

HIPODATO SÓDICO COMO TRATAMIENTO PREPARATORIO EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS CANDIDATOS A LA CIRUGÍA

Orlando Gei Guardia*, Sonia Cerdas Pérez*, Claudio Cordero Cabezas*
Mario Ponchner Lechtman, Cecilia Ugalde Maroto*

Key Word Index: Hipodate, Surgery, Hyperthyroidism

RESUMEN

Se utilizó hipodato sódico como tratamiento preparatorio en 10 pacientes hipertiroideos candidatos a cirugía, del Servicio de Endocrinología del Hospital México, San José, Costa Rica. Siete pacientes fueron femeninos y 3 masculinos, con edad media de 40.9 años (ámbito: 15-65). Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico fueron: enfermedad de Graves: 7 casos (4 con exoftalmopatía infiltrativa, 1 puberal, 1 con alergia a propiltiouracilo y metimazole, y 1 caso con antecedente de eritrodermia y agranulocitosis secundaria a propiltiouracilo); enfermedad de Plummer: 3 casos.

El hipodato sódico se administró por vía oral, 3 gramos inicialmente, y luego 1 gramo diario hasta 2-3 días post-cirugía.

Las pruebas de función tiroidea se normalizaron a las 72 horas en 4 pacientes. Dos pacientes tenían pruebas basales normales, por tratamiento previo con propiltiouracilo de dos y medio años y 9 meses de duración, respectivamente, y persistieron normales. Los 4 pacientes restantes tuvieron una respuesta tardía.

El tiempo promedio entre el inicio del hipodato y la cirugía fue de 24 días, excluyendo un paciente poco confiable. No se tuvieron complicaciones quirúrgicas ni anestésicas. La vascularidad tiroidea se encontró aumentada en 1 caso, moderada en otro y sin particularidades en los otros casos. Observamos somnolencia transitoria en 1 paciente y un leve brote cutáneo en 2 pacientes.

Reportamos un caso reciente de "shock" anafiláctico reversible por hipodato, en una paciente de 15 años con enfermedad de Graves y un síndrome similar a lupus por propiltiouracilo y metimazole.

El hipodato sódico representa el tratamiento actual de elección en la tormenta tiroidea y es muy útil en el hipertiroidismo usuario de cirugía, pero su uso debe reservarse a casos especiales, en

una unidad especializada y con vigilancia estrecha. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986; 7(2):145-153].

INTRODUCCIÓN

Gracias a su alto contenido de yodo, se observó en la década de los años 50 que los agentes radiográficos de contraste deprimen la captación de ^{131}I (6,13) y elevan el PBI (Protein-Bound Iodine) (8). Se asumía, sin embargo, que la secreción de hormonas tiroideas permanecía constante, no obstante amplias fluctuaciones en la disponibilidad de yodo (24).

En la década de los 70, se reportan en la literatura médica, especialmente europea, casos aislados de hipertiroidismo después del uso de medios radiográficos de contraste (1, 2, 10, 11, 17, 18, 20).

El Dr. Hans Bürgi y colaboradores de la Universidad de Berna, Suiza, demostraron en 1976 (3) que la colecistografía oral con hipodato sódico consistentemente conducía a cambios en las hormonas tiroideas circulantes por alteraciones en el metabolismo hormonal periférico. Ni la angiografía I.V. ni el pielograma I.V. tenían estos efectos. Se observó un aumento consistente del T_4 en 3 a 7 días, en pacientes eutiroideos con y sin bocio, una disminución del T_3 y un aumento del rT_3 (T_3 invertido). Estos cambios del T_3 y del rT_3 , tuvieron relación lineal inversa altamente significativa. El TSH (thyroid stimulating hormone) aumentó en los pacientes en que se midió. No se observó ningún caso de hipertiroidismo en estos pacientes seguidos por 6 semanas.

Por lo tanto, un T_4 elevado después de colecistografía puede conducir engañosamente al diagnóstico de hipertiroidismo (más que el T_4 libre, el FT_4 , también aumentó), si no se utilizan mediciones simultáneas de T_3 y de TSH.

