

11227
62



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

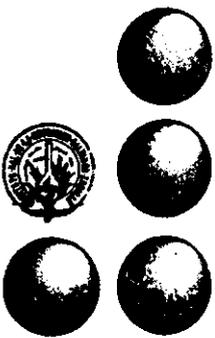
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDAD DE GRAVES,
SEGUIMIENTO ENTRE 4 Y 5 AÑOS

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
DRA. MA. LUDIVINA ROBLES OSORIO

286158



INCMNSZ

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

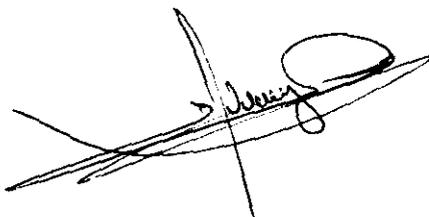
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDAD DE GRAVES
EN EL INCMNSZ,
SEGUIMIENTO ENTRE 4 Y 5 AÑOS

Alumno
Ma. Ludivina Robles Osorio



Tutor
Dr. Alfonso Gullias Herrero
Especialidad en Endocrinología
Maestría en Ciencias Médicas



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

INDICE

Agradecimientos.....	4
Planteamiento del problema.....	5
Introducción.....	6
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	15
Material y métodos.....	16
Resultados.....	22
Discusión.....	27
Conclusiones.....	31
Anexo.....	32
Bibliografía.....	34

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por estimular mi crecimiento profesional

**A Ernesto por el apoyo moral brindado
en todo momento**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la respuesta de los pacientes con Enfermedad de Graves al tratamiento con fármacos antitiroideos y ^{131}I , en el INCMNSZ ?

¿ Existe algún factor clínico o laboratorioal que pueda predecir la falla al tratamiento ?

INTRODUCCION

La Enfermedad de Graves (E:G) se caracteriza clínicamente por signos y síntomas de hipertiroidismo, crecimiento de la glándula tiroides de manera difusa, oftalmopatía y ocasionalmente dermatopatía; la frecuencia es de 0.5 % en población general y en el sexo femenino de 2-2.5%,^{1, 2, 3} con una relación respecto al sexo masculino de 7:1. Se presenta generalmente entre la tercera y cuarta décadas de la vida, con promedio de edad de 35 años, laboratorialmente se encuentra elevación de hormonas tiroideas, con supresión de la hormona estimulante de tiroides (TSH), el mecanismo fisiopatológico es la existencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH.⁴

TRATAMIENTO

I.- FARMACOS ANTITIROIDEOS

Desde hace aproximadamente 5 décadas se inició el uso de fármacos antitiroideos (AT) del tipo de las tionamidas, como metimazol (MTM) y propiltiouracilo, los cuales se han utilizado para el tratamiento de la Enfermedad de Graves.⁷ Es considerado como tratamiento de primera línea en Europa, Japón y Australia, por el contrario en Estados Unidos de Norteamérica se prefiere como primera elección la administración de ¹³¹I.^{3, 5}

Las principales desventajas que se han encontrado en relación al uso de estos fármacos, son sus efectos adversos como son manifestaciones cutáneas, gastrointestinales, músculo-esqueléticas y hematológicas, que obligan a la suspensión del tratamiento; sin embargo, su uso se ha asociado con una frecuencia de recaídas que va de 25 - 90%, lo cual se ha

explicado por los distintos protocolos de tratamiento utilizados, debido principalmente a la variación en el tiempo de duración de la terapéutica así como de la dosis.

En los últimos años se recomienda un tiempo mínimo de tratamiento de 12-18 meses, con lo cual las recaídas van de un 25-60%.^{2,6} Se ha tratado de establecer factores predictores de la respuesta al tratamiento con AT, los más estudiados son:

a) FACTORES RELACIONADOS AL PACIENTE

Edad: se ha observado que existe una mejor respuesta cuando el paciente se encuentra entre 30 y 40 años de edad 76% de remisión contra 47% a mayor edad, aunque otros estudios no han demostrado los mismos resultados, incluso hay grupos que han encontrado lo contrario, es decir a menos edad menor respuesta.²

⁶ Este factor es uno de los más importantes tomados en cuenta para decidir entre fármacos antitiroideos y ¹³¹I.

