edad de exposición. Dado que el riesgo de desarrollo de cáncer de tiroides después de la irradiación externa, disminuye con el aumento de la edad en el momento de la exposición, con poco riesgo demostrado después de los 20 años.

En relación a cáncer a otros órganos causado por el RAI, la literatura mundial, no ha demostrado el aumento de la mortalidad cuando se agrupan cánceres en órganos que concentran ¹³¹I (saliva, esófago, estómago, colon, recto, hígado, vejiga y riñón)¹⁷.

La dosis de radiación administrada por el RAI a los tejidos no tiroideos es relativamente baja y no se ha encontrado un mayor riesgo de segundas neoplasias primarias malignas relacionadas con el RAI en pacientes adultos examinados con ¹³¹I o tratado con ¹³¹I para el hipertiroidismo³¹.

Cuadro 5: Indicaciones RAI

- Mujeres que planean un embarazo en el futuro (en más de 6 meses después de la administración de RAI, siempre que los niveles de hormona tiroidea sean normales).
- Personas con comorbilidades que aumentan el riesgo quirúrgico.
- Pacientes con cuellos previamente operados o irradiados externamente.
- Pacientes sin acceso a un cirujano de tiroides de alto volumen.
- Pacientes con contraindicaciones para el uso de FAT.
- Pacientes que no logran el eutiroidismo durante el tratamiento con FAT.
- Los pacientes con parálisis hipopotasémica tirotóxica periódica, insuficiencia cardíaca derecha, hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva.

Fuente: Douglas S. et al. *American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis*. 2016³.

Ningunos de los grupos internacionales dedicado al estudio del RAI, ha demostrado efectos y mucho menos un riesgo relativo de cáncer sólido por debajo de una exposición de 0,1 Gy (10 rad), Los resultados por encima de 0,1 a 0,5 Gy (10 a 50 rad) no muestran respuesta a la dosis. Se han informado que una exposición al estómago de 0.17 Gy (17 ± 18 rad) causa un aumento en la mortalidad por cáncer sólido, pero que inexplicablemente la exposición al esófago de 1.60 Gy (160 ± 150 rad), 10 veces más, no provoca un aumento de la mortalidad por cáncer sólido. Este tipo de ambigüedades son las que no permiten definir con exactitud la verdadera realidad de los efectos del RAI, relacionados con los riesgos relativos de cáncer sólido²⁴.

El estudio más grande y completo hasta la fecha publicado en 1968 sobre este tema, utilizó datos del grupo de estudio cooperativo de seguimiento de la terapia de tirotoxicosis, que tuvo una cohorte de más de 35.000 pacientes con hipertiroidismo (65% de los cuales fueron tratados con RAI) inscritos entre 1946 y 1964 en Estados Unidos y Reino Unido y con seguimiento de la mortalidad hasta 1990.

En ese estudio, no se encontró que las tasas de mortalidad por cáncer total y específica del sitio fueran elevadas en los pacientes tratados con RAI en comparación con la población general³². En 1998, Ron E, Doody MM, Becker DV y col.¹⁷. Actualizan este estudio con más de 21 000 pacientes y más de 385.000 personas-año de seguimiento. Observando que el riesgo total de cáncer para los pacientes tratados con ¹³¹I fue cercano al esperado utilizando las tasas de mortalidad por cáncer nacionales de los EEUU. (SMR, 1.02; IC del 95%, 0,98-1,07). Tabla 2

Un aumento en la mortalidad general por cáncer no se asoció con la enfermedad de Graves, pero fue un 16% mayor de lo esperado entre los pacientes con bocio nodular tóxico. Los autores concluyen, que la mortalidad por cáncer no fue significativamente elevada de acuerdo con lo esperado. La administración terapéutica de ¹³¹I, con una actividad media administrada de ¹³¹I fue de 6,1 mCi las dosis de tratamiento más frecuente, tampoco se relacionó con un exceso de la mortalidad total por cáncer de ningún tipo específico¹⁷.