Dado que el aumento de T_4 no ocurrió después del hipodato en pacientes hipotiroideos en tratamiento sustitutivo, el Dr. Bürgi concluyó que el evento primario después de 2 g de hipodato sódico, es la caída del T_3 sérico. El estado resultante de deficiencia de T_3 en los tejidos periféri-

* Servicio de Endocrinología, Sección de Medicina, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica.

cos, causaría un aumento de TSH que, a su vez, estimularía la secreción del T₄ por la tiroides, si existe tejido tiroideo residual funcionante. El hecho que el hipodato afectara, ya sea el T₃ (disminuyéndolo) o el rT₃ (aumentándolo), y que estos cambios tuvieran una correlación inversa altamente significativa, sugirió que el hipodato interfería con la monodeyodación de T₄ y por ende, en la producción de T₃ y rT₃.

En 1978, Sing-Yung Wu y colaboradores (23), en la Universidad de California, confirmaron los resultados del Dr. Bürgi, usando una dosis de 3 gm. de hipodato. Demostraron que en los pacientes con hipertiroidismo, el T₄ disminuye, a diferencia de los pacientes eutiroideos o aquellos bajo tratamiento sustitutivo con T₄. Dado que el aumento de T₄ sérico en sujetos eutiroideos en este estudio se observó aún en ausencia de aumento apreciable de TSH, se concluyó que es debido, principalmente, a una disminución general de la degradación de T₄ (avalado por estudios en ratas). En los pacientes hipertiroideos, se observó una rápida reducción del T₃, de un 30 por ciento a las 6 horas, 50 por ciento a las 24 horas y un 70 por ciento a las 48 horas. Este efecto prolongado y la caída del T₄ en estos pacientes hipertiroideos, sugirió que la inhibición de la liberación de hormonas tiroideas puede ser un factor adicional de la acción del hipodato.

El aumento del rT₃ a los niveles más altos observados en humanos, sugiere que tales concentraciones de rT₃ ejercen un efecto adicional anti-T₄ (19), como también producen una ulterior inhibición de la conversión de T₄ a T₃ (4).

Con base en estos resultados, Sing-Yung Wu y colaboradores, reportaron su experiencia con dosis repetidas de hipodato (3 gramos cada tercer día, por 5 dosis) en 6 pacientes hipertiroideos (21), y más recientemente compararon los resultados del tratamiento en la enfermedad de Graves con hipodato (1gm/día) y propiltiouracilo (600 mg/día) (22).

En mayo de 1983, valoramos una paciente de 41 años (Paciente No. 1) con enfermedad de Graves de 1 año de evolución, con hipertiroidismo severo pese a tratamiento con propranolol y esteroides, bocio difuso grado II, oftalmopatía infiltrativa y simpática y alergia demostrada, en otro hospital, al propiltiouracilo y al metimazol. Con base en la revisión bibliográfica previa, iniciamos con este caso un protocolo de investigación con hipodato sódico, aprobado por el Comité de Investigación del Hospital México, San José, Costa Rica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos el estudio de 10 casos de hipertiroidismo, preparados para cirugía con hipodato sódico (Cuadro 1), valorados por el Servicio de Endocrinología del Hospital México, San José, Costa Rica. De mayo de 1983 a octubre de 1984. El protocolo de estudio y tratamiento fue el siguiente:

1. Hipodato sódico (Biloptin-Schering) 3 gm. Stat (6 cápsulas V.O.) y luego 1 gm. diario (2 cápsulas am.) a las 72 horas y hasta 2-3 días post-cirugía.
2. T₃, T₄, rT₃, TSH, inmunología basales.
3. T₃, T₄, rT₃: 8-12-24-48-72 horas.
4. T₃, T₄, rT₃: semanales

Los valores de T₃-T₄, TSH, se determinaron por radioinmunoensayo, según métodos conocidos (5,14,15) en la Unidad de Radioinmunoensayo del Hospital México (valores normales: T₃= 1-2 ng/ml.; T₄=48-148 ng/ml, TSH= <10 uUi/ml). Las determinaciones de T₃ invertido (rT₃) no han podido realizarse, por no existir estándar en el comercio (las muestras están congeladas a - 20°C).