Embarazo: se ha reconocido como factor predisponente para recaída, sobre todo en el periodo postparto hasta un 50% de los casos.

Sexo masculino se ha asociado a una mayor frecuencia de recaída posterior a la suspensión de los AT;⁶

b) FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD

-Medida del bocio al diagnóstico, ya que Young y cols, en un estudio encontraron un 20% de remisión a mayor tamaño de la tiroides, comparado con tiroides apenas visible o palpable, remisión del 60%,⁷ otros estudios también han

encontrado la misma relación^{6, 11} Se ha propuesto que el tamaño del bocio tiene una relación directamente proporcional con la alteración bioquímica.⁷

-La severidad en la alteración de las pruebas de función tiroidea, los niveles de hormonas tiroideas como T3, cuando se encuentran en 300ng/dL la recaída a 2 años es de un 25% y un valor inicial de 700ng/dL o más incrementa el porcentaje de recaída a un 75%, entonces podemos considerar que a mayores niveles de hormonas tiroideas mayor posibilidad de recaída.^{2, 8} Algunos investigadores han relacionado el *cociente T3 T4*, si es mayor a 20, por ejemplo T3 de 300ng por dl / T4 15 mcg por dl, durante el tratamiento existen mayores posibilidades de recaídas incluso hasta un 50%, comparado con 30% del grupo con cociente menor.⁷

-La presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH elevados al momento de la suspensión del tratamiento es un factor predictor de recaída constantemente relacionado, se ha reportado un 28-41% de fallas cuando fueron indetectables los títulos al momento de la suspensión del tratamiento y 83-100% cuando estaban presentes,^{5, 7, 8, 9, 10, 11} ya que estos anticuerpos constituyen la característica principal de la fisiopatología de la EG, se encuentran presentes en más del 90% de los casos, este punto ha sido analizado en estudios individuales. Los anticuerpos antimicrosomales o también llamados antiperoxidasa tiroidea, en el estudio realizado por Romaldini y cols¹⁸ fueron predictivos de remisión a menores títulos durante el seguimiento de los pacientes mientras tomaban tratamiento con AT.

-Otro de los factores predictores reportado en un estudio aleatorizado¹⁹ es la presencia de *TSH en límites bajos o menores de los rangos normales al término del*

tratamiento, lo cual indica un estado persistente de hipertiroidismo, también llamado hipertiroidismo subclínico.

c) FACTORES RELACIONADOS CON LOS FÁRMACOS ANTITIROIDEOS:

-*Duración en el tratamiento*, de acuerdo con la Sociedad Americana de Tiroides (ATA), aproximadamente un 90% de los miembros tratan a sus pacientes entre 12 y 24 meses,⁷ los porcentajes de remisión cuando se compara 6 meses de tratamiento versus 12-24 meses son entre 30 y 40% para los primeros y 60-80% para el segundo grupo. Un estudio realizado en Pisa, Italia también encontró en el grupo tratado menos de 12 meses 75% de recaídas,⁶ existen otros estudios que confirman este hecho.¹⁰

-Se considera que las tiamidas tienen un *efecto inmunomodulador*, corroborado *in vitro*, lo que explica la disminución en las concentraciones de anticuerpos durante el tratamiento y se ha atribuido a *mayores dosis* de los fármacos mencionados,^{9, 8} en un estudio realizado por Romaldini y colaboradores¹⁸ aleatorizado con altas dosis de metimazol (promedio 60mg/día) o propiltiouracilo (promedio 693 mg/día) comparado con bajas dosis (promedios 13.6 mg/día y 180mg/día respectivamente), se observó una remisión del 75% en el grupo de altas dosis y de 42% en el de bajas dosis. Sin embargo posteriormente se han realizado varios estudios en los que no se ha observado diferencias entre altas y bajas dosis; algunos autores sugieren que la mayor respuesta al tratamiento con dosis altas de tiamidas es debido a que en estos grupos se ha utilizado tiroxina.