Leucemia y RAI : La incidencia de leucemia linfocítica crónica (LLC) en pacientes tratados con RAI por hipertiroidismo y la incidencia en los tratados quirúrgicamente no difieren. Los pacientes que se someten a cirugía o reciben RAI, tienen una mayor incidencia de LLC que cualquier otro grupo de tratamiento³².

Un análisis detallado de las neoplasias hematopoyéticas reveló que ni la actividad administrada de RAI ni la dosis estimada en la médula ósea se asociaron con la mortalidad por LLC. Esta falta de resultados positivos no es inesperada, porque las dosis medias para todos los órganos, excepto la glándula tiroides que recibió dosis extremadamente grandes, fueron inferiores a 200 mGy. A dosis tan bajas, el poder estadístico para detectar efectos es limitado¹⁷. Saenger y col.³³ informaron que el riesgo de LLC en pacientes con hipertiroidismo era 50% mayor que en la población de EE. UU.

FAT Y Cáncer. En las últimas décadas, la preferencia por la terapia con RAI como tratamiento primario para la EG ha disminuido a favor de los fármacos anti tiroideos, probablemente reflejando la mayor conciencia de una asociación entre RAI y empeoramiento de la oftalmopatía de Graves, (evento poco frecuente, además que todos viene ya manejados con FAT) así como preocupaciones sobre los riesgos de cáncer inducido por radiación^{18,34}. Estamos de acuerdo y apoyamos que los pacientes hipertiroideos con clínica y niveles bioquímicos alterados para hipertiroidismo no complicados, deben ser manejados inicialmente con los FAT, pero la realidad que estamos viviendo es que el manejo muchas veces no está acorde con los lineamientos internacionales.

Dosis altas o muy altas de FAT, por largo tiempo (más de 18 meses) donde persiste la clínica y los niveles bioquímicos se encuentran alterados demostrando la persistencia de la enfermedad. Recordemos que las tasas máximas de remisión de los FAT son del 50 a 55% y se alcanzan en un periodo de 12 a 18 meses³⁵.

Si un paciente con EG se vuelve hipertiroideo después de completar un primer ciclo de FAT, se recomienda el tratamiento definitivo con RAI o tiroidectomía. Se puede considerar el reinicio de FAT en dosis bajas a largo plazo en pacientes que no están en remisión y que prefieren este enfoque. Algunos resultados de estudios han publicado que pacientes tratados con FAT, la mortalidad por cáncer observada en varios sitios (cáncer total, bucal, estómago, mama y cerebro) fue mayor de lo esperado en comparación con las tasas nacionales⁴.

De acuerdo con el TTFUS [Estudio cooperativo de seguimiento de tirotoxicosis³²] El tratamiento con FAT está fuertemente asociado con el exceso de muertes por cáncer. Los riesgos de cáncer asociados a FAT son estadística y clínicamente significativos que requieren atención inmediata.

Publicaciones recientes afirman, que los medicamentos anti tiroideos conllevan un riesgo de muerte por cáncer estadísticamente significativo y mucho más

obvio³⁶. ¿Y qué podemos decir de la toxicidad hepática, la agranulocitosis y otros efectos colaterales producto de los FAT? Cuadro 6.

Cuadro 6: Efectos de los FAT en los pacientes Hipertiroideos

Efectos	Comentarios
Mielotoxicidad	Se ha reportado agranulocitosis entre el 0,3 y el 0,6% de los casos. Aparece en las primeras semanas del tratamiento
Alteraciones Hepáticas	Niveles de transaminasas tres veces superiores al limite normal es signo de interrumpir el tratamiento.
Bocio e Hipotiroidismo	Altas dosis pueden causar hipotiroidismo subclínico o clínico con aumento de la TSH y crecimiento del bocio.
Orbitopatía endocrina	Este trastorno es con frecuencia independiente de la evolución de la enfermedad tiroidea.

Fuente: Tulchinsky M, Brill AB. El foco en la asociación del tratamiento con yodo radiactivo con la mortalidad por cáncer en pacientes con hipertiroidismo está manteniendo el mayor riesgo de los fármacos antitiroideos en el punto ciego. *Clin Nucl Med.* 2019; 44: 789 – 791³⁷.