Todos los pacientes fueron internados durante el estudio inicial ya todos se les practicó exámenes de laboratorio de rutina y pruebas funcionales hepáticas. Las indicaciones para tratamiento quirúrgico están consignadas en el Cuadro 1.

RESULTADOS

Las pruebas funcionales tiroideas mostraron la normalidad del T₃ y T₄ en 72 horas en 4 pacientes (números 1 - 2 - 7 - 8) (Fig. 1 y 2). Dos pacientes adicionales (números 9 y 10) tenían T₃ y T₄ basales normales por tratamiento previo con propiltiouracilo de dos y medio años y 9 meses de evolución, respectivamente.

Los otros 4 pacientes (números 3 - 4 - 5 - 6) normalizaron tardíamente el T₃ (pacientes 4 y 6) (Fig. 3) a los 37 y 95 días, respectivamente, y/o el T₄ (pacientes 3 - 4 - 6) (Fig. 4) a los 76, 95 y 37 días, respectivamente. El paciente No.

5 con un T₄ ligeramente aumentado (180 ng/ml a los 5 días), se operó a los 28 días de iniciado el tratamiento, cuando su condición clínica era claramente de eutiroidismo. En los pacientes 3 y 4 existió un tratamiento irregular y determinaciones hormonales aisladas, que contribuyó a prolongar la obtención del eutiroidismo de laboratorio. Los exámenes de laboratorio de rutina

y las pruebas funcionales hepáticas no se alteraron durante la administración del hipodato.

No se observó reacciones secundarias al hipodato, excepto sólo somnolencia como respuesta a la primera dosis en una paciente. Hemos observado en 2 pacientes leves brotes cutáneos y recientemente, tuvimos un choque anafiláctico por hipodato, en una paciente de 15 años, con hashitoxicosis y un síndrome similar a lupus por propiltiouracilo y metimazole. El caso se resolvió favorablemente en la Unidad de Cuidados Intensivos, pero merece destacarse.

Es oportuno, asimismo, señalar en otros 2 pacientes la observación de lo que llamaríamos un "fenómeno de escape" al hipodato a las 4-6 semanas de tratamiento, que requirió un aumento transitorio de la dosis a 2 gm. por día antes de la cirugía. Se observó una disminución importante del bocio en 2 de los últimos pacientes durante el tratamiento con hipodato. El tiempo promedio entre inicio del tratamiento con el hipodato y la cirugía (Cuadro 1) fue de 24 días, excluyendo la paciente No. 3 que siguió tratamiento irregular, no acudió a citas y rehusó inicialmente la cirugía.

No se observó complicaciones anestésicas o postoperatorias relacionadas con el hipodato en ninguno de los pacientes estudiados (Cuadro 1). La paciente No. 2 sufrió sección del nervio recurrente derecho y requirió neurorrafia intraoperatoria, la cual fue exitosa. La vascularidad tiroidea se encontró moderada en la paciente No. 1, aumentada en la paciente No. 2 y sin particularidades en el resto de los pacientes. La descripción de la histopatología será objeto de un trabajo posterior.

El tratamiento asociado después del estudio inicial con la dosis de carga de hipodato sódico (Cuadro 1) comprendió propranolol, diazepam y lorazepam. El tratamiento se consigna en el mismo cuadro.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El hipodato sódico, con base en su mecanismo de acción, es un medicamento extremadamente útil en el tratamiento del hipertiroidismo, especialmente en pacientes con reacciones mayores a los antitiroideos clásicos y de primera elección para la tormenta tiroidea. En esta última, se sustituye un único medicamento, al propiltiouracilo y yoduro de potasio o solución de lugol, manteniendo la hidrocortisona en dosis de 300 mg/24 horas y el propranolol. Son muy interesantes los estudios de James V. Felicetta y colaboradores (12), quienes demuestran cómo el hipodato interfiere con las hormonas tiroideas en los tejidos

