

Guía para el uso del I¹³¹ en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C.

CERES ARACELI OCHOA-SOSA^{1*}, VILDA KATHERINE HANDAL-GAMUNDI^{2*}, JOSÉ ROBERTO GÓMEZ-CRUZ^{3†}, GLORIA ANGÉLICA GONZÁLEZ-VILLASEÑOR^{4†*}, ROSARIO ARECHAVALETA-GRANELI⁴, FERNANDO BOLAÑOS-GIL DE MONTES⁵, GRACIELA GÓMEZ-MARTÍNEZ⁶, IRMA HERNÁNDEZ-GARCÍA⁷, ALEX FRANCISCO HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ⁷, MARÍA ELENA MEDRANO-ORTIZ DE ZÁRATE⁸, PATRICIA LEONOR PÉREZ-SÁNCHEZ⁹, RAÚL RIVERA-MOSCOSO¹⁰, TAMARA SÁENZ-ORTIZ¹¹, LUIS FELIPE SÁNCHEZ-ARRIAGA¹², ALEJANDRO SOSA-CABALLERO⁹, PEDRO TORRES-AMBRIZ⁹, JORGE VALDIVIA-LÓPEZ¹³ Y ALMA VERGARA-LÓPEZ¹⁴

¹Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México; ²Hospital General ISSSTE Veracruz, Ver.; ³Centro de Alta Especialidad Dr. Rafael Lucio, Xalapa, Ver.; ⁴Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jal.; ⁵Hospital Bernardette, Guadalajara, Jal.; ⁶UMAE Centro Médico del Noreste N.º 25, IMSS, Monterrey, N.L.; ⁷Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México; ⁸Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México; ⁹Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México; ¹⁰Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ¹¹Hospital Médica Sur, Ciudad de México; ¹²Hospital Español, Ciudad de México; ¹³Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Secretaría de Salud, Aguascalientes, Ags.; ¹⁴Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México

RESUMEN

El objetivo de la radioterapia con yodo 131 (I¹³¹) es eliminar remanente de tejido tiroideo en sujetos con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) para intentar la curación definitiva, disminuir el riesgo de recurrencia, mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida. Las recomendaciones para el empleo del I¹³¹ en el tratamiento del CDT se encuentran en una evolución y cambio constante. Por ello, la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE), a través de su Grupo de Trabajo de Tiroides (GTT), ha elaborado la «Guía para el uso del I¹³¹ en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT)» en un esfuerzo para proporcionar a los especialistas encargados de los pacientes con CDT los hallazgos clave y la evidencia más robusta, a través de una revisión

ABSTRACT

The aim of radiotherapy with I¹³¹ is to eliminate remnant thyroid tissue in subjects with differentiated thyroid cancer to attempt definitive cure, decrease the risk of recurrence, improve quality of life and prolong the survival. The recommendations for the use of Radioactive Iodine, I¹³¹, in the treatment of differentiated thyroid cancer are in constant evolution and change. Therefore, the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology (SMNE), through, its Thyroid Working Group developed the "Guide for the use of I¹³¹ in patients with differentiated thyroid cancer (DTC)" in an effort to provide the specialists who treat DTC patients with the key findings and the most robust evidence, through a comprehensive and systematic review of the literature, to facilitate clinical decision making on

Dirección para correspondencia:

*Gloria Angélica González-Villaseñor
E-mail: gloriaendo@hotmail.com

†Editores; †coordinadores

Fecha de recepción: 04-11-2018

Fecha de aceptación: 17-12-2018

amplia y sistematizada de la literatura médica, para facilitar la toma de decisiones clínicas sobre indicaciones, dosificación y efectos secundarios del I^{131} , considerando siempre las características propias de nuestro entorno y de nuestra realidad como país.

Palabras clave: Radioterapia. I^{131} . Cáncer diferenciado de tiroides.

INTRODUCCIÓN

Las recomendaciones para el empleo del I^{131} en el tratamiento del CDT se encuentran en una evolución y cambio constante. Por ello, la SMNE, a través de su GTT, ha elaborado la «Guía para el uso del I^{131} en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT)», en un esfuerzo para proporcionar a los especialistas encargados de los pacientes con CDT la mejor información, los hallazgos clave en investigación y la evidencia más robusta para la toma de decisiones clínicas, considerando siempre las características propias de nuestro entorno y de nuestra realidad como país.

DEFINICIONES

Radiactividad

La radiactividad es el desprendimiento de energía que liberan algunos isótopos inestables al transformarse en otros elementos. El curio (*curie*) (Ci) es la medida que se utiliza para definir el número de núcleos del átomo que se desintegran por unidad de tiempo, y equivale al número de desintegraciones en 1 g del isótopo 226 del radio (^{226}Ra) en 1 s. Un curio equivale a 37 mil millones de desintegraciones por segundo (3.70×10^{10} dps)¹.

Aunque el curio sigue siendo la unidad más utilizada de radiactividad en los EE.UU., la mayoría de la literatura científica del mundo emplea las unidades del Sistema Internacional (SI). La unidad del SI para la actividad radiactiva es el becquerel (Bq), nombrada por H. Becquerel, quien descubrió la radiactividad en 1896^{1,2}.

indications, dosage and side effects of I^{131} ; always considering the characteristics of our work environment and our reality as a country. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2018;5:160-84)

Corresponding author: Gloria Angélica González-Villaseñor, gloriaendo@hotmail.com

Key words: Radiotherapy. I^{131} . Differentiated thyroid cancer.

1 Bq = 1 desintegración/s.

1 milicurio (mCi) = 37 megabecquerels (MBq).

1 MBq = 0.027 mCi.

100 mCi = 3.7 GBq.

1 Ci = 37,000 MBq o 37 GBq.

Dosis de radiación

La dosis de radiación se define como la energía depositada o absorbida en el tejido por unidad de masa¹. Así, la unidad de dosis de radiación absorbida gray (Gy), en honor al físico inglés L. H. Gray, es calculada como: 1 Gy = 1 J de energía/kg de masa = 1 m²/s².

Rad

Unidad de dosis de radiación absorbida que equivale a la energía de 100 ergios (erg) por gramo de materia irradiada¹. 1 Gy = 100 rads.

Yodo radiactivo 131

El I^{131} emite radiaciones β y γ : radiación β en un 90% y radiación γ en un 10%. La radiación β es el principal origen de radiación con fines de ablación a cualquier tejido tiroideo normal remanente y células tumorales funcionales^{1,2}.

El I^{123} también emite radiaciones γ , lo que permite obtener imágenes excelentes (80% de eficiencia para un cristal de media pulgada de espesor) con baja actividad de fondo. Proporciona dosis considerablemente más bajas de radiación al tiroides comparado al I^{131} al no tener actividad β .

Rastreo corporal total postoperatorio con yodo 131 o yodo 123

Rastreo realizado después de la tiroidectomía para evaluar el tejido tiroideo remanente o metastásico, y definir en su caso la dosis ablativa o terapéutica a administrar^{2,3}.

Dosis ablativa de yodo 131

Dosis administrada después de la cirugía en casos seleccionados con la finalidad de eliminar el tejido tiroideo remanente tumoral o no^{2,3}.

Tratamiento adyuvante con yodo 131

Dosis de I^{131} administrada para destruir la enfermedad residual sospechada y mejorar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo^{2,3}.

Dosis terapéutica de yodo 131

Dosis de I^{131} administrada con la finalidad de tratar la enfermedad persistente comprobada^{2,3}.

Libre de enfermedad

Se considera que un paciente se encuentra libre de enfermedad cuando reúne los siguientes criterios: no hay evidencia clínica de tumor, no hay evidencia por estudios de imagen de tumor ni evidencia bioquímica de tumor (tiroglobulina [Tg] no estimulada < 0.2 ng/ml o estimulada < 1 ng/ml en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina [Actg])¹⁻³.

PREPARACIÓN DEL PACIENTE PARA RECIBIR YODO 131

El tratamiento con I^{131} se indica después de manejo quirúrgico, tiroidectomía total o casi total, en pacientes con riesgo intermedio y alto, y en algunos

casos de riesgo bajo si las características particulares del tumor y del paciente lo sugieren¹⁻⁴.

Existen dos métodos de preparación del paciente, y ambos tienen como objetivo elevar las concentraciones séricas de hormona estimulante de tiroides (TSH) a valores > 30 mUI/l para lograr una captación adecuada de la dosis a administrar de I^{131} . El primero consiste en suspender o no iniciar la administración con levotiroxina (LT4) después de la cirugía para permitir la elevación de TSH, mientras que el segundo consiste en la administración exógena de TSH recombinante^{3,5,6}.

Preparación del paciente para elevar TSH endógena

Para una adecuada preparación del paciente se debe suspender la administración de LT4 unas 3-4 semanas antes de la administración del radiofármaco. En los casos en los que se quiera evitar tener al paciente en hipotiroidismo por presencia de comorbilidades que puedan agravarse, se puede sustituir la administración de LT4 por liotironina^{3,7}, iniciando cuatro semanas antes de la fecha en la que se planea administrar el I^{131} , en dosis de 25 mg dos veces al día, y suspenderla dos semanas antes de la aplicación del yodo. En ambos casos es importante verificar el nivel de TSH previo a la aplicación del radioisótopo⁸⁻¹⁰.

Preparación del paciente con TSH recombinante

La tirotropina humana recombinante (Thyrogen) administrada en dos dosis de 0.9 mg por vía intramuscular los dos días previos a la administración del yodo, sin suspensión de la LT4, logra alcanzar valores de TSH > 30 UI/l para propiciar la captura del radioyodo por las células tiroideas¹¹. Está aprobada como preparación en pacientes con riesgo bajo o intermedio, de acuerdo con la clasificación de la *American Thyroid Association* (ATA), sin metástasis ganglionares importantes ni metástasis a distancia, estadificados como T1-T3 N0/N1 M0 de acuerdo a la clasificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC/TNM), pues es en este grupo de pacientes en

el que se ha demostrado que la preparación con cualquiera de los dos métodos tiene resultados similares, tanto en elevación de TSH como en éxito terapéutico³. En algunos estudios se ha informado mejor calidad de vida durante el periodo de preparación, al evitar los síntomas de hipotiroidismo cuando se utiliza TSH recombinante¹²⁻¹⁹.

Dado que no hay estudios que demuestren la no inferioridad de la tiotropina humana recombinante en la preparación de los pacientes con riesgo alto (T3-T4 N1-Nx M0-M1), en general se recomienda que la preparación del paciente se realice mediante la suspensión de las hormonas tiroideas^{3,14}.

En pacientes con comorbilidades susceptibles de agravarse con el hipotiroidismo, como con alteraciones psiquiátricas, cardiovasculares, pulmonares, edad avanzada con riesgo de hiponatremia, y en los casos de alteraciones del hipotálamo hipofisarias con falla en la respuesta para producir y/o secretar TSH endógena, puede considerarse, independientemente del riesgo en el cual esté clasificado el paciente, la utilización de TSH exógena¹³⁻²².

Una limitante importante que debe considerarse en nuestro país es el costo elevado de la TSH recombinante, así como la falta de disponibilidad de ésta en la mayoría de las instituciones del sector salud.

Dieta baja en yodo

Se recomienda que los pacientes que vayan a recibir una dosis de I^{131} con fines diagnósticos, ablación del tejido tiroideo remanente o tratamiento del CDT, se sometan a una dieta baja en yodo durante 1-3 semanas antes de la administración de la dosis de I^{131} 4-6,23,24. En relación con la ingesta de yodo permitida en la dieta, varios autores recomiendan que sea < 50 mg/día (4% durante 1-4 semanas), aunque este tipo de dieta puede ser difícil de seguir para algunos pacientes.

Aun cuando se ha recomendado, con el fin de confirmar el seguimiento adecuado de dicha dieta, la determinación urinaria de yodo y creatinina en 24 h esperando que la excreción sea < 50 mg/g/Cr⁴, esto resulta poco práctico y no se realiza de manera habitual. Además, no se han valorado sus beneficios en cuanto a recurrencia y sobrevida²⁴.