Tratamiento quirúrgico y Cáncer: Hoy en día el tratamiento quirúrgico inicial en hipertiroidismo se ha mantenido bajo^{18,34}. En el 2015 Ryödi E y col.²⁵ evalúan la morbilidad y mortalidad por cáncer en 4.334 pacientes tratados quirúrgicamente por hipertiroidismo en Finlandia durante 1986-2007 y 1.814 pacientes tratados con RAI por hipertiroidismo, ellos concluyen que, en los pacientes evaluados con hipertiroidismo tratados con tiroidectomía o RAI, el riesgo global de cáncer no se incrementó.

Conclusión

La importancia de lograr un buen control del hipertiroidismo de manera oportuna para mejorar los resultados cardiovasculares y de mortalidad a largo plazo, es la importancia de la elección de un buen tratamiento. Sería lamentable que los pacientes se vieran privados de la opción de un control rápido y eficaz de su hipertiroidismo con yodo radiactivo, debido a preocupaciones no demostradas sobre el riesgo de cáncer.

En general, sobre la base de que la evidencia actual no se muestra un exceso de incidencia o mortalidad de cáncer, por lo tanto, sería razonable continuar con los enfoques para el tratamiento del hipertiroidismo.

La terapia con yodo radioactivo es un tratamiento seguro y efectivo para el manejo de los pacientes con hipertiroidismo.

En los estudios incluidos en esta revisión queda demostrado, que no existe un exceso de incidencia o mortalidad de cáncer.

La importancia de mantener actualizado este tema y mostrar el estado real de las diferentes investigaciones permitirá que el yodo radioactivo retome su importancia como tratamiento de primera línea en vez de los fármacos anti tiroideos.

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflictos de interés en esta investigación.

Fuente de financiamiento: Recursos propios.