periféricos de otra manera, inhibiendo la captación y retención de T_4 por el hígado; los de DeGroot y colaboradores (9), inhibiendo el ligado de T_3 a receptores nucleares hepáticos; y finalmente, los de Lauberg (16), que demuestran una influencia directa del hipodato sobre la secreción tiroidea de hormonas. Este último autor, en perros Mongrel, de 16-29 Kg., que tienen los lóbulos tiroideos completamente separados, aisló estos últimos *in situ* y realizó estudios simultáneos e independientes de perfusión, utilizando un lóbulo como control del otro. El hipodato, en una concentración relativamente baja de $10^{-5}M$, inhibió la secreción de T_3 y rT_3 sin afectar la secreción de T_4 , apoyando el concepto que las deydinasas tiroideas son de importancia en la regulación de las cantidades de triyodotironinas secretadas, al menos durante la perfusión de lóbulos tiroideos aislados. El efecto del hipodato en una concentración alta ($10^{-3}M$) fue el de inducir una rápida y profunda inhibición de la secreción basal de todas las hormonas tiroideas, permaneciendo la secreción baja, aún durante la infusión con TSH. Todos estos efectos hacen al hipodato sódico superior a los otros antitiroideos conocidos.

Aún hoy, no podemos cuantificar los papeles relativos de los efectos periféricos y tiroideos (primarios) del hipodato.

Consideramos, especialmente después de un caso reciente de "shock" anafiláctico a hipodato, que su uso debe reservarse por ahora a casos especiales, en un ambiente hospitalario y con una vigilancia estrecha. No tenemos explicación aún, por qué algunos pacientes normalizan sus valores rápidamente y otros más tardíamente; no parece residir en la patología tiroidea subyacente, pues hemos observado el fenómeno tanto en Graves, como en bocios multinodulares.

El promedio de 24 días entre el inicio de tratamiento con hipodato y la cirugía, se vio sensiblemente prolongado por problemas de retraso de traslados a cirugía, programación de esta última y espera de resultados de laboratorio. Con una mejor coordinación y la experiencia obtenida, podrá reducirse sustancialmente, disminuyendo los costos de la estancia hospitalaria.* Se ha descrito un menor sangrado durante cirugía con un preparado similar: el ácido iopanoico (7). Ocasionalmente se ha observado una disminución importante del bocio que facilita la cirugía. No se tuvieron complicaciones anestésicas ni postoperatorias; por lo tanto, el hipodato constituye un avance real e importante en el trata-

* El sangrado quirúrgico en el presente estudio fue el usual.

CUADRO 1
CARACTERÍSTICAS DE 10 PACIENTES HIPERTIROIDEOS QUE FUERON PREPARADOS PARA
LA CIRUGÍA MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE HIPODATO SÓDICO

Paciente N°	Edad	Sexo	Indicaciones para tratamiento quirúrgico	Tiempo entre inicio del tratamiento con hipodato y cirugía	Tratamiento			Tipo de cirugía practicada	Resultado de la biopsia
					Previo	Asociado después de estudio inicial			
1	42	F	Graves de 1 año evolución con exoftalmopatía Alergia a Propiltiouracilo y metimazole	8 días	Propiltiouracilo- Metimazole Propanolol Prednisona	Propanolol Diazepan	Tiroidectomía sub- total bilateral	Hiperplasia difusa 52 gramos)	
2	54	F	Bocio multinodular con nódulo hiper- funcionante	22 días		Propanolol	Lobectomía total dere- cha subtotal izquierda Istmectomía	Bocio multinodular (133 gramos)	
3	59	F	Nódulo Hiperfuncionante	404 días*		Propanolol Lorazepan	Tiroidectomía sub total bilateral	Bocio nodular coloide (151 gramos)	
4	15	M	Graves puberal. Trata- miento previo irregular con Propiltiouracilo	101 días	Propiltiouracilo (x 1 mes)	Propanolol Lorazepan	Tiroidectomía sub total bilateral	Hiperplasia difusa con infiltración lin- focitaria (53 gramos)	
5	30	M	Graves de 10 meses de evolución. Eritrodermia y Agranulocitosis por Propiltiouracilo	28 días	Propiltiouracilo Prednisona	Propanolol Diazepan	Tiroidectomía sub total bilateral	Tejido Tiroides con cambios inespecíficos (24 gramos)	