Se ha informado del peligro de hiponatremia sintomática en adultos mayores sometidos a dietas muy bajas en sal, en especial cuando se adicionan diuréticos⁴, por lo que deberá evitarse en esta población.

En relación con la ingesta de fármacos previos a la administración de la dosis diagnóstica, ablativa o terapéutica, se recomienda no utilizar compuestos yodados orales, parenterales ni tópicos para asepsia previa a la cirugía^{4,25,26}.

En los pacientes que han sido sometidos a un estudio con medio de contraste yodado se recomienda diferir la administración de I^{131} 4-8 semanas siempre y cuando el medio de contraste sea hidrosoluble; y en aquéllos que reciben amiodarona, 12 meses²⁴.

Los alimentos que deben evitarse cuando se indica una dieta baja en yodo se encuentran en la tabla 1, y en la tabla 2 se enlistan los medicamentos que contienen yodo²⁵⁻²⁸.

RASTREO CON YODO 131 EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Rastreo diagnóstico postoperatorio

Se utiliza para definir tejido tiroideo residual o presencia de metástasis, particularmente en aquellos casos en los que se sospeche remanente tiroideo con un reporte de patología y ultrasonido postoperatorio que no logren definir con certeza la extensión de dicho remanente tiroideo, siempre y cuando no exista indicación para decidir una dosis ablativa en base a los hallazgos quirúrgicos (tamaño del tumor, histología y grupo de riesgo del paciente), y sólo si se espera que los hallazgos del rastreo puedan modificar la estadificación de riesgo del paciente o la estrategia de manejo. No se recomienda de manera rutinaria^{3-5,24}.

En caso de realizarse, se debe utilizar una dosis baja de I^{131} (1-3 mCi) para tratar de minimizar la posibilidad de «aturdimiento tiroideo»^{3,5,24}. En otros países se recomienda la utilización de yodo 123 (I^{123}), pero la mayoría de las instituciones de México no cuentan con la disposición de este radioisótopo. Si con

Tabla 1. Alimentos que contienen yodo

Alimentos

Sal yodada
 Leche y productos lácteos
 Alimentos del mar
 Alimentos comerciales con sal yodada
 Alimentos preparados en restaurantes
 Embutidos
 Alimentos enlatados
 Piña
 Cebolla
 Carnes curtidas con sal
 Alimentos con colorantes artificiales
 Desinfectantes con yodo
 Huevo
 Pan
 Rábanos
 Algas marinas (*sushi*)
 Champiñones
 Algunos chocolates

base en el resultado del rastreo se decide emplear radioyodo en dosis terapéuticas, éste deberá administrarse dentro de las siguientes 72 h de la dosis diagnóstica del I^{131} , para evitar el fenómeno de «aturdimiento tiroideo» y minimizar la posibilidad de falla en la ablación del remanente; sin embargo, dado que las imágenes del rastreo se toman generalmente entre 24 y 72 h después de la dosis de radioyodo, es difícil en la práctica diaria coordinar la administración de la dosis terapéutica en tan corto plazo en la mayoría de las instituciones de salud. La preparación para la realización del rastreo corporal total (RCT) puede ser por suspensión de las hormonas tiroideas por 4-6 semanas o con administración de TSH recombinante^{3,13}.

Rastreo corporal tardío (posdosis ablativa)

Debe realizarse entre el segundo y el séptimo día después de una dosis ablativa o terapéutica de radioyodo; puede realizarse planar o con *Single-photon emission computed tomography* / tomografía computerizada (SPECT/TC). Tiene la ventaja sobre el rastreo diagnóstico de que puede mostrar, por la dosis más alta de radiofármaco administrada, tejido

Tabla 2. Medicamentos que contienen yodo

Medicamentos

Polivitamínicos
 Antisépticos locales yodados
 Medios de contraste yodados
 Amiodarona

tiroideo o metastásico no detectado en el rastreo diagnóstico, lo cual impacta en la estadificación del riesgo de recurrencia del paciente^{2,3}.

Rastreo diagnóstico durante el seguimiento

El RCT se ha utilizado como método de seguimiento del CDT para valorar la presencia de recaída o enfermedad residual 6 o 12 meses después del tratamiento inicial. En la actualidad, dada la alta sensibilidad del ultrasonido de cuello en combinación con la medición de Tg mediante ensayos inmuno-métricos de alta sensibilidad, capaces de detectar valores de 0.2 ng/dl, este procedimiento no se utiliza de manera rutinaria en el seguimiento de los pacientes con riesgo bajo o intermedio, sobre todo si se obtuvo buena respuesta inicial al tratamiento^{3,5,24}. Por tanto, su principal indicación consiste en el seguimiento de los pacientes con riesgo intermedio y mala respuesta inicial, en los pacientes de alto riesgo, incluidos aquellos con metástasis fuera de cuello, en los pacientes con Actg elevados que dificultan la medición e interpretación de los valores de Tg durante el seguimiento, y en aquellos casos con sospecha de metástasis según datos clínicos, niveles de Tg o hallazgos por otros métodos de imagen^{3-5,24}. En esta última situación, y de acuerdo a cada caso, deberá decidirse de manera individual si indicar un rastreo diagnóstico o posdosis terapéutica.

En caso de que el rastreo sea negativo y se tengan concentraciones séricas de Tg < 2 ng/ml, se considera que el paciente está en remisión. Según el riesgo del paciente, puede considerarse continuar el seguimiento semestral con medición de Tg, Actg y ultrasonido de cuello. En caso de elevación de las

concentraciones de Tg no estimulada > 2 ng/dl, Tg estimulada > 10 ng/ml, presencia de AcTg elevados o en caso de sospecha anatómica de recaída puede considerarse nuevamente la realización del rastreo diagnóstico o de otros métodos de gabinete^{3,6,29-31}.

En una pequeña proporción de enfermos el RCT es negativo aun en presencia de Tg elevada, generalmente por desdiferenciación del tumor y pérdida de la capacidad para captar el yodo. En estos casos se debe buscar el sitio potencial de enfermedad mediante ultrasonido (USG) de cuello, tomografía axial computerizada (TC) o tomografía por emisión de positrones/tomografía axial computerizada (PET/TC) a fin de decidir el tratamiento más adecuado: cirugía si se documenta enfermedad localizada y resecable, radioterapia externa o las demás modalidades terapéuticas que se describirán más adelante³¹.

INDICACIONES DE LA COMISIÓN DE SALVAGUARDA PARA LA APLICACIÓN DE RADIOYODO A LOS PACIENTES SEGÚN LA DOSIS DE YODO RADIACTIVO QUE RECIBIRÁN Y LOS CRITERIOS DE EGRESO DEL PACIENTE

Requisitos

Los siguientes requisitos, se deben aplicar en todos los casos en que se administre material radiactivo a pacientes³².

1. Para los casos de tratamiento, en el expediente clínico de cada paciente debe aparecer la siguiente información:
 - Nombre, edad y sexo del paciente.
 - Diagnóstico.
 - Fecha y hora de la administración del material radiactivo.
 - Fecha y hora del egreso del paciente.
 - La solicitud de administración de material radiactivo en la que conste el nombre y la firma del médico que lo prescribe.

- Nombre y firma del médico especialista en medicina nuclear que administró el material radiactivo.
- Material radiactivo administrado.
- Actividad del material radiactivo administrado.
- Vía de administración
- La rapidez de equivalente de dosis medida a 1.0 m de distancia del abdomen del paciente en el momento del egreso.

2. Para los casos de diagnóstico, en el informe escrito del estudio de diagnóstico incluido en el expediente clínico del paciente o en una bitácora de control de material radiactivo administrado, debe aparecer la siguiente información:

- Nombre, edad y sexo del paciente.
- Fecha de la administración del material radiactivo.
- Nombre del médico que prescribe la administración de material radiactivo.
- Nombre y firma del médico especialista en medicina nuclear o de la persona que administró el material radiactivo.
- Material radiactivo administrado.
- Actividad del material radiactivo administrado.
- Vía de administración.

3. Únicamente se podrá egresar a los pacientes con material radiactivo administrado que cumplan alguna de las siguientes condiciones:

- Que produzcan una rapidez de equivalente de dosis < 0.05 mSv h^{-1} (5 mrem h^{-1}) a 1 m de distancia.
- O cuando la actividad residual del material radiactivo administrado sea $< 1,110$ MBq (30 mCi).

4. Mientras no se cumpla con lo establecido en el apartado anterior, los pacientes con material radiactivo administrado deben permanecer hospitalizados y bajo vigilancia médica.

5. El médico especialista en medicina nuclear y/o el encargado de seguridad radiológica deben proporcionar instrucciones verbales a los pacientes que hayan recibido diagnóstico con:

- Alguna cantidad de cualquier material radiactivo emisor β .
- O una cantidad $< 1,110$ MBq (30 mCi) de cualquier material radiactivo emisor γ .

6. A los pacientes que hayan recibido tratamiento con una cantidad $> 1,110$ MBq (30 mCi) de cualquier material radiactivo emisor γ y que en el momento del egreso cumplan con alguna de las condiciones del punto 3, se les deben proporcionar los apéndices A y B de la Norma Oficial Mexicana NOM-013-NUCL-2009, los cuales se presentan más adelante³². Los pacientes deben firmar haber recibido dichos apéndices y el acuse de recibo debe permanecer en su expediente clínico durante dos años como mínimo.

7. Las mujeres en periodo de lactancia a quienes por indicación médica sea necesario administrar material radiactivo deben suspender la lactancia hasta la fecha que indique el médico especialista en medicina nuclear^{32,33}.

Se sugiere también incluir en el expediente el consentimiento informado debidamente firmado, y en caso de pacientes del sexo femenino, se debe especificar que se informó sobre los riesgos de la administración de I^{131} en caso de embarazo y el tiempo que se recomienda para evitarlo, además de la recomendación de método de planificación familiar, aclarando que, en caso de sospecha de embarazo, se debe avisar al médico y suspender la administración del yodo.

ATURDIMIENTO TIROIDEO

Definición de *stunning* o aturdimiento tiroideo

El término *stunning* o aturdimiento se emplea en cardiología para referirse a la contractilidad miocárdica reducida después de un episodio prolongado de isquemia. En oncología se usa para describir la disminución del metabolismo de las células malignas como consecuencia de tratamientos con quimioterapia o radioterapia. En ambos casos, el aturdimiento

celular, ya sea funcional o metabólico, dificulta la valoración de la viabilidad celular mediante técnicas moleculares de imagen como la gammagrafía, que es fundamental para un diagnóstico correcto y tratamiento de los pacientes oncológicos.

En tiroidología se manifiesta como una reducción de la capacidad del tejido tiroideo para concentrar o retener el radioyodo. Siempre que esta capacidad para concentrar el radioyodo se recupere y la disfunción sea transitoria, el fenómeno recibe el nombre de «aturdimiento tiroideo»; si el fenómeno no desaparece por completo, si es permanente, ya sea parcial o total, el término adecuado es «ablación tiroidea», la cual se produce por apoptosis y necrosis, demostrado en tejido tiroideo de animales inferiores³⁴⁻³⁶. La existencia del aturdimiento tiroideo ha sido controvertido³⁷⁻³⁹ en cuanto al I^{131} . La evidencia señala que se presenta como resultado de la administración de una actividad (dosis) ≥ 111 MBq o 3 mCi de I^{131} ^{10,40,41}; previamente se había descrito el fenómeno con dosis mayores, pero se ha comparado el efecto de dosis de 1 y 3 mCi de I^{131} administradas para rastreo diagnóstico nueve días antes de una dosis terapéutica de 100 mCi, observando resultados menos satisfactorios en los pacientes que habían recibido 3 mCi⁴².

El fenómeno de aturdimiento ha sido confirmado tanto por métodos cualitativos que evalúan mediante gammagrafía diagnóstica el número de focos que atrapan el radiofármaco y la intensidad de la captación, como por métodos cuantitativos que miden la reducción en la captación de yodo, con lo que se concluye que el «aturdimiento» dificulta el tratamiento ablativo⁴⁰⁻⁴⁵.