-La terapia combinada con tiamida más tiroxina se ha probado en distintos estudios solamente en uno de ellos reveló mayor porcentaje de remisión, los autores explican esto debido a la supresión de TSH generada por la tiroxina y en consecuencia la menor expresión de receptores, lo que finalmente se manifiesta por disminución de los niveles de anticuerpos, sin embargo, no fue corroborado en ningún otro estudio en los que incluso se midieron niveles de anticuerpos.¹⁹ La adición de hormonas tiroideas al tratamiento con AT permite la administración de mayores dosis de estos últimos fármacos y en consecuencia lograr más rápidamente respuesta en cuanto al hipertiroidismo y menores títulos de anticuerpos.¹²

Vale la pena destacar que en relación al tiempo posterior a la suspensión del tratamiento en que se pueden presentar las recaídas, en un estudio prospectivo que incluyó 306 pacientes con seguimiento hasta 60 meses, en su mayoría las recaídas se presentaron en los primeros 24 meses y en el periodo entre 48 y 60 meses no existió recaída alguna,⁶ existe otro estudio en el que se encontró una recaída incluso a los 61 meses.²

4:

II.- YODO RADIOACTIVO (¹³¹I)

Fue utilizado por primera vez en 1941 en Boston, primero se utilizó el radionúclido ¹³⁰I, sin embargo por su vida media de 12 hrs, posteriormente se prefirió el ¹³¹I, con vida media de 8 días, que lo hace más efectivo y por tanto ha tenido una amplia aceptación. Es un tratamiento ablativo, su administración es parenteral.

Los resultados seguidos de la administración del mismo son a corto plazo tiroiditis la cual se presenta en las primeras semanas posterior a la administración y que se manifiesta como hipertiroidismo, es especialmente de riesgo para los pacientes mayores de 60 años debido a que tienen más frecuentemente cardiopatía u otras enfermedades preexistentes que se pueden descompensar con las manifestaciones de tiroiditis. A largo plazo desarrollan los pacientes hipotiroidismo en 75-100%.³

Este tratamiento se inició desde mediados de la década de 40s¹³ por lo que se tiene una larga experiencia, sin embargo lo más sorprendente es que no existe aún un patrón de tratamiento estándar, ya que existen diferencias en la selección de pacientes para este tratamiento y una vez seleccionados es distinto el cálculo de las dosis administradas,^{14, 15} por lo que en la última década se ha planteado por grupos diferentes, la posibilidad de estandarizar el tratamiento.

Por esta razón los resultados en cuanto a respuesta y pronóstico son variables de acuerdo al esquema de tratamiento. Así hay quien decide la administración de ¹³¹I de acuerdo a el volumen calculado de la glándula tiroides y la cinética del Yodo radioactivo, medido mediante la administración previa de dosis bajas del mismo, para determinar la dosis de radiación absorbida, con lo cual se calcula administrar una dosis de 100 Gy. La fórmula incluye el volumen de la glándula, porcentaje de captación de ¹³¹I y la vida media del ¹³¹I.

Un estudio comparativo¹³ en el que se asignó a un grupo una dosis estándar de 15 mCi (555 MBq), la mayoría de los pacientes recibieron fármacos AT previo a la administración de ¹³¹I, con respuestas muy variables que van de 71% para las dosis

estándar de 15 mCi en la totalidad de los sujetos incluidos y 100% para el grupo de los que tienen un peso de la glándula menor a 30 mL., este grupo de investigadores sugieren el volumen de la glándula como el parámetro más importante y confiable para calcular la dosis de ^{131}I . Otro factor propuesto que influye en el resultado es el haber administrado previamente fármacos AT, ya que al parecer interfieren con el efecto del ^{131}I , en Estados Unidos de Norteamérica no los utilizan y obtienen porcentajes mayores de respuesta.¹⁷