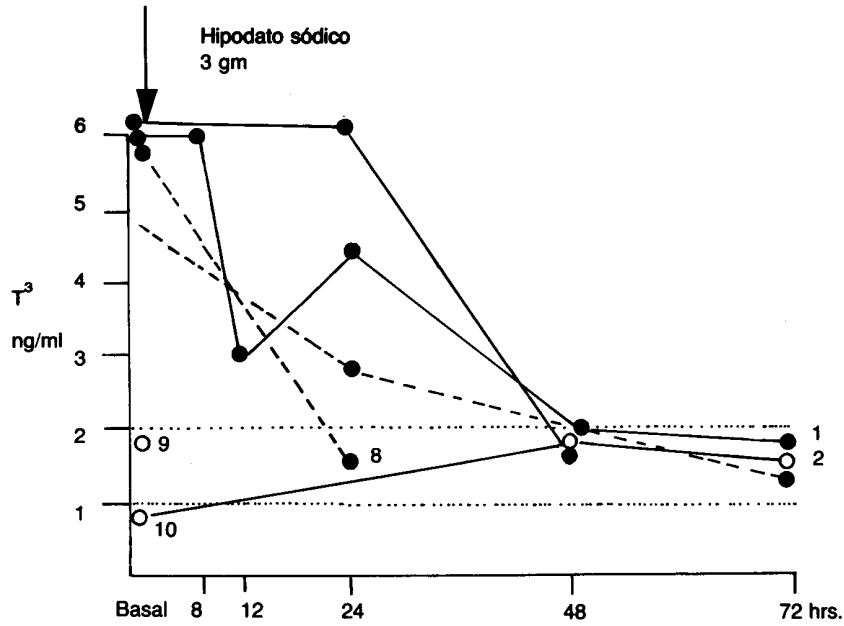
Continúa en página siguiente.

6	39	M	Graves de 2 años evolución	45 días	Propanolol Diazepan	Tiroidectomía sub- total bilateral	Bocio difuso (77 gramos)
7	42	F	Graves de un año evolución con exof- talmopatía	42 días	Metimazole (x 1 año) Propanolol	Tiroidectomía sub- total bilateral	Tiroides con signos fo- cales de hiperplasia (70 gramos)
8	65	F	Enfermedad de Plummer	13 días		Tiroidectomía sub- total derecha	Bocio multinodular (30 gramos)
9	32	F	Graves de 2.5 años de evolución con exoftalmopatía	21 días	Propiltiouracilo (por 2.5 años)	Tiroidectomía sub- total bilateral	Bocio multinodular (76 gramos)
10	32	F	Graves de 9 meses evolución. Rechazo a pastillas	16 días	Propiltiouracilo (por 9 meses) Propanolol	Tiroidectomía sub- total bilateral	Bocio nodular con hiperplasia focal (36 gramos)

Tiempo promedio en días (9 pacientes: 24 días (ámbito 8-101 días)