La utilidad del yodo radiactivo en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides y en el diagnóstico de las metástasis se basa en la capacidad de las células tiroideas para captar activamente el yodo. Se ha descrito en diferentes estudios, específicamente en pacientes con CDT, que existe un fenómeno de «aturdimiento» de las células tiroideas, benignas o no, después de una dosis de yodo⁴⁶⁻⁴⁹. La dosis de radiación absorbida, estimada en Gy, y la velocidad de la dosis estimada en Gy/h-1 son parámetros más apropiados para evaluar el efecto que la dosis administrada. Se ha encontrado que este

«aturdimiento» puede observarse desde 10 Gy, aunque en el caso de tejido residual o metástasis es más difícil determinar este valor, pues generalmente se desconoce la masa de tejido.

Con la finalidad de evitar el aturdimiento tiroideo, causado por el daño celular provocado por la emisión β del I^{131} , se ha propuesto hacer el gammagrama diagnóstico posttiroidectomía con I^{123} ^{3,5,24}, que, al no tener emisión β , no causaría dicho fenómeno. Este esquema tiene sus ventajas: mejor calidad de imagen y menor dosis de radiación al tejido tiroideo residual⁵⁰; sin embargo, el I^{123} es mucho más costoso, menos sensible y menos preciso que el I^{131} , y su vida media comparativamente corta (casi 15 veces inferior que la del I^{131}) impide su uso efectivo para rastreos corporales completos. Otra limitante es que el I^{123} no está disponible en la mayoría de los países del mundo. Por último, aunque el «aturdimiento» ha sido descrito principalmente después de dosis diagnósticas de I^{131} , también se ha observado después de dosis altas de I^{123} , aunque sólo emita rayos γ .

Se ha documentado que el aturdimiento tiroideo se presenta entre los días 4 y 7 después de administrada la dosis I^{131} , por lo que se recomienda dar la dosis terapéutica antes del día 4 de haberse practicado el rastreo⁴⁷, o dar la dosis ablativa de I^{131} una vez corroborado el diagnóstico posquirúrgico de CDT sin realizar el rastreo posquirúrgico, pues no se ha confirmado que sea de utilidad en la mayoría de los casos para guiar el tratamiento a seguir ni para modificar de manera significativa la evolución y el pronóstico de los pacientes^{3,5,20,24}.

Mecanismos responsables del aturdimiento tiroideo

El mecanismo responsable de esta disminución en la captación del yodo o aturdimiento puede ser explicado por la destrucción parcial de los tejidos que captan yodo por la dosis diagnóstica, con un fenómeno de muerte celular inducida por la radiación, o por episodios transitorios y reversibles de menor captación celular de yodo con viabilidad de las células remanentes y falla en el objetivo terapéutico. En el primer caso, un posible mecanismo es la muerte celular que resulta de necrosis temprana (dentro

de 24-48 h) o apoptosis diferida. Guiraud-Vitau, et al. observaron que al administrar dosis progresivamente mayores de I^{131} a células tiroideas de rata ocurrían modificaciones morfológicas y ultraestructurales típicas de necrosis sin signos de apoptosis; el número de células afectadas era proporcional a la dosis administrada. También se han descrito signos de apoptosis en respuesta a radiaciones ionizantes y disminución en la captación de yodo³⁶. Postgard, et al. midieron el transporte transcelular de yodo en células de epitelio tiroideo de cerdos y su acumulación en el lumen folicular. Cinco días después de la irradiación con 3 Gy, el transporte de yodo disminuyó en el 50%, y casi en el 90% después de 30 Gy, sin observar signos de muerte celular⁴⁵.

Todo esto apoya que para lograr un mejor efecto terapéutico debe evitarse el fraccionar las dosis ablativas o terapéuticas de yodo radiactivo, además de la importancia de elegir adecuadamente al paciente que requiere rastreo postoperatorio, la dosis adecuada de I^{131} para el rastreo y el tiempo adecuado entre dosis para evitar el fenómeno de «aturdimiento tiroideo».

TRATAMIENTO CON DOSIS FRACCIONADAS DE YODO

En el tratamiento del CDT no es recomendable administrar de manera fraccionada la dosis ablativa total de I^{131} por la posibilidad de disminución en la eficacia terapéutica^{3,5,20,24}.

Con la finalidad de eliminar la necesidad de hospitalización en algunas instituciones de salud, en las que no se cuenta con las instalaciones apropiadas, se divide la dosis ablativa total de yodo radiactivo en dosis fraccionadas de 30 mCi, pero la evidencia actual no recomienda esta práctica.

Aunque prácticamente no existen estudios que comparen el efecto de una dosis total única contra dosis fraccionadas, pues no es una práctica habitual en la mayoría de los países, sí existen datos de investigaciones que comparan el efecto de una dosis diagnóstica de yodo en la efectividad de la dosis ablativa; los resultados fueron mejores en los pacientes en los que el gammagrama diagnóstico se efectuó con dosis

bajas de 1 mCi (37 MBq) que con dosis altas de 3 mCi (111 MBq). Se concluyó que el «aturdimiento» dificulta el tratamiento ablativo^{40,42}. No se ha establecido claramente el intervalo entre la exposición al yodo y el «aturdimiento», aunque la mayoría de los autores coinciden en que el efecto máximo se ubica alrededor de los 20-25 días y empieza a partir del cuarto día.

Un efecto de bloqueo semejante, pero de mayor magnitud, se ha observado con dosis terapéuticas de 30 mCi (1.48 GBq) y 100 mCi (3.7 GBq)⁵¹. En un estudio publicado por Wu, et al. se comparó el efecto de dosis fraccionadas contra dosis total en una sola aplicación. Los resultados mostraron una disminución del 80% en la captación de I¹³¹ al administrar tres dosis semanales de 40 mCi a pacientes con CDT, con la consecuente disminución en la eficacia terapéutica³⁵.

ESTANDARIZACIÓN DE LA DOSIS DE YODO 131 DE ACUERDO CON EL GRUPO DE RIESGO DE CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

El panel del *National Comprehensive Cancer Network*⁵² recomienda la terapia postoperatoria para pacientes con enfermedad persistente o para pacientes seleccionados sin tejido residual, pero con alto riesgo de recurrencia. De este modo, la terapia puede ser usada para ablación de tejido remanente y/o eliminación de metástasis, además de facilitar la detección de recurrencia durante el seguimiento, por lo que no se recomienda de manera rutinaria.

Utilidad de la dosis ablativa de yodo 131

- Ablación del remanente tiroideo, tumoral o no, lo que simplifica el seguimiento del paciente. Al eliminar el tejido normal, se evita la producción de Tg por el mismo y el estímulo para la producción de Actg.
- Tratamiento adyuvante para eliminar la enfermedad residual y aumentar la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad.
- Tratamiento de enfermedad persistente en pacientes de alto riesgo con enfermedad metastásica³.

Indicaciones para realizar ablación con yodo 131

Una revisión sistemática⁵³ de las 10 guías más importantes de diagnóstico y manejo de nódulos y CDT consideran dentro del manejo postoperatorio la ablación con I¹³¹ en pacientes de alto riesgo a recurrencia con tamaño tumoral > 1-4 cm. Pero existe controversia respecto a la indicación de ablación en pacientes de bajo riesgo a recurrencia⁵⁴.

La guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento del CDT de la SMNE⁴ propone identificar el estadio AJCC/TNM al que pertenece el paciente y considerar las características clínicas e histopatológicas de los tumores. En los casos que corresponden al grupo de muy bajo riesgo, no se recomienda la ablación, en los de bajo riesgo se propone administrar una dosis de 30 mCi y en los de alto riesgo la dosis a administrar va de 100 a 200 mCi, dependiendo de las características particulares de cada caso.

Uso de yodo radiactivo en pacientes de riesgo bajo e intermedio

- La mayoría de los datos muestran que probablemente no existe beneficio del uso de yodo radiactivo en pacientes con bajo riesgo y que el beneficio en los de riesgo intermedio es incierto⁵⁴. Una revisión sistemática de estudios de administración de yodo radiactivo en pacientes con riesgo bajo-intermedio hecho por Sawka en 2008⁵⁵ mostró que, aunque en tres estudios se observó reducción en la mortalidad por cáncer, en otros ocho no se demostró beneficio. En cuanto a las recurrencias locorregionales, tres de cuatro estudios sugirieron beneficio, y dos de tres reducción en metástasis distantes. La limitación de este análisis es que la heterogeneidad de los estudios dificulta determinar un efecto global de éste en las recurrencias. La mayoría de los estudios coinciden en que el mayor beneficio del tratamiento con yodo se observa en los pacientes con tumores de alto grado de malignidad e histologías de peor pronóstico, metástasis ganglionares importantes (tamaño y número), particularmente fuera del compartimento VI, y en pacientes de edad avanzada.

- Es importante no olvidar que para decidir la aplicación o no del radiofármaco se deben considerar, además del grupo de riesgo, las comorbilidades que presenta el paciente, la factibilidad de realizar un seguimiento adecuado con detección oportuna de la recaída tumoral, así como las posibilidades y preferencias del paciente.
- En estos casos, si se administra yodo, una dosis de 30 mCi parece ser suficiente^{3,15,17,54}.
- Dosis mayores, hasta de 100 mCi, podrían ser necesarias en pacientes en los que no se hizo una tiroidectomía total o casi total, o cuando se sospecha remanente importante y se desea utilizar el yodo como terapia adyuvante^{3,5}.

Uso de yodo radiactivo en pacientes de alto riesgo

- La gran mayoría de los datos muestran que existe beneficio con la administración de yodo radiactivo en este grupo.
- Existe un registro prospectivo⁵⁶ que mostró incremento en la sobrevida global en los pacientes de alto riesgo en las etapas II, III, IV de acuerdo con el AJCC/TNM. Este efecto se comprobó en otro estudio en pacientes en etapas III y IV⁵⁷. El beneficio ocurre principalmente en el subgrupo de pacientes > 45 años, tumores > 2 cm, metástasis ganglionares y metástasis a distancia^{58,59}.
- La dosis recomendada es de 100 a 200 mCi como terapia inicial adyuvante (en ausencia de metástasis distantes conocidas)^{3,5}.

En resumen, se debe de recordar la utilidad del I^{131} antes de decidir indicar su administración. Si se tiene un paciente con riesgo de recurrencia intermedio o alto, es importante tener un seguimiento adecuado, y dar I^{131} facilitaría este seguimiento, por tanto es recomendado indicarlo. En un paciente con persistencia de enfermedad, ya sea local o a distancia, el yodo es útil como tratamiento adyuvante, por lo que sin duda sería una recomendación. La tabla 3 resume los datos clínicos, la relación riesgo-beneficio para recibir yodo radiactivo y las dosis recomendadas.

Selección de la dosis

A pesar de la aparente eficacia de la terapia con I^{131} en muchos pacientes, el cálculo de la actividad terapéutica óptima a administrar sigue siendo incierta y controvertida^{52,60}. La eficacia de la terapia con yodo radiactivo está relacionada con la dosis media de radiación administrada a los focos neoplásicos y con la radiosensibilidad del tejido tumoral¹⁸.

Existen tres formas para decidir la dosis a administrar de yodo radiactivo:

- Dosis empírica fija.
- Dosis máxima tolerada que permita una radiación a las 48 h segura para la médula y otros órganos (conocida como dosimetría corporal total).
- Dosimetría cuantitativa para la lesión.

Los resultados de los estudios que comparan la eficacia de la administración de la dosis de yodo en base a la dosimetría contra las dosis fijas son difíciles de interpretar por las diferentes metodologías utilizadas⁶¹⁻⁶⁵; sin embargo, no se han demostrado diferencias claras entre los diferentes esquemas ni superioridad de uno contra otro. Es posible que en el futuro el uso de la dosimetría con equipos más precisos como SPECT/CT con I^{123} o I^{131} y/o de la dosimetría con PET/TC con 18-fluorodeoxiglucosa (18-FDG) puedan ayudar a definir de manera más precisa la dosificación más adecuada^{66,67}.