En Suecia⁸ se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado con la finalidad de comparar las 3 modalidades de tratamiento (fármacos antitiroideos, ^{131}I y cirugía), en el que la administración del Yodo radioactivo se calculó de acuerdo a al medida de la glándula, captación de ^{131}I en 24 hrs y medición de la vida media del radioiodo, calculada para liberar 120 unidades Gray a la glándula, fueron tratados previamente solo con betabloqueadores, en promedio recibieron 250 MBq; el 21% recayeron en 4.5 a 16 meses después del tratamiento y 17.9% persistieron con hipertiroidismo 10 semanas después, en total existió un 38.9% de fallas al tratamiento con ^{131}I después de la primera dosis y fue necesario a este grupo administrarles una nueva dosis de radioiodo, finalmente todos desarrollaron hipotiroidismo, los investigadores sugieren el porcentaje de falla es inversamente proporcional a la dosis administrada de ^{131}I , además explican el porcentaje de falla fue debido probablemente a que incluyeron en la aleatorización a los pacientes con bocio de mayor tamaño y que el promedio de los niveles de T3 fueron mayores en su estudio que en otros; los autores encontraron que dosis bajas de ^{131}I previenen hipotiroidismo a corto plazo, pero la incidencia acumulativa a largo plazo es la misma que con dosis altas.

JUSTIFICACION

La enfermedad de Graves tiene una frecuencia en la población de aproximadamente 0.5% y 2.5% del sexo femenino.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición se utilizan de forma inicial fármacos antitiroideos como monoterapia, a dosis que mantienen eutiroidismo hasta la suspensión de los mismos o bien dosis altas acompañadas de hormonas tiroideas para sustitución. La administración de ^{131}I a distintas dosis se utiliza predominantemente en caso de recaída al manejo inicial o intolerancia al mismo.

Sin embargo, no se conoce el curso clínico y las respuestas logradas posterior al uso de fármacos antitiroideos o ^{131}I , así como el papel que juegan los distintos factores predictivos de recaída descritos en la literatura.

Una vez establecida la frecuencia de recaídas, evolución posterior a los tratamientos utilizados y la existencia de algún factor predictor en nuestra población de no respuesta a AT, esto puede contribuir a decisiones futuras en cuanto a terapéutica de primera línea en la Enfermedad de Graves, lo que facilitará la atención del paciente ya que en caso de que éste presente características de mal pronóstico en cuanto a respuesta al tratamiento con AT, se administre ^{131}I como tratamiento de primera elección.

HIPOTESIS

En el INCMNSZ existe una frecuencia de recaídas mayor al 25% posterior al tratamiento con fármacos antitiroideos y menor al 0% en relación a los pacientes que reciben ¹³¹I.

Existe al menos un factor predictor de no respuesta a fármacos antitiroideos en nuestra población, de los ya descritos en la literatura.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la respuesta al tratamiento con fármacos antitiroideos y/o I_{131} en pacientes con Enfermedad de Graves, durante un periodo de al menos 48 meses y si existe algún factor predictor de la respuesta a AT en la población de El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

ESPECIFICOS

Establecer la frecuencia de no respuesta o recaídas posterior al uso de fármacos antitiroideos y I_{131} .

Conocer los factores predictores de respuesta versus no respuesta a fármacos antitiroideos.

MATERIAL Y METODOS

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrolectivo, observacional, de cohorte y comparativo.

PACIENTES

Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves que hayan ingresado al INCMNSZ en el periodo comprendido entre 1993 y 1994.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de Enfermedad de Graves de acuerdo a los criterios establecidos por la Asociación Americana de Tiroides (ATA).²⁰
- No haber recibido tratamiento alguno previamente.
- Tener perfil tiroideo y títulos de anticuerpos previo a la inicio del tratamiento.
- Hayan recibido en el INCMNSZ tratamiento conservador con fármacos antitiroideos solamente, para mantener eutiroidismo durante el tratamiento o bien a dosis altas acompañados de hormonas tiroideas, como terapia inicial.
- Haber recibido el tratamiento mencionado hasta que se considerara pertinente por el médico tratante (endocrinólogo), por remisión, no respuesta, reacción alérgica o mal apego al tratamiento.
- Haber recibido ¹³¹I como tratamiento en las dosis y numero de veces que hayan sido necesarios, por no respuesta al tratamiento inicial con AT o por recaída.