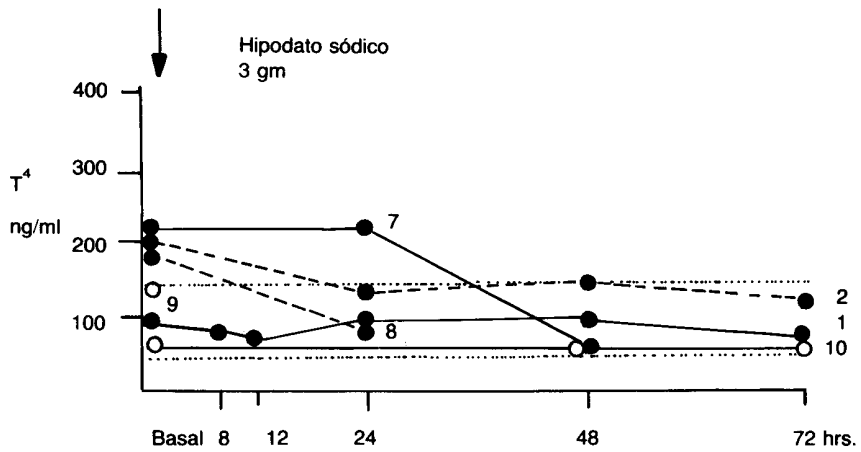
* Paciente N°3 siguió tratamiento irregular, no acudió a citas y rehusó inicialmente cirugía.

FIGURA 1

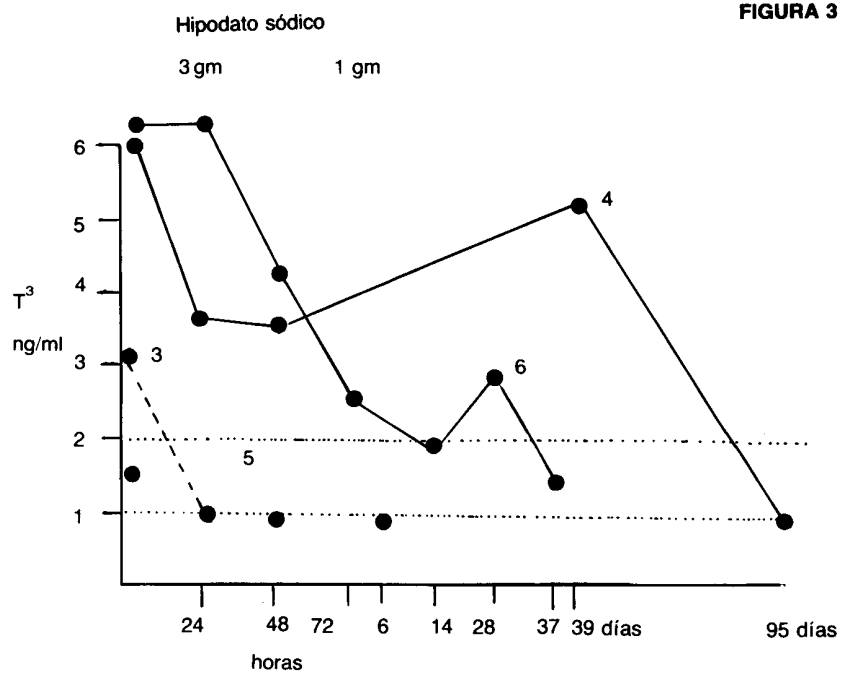


**NORMALIZACIÓN RÁPIDA DEL T₃ EN CUATRO PACIENTES (N° 1-2-7-8)
HIPERTIROIDEOS PREPARADOS CON HIPODATO SÓDICO PARA LA CIRUGÍA
(Pacientes 9 y 10 recibieron tratamiento
previo con propiltiouracilo)**