La dosimetría se reserva, en general, para los pacientes con metástasis a distancia en mala condición clínica, como insuficiencia renal^{68,69}; en niños^{70,71} y en ancianos; en los pacientes con metástasis pulmonares extensas, o cuando se considera necesario el tratamiento con estimulación con TSH recombinante⁷².

Dado que no existen estudios que hayan mostrado una clara superioridad de alguno de los métodos⁶⁰, y debido a que en nuestro país no existe disponibilidad de la dosimetría en ninguno de los centros hospitalarios, nuestras recomendaciones están basadas en el uso de dosis empíricas fijas. Por tanto, al determinar la dosis a administrar en niños, adultos mayores y en pacientes con daño renal, se deberá ser cauteloso. En un estudio retrospectivo de 328 pacientes, Tuttle, et al. mostraron que dosis de 200 mCi exceden

Tabla 3. Indicaciones para la administración de I¹³¹

TNM/Riesgo ATA	Características del tumor	Beneficios de recibir I ¹³¹	Beneficios vs Riesgos	Dosis potencial de I ¹³¹
Estadios I-II ATA riesgo bajo	Tamaño < 1 cm T1a N0 M0	No	Los riesgos podrían ser mayores que los beneficios	No indicado
	Tamaño 1-4 cm Intratiroideo Encapsulado Sin invasión vascular	Datos conflictivos Estudios observacionales	Los riesgos podrían ser mayores que los beneficios	No de rutina Puede considerarse en pacientes con variantes histológicas agresivas e invasión vascular (ATA intermedio)
Estadios I-III T3 N0 M0 T1-3 N1a M0 ATA riesgo intermedio	Tamaño > 4 cm Extensión extratiroidea mínima Involucro de ganglios centrales	Datos conflictivos: Mayor beneficio en variantes histológicas agresivas, ante invasión vascular y pacientes > 45 años Estudios observacionales	El beneficio puede exceder a los riesgos	Considerar Dosis de 30-100 mCi
Estadios I-IVa T1-3 N1b M0 ATA riesgo intermedio a alto	Tamaño > 4 cm Extensión extratiroidea Involucro de ganglios laterales o mediastinales	Sí, ante el riesgo de persistencia o recurrencia Estudios observacionales	El beneficio excede a riesgo	Considerar Dosis 100-150 mCi
Estadios I-IVc T4 N0-1 M0-1 T1-4 N0-1 M1 ATA riesgo alto	Extensión extratiroidea franca Metástasis a distancia T4a/T4b N0/N1 M1	Sí, estudios observacionales	El beneficio excede a riesgo	Considerar Dosis 100-200 mCi No hay evidencia clara de beneficio en dosis > 150 mCi Si se dispone de dosimetría es lo ideal en metástasis a distancia y pacientes ancianos

la dosis máxima tolerada en el 8-15% de los pacientes < 70 años y en el 22-38% de los pacientes de mayor edad, mientras que las dosis de 250 mCi exceden la dosis máxima tolerada hasta en el 22 y 50% de estos pacientes, respectivamente⁶⁴. En la tabla 3 se resumen las dosis empíricas recomendadas.

DOSIS TERAPÉUTICAS CON YODO RADIATIVO EN METÁSTASIS DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Las metástasis a distancia ocurren en menos del 10% de los pacientes con CDT y se asocian a una supervivencia a 5 años inferior al 50%. El pronóstico es mejor en pacientes < 40 años, en lesiones metastásicas que conservan la capacidad para captar el yodo radiactivo y en metástasis de predominio pulmonar^{59,73,74}.

La localización más frecuente de las metástasis a distancia son los ganglios (50%), seguidos por los pulmones (25%), los huesos (5-10%) y el 15% restante se localiza en otros sitios, que incluyen el sistema nervioso central y el hígado.

El abordaje recomendado para el tratamiento de la enfermedad metastásica depende de su localización y extensión, sin perder de vista que el objetivo del tratamiento debe estar orientado a reducir la carga tumoral para mejorar la supervivencia o disminuir los síntomas y complicaciones causados por la misma^{3,5}. En caso de enfermedad localizada y limitada a una región, particularmente en el caso de ganglios cervicales, el tratamiento quirúrgico es la primera elección, principalmente en pacientes potencialmente curables, sin contraindicación quirúrgica, con lesiones accesibles y si se cuenta con un cirujano experto en este tipo de procedimientos. En aquellos pacientes no candidatos a cirugía o que rechazan la reintervención quirúrgica, otra opción que ha mostrado

buenos resultados es la inyección percutánea con etanol⁷⁵, particularmente en lesiones ganglionares < 2 cm. Recientemente se han propuesto otras modalidades terapéuticas como la ablación térmica con láser, la crioterapia y la radiofrecuencia para las lesiones únicas y accesibles, con resultados alentadores, así como la quimioembolización^{3,76,77}.

En el caso de lesiones no ganglionares captantes, la ablación con I^{131} es la mejor opción, logrando una respuesta completa en casi el 45% de los pacientes, aunque en los pacientes con metástasis óseas la probabilidad de respuesta completa es muy baja^{61,78}. La probabilidad de tener metástasis captantes es mayor en pacientes de menor edad, lesiones de menor tamaño, carcinomas bien diferenciados, micro-metástasis pulmonares y lesiones con poca captación de 18-FDG^{60,79,80}.

La radioterapia externa es útil solamente en el caso de lesiones óseas en riesgo inminente de complicación o en metástasis cerebrales no susceptibles de tratamiento quirúrgico⁵². También se ha empleado con éxito la radioterapia estereotáctica para el manejo de lesiones metastásicas aisladas^{81,82}.

En la actualidad están en curso múltiples ensayos clínicos con tratamientos con inhibidores de diferentes tirosinas cinasas. Algunos ya han sido aprobados para el manejo del CDT en pacientes muy seleccionados, con enfermedad refractaria macroscópica y significativamente progresiva; sin embargo, los efectos colaterales asociados al uso de estos fármacos dificultan la tolerancia a estas terapias⁸³.

Manejo específico de las metástasis según el órgano involucrado

Los pacientes con metástasis a distancia en general tienen mal pronóstico, con una sobrevida variable que depende de distintos factores: la histología del tumor primario, la distribución y el número de los sitios con metástasis, el volumen total de las metástasis, la edad del paciente en el momento del diagnóstico y la avidez de las lesiones por la captación del I^{131} o 18-FDG^{3,80,84}. La respuesta favorable al tratamiento establecido, ya sea yodo radiactivo, cirugía u otras técnicas de tratamiento, como la radioterapia externa o la

ablación térmica, se asocia a mayor sobrevida. La evaluación continua del estado del paciente permite valorar el beneficio y el riesgo potencial de cada intervención para decidir la conducta terapéutica más indicada en cada caso. En los casos con mala evolución y progresión evidente de las metástasis, se debe considerar referir a los pacientes a centros especializados que cuenten con equipos multidisciplinarios con experiencia en el manejo de este tipo de padecimientos^{3,5,79}. El método clásico de preparación para estos pacientes, en caso de que se decida administrar I^{131} , es el hipotiroidismo inducido mediante suspensión o no iniciación de hormonas tiroideas. Existe información que sugiere que el uso de TSH recombinante podría tener eficacia similar^{85,86}, pero estudios retrospectivos sugieren una absorción menor de radiación en las lesiones cuando el paciente fue preparado de esta manera⁸⁷. Por este motivo, y dado la ausencia de estudios prospectivos aleatorizados que muestren la no inferioridad del uso de TSH recombinante, en este grupo de pacientes no se recomienda su uso.

Metástasis pulmonares

MICROMETÁSTASIS

De las metástasis a distancia, las micrometástasis pulmonares son las que muestran mejor respuesta a la terapia con yodo radiactivo⁷⁹.

Las dosis recomendadas van de 100 a 200 mCi en pacientes < 70 años y dosis de 100 a 150 mCi para los pacientes > 70 años. El tratamiento puede repetirse, según la respuesta, a intervalos de 6 a 12 meses si las lesiones continúan siendo radiosensibles^{3,5,24}. Se debe vigilar la función pulmonar de manera adecuada, pues algunas de las complicaciones que pueden presentarse en los casos con enfermedad pulmonar difusa son la neumonitis y la fibrosis, generalmente en relación con dosis altas^{60,88,89}. Es también importante vigilar la posibilidad de toxicidad a la médula ósea mediante biometrías hemáticas (BH) periódicas.

El riesgo de aparición de segundas neoplasias sigue siendo controversial, pues algunos estudios a largo plazo han informado un riesgo muy bajo de aparición de cáncer de hueso y tejidos blandos, mama, colorrectal,

riñón, glándulas salivales y leucemia. El aumento en el riesgo parece estar directamente relacionado con la dosis total de yodo, particularmente cuando se han empleado dosis acumuladas > 500-600 mCi. Aunque no se ha probado la utilidad de implementar una estrategia de detección distinta al del resto de la población general, se deberá estar atento a esta posibilidad. Por lo tanto, para evitar efectos secundarios la dosis acumulada no debe superar los 600 mCi^{61,89}.

La frecuencia y el número total de tratamientos dependerá de la respuesta, tanto bioquímica como estructural (tendencia de la Tg y evolución de las lesiones en los métodos de imágenes), de los efectos secundarios, de la dosis total acumulada y del deseo del paciente de continuar con este esquema terapéutico⁵².

MACROMETÁSTASIS

En los pacientes con metástasis pulmonar única de CDT pueden ser considerada la cirugía, por lo que se debe evaluar en cada caso el riesgo/beneficio de la intervención quirúrgica. La respuesta al tratamiento con yodo radiactivo en pacientes con macrometástasis es en general pobre, aun cuando alrededor del 40% de los pacientes con macrometástasis pulmonares tienen lesiones captantes, menos del 10% de los casos logran respuesta completa, siendo las lesiones grandes las que tienen menor captación. En general, se requieren dosis mayores de yodo radiactivo, de 150-200 mCi^{89,90}.

La vigilancia de respuesta al tratamiento, la aparición de efectos indeseables y la dosis máxima son semejantes a lo descrito para las micrometástasis pulmonares.

La reducción en la captación de las lesiones con elevación de la Tg puede traducir pérdida de la capacidad del tumor para captar el yodo por dediferenciación del tejido maligno, lo que obliga a utilizar otros métodos terapéuticos^{80,89,90}.

Metástasis óseas

Para el tratamiento de las metástasis óseas hay que tener en cuenta los elementos clave para la toma de decisiones:

- Presencia de fracturas patológicas.
- Presencia de lesiones con riesgo de fractura en sitios de soporte (cadera, columna, fémur, etc.).
- Riesgo o presencia de compromiso neurológico secundario a lesiones vertebrales.
- Presencia de dolor.
- Captación de yodo radiactivo.
- Riesgo de exposición significativa a radiación en lesiones pélvicas que capten I¹³¹ y/o 18-FDG.

A pesar de que el I¹³¹ es rara vez curativo en estos casos, el tratamiento de las lesiones óseas captantes se ha asociado a mejoría en la sobrevida, por lo que en tales casos se recomienda administrar dosis empíricas de 100 a 200 mCi^{90,91}.

Otras modalidades terapéuticas que deben ser consideradas son la cirugía, la radioterapia externa, el tratamiento con radiofrecuencia o la embolización^{82,92}. En estos pacientes también debe considerarse la terapia sistémica con agentes dirigidos al hueso^{3,83,93}.

Debido a que no existe evidencia clara que demuestre el beneficio del tratamiento con yodo en las metástasis óseas no captantes, la radioterapia con yodo no está justificada en estos casos^{3,5,24}.