ORCID

Colmener, Luis. ORCID 0000-0003-4219-9559

Guimarães, Maria Inês. ORCID 0000-0002-5724-0879

Carmona, Jaime. ORCID 0000-0002-3959-4323

Zuniga, Sergio. ORCID 0000-0002-9903-8548

Vilar, Javier. ORCID 0000-0003-0806-8790

Marti, Alejandro. ORCID 0000-0003-3244-0361

Noboa, Adriana. ORCID 0000-0001-6899-4863

Bibliografía

1. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis Emerg Med Clin North Am. 2014;32(2):277-92.
2. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; Asociación Americana de Tiroides; Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos: hipertiroidismo y otras causas de tirotoxicosis: pautas de manejo de la Asociación Estadounidense de Tiroides y la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos. *Endocr Pract* 2011; 17: 456–520.
3. Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David S. Cooper, M. Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan y Martin A. Walter. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Octubre de 2016*. 1343-1421.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
5. Lopez-Jaramillo P. 2019. Interview with External expert interview with Professor Patricio Lopez-Jaramillo conducted by Christine Merkel at The Health Policy Partnership [Telephone]. 20 March 2019 .
6. MSP. INEC. [Online].; 2019 [cited 2020 Agosto 6. Available from: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitales/>.
7. Narváez Iñahuazo Diego, DESCRIPCION Y ANALISIS DE SIGNOS Y SINTOMAS EN PACIENTES CON DIVERSOS TIPOS DE HIPERTIROIDISMO Y MODALIDADES DE TRATAMIENTO. (Postgrado). Pontificia Universidad del Ecuador. Res. 2020.
8. Carmona Carmona CA, Bedoya PA, Acevedo JB, et al. 2018. Prevalence of thyroid disorders in an institution providing health services in Medellín-Colombia. *Transl Biomed* 9(2): 149
9. Truran P, Aspinall S. Thyrotoxicosis and thyroiditis. *Surgery (Oxf)*. 2014;32(10):537-42.
10. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA 2010 Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 95:2715–2726.
11. Bartalena L: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Graves: una visión global. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 724–734.
12. Biondi B, Kahaly GJ: Afectación cardiovascular en pacientes con diferentes causas de hipertiroidismo. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 431–443.
13. Seigel SC, Hodak SP. Thyrotoxicosis. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):175-201.
14. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012;379(9821):1155-66.
15. Glinoeer D, Cooper DS. The propylthiouracil dilemma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(5):402-407. doi:10.1097/MED.
16. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, et al. . Antithyroid drugs-the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid*. 2016;26(8):1144-1145. doi:10.1089/thy.2016.0222.
17. Kitahara CM, Preston DL, Sosa JA, Berrington de Gonzalez A. Association of Radioactive Iodine, Antithyroid Drug, and Surgical Treatments With Solid Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e209660. Published 2020 Jul 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.9660
18. Ron E, Doody MM, Becker DV, et al; Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA*. 1998;280(4):347-355. doi:10.1001/jama.280.4.347
19. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4549-4558. doi:10.1210/jc.2012-2802PubMedGoogle ScholarCrossref
20. Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*. 2012;33(6):920–80.
21. TAMAYO-ALONSO; Paloma GARCÍA-TALAVERA; Enrique MARTÍN-GÓMEZ; José CAÑADAS-SALAZAR, Luis DÍAZ-GONZÁLEZ TRATAMIENTO CON RADIOYODO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA <https://doi.org/10.14201/orl.21523>
22. Liu Z, Masterson L, Jani P, Chatterjee K, (Internet) Cirugía de la glándula tiroides para la enfermedad de Graves y la oftalmopatía de Graves. Nov 25 de Noviembre 2005, disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD010576/ENDOC_cirugia-de-la-glandula-tiroides-para-la-enfermedad-de-graves-y-la-oftalmopatia-de-graves.
23. Manejo Quirúrgico de la Enfermedad de Graves <https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/espanol/manejo-quirurgico--enfermedad-de-graves.pdf>
24. Kitahara CM, Berrington de González A, Bouville A, et al. Asociación del tratamiento con yodo radiactivo con la mortalidad por cáncer en pacientes con hipertiroidismo. *JAMA Intern Med*. 2019.
25. Greenspan BS, Siegel JA, Hassan A, Silberstein EB. There Is No Association of Radioactive Iodine Treatment with Cancer Mortality in Patients with Hyperthyroidism. *J Nucl Med*. 2019 Nov;60(11):1500-1501. doi: 10.2967/jnumed.119.235929. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31586009.
26. Ryödi E, Metso S, Jaatinen P, et al. Cancer incidence and mortality in patients treated with RAI or thyroidectomy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015.
27. Hancock BW, Bing RF, Dirmikis SM. et al. Thyroid carcinoma and concurrent hyperthyroidism. *Cancer*. 1977
28. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD. et al. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1987.
29. Franceschi S, Fassina A, Talamini R. et al. Risk factors for thyroid cancer in North Italy. *Int J Epidemiol*. 1989;18:578-584.
30. Giovanella L, Verburg FA. Use of anti-thyroid drugs in patients with hyperthyroidism: a case for shared decision-making. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. August 9, 2019
31. National Research Council of the National Academies. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
32. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini M. et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 89, 1638–1644 (2003).
33. Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of Leukemia Following Treatment of Hyperthyroidism: Preliminary Report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. *JAMA*. 1968;205(12):855–862. doi:10.1001/jama.
34. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4549-4558. doi:10.1210/jc.2012-2802PubMedGoogle ScholarCrossref
35. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJA. Una encuesta europea de 2013 sobre los patrones de práctica clínica en el tratamiento de la enfermedad de Graves. *Clin Endocrinol (Buey)* . 2016; 84 (1): 115-120. doi: 10.1111 / cen.12688
36. Kahaly G, J, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce S, H: 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:167-186. doi: 10.1159/000490384.
37. Tulchinsky M, Brill AB. El foco en la asociación del tratamiento con yodo radiactivo con la mortalidad por cáncer en pacientes con hipertiroidismo está manteniendo el mayor riesgo de los fármacos antitiroideos en el punto ciego. *Clin Nucl Med*. 2019 ; 44 : 789 – 791.