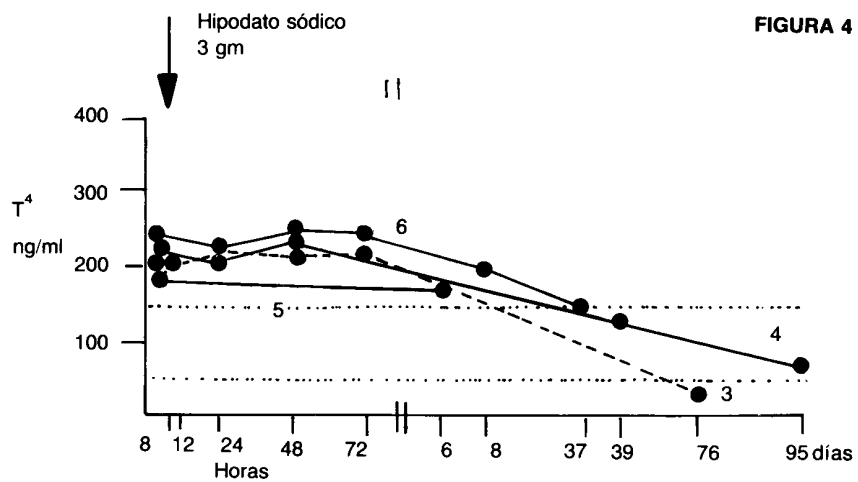
FIGURA 2



**NORMALIZACIÓN RÁPIDA DEL T₄ EN CUATRO PACIENTES (N° 1-2-7-8)
HIPERTIROIDEOS PREPARADOS CON HIPODATO SÓDICO PARA LA CIRUGÍA
(Pacientes N°s. 9 y 10 recibieron
tratamiento previo con propiltiouracilo)**



NORMALIZACIÓN TARDÍA DEL T₃ EN CUATRO PACIENTES HIPERTIROIDEOS PREPARADOS CON HIPODATO SÓDICO PARA LA CIRUGÍA



NORMALIZACIÓN TARDÍA DEL T₄ EN CUATRO PACIENTES HIPERTIROIDEOS PREPARADOS CON HIPODATO SÓDICO PARA LA CIRUGÍA

miento de los casos seleccionados de hipertiroidismo, una patología muy común en nuestro medio.

ABSTRACT

Ten patients of the Endocrine Unit of the Mexico Hospital, San José, Costa Rica, with confirmed hyperthyroidism and a clear cut indication for surgical treatment, were treated with Sodium Iodate. The mean age was 40.9 years; seven were female and 3 male. The etiology was Grave's Disease in 7 cases (4 with infiltrative ophthalmopathy, 1 puberal, 1 with Propylthiouracil and Metimazole allergy, 1 with antecedents of agranulocytosis and erythrodermia secondary to propylthiouracil) and Plummer Disease in 3 cases.

Three grams of Sodium Iodate P.O. were given initially, and then 1 gram daily until 2-3 days after surgery.

The thyroid function test were normalized within 72 hours in 4 patients. Other two patients had normal basal tests, due to propylthiouracil treatment of 30 and 9 months duration. Other 4 patients had a more delayed response. The mean time between initial treatment and surgery was 24 days, excluding one patient with poor compliance. There were no surgical or anesthetic complications. The thyroid vascularity was found increased in 1 case, moderate in another and normal in the remaining patients.

We observed transitory somnolence in 1 patient and a mild cutaneous rash in two others. We also report a recent case of reversible anaphylactic shock in a 15 year old patient recently treated with Iodate.

Sodium Iodate is very useful for operable hyperthyroidism, but its use must be restricted to special cases, under specialized close supervision.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Compañía Schering AG Berlin/Bengkamen, la generosa donación de BILOPTIN^(R), para realizar este estudio. A los Dres. Marco Vinicio Bolaños Escalante y Rodrigo Campos Rojas, por haber realizado la cirugía en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. U. Weinberg; L. Shenkman and C.S. Hollander: Hyperthyroidism after iodinated contrast medium. *N. Engl. J. Med.*, 1974; 291:24-

25.