- Haber llevado seguimiento clínico y laboratorio de al menos una vez cada 6 meses durante el tratamiento, hasta la suspensión del mismo y posteriormente cada 6 meses hasta completar en lo sucesivo un seguimiento de 48 a 60 meses.

Criterios de exclusión:

- Existencia incompleta de los datos requeridos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó con la fórmula para comparar proporciones:

$$N = \frac{K(p_1q_1 + p_2q_2)}{\Delta^2}$$

K = constante establecida de acuerdo al nivel de poder p = proporción de sujetos con el rasgo estudiado q = 1-p Delta = diferencia mínima que se busca entre los grupos

De acuerdo a los resultados de estudios previos publicados en la literatura^{6, 7, 8, 10, 13, 16,}
¹⁸ se encontró p1=0.6, q1=0.4, p2=0.2, q2=0.8. Delta mínima de 0.5. K para 80% de poder a dos colas y con valor nominal de 0.05 = 7.8.

Se determinó con esta fórmula la necesidad de 12 pacientes por grupo.

METODO

- 1.- Se acudió al Archivo clínico del INCMNSZ a revisión de los expedientes registrados con los diagnósticos de enfermedad de Graves, hipertiroidismo, tirotoxicosis y bocio difuso tóxico.
- 2.- Vaciamiento de los datos en la hoja de recolección diseñada previamente (anexo 1), de los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión.
- 3.- Se formaron 2 grupos de sujetos en base a la respuesta a tratamiento con fármacos antitiroideos, el grupo 1 comprende los pacientes que respondieron y no presentaron recaída durante el seguimiento el cual fue entre 48 y 60 meses y el grupo 2 en el que se incluyó a los pacientes que no respondieron o recayeron una vez suspendido el tratamiento.
- 4.- Integración de base de datos en el programa Excel versión 5.0.
- 5.- Análisis estadístico de los mismos.
- 6.- Elaboración de conclusiones en base a los resultado obtenidos.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES: edad, tiempo de duración de la sintomatología antes del tratamiento, sexo, dosis total de antitiroideos, dosis promedio por día, tiempo de tratamiento, T3 inicial, TSH inicial, títulos de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea iniciales, títulos más bajos y más elevados durante el tratamiento.

VARIABLE DEPENDIENTE: respuesta al tratamiento.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Enfermedad de Graves: Signos y síntomas de hipertiroidismo, presencia de 1 o más de los siguientes: oftalmopatía de Graves, bocio difuso y dermopatía, niveles séricos de T3 y T4 en valores superiores a los rangos de referencia y niveles séricos de TSH menores a los de referencia (para valores de referencia ver apartado de exámenes de laboratorio)^{8, 20}.

Recaída: Cuando posterior a haber suspendido el tratamiento, el sujeto presenta datos clínicos y/o laboratoriales de hipertiroidismo, que no se deban a sobredosis de hormonas tiroideas¹⁹.

No respuesta a tratamiento: Cuando una vez iniciado el tratamiento persistan los datos clínicos y/o laboratoriales de hipertiroidismo.

Remisión: Cuando el paciente se encuentra eutiroideo por al menos un año de terapia con fármacos antitiroideos.^{7, 20}

EXAMENES DE LABORATORIO

En el INCMNSZ se utilizan los siguientes métodos de laboratorio:

Los niveles séricos de TSH se determina de manera cuantitativa mediante GammaCoat (¹²⁵I) hTSH análisis inmunoradiométrico (IRMA), manufacturada por DiaSorin Inc, Stillwater, Minnesota, EE UU.