Metástasis cerebrales

Aparecen con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad avanzada y metástasis ya presentes en otros sitios, y en general se asocian con mal pronóstico. No existe evidencia clara sobre la eficacia del yodo radiactivo. En pacientes con metástasis cerebral única, si las condiciones generales del paciente lo permiten, se recomienda realizar resección quirúrgica completa, independientemente de la afección que presente la lesión por el radioyodo^{3,5}. La intervención quirúrgica exitosa se ha asociado a mayor sobrevida. Si no es posible el tratamiento quirúrgico, deberá considerarse la radioterapia externa, idealmente con técnicas dirigidas, como la radiocirugía, que se asocian a menor riesgo de lesión de parénquima cerebral sano. En pacientes con múltiples metástasis cerebrales, o en caso de crecimiento de las lesiones metastásicas en áreas críticas cerebrales o

Tabla 4. Recomendaciones para evaluar la toxicidad de la médula ósea. Versión 3.0 de *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Parámetros de la BH	Grado I (leve)	Grado II (moderado)	Grado III (severo)	Grado IV (potencialmente mortal)
Hemoglobina (g/dl)	> 10.0	8.0-10.0	6.5-7.9	< 6.5
Plaquetas (miles/ μ l)	> 75	50-75	25-49	< 25
Leucocitos (miles/ μ l)	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
Neutrófilos (miles/ μ l)	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5

medulares, es posible plantearse la radioterapia cerebral total⁹³⁻⁹⁵.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA ADMINISTRACIÓN DEL RADIOYODO

Los efectos secundarios por el I^{131} pueden dividirse en posibles efectos adversos tempranos y efectos adversos tardíos. Dentro de los primeros se encuentran: disgeusia, sialoadenitis, náuseas, tiroiditis, cistitis por radiación, gastritis y edema o sangrado de metástasis. Los efectos adversos tardíos pueden presentarse como: xerostomía, disgeusia, sialoadenitis, caries dentales, disfunción del ducto nasolagrimal, leucemia u otras neoplasias secundarias, afección a la médula ósea, fibrosis pulmonar y/o neumonitis y afecciones gonadales²⁴.

Afección de la médula ósea

Se ha descrito supresión transitoria y supresión crónica de la médula ósea, esta última dependiente de la dosis total acumulada. Ocurre en el 1% de los casos con dosis < 500 mCi, en el 1.3% con dosis de 500-1,000 mCi y en el 28.6% con dosis > 1,000 mCi, (razón de momios [RM]: 36; intervalo de confianza [IC] 95%: 10-124)⁹⁶⁻¹⁰¹. Un estudio que evaluó a los pacientes mediante BH realizadas cada 3-6 meses y los dividió por grupos de edad, tomando como punto de corte los 45 años, observó que el 15% de los pacientes > 45 años presentaron toxicidad de grado I o II, y el 14% toxicidad de grado III o IV; mientras que en los pacientes < 45 años el 50% tuvo toxicidad de grado I o II, y ninguna toxicidad de grado III o IV.

La administración de una siguiente dosis de radioyodo fue suspendida en los pacientes con toxicidad de grado III y IV, mientras que en los pacientes con toxicidad de grado II la suspensión sólo fue transitoria. El promedio de dosis acumulada en los pacientes con toxicidad de grado III y > 45 años fue muy similar a la administrada a los pacientes con toxicidad de grado II y < 45 años (1,000 y 925 mCi, respectivamente). De acuerdo con este estudio, los pacientes < 45 años presentan con mayor frecuencia supresión transitoria de la médula ósea, pero de menor severidad¹⁰².

Para poder documentar una toxicidad hematológica es determinante el momento en el que se realiza la BH. Se debe considerar que, aunque la supresión transitoria es muy frecuente, tiene una resolución espontánea en casi todos los casos. En ausencia de datos clínicos de sangrado o infección, tiene mayor relevancia documentar la mejoría o normalización de la BH después de la administración de radioyodo y antes de la siguiente dosis. Existen varias recomendaciones para evaluar la toxicidad de la médula ósea, pero se escogió la presentada en la tabla 4 por ser la más sencilla en la práctica clínica. Se corresponde a la publicada en la versión 3.0 del *Common Terminology Criteria for Adverse Events*¹⁰³.

Pulmonar

La neumonitis se manifiesta entre las semanas 1-20 después de la administración del radioyodo como disnea, tos no productiva, dolor pleural, estertores y fiebre. Los hallazgos radiográficos son similares a los observados en neumonitis de otras causas, y aunque suelen estar confinados a las áreas con radiación, también se pueden observar en áreas

alejadas (efecto abscopal) por una extensión de la respuesta inmunológica^{60,88-9,96}.

En un estudio realizado en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* se reportaron cinco casos (8.5%) con neumonitis por radiación. Cuatro de los pacientes habían tenido una retención corporal a las 48 h > 80 mCi y el otro paciente de 68 mCi. Debido a este hallazgo se recomienda una dosis máxima de retención corporal a las 48 h de 80 mCi en los pacientes con metástasis pulmonares.

El desarrollo de fibrosis pulmonar está relacionado con la dosis acumulada. En un estudio con 53 pacientes con metástasis pulmonares, en el que se administraron dosis fijas de radioyodo de 50-200 mCi con un intervalo de 6-12 meses, ningún paciente tuvo neumonitis, y sólo uno desarrolló fibrosis pulmonar durante el seguimiento de hasta 28 años. La dosis máxima acumulada fue > 600 mCi en el 11% de los pacientes. La mortalidad por cáncer durante el seguimiento fue del 43%. Todos los pacientes que fallecieron tenían más de 40 años en el momento del diagnóstico^{96-99,101,104}.

Leucemia y neoplasias secundarias

Diversos estudios han demostrado que existe riesgo bajo para desarrollar una segunda neoplasia después del tratamiento con radioyodo. Un estudio que analizó tres cohortes europeas (sueca, italiana y francesa) incluyó 6,841 pacientes con cáncer de tiroides, diagnosticados entre 1934 y 1995, con un promedio de edad de 44 años y la supervivencia > 2 años. El 62% de los pacientes recibió tratamiento con radioyodo y el 17% radioterapia externa. La asociación entre el empleo de una dosis > 400 mCi de radioyodo y el desarrollo de neoplasias sólidas o leucemia fue limítrofe¹⁰⁵⁻¹⁰⁹.

En un metaanálisis que comparó dos estudios multicéntricos de cohorte, uno de Europa y otro de los EE.UU., se determinó el riesgo relativo (RR) en 16,502 individuos para la presencia de una segunda neoplasia. Éste fue de 1.19 (IC 95%: 1.04-1.36; $p = 0.010$) en los sobrevivientes de cáncer tiroideo tratados con radioyodo, en comparación con aquéllos que no lo recibieron, usando un tiempo de latencia de

2 a 3 años después del diagnóstico del cáncer de tiroides. El RR para leucemia en los sobrevivientes del cáncer de tiroides fue de 2.5 (IC 95%: 1.13-5.53; $p = 0.024$). No se observó incremento significativo relacionado con el tratamiento con radioyodo en el riesgo de cáncer de vejiga, mama, sistema nervioso central, tubo digestivo, riñón, pulmón, piel o melanoma¹⁰⁷. El riesgo absoluto (RA) para el desarrollo de una segunda neoplasia atribuible al tratamiento con radioyodo fue cercano al 1%. En cuanto a la leucemia, el RA fue un 0.4% mayor en los tratados con radioyodo¹⁰⁷.

Un estudio más reciente evaluó el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia en pacientes de bajo riesgo (T1 N0 M0, tumor < 2 cm y < 45 años) que recibieron tratamiento con radioyodo. Se incluyeron 37,176 pacientes con un seguimiento de 408,750 personas-año. El estudio reportó un mayor riesgo de cáncer de las glándulas salivales (RR: 11.13; IC 95%: 1.35-40.2) y leucemia (RR: 5.68; IC 95%: 2.09-12.37) en comparación con los pacientes que no recibieron radioyodo, lo cual significó dos casos más de lo esperado de leucemia por 10,000 personas/año¹⁰⁵.

En el análisis más reciente en población norteamericana, con 52,103 pacientes con CDT, se observó un RR de 1.25 (IC 95%: 1.17-1.33) para la presencia de una segunda neoplasia en el grupo de pacientes que recibieron radioyodo; mayor riesgo para cáncer de las glándulas salivales (RR: 5.7; IC 95%: 2.85-10.21) y leucemia (RR: 2.39; IC 95%: 1.71-3.24). También se observó elevación discreta en el riesgo de cáncer de riñón, próstata, melanoma, linfoma no Hodgkin y mieloma, pero no para cáncer de mama ni del sistema nervioso central¹⁰⁹.

De acuerdo con los diferentes estudios, el periodo de latencia de diagnóstico de una segunda neoplasia puede variar desde 2 hasta 44 años, siendo la mayor proporción en los primeros 10 años^{96,97,104-109}.

En conclusión, es necesario decidir una dosis máxima total de radioyodo que sea segura y tenga la menor intensidad de efectos secundarios. Se ha establecido internacionalmente como guía para el tratamiento con radioyodo, mediante estudios de dosimetría, una dosis máxima de < 2 Gy (200 rad) en sangre (médula ósea) y una retención corporal máxima de 120 mCi a las 48 h en ausencia de metástasis

pulmonares y de 80 mCi a las 48 h en presencia de metástasis pulmonares. Teniendo en cuenta que cuando la dosis de radiación de una lesión metastásica fue > 80 Gy, el 98% de las lesiones respondió al tratamiento, cuando la dosis fue < 80 Gy sólo el 20% respondió y cuando la dosis fue < 40 Gy ninguna respondió.

Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de las complicaciones de la administración de radioyodo

- Náuseas: administrar un protector de la mucosa gástrica siempre que se administren dosis > 200 mCi. Administrar un antiemético de acción central cuando sea necesario: clorpromazina, ondansetrón, granisetron o dexametasona 8 mg de 1 a 3 veces al día durante 3 días^{3,24}.
- Tiroiditis posradiación: administrar un antiinflamatorio no esteroideo cuando sea necesario. En caso de dolor severo, administrar prednisona 30 mg/día por 3-5 días, con reducción gradual en 7-10 días^{3,24}.
- Xeroftalmia: lágrimas artificiales cuando sea necesario.
- Sialoadenitis: hidratación. Se recomienda la ingesta de 2,400 ml (sin considerar los líquidos de los alimentos) a lo largo del día (250 ml cada 3 h durante la noche). Considerar el uso de vitamina E 800 unidades/día, administrada desde 1 semana antes de la dosis de radioyodo y durante 4 semanas después¹¹⁰. En caso de dolor severo, se puede emplear prednisona 30 mg/día con reducción gradual en 3 semanas¹¹¹⁻¹¹⁷.
- Supresión de la médula ósea: BH basal en eutiroidismo, como guía para el seguimiento. La BH basal con hipotiroidismo (antes de la administración de radioyodo), ya que el hipotiroidismo *per se* causa disminución de los neutrófilos, es útil para el seguimiento a corto plazo. Si la dosis administrada fue > 200 mCi, realizar una BH a las 4-6 semanas después de la administración del radioyodo; si no hay alteración, suspender los estudios. Si hay supresión de grado I o II realizar otra BH a las 8-12 semanas después de la administración del

radioyodo. Si hay una supresión de grado III o IV continuar con BH semanales hasta que el paciente no esté en riesgo de infección o sangrado. Considerar la administración de factor estimulante de colonia de granulocitos si hay una supresión de grado III o IV. Si se planea administrar una siguiente dosis de radioyodo y hay supresión de grado I, administrar la dosis planeada. Si hay supresión de grado II, disminuir la dosis en el 20-30%. Si hay una supresión de grado III o IV, suspender la administración de radioyodo. Para dosis subsecuentes por metástasis, con BH normal, la dosis máxima deberá ser de 200 mCi si no se realiza dosimetría. Es recomendable un intervalo de tiempo entre las dosis de radioyodo de 6 meses, preferentemente 1 año⁹⁶⁻¹⁰².