2. Blum, M.; U. Weinberg; L. Shenkman and C.S. Hollander: Hyperthyroidism after pyelography. *N. Engl. J. Med.*, 1974; 291:682-683.
3. Burgi, H., Wimpfheimer, C.; Burger, A. Zaunbauer, W.; Rosler, H. and Lemarchand-Beraud, T.: Changes of circulating thyroxine triiodothyronine and reserve triiodothyronine after radiographic contrast agents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976; 43:1203-1210.
4. Chopra, I.J.: A study of extrathyroidal conversion of T4 to T3 in vitro. *Endocrinology*, 1977; 101:453-462.
5. Chopra, I. J.: A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974; 34:938-947.
6. Clark, R.E.; Shidley, R.A.: Thyroidal uptake of ¹³¹I after iopanoic acid (Telepaque) in 74 subjects. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1957; 17:1008-1010.
7. Chou, F.F.; Wang, CH.; Chen, M.F.; Huang, B.Y.; Chen, C.W.; Wang, M.J.: Surgery of hyperthyroidism prepared with Telepaque. *J. Formosan Med. Assoc.*, 1980; 79:814.
8. Davis, P.J.: Factors affecting the determination of the serum protein-bound iodine. *Am. J. Med.*, 1966; 40:918-940.
9. DeGroot, L.J.; Rue, P.A.: Roentgenographic contrast agents inhibit triiodothyronine binding to nuclear receptors in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979; 49:538-542
10. Delzant, G. and J.P. Massin, In: Decourt, J. and Gilbert-Dreyfus (Eds.). Problemes thérapeutiques posés par les hyperthyroïdies avec surcharge iodée. *Actualités Endocrinologique* 11 th series, L'Expansion, Paris. 1970; 150.
11. Fairhurst, B.J. and N. Naqui: Hyperthyroidism alter cholecystography. *Br. J. Med.* 1975; 3:630.
12. Felicetta, J.V.; Green, W.L.; Nelp, W.B.: Inhibition of hepatic binding of thyroxine by cholecystographic agent. *J. Clin. Invest.*, 1980; 65:1032-1040.
13. Grayson, R.R.: Factors which influence the radioactive iodine thyroidal uptake test. *AM. J. Med.*, 1960; 28:397-415.
14. Hershman, J. M.; Pittman, J. A. Jr. Utility of the radioimmunoassay of serum thyrotropin in man. *Ann. Intern. Med.*, 1971; 74:481-490
15. Hollander, C.S.; Shenkman, L.; Rothfeld, B. (Ed.): Nuclear Medicine in vitro. L.B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, 1974; 136.
16. Lauberg, P.: The affect of some iodine-containing radio contrast agents on Iodothyronine from the perfused canine thyroid. *Endocrinology*, 1982; 111:1904-1908.
17. Mahlstedt, J. and K. Joseph: Dekompensation autonomer Adenome der Schilddrüse nach prolongierter Jodzufuhr. *Dtsch Med. Wschr.*, 1973; 98:1748-1750.
18. Nilsson, G.: Self-limiting episodes of jodbasedow. *Acta Endocrinol.*, (Kbh), 1973; 74:475-482.
19. Pittman, C.S.; Barker, S.B.: Antithyroxine effects of some thyroxine analogues. *Am. J. Physiol.*, 1959; 197:1271-1281.
20. Shetty, S.P.; G.G. Murthy; W.W. Shreeve; A.M. Naswaz and S.W. Ryder: Hyperthyroidism after pyelography. *N. Eng. J. Med.*, 1974, 291:682-683.

21. Sing-Yung, Wu; Tai-Ping, S.; Chopra, I. J.; Solomon, D.H.; Han-Wen, H. Ping-Chi, C.: Comparison of sodium Iodate in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978; 47:1358-1362.
22. Sing-Yung, Wu; Tai-Ping, S.; Chopra, I. J.; Solomon, D.H.; Han-Wen, H. Ping-Chi, C.: Comparison of sodium Iodate (Oragrafin) and Propylthiouracil in early treatment of hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol, Metab.*, 1982; 54:630-634
23. Sing-Yung, Wu; Chopra, I.J.; Solomon, D.H.; Bennet, LR.: Changes in circulating Iodothyronines in euthyroid and hyperthyroid subjects given Iodate (Oragrafin), an agent for oral cholecystography *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1978; 46:691-697.
24. Vagenakis, A.G.; Downs, P.; Burger, A.; Brauerman, L.e.; Ingbar, S.H.: Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. *J. Clin. Invest.*, 1973; 52: 528-532.