Los niveles de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) se determinaron por técnica de radioinmunoensayo competitiva (AMERLEX-M T4 RIA Kit y AMERLEX-M T3 RIA Kit respectivamente) en suero o plasma, manufacturadas por Ortho-Clinical Diagnostics, Amersham, Reino Unido.

Los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea o microsomales se determinaron por prueba de aglutinación de partículas, semicuantitativa, realizada in vitro para detección y titulación de los anticuerpos en suero (SERODIA-AMC), manufacturada por Fujirebio Inc., Tokio, Japón.

VALORES DE REFERENCIA

TSH	0.3-3.5 mUI/mL
T3	1.16-3.85 nmol/L
T4	77.22-154.44 nmol/L
ANTIC. MICROSOMALES	Negativos

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos de las variables se expresan de acuerdo al tipo de variable:

-Las variables nominales en frecuencias absolutas y relativas.

-Las variables de comportamiento binominal, en proporción y desviación estándar.

Para las variables dimensionales se utilizó promedio \pm desviación estándar en el caso de que siguieran una distribución no sesgada, en caso de lo contrario se utilizó mediana y rango (mínimo-máximo).

En cuanto a estadística inferencial se realizaron pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney) a las variables continuas que no cumplieron los supuestos requeridos para aplicación de pruebas paramétricas. Para comparación de proporciones se utilizó la prueba de X^2 o prueba exacta de Fisher según fuera la más adecuada.

El nivel alfa se ajustó manteniendo un valor nominal de 0.05 a dos colas.

Los datos se analizaron en el programa estadístico SPSS versión 9.0.

RESULTADOS

Se revisaron en total 509 expedientes de los cuales solo 50 cumplieron con los criterios de inclusión.

Se encontró que la totalidad de los sujetos recibieron metimazol como tratamiento inicial.

Los datos clínicos al diagnóstico en ambos grupos se encuentran en *tabla A y B*.

Se hicieron 2 grupos de acuerdo a la respuesta al tratamiento: *el primero* constituido por 13 pacientes (26%) que respondieron al manejo y no recayeron durante un seguimiento de 56.8 ± 4.7 meses.

El segundo constituido por 37 pacientes, 13 (26%) que respondieron inicialmente a fármacos AT, pero posteriormente recayeron en un promedio de 8.4 ± 6.1 meses. 18 pacientes no respondieron a AT y 6 (12%) se les suspendió el tratamiento debido reacción alérgica, en 1 se suspendió por problemas económicos y 1 tuvo mal apego.

Cuando se les administró posteriormente tratamiento con ^{131}I , por no respuesta a AT; 4 de ellos (11%) no tuvieron respuesta por lo que se administró una segunda dosis de ^{131}I . Se comparó el tamaño de la glándula entre los que respondieron con la primera dosis y los que no, se encontró una $p < 0.003$. Uno no aceptó la administración de Yodo radioactivo por lo que se reinició la administración de AT durante 21 meses con lo que hasta el momento (1 año de seguimiento posterior a la suspensión) se encuentra eutiroides. (*tablas 2A, 2B y 3*).

Se encontró una diferencia estocásticamente significativa con prueba de X^2 entre el porcentaje de respuesta para el tratamiento con antitiroideos (26%) versus los tratados con ^{131}I (100%), con una $p = 0.0001$.

No existió diferencia entre los grupos de comparación en lo que se refiere a edad, duración del cuadro clínico antes del tratamiento o tamaño de la glándula (*tabla 1A y 1B*); tampoco existió diferencia en los exámenes laboratoriales - T3, TSH y anticuerpos - (*tabla 2A*).

Todos los sujetos del sexo masculino, (11 individuos) se encontraron en el grupo de no respuesta ($p = 0.046$) (*tabla 1A, gráfica 1*).

En cuanto a títulos de anticuerpos más bajos durante el tratamiento se encontró diferencia significativa con títulos menores en el grupo que respondió sin recaída ya que el valor mínimo fue cero y el máximo 1:6400, en cambio el grupo que