- Alteración gonadal: se debe posponer el embarazo hasta 1 año después de la administración de radioyodo en mujeres y hombres^{118,119}. Si hay una elevación gradual de hormona folículo estimulante (FSH) con cada administración subsecuente de radioyodo y alguna alteración espermática, y se planea dar otra dosis de radioyodo, considerar el banco de esperma.
- Pulmonar:
 - Realizar pruebas de función respiratoria antes de cada administración de yodo si hay antecedentes de enfermedad pulmonar.
 - Si se planea administrar una dosis > 200 mCi, realizar pruebas de función respiratoria si las metástasis pulmonares son múltiples y tienen un patrón micronodular o miliar.
 - Si las pruebas de función respiratoria son anormales, disminuir la dosis planeada en el 20-30%.
 - Si se sospecha un cuadro de neumonitis o posibilidad de edema, iniciar tratamiento con corticosteroides de forma temprana.
 - Es recomendable un intervalo de tiempo entre las dosis de radioyodo de 6 meses y preferentemente 1 año^{3,5,24}.
- Segundas neoplasias:
 - En aquellos casos en los que previamente haya habido una neoplasia relacionada con el uso de

dosis terapéuticas de radioyodo, deberá considerarse la dosis total acumulada y, de ser posible, realizar estudios de dosimetría para cada dosis.

- El escrutinio para neoplasias será el mismo que en la población general de acuerdo con la edad del paciente^{3,5,24}.

En general, considerar una dosis máxima de 200 mCi por cada tratamiento. En pacientes con función renal normal se puede considerar una dosis máxima > 200 mCi en caso de enfermedad metastásica si se realiza dosimetría. Si el paciente tiene > 70 años, disminuir la dosis planeada 20-30%^{64,102}.

YODO RADIATIVO EN EMBARAZO Y FERTILIDAD

Embarazo

La administración de yodo radiactivo está absolutamente contraindicada durante el embarazo por los posibles efectos teratogénicos^{3-6,20,21,24,32}. En mujeres en edad reproductiva es importante descartar la posibilidad de embarazo previo a la administración del yodo, idealmente contar con prueba de embarazo negativa³².

Después de la administración del yodo se debe recomendar evitar el embarazo durante por lo menos seis meses, idealmente un año, dado el potencial mutagénico de la radiación. Estudios observacionales han informado aumento en la presentación de abortos espontáneos durante el primer año después de la administración de yodo¹²⁰; sin embargo, no se ha observado aumento de infertilidad, pérdidas fetales, mortalidad neonatal o malformaciones genéticas a largo plazo, y tampoco se ha descrito aumento en la incidencia de enfermedades tiroideas o cáncer de cualquier tipo en los hijos de madres tratadas con yodo radiactivo^{118,119}. No ha quedado bien definido si el aumento de abortos se debe a la radiación gonadal o a un mal control del hipotiroidismo durante el embarazo. En un estudio realizado en Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) en 18,850 mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides, la frecuencia de embarazos con nacidos vivos no fue diferente entre las pacientes

que recibieron tratamiento ablativo con yodo radiactivo después de la cirugía y las que no lo recibieron; sin embargo, en el subgrupo de pacientes de 35 a 39 años de edad que recibieron tratamiento con el radiofármaco se registró menor frecuencia de embarazos y un tiempo mayor entre el diagnóstico del cáncer y el momento del siguiente embarazo (34 vs. 26 meses). Las características del estudio no permitieron definir si lo anterior se debió a recomendación del médico tratante, elección de la paciente o a un efecto del yodo en la fertilidad¹²¹.

Lactancia

Es importante evitar la administración de yodo en mujeres que estén lactando, pues en esta situación el yodo radiactivo puede concentrarse de manera elevada en las mamas y existiría la posibilidad de efecto carcinogénico^{3-5,24,32}.

Fertilidad y alteraciones menstruales

Después de la administración de una dosis terapéutica de yodo radiactivo pueden presentarse, dependiendo de la dosis administrada y la edad de la paciente, alteraciones menstruales o inclusive amenorrea durante los siguientes seis meses; sin embargo, no se ha informado falla ovárica permanente^{118,122}. Algunos estudios de seguimiento han encontrado presentación de la menopausia aproximadamente un año antes en mujeres tratadas con yodo radiactivo en comparación con un grupo de control de mujeres¹¹⁸. Ante la falta de evidencia de alteraciones permanentes en la fertilidad, no es necesario recomendar la preservación de ovocitos, a menos que existan otros factores que lo justifiquen, como la edad de la paciente o el deseo de posponer el embarazo después de los 40 años^{118,120,122}.

Efectos gonadales y en la fertilidad masculina

Después de la administración de una dosis terapéutica de yodo radiactivo pueden presentarse alteraciones transitorias en la espermatogénesis, con elevación de FSH y reducción en la cuenta

espermática, pero sin cambio en los niveles de testosterona^{122,123}. En caso de múltiples dosis y dosis total acumulada > 400 mCi puede haber problemas permanentes. Trunnel, et al. informaron de atrofia testicular y azoospermia en tres pacientes que recibieron dosis acumuladas de 500 a 800 mCi, por lo que en pacientes en edad reproductiva en quienes se prevea la necesidad de dosis alta o múltiples dosis de yodo¹²⁴ deberá tomarse esto en consideración, y si el paciente así lo desea y existe función testicular inicial normal, plantear la posibilidad de guardar muestra en banco de espermatozoides.

Después de la dosis de yodo radiactivo, en el caso de los hombres, es recomendable evitar la reproducción durante por lo menos los tres meses siguientes a las dosis por la posibilidad de alteraciones cromosómicas por radiación a las células germinales. Para disminuir en lo posible la radiación a gónadas se recomienda a los pacientes hidratarse de manera adecuada, vaciar la vejiga frecuentemente y evitar la constipación¹²⁵.

RASTREO CON DOSIS DE YODO 131

Utilidad del rastreo de salida o rastreo posdosis de yodo 131

El rastreo de salida o rastreo corporal posdosis ablativa o posdosis terapéutica de I^{131} es una herramienta muy útil en la estratificación del riesgo de recurrencia y del seguimiento de los pacientes con CDT, por lo que siempre debe llevarse a cabo.^{3,5}

Se recomienda realizar el rastreo 1 semana después de la dosis ablativa o de la dosis terapéutica. El intervalo de tiempo que idealmente debe pasar entre la administración del yodo y la realización del rastreo varía en la literatura médica entre 2 y 12 días. En algunos estudios se comparan los rastreos realizados entre los días 3 y 7, sin encontrarse diferencias contundentes en la efectividad para detectar tejido residual, recurrente o metastásico del CDT^{126,127}. En otros, cuando se comparan los resultados de los rastreos posdosis terapéutica

realizados en el día 3 con los efectuados el día 7, se observa una concordancia entre ambos del 80.5%; los realizados de manera tardía ofrecen más información que los tempranos en el 12%¹²⁸.

Los rastreos posdosis ablativa con I^{131} sirven para estratificar el riesgo posquirúrgico de recurrencia. En algunos estudios se reporta que el rastreo posdosis ablativa modifica la estratificación de riesgo de recurrencia en el 8.3% de los casos. Los nuevos sitios de captación anormal del radioyodo se han encontrado en cuello, pulmones y mediastino, lo que resulta en la modificación de las decisiones terapéuticas en un 9-15% de los pacientes^{126,127}.

Los rastreos posdosis terapéutica con I^{131} confirman el diagnóstico de recurrencia y permiten localizar lesiones adicionales en el 6-13% de los casos cuando se comparan con los rastreos diagnósticos pretratamiento. En promedio, en el 10% de los pacientes con Tg positiva durante el seguimiento se puede encontrar un rastreo diagnóstico negativo; de éstos, hasta en el 31-39% de los casos el rastreo de salida muestra captación patológica en lecho tiroideo, ganglios linfáticos, pulmones, hueso o mediastino, según algunos registros antiguos, que pueden ser aplicables en nuestro país⁴. La causa de la discrepancia entre los rastreos diagnósticos y los rastreos de salida se debe a la diferencia en la dosis administrada, lo cual se explica por la alteración en los mecanismos de captación de yodo en las células tumorales. El cotransportador de Na-I (NIS) o cotransportador de Na-I y la expresión del ARN mensajero del NIS en tejidos con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) está de 10 a 1,200 veces disminuido. También se han identificado disminuciones en el ARN mensajero de la peroxidasa tiroidea y de la pendrina, que pueden contribuir a las alteraciones en la captación del yodo¹²⁹.

Recomendaciones del rastreo de salida con SPECT-CT

En las guías de la Asociación Americana de Tiroides de 2015³ se recomienda la realización del rastreo de salida en combinación con SPECT-CT de cuello y tórax en pacientes en quienes el resultado del rastreo es dudoso. Cuando se realiza de forma rutinaria después de las dosis ablativas, el rastreo con SPECT-CT

modifica la estratificación de riesgo de recurrencia posquirúrgica en el 6.4% de los casos¹³⁰⁻¹³², impacta en el plan terapéutico en un 2% y reduce la necesidad de otros estudios de imagen en el 20% de los casos.

En la evaluación de enfermedad recurrente o persistente, el rastreo de salida combinado con el SPECT-CT de cuello y tórax tiene una sensibilidad del 78% (IC 95%: 60-90%) y una especificidad del 100% cuando los estudios negativos e indeterminados se clasifican como negativos. Esta combinación de estudios puede predecir de manera independiente el riesgo de enfermedad persistente o recurrente, con un HR de 65.2 (IC 95%: 26.03-163.4; $p < 0.0001$)¹³¹.

El valor del rastreo de salida con SPECT-CT es mayor cuando se reserva para situaciones en las que el rastreo es dudoso o indeterminado, ya que puede impactar en el tratamiento en el 24.4% de los casos. Cuando el cáncer de tiroides está en una etapa avanzada y el rastreo no es concluyente, la combinación con SPECT-CT puede impactar en el tratamiento hasta en el 35% de los casos¹⁰.

Significado de un rastreo de salida posdosis terapéutica negativo

En los casos en los que se decide administrar una dosis empírica de radioyodo, por presencia solamente de Tg elevada (> 10 ng/ml con suspensión de tratamiento o > 5 ng/ml con estimulación con TSHrh) y estudios de imagen, incluyendo un rastreo diagnóstico, que no revelan el sitio del tejido tumoral, el rastreo de salida puede detectar la recurrencia. Por el contrario, si el rastreo de salida es negativo, el tratamiento con yodo radiactivo no deberá emplearse nuevamente, aun cuando se compruebe la recurrencia por algún otro método (recurrencia clínica, ultrasonido, tomografía computarizada, PET/TC o histología)³.

La desdiferenciación del tumor con nula expresión del NIS explica estos casos de recurrencia del CDT con radiorresistencia¹²⁹.

Para dar validez a un rastreo de salida se deben revisar todos los pasos que deben seguirse en la preparación del paciente para recibir la dosis terapéutica

de yodo, ya que, en caso de no ser adecuada, el rastreo de salida negativo representa un falso negativo y no puede ser determinante para el tratamiento.

En resumen, la utilidad de los rastreos de salida posdosis ablativa y la de los rastreos posdosis terapéutica es prácticamente la misma, con algunas sutiles diferencias: el rastreo postablación es indispensable para la estratificación posquirúrgica del paciente con CDT y puede modificar la estrategia del seguimiento y las metas de TSH, mientras que el rastreo de salida posdosis terapéutica puede reestadificar el riesgo de recurrencia y, más frecuentemente que el rastreo postablación, define el tratamiento y el pronóstico del paciente.

CRITERIOS DE CÁNCER DE TIROIDES REFRACTARIO A LA TERAPIA CON RADIOYODO

Desde hace más de cinco décadas el yodo radiactivo es una parte fundamental del tratamiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides después de una tiroidectomía total. Como ha sucedido con la extensión de la cirugía inicial, la dosis ablativa utilizada ha cambiado a través del tiempo. Los resultados comparativos de pacientes a quienes se les ha administrado yodo radiactivo muestran mayor supervivencia libre de recurrencia y mayor supervivencia global, en comparación con sujetos que no lo recibieron¹³³. Por el contrario, la respuesta inadecuada al radioyodo favorece la progresión de la enfermedad e influye negativamente en la supervivencia^{134,135}. Dos terceras partes de los pacientes con enfermedad metastásica mantienen alguna captación de radioyodo en las lesiones, mientras que el resto no la tiene o la ha perdido; de este último grupo con enfermedad refractaria a radioyodo, solamente el 10% sigue vivo a los 10 años⁶¹. La adecuada identificación de los casos que no se beneficiarán del tratamiento con yodo radiactivo permite evitar la utilización de tratamientos inadecuados y sus complicaciones, además de que motiva la búsqueda de alternativas útiles que puedan incidir favorablemente en el pronóstico de los pacientes. El comportamiento clínico tan poco predecible de este grupo en particular es otro elemento a tomar en cuenta, ya

que, si bien la mayoría de estos pacientes tienen una sobrevida promedio de cinco años, existen casos con sobrevida prolongada como consecuencia de una enfermedad lentamente progresiva⁹⁰.

A través de los años, el manejo de estos pacientes con enfermedad refractaria a radioyodo ha sido decepcionante, pues los tratamientos sistémicos como la quimioterapia no han mostrado beneficio¹³⁶, situación que es compartida por los fármacos inductores de la rediferenciación, cuyos resultados clínicos han sido desalentadores¹³⁷. Sin embargo, en la actualidad varios estudios con fármacos inhibidores de tirosina cinasa han mostrado resultados positivos en la sobrevida libre de progresión, enfermedad estable¹³⁸ e incluso reintroducción de la captación de radioyodo¹³⁹. Ante esta nueva alternativa terapéutica, cobra mayor importancia el definir de manera muy cuidadosa quiénes son los pacientes que efectivamente pudieran beneficiarse con este tipo de fármacos, ya que son fármacos altamente costosos y con perfiles de toxicidad elevados.

La identificación de enfermedad refractaria también ha ido en aumento debido a que ahora se cuenta con estudios de imagen que permiten detectar enfermedad metastásica o residual no captante, previamente no identificada. Tal es el caso del PET/CT, mediante el cual es posible identificar lesiones no conocidas o no captantes, aun en el contexto de coexistir con lesiones captantes¹⁴⁰. Además de identificar el sitio de origen de la Tg en casos de rastreos con radioyodo negativos, la captación de 18-FDG en el PET/CT traduce desdiferenciación del tejido que ha perdido la capacidad de captar yodo y suele acompañarse de comportamiento más agresivo¹⁴¹. Del mismo modo, con el advenimiento de la tomografía computarizada de alta resolución y la resonancia magnética ahora es posible ahora identificar lesiones parenquimatosas o mediastinales muy pequeñas en cuello o tórax que previamente no podían ser identificadas¹⁴².

Surge de ahí la necesidad de contar con elementos objetivos para identificar a aquellos pacientes que cumplan criterios de enfermedad refractaria a radioyodo. La mayor parte de los expertos apoya la necesidad de una evidencia objetiva de falta de respuesta para poder considerar a los pacientes refractarios; sin embargo, no se cuenta hasta este momento con criterios uniformes. En 2012 se publicaron las conclusiones de

un taller de expertos, a partir de cuyo consenso se propusieron los siguientes criterios para considerar la enfermedad como refractaria al radioyodo¹⁴³. La presencia de al menos uno de ellos es suficiente, siempre y cuando el paciente cuente con la preparación adecuada y no exista evidencia de contaminación con yodo, lo que lo excluiría como candidato a una nueva terapia con yodo radiactivo:

- Ausencia de captación de radioyodo en las metástasis en el primer rastreo terapéutico o en rastreos diagnósticos posteriores.
- Pérdida de la capacidad de captación de radioyodo en por lo menos una lesión en la que hubiera evidencia previa de captación.
- Presencia de captación en algunas lesiones y falta de captación en otras, lo cual aparentemente es debido a la erradicación de tejido captante diferenciado y a la persistencia de tejido no captante mal diferenciado.
- Evidencia de progresión de la enfermedad metastásica (según criterios preestablecidos como RECIST), a pesar de captación significativa de radioyodo.
- Aparición de nuevas lesiones, persistencia o elevación de Tg o Actg en los 12 meses posteriores a la administración de radioyodo.
- Evidencia de persistencia de enfermedad a pesar de una dosis acumulada > 600 mCi de radioyodo. En este último rubro no existe uniformidad de opiniones acerca de considerar estos casos como refractarios, sobre todo si la enfermedad no ha progresado; sin embargo, administrar dosis mayores subsecuentes tampoco ha demostrado beneficios y aumenta el riesgo de efectos adversos atribuibles a la radiación.

FUTURO DEL YODO 131

Las indicaciones para la administración de I¹³¹ se encuentran en constante cambio, siendo cada vez más estrictas las indicaciones para su uso. El sistema de estadificación propuesto por el AJCC/TNM fue modificado en 2016, presentando su octava edición, con planes de implementación a partir de

2018. Dichas modificaciones han sido comentadas por varios expertos en CDT, y la mayoría concluye que se requieren estudios que validen el empleo ésta, ya que al ser una escala de riesgo de mortalidad debe emplearse siempre con una escala que valore el riesgo de recurrencia (ATA) para tomar la decisión de envío a I^{131} ¹⁴⁴, por lo que se espera en el futuro dichos estudios y cómo impactarán en nuestra práctica clínica. De igual manera, se ha asociado la presencia de algunas mutaciones específicas con el riesgo de recurrencia, infiltración a tejidos peritiroideos, actividad metastásica a distancia y resistencia a I^{131} ¹⁴⁵. En un futuro pudiera incluirse la presencia de estas mutaciones dentro de las escalas de estadificación para decidir la administración de I^{131} , lo cual ya ha sido recomendado por varios expertos.

Finalmente, la guía provee lineamientos generales para el uso eficiente del I^{131} en pacientes con CDT, pero no es rígida ni sustituye el juicio clínico, y tampoco pretende ser un recurso legal, ya que su naturaleza general la hace poco aplicable a las circunstancias particulares de los casos individuales. El GTT confía en que esta guía sea de utilidad y espera la retroalimentación de sus lectores para enriquecer y mejorar las versiones futuras.

BIBLIOGRAFÍA

- Glenn JE. Radiation and radioactivity. En: Wartofsky L, Van Nostrand D, editores. *Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management*. 2.ª ed. Humana Press; 2006. p. 399-409.
- Atkins FB, Van Nostrand D. Radioiodine whole body imaging. En: Wartofsky L, Van Nostrand D, editores. *Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management*. 2.ª ed. Humana Press; 2006. p. 133-50.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
- Pérez-Enríquez B, Almeida-Valdés P, Arechavaleta-Granell MR, Bolaños Gil de Montes F, Cuevas-Ramos D, Gamboa-Domínguez A, et al. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología*. 2009;17:1-82.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW; Wiersinga and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):787-803.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
- Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):839-44.
- Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract*. 2000;6(6):469-76.
- Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. 1998;8(9):737-44.
- Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1999;9:421-7.
- Emmanouilidis N, Muller JA, Jager MD, Kaaden S, Helfritz FA, Guner Z, et al. Surgery and radioablation therapy combined: introducing a 1-week-condensed procedure bonding total thyroidectomy and radioablation therapy with recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(5):763-9.
- Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(2):173-9.
- Robbins RJ, Driedger A, Magner J. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid*. 2006;16(11):1121-30.
- Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:431-6.
- Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadswley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1674-85.
- Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):926-32.
- Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1663-73.
- Taieb D, Sebag F, Cherenko M, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Farman-Ara B, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):115-23.
- Rosário PW, Fagundes TA, Rezende LL, Padrao EL, Borges MA, Barroso AL. Assessing hypothyroidism in the preparation of patients with thyroid cancer: cardiovascular risk, renal function, drug metabolism, persistence of elevated thyroid-stimulating hormone, and absence from work. *Endocrinologist*. 2006;16:25-9.
- Perron P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
- Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(4):240-64.
- Novelli JL, Sánchez A. Seguimiento en el cáncer de tiroides. UNR Editorial Colección Académica; 2007. p. 269-70.
- Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*. 2010;20(10):1129-38.
- Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid patients. *Clinical Endocrinology*. 2002. 57, 523-527.
- Sohn SY, Choi JY, Jang HW, Kim HJ, Jin SM, Kim SW, et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2013;23(6):741-7.
- Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*. 2012;22(9):926-30.
- Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*. 2010;20(10):1129-38.
- Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, et al. Effects of low-iodine diet on postsurgical radioiodine ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(4):428-35.

29. Thyroid cancer: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(5):214-9.
30. Sabet A, Kim M. Postoperative management of differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43:329-51.
31. Chao M. Management of differentiated thyroid cancer with rising thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan. *Clin Oncol*. 2010;22:438-47.
32. Norma Oficial Mexicana NOM-013-NUCL-2009, Requerimientos de seguridad radiológica para egresar a pacientes a quienes se les ha administrado material radiactivo. 2009.
33. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2007;13(5):498-512.
34. Turgut B, Babul A, Ozdemir O, Erselcan T. Evaluation of de cell death pathway and apoptosis-stunning in rat thyroid tissue. *Cancer Biother Radiopharm*. 2006;21(4):342-51.
35. Wu HS, Hseu HH, Lin WY, Wang SJ, Liu YC. Decreased uptake after fractionated ablative doses of iodine-131. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:167-73.
36. Guiraud-Vitoux F, Feldmann G, Vadrot N, Charles-Gupta S, Durand-Schneider A, Colas-Linhart N, et al. Early ultrastructural injuries in the thyroid of the normal rat radioinduced by diagnostic and/or therapeutic amounts of iodine-131. *Cell Mol Biol*. 2001;47(3):495-50.
37. Dam HQ, Kim SM, Lin HC, Intenzo CM. 131I therapeutic efficacy is not influenced by stunning after diagnostic whole-body scanning. *Radiology*. 2004;232(2):527-33.
38. Yap BK, Murby B. No adverse affect in clinical outcome using low preablation diagnostic (131I) activity in differentiated thyroid cancer: refuting thyroid-stunning effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2433-40.
39. Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid*. 1997;7(2):277-80.
40. Park HM, Perkins OW, Edmonson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid*. 1994;4(1):49-54.
41. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. *Thyroid*. 2003;13(4):333-40.
42. Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1998;39(9):1546-50.
43. Medvedec M. Thyroid stunning. *J Nucl Med*. 2001;42(7):1129-31.
44. Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Meyer-Oelmann A, Reinartz P, Buell U. Does thyroid stunning exist? A model with benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(11):1591-97.
45. Postgard P, Himmelmann J, Lindencrona U, Bhogal N, Wiberg D, Berg G, et al. Stunning of iodide transport by (131I) irradiation in cultured thyroid epithelial cells. *J Nucl Med*. 2002;43(6):828-34.
46. Leger AF, Pellan M, Dagousset F, Chevalier A, Keller I, Clerc J. A case of stunning of lung and bone metastases of papillary thyroid cancer after a therapeutic dose (3.7 GBq) of ¹³¹I and review of the literature: implications for sequential treatments. *Br J Radiol*. 2005;78(929):428-32.
47. Yin Y, Mao Q, Chen S, Li N, Li X, Li Y. A clinical trial of optimal time interval between ablation and diagnostic activity when a pretherapy RAI scanning is performed on patients with differentiated thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e1308.
48. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. The nonimpact of thyroid stunning: remnant rates in ¹³¹I-scanned and non-scanned individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3507-11.
49. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185 MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:242-6.
50. Silberstein EB. Comparison of outcomes after (123I) versus (131I) preablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2007;48(7):1043-6.
51. Arad E, Flannery K, Wilson GA, O'Mara RE. Fractionated doses of radioiodine for ablation of postsurgical thyroid tissue remnants. *Clin Nucl Med*. 1990;15(10):676-7.
52. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical guidelines in oncology: Thyroid carcinoma version 2013. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
53. Huang TW, Lai JH, Wu MY, Chen SL, Wu CH, Tam KW. Systematic review of clinical practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid. *BMC Med*. 2013;11:191.
54. Clerc J, Bienvenu-Perrard M, Pichard de Malleray C, Dagousset F, Delbot T, Dreyfuss M, et al. Outpatient Thyroid Remnant Ablation Using Repeated Low 131-Iodine Activities (740 MBq/20 mCi x 2) in Patients with Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:871-80.
55. Sawka AM. An updated and systematic review and commentary examining the effectiveness of RAI remnant ablation in well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(2):457-80.
56. Jonklass J. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16(12):1229-42.
57. Sacks W. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low risk thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*. 2010;20(11):1235-45.
58. Podnos YD. Survival in patients with PCT is not affected by the use of RAI isotope. *J Surg Oncol*. 2007;96(1):3-7.
59. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418-28.
60. Haymart MR, Muenz DG, Stewart AK, Griggs JJ, Banerjee M. Disease severity and radioactive iodine use for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):678-86.
61. Van Nostrand D, Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):807-22.
62. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892-9.
63. Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Aiken M, Burman K, Wartofsky L. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially over treat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(10):1019-23.
64. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1587-91.
65. Lassmann M, Reiners C, Luster M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):R161-72.
66. Sgouras G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, et al. Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med*. 2004;45(8):1366-72.
67. Pettinato C, Monari F, Nanni C, Allegri V, Marcatili S, Civollani S, et al. Usefulness of 124I PET/CT imaging to predict absorbed doses in patients affected by metastatic thyroid cancer and treated with 131I. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56:509-14.
68. Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid*. 2005;15(12):1321-31.
69. Driedger AA, Quirk S, McDonald TJ, Ledger S, Gray D, Wall W, et al. A pragmatic protocol for I-131 rhTSH-stimulated ablation therapy in patients with renal failure. *Clin Nucl Med*. 2006;31(8):454-7.
70. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(4):773-803.
71. Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, et al. I-131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):E1268-71.
72. Ma C, Xie J, Liu W, Wang G, Zuo S, Wang X, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD008302.
73. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1568-73.
74. Higashi T, Nishii R, Yamada S, Nakamoto Y, Ishizu K, Kawase S, et al. Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: are retrospective statistical analysis of 198 cases. *J Nucl Med*. 2011;52(5):683-9.
75. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(3):699-704.
76. Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. *Surgery*. 2001;130:971-7.
77. Park KW, Shin JH, Han BK, Ko EY, Chung JH. Inoperable symptomatic recurrent thyroid cancers: preliminary result of radiofrequency ablation. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(9):2564-8.
78. Sabra MM, Domínguez JM, Grewal RK, Larson SM, Ghossein RA, Tuttle RM, et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated

- thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. 2013. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E829-36.
79. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer.* 2007;110(7):1451-6.
 80. Giovannella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):874-80.
 81. Lo SS, Fakiris AJ, Teh BS, Cardenes HR, Henderson MA, Forquer JA, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(5):621-35.
 82. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4):1083-91.
 83. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319-28.
 84. Sabra MM, Grewal RK, Tala H, Larson SM, Tuttle RM. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy 131I whole-body scans. *Thyroid.* 2012;22(9):877-83.
 85. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2105-11.
 86. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2012;22(3):310-7.
 87. Potzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J, Becherer A, Pirich C, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and non tumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(4):519-23.
 88. Hebestreit H, Biko J, Drozd V, Demidchik Y, Burkhardt A, Trusen A, et al. Pulmonary fibrosis in youth treated with radioiodine for juvenile thyroid cancer and lung metastases after Chernobyl. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1683-90.
 89. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;48(1):12-9.
 90. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travaglini JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996;37(4):598-605.
 91. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1568-73.
 92. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3184-9.
 93. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev.* 2013;34(3):439-55.
 94. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3637-42.
 95. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer.* 2003;98(2):356-62.
 96. Akleyev AV. Tissue reactions under chronic exposure to ionizing radiation. *Biophysics.* 2010;55(1):128-41.
 97. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1998;39(9):1551-4.
 98. Benuar RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1962;87:171-82.
 99. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med.* 2003;44(3):451-6.
 100. Grünwald F, Schomburg A, Menzel C, Steinecker S, Späth G, Bockisch A, et al. Changes in the blood picture after radioiodine therapy of thyroid cancer. *Med Klin.* 1994;89(10):522-8.
 101. Menzel C, Grünwald F, Schomburg A, Palmedo H, Bender H, Späth G, et al. "High-dose" radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996;37(9):1496-503.
 102. Petrich T, Widjaja A, Musholt TJ, Hofmann M, Brunkhorst T, Ehrenheim C, et al. Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases: side-effects and influence of age. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(2):203-8.
 103. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. Recuperado de: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
 104. Van Nostrand D, Freitas J. Side effects of 131I for ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma. En: Wartofsky L, Van Nostrand D, editores. *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management.* 2.^a ed. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2006. p. 459-85.
 105. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer.* 2011;117(19):4439-46.
 106. Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ, Wan KY. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. *Surgery.* 2012;151:844-50.
 107. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2009;19(5):451-7.
 108. Fallahi B, Adabi K, Majidi M, Fard-Esfahani A, Heshmat R, Larjani B, et al. Incidence of second primary malignancies during a long-term surveillance of patients with differentiated thyroid carcinoma in relation to radioiodine treatment. *Clin Nucl Med.* 2011;36(4):277-282.
 109. Kim C, Bi X, Pan D, Chen Y, Carling T, Ma S, et al. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinomas. *Thyroid.* 2013;23(5):575-82.
 110. Fallahi B, Beiki D, Abedi SM, Saghari M, Fard-Esfahani A, Akhbari F, et al. Does vitamin E protect salivary glands from I-131 radiation damage in patients with thyroid cancer? *Nucl Med Commun.* 2013;34(8):777-86.
 111. Silberstein EB. Reducing the incidence of 131I-induced sialadenitis: the role of pilocarpine. *J Nucl Med.* 2008;49:546-9.
 112. Jentzen W, Balschuwelt D, Schmitz J, Freudenberger L, Eising E, Hilbel T, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(12):2298-306.
 113. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med.* 2005;46(2):261-6.
 114. Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab.* 1980;9(2):383-404.
 115. Ma C, Xie J, Jiang Z, Wang G, Zuo S. Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(9):1778-85.
 116. Rosario PW, Calsolari MR. Salivary and lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2013;23(5):617-9.
 117. Jeong SY, Kim HW, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. *Thyroid.* 2013;23(5):609-16.
 118. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol.* 2008;69(3):479-90.
 119. Sioka C, Fotopoulos A. Effects of I-131 therapy on gonads and pregnancy outcome in patients with thyroid cancer. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1552-9.
 120. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francesc C, Couette JE, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med.* 1998;37(4):606-12.
 121. Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(1):133-8.

122. Mazzaferri EL. Gonadal damage from ¹³¹I therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(3):313-4.
123. Hyer S, Vini Louiza, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following ¹³¹I therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(6):755-8.
124. Wichers M. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:503-7.
125. Trunnel JB, Duffy BJ Jr, Godwin JT, Peacock W, Kirschner L, Hill R. The distribution of radioactive iodine in human tissues: necropsy in nine patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1950;10(9):1007-21.
126. Fatourehchi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourehchi GZ, Thorson LM, et al. Are posttherapy radioiodine scan informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid*. 2000;10(7):573-7.
127. Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Post ¹³¹I therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med*. 2004;29:795-8.
128. Salvatori M, Perotti G, Villani MF, Mazza R, Maussier ML, Indovina L, et al. Determining the appropriate time of execution of an ¹³¹I post-therapy whole-body scan: comparison between early and late imaging. *Nucl Med Commun*. 2013;34(9):900-8.
129. Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and ¹³¹I whole-body scanning. *J Nucl Med*. 2005;46(9):1474-80.
130. Marouka Y, Abe K, Baba S, Isoda T, Sawamoto H, Tanabe Y, et al. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with ¹³¹I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Radiology*. 2012;265(3):902-9.
131. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, Rame JP, Vanur D, Aide N, et al. Postablation (¹³¹I) scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):961-9.
132. Chen L, Luo Q, Shen Y, Yu Y, Yuan Z, Lu H, et al. Incremental value of ¹³¹I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2008;49(12):1952-7.
133. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.
134. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):714-20.
135. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart JM. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(3):260-9.
136. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer*. 1987;60(10):2372-5.
137. Malehmir M, Haghpanah V, Larijani B, Ahmadian S, Alimoghaddam K, Heshmat R, et al. Multifaceted suppression of aggressive behavior of thyroid carcinoma by all-trans retinoic acid induced re-differentiation. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;348(1):260-9.
138. Wanga E, Karedanb T, Pérez CA. New insights in the treatment of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas: to lenvatinib and beyond. *Anticancer Drugs*. 2015;26(7):689-97.
139. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(7):623-32.
140. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(1):159-69.
141. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):498-505.
142. Yeh M, Bauer A, Bernet V, Ferris R, Loevner L, Mandel S, et al. American Thyroid Association Statement on Preoperative Imaging for Thyroid Cancer Surgery. *Thyroid*. 2015;25(1):3-14.
143. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):356-8.
144. Tuttle M, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017;27(6):751-6.
145. Choi YW, Kim HJ, Kim YH, Park SH, Chwae YJ, Lee J, et al. B-RafV600E inhibits sodium iodide symporter expression via regulation of DNA methyltransferase. *Exp Mol Med*. 2014;46:e120.

Apéndice A. Indicaciones para los familiares del paciente a quien se le ha administrado material radiactivo

Nombre del paciente: _____

Nombre del hospital en el que se administró el material radiactivo: Teléfono: _____

Nombre del médico especialista en medicina nuclear responsable de la administración del material radiactivo: _____

Nombre del médico que prescribe la administración del material radiactivo: _____

Fecha en que fue administrado el material radiactivo: _____ Radionúclido: _____

Actividad: _____ (Bq) _____ (mCi).

Rapidez de equivalente de dosis a 1 m de distancia al darlo de alta: _____ mSv/h _____ (mrem/h).

Persona que valida la rapidez de equivalente de dosis a 1 m de distancia del paciente en el momento del egreso: _____

Médico especialista en medicina nuclear y/o encargado de seguridad radiológica ():

Nombre: _____

Firma: _____

Se deben observar las siguientes precauciones:

- Las personas menores de 45 años no deben permanecer a distancias menores de 1 m del paciente.
- Las mujeres embarazadas, lactantes o niños deben evitar tanto el contacto como la cercanía con el paciente; en su caso, deben permanecer a distancias mayores de 1 m y durante el menor tiempo posible.

Para información posterior llamar a: _____

No se requiere observar ninguna precaución especial sobre seguridad radiológica después de la siguiente fecha: _____

Apéndice B. Indicaciones para los pacientes que recibieron tratamiento con material radiactivo

Se le acaba de administrar material radiactivo como parte del tratamiento de su enfermedad, el cual le fue indicado por su médico especialista, el Dr.: _____

El material radiactivo se elimina en unos días por la orina, excremento, sudor y saliva, y para su seguridad y la de las personas que conviven con usted se le sugiere que haga lo siguiente por lo menos durante los siguientes 3 días:

- Manténgase a distancias mayores de 1 m y durante el menor tiempo posible de lactantes, niños y mujeres embarazadas.
- Duerma solo(a) en una cama, aunque en la recámara duerman otras personas.
- Lave sus utensilios y ropa por separado de los del resto de la familia.
- Evite las relaciones sexuales durante el periodo indicado.
- Después de ir al baño, jale el agua del escusado por lo menos tres veces.
- Tome sus medicinas como le indique su médico y asista a su cita.
- Beba abundantes líquidos durante el periodo indicado.
- Si tiene dolor en el cuello o cualquier otra molestia, acuda a su médico tratante.
- Evite frecuentar lugares y transportes públicos.
- En caso de ocurrir vómito o alguna otra eventualidad que amerite atención médica, comuníquese con su centro de atención para recibir instrucciones:

Teléfono: _____

Dr.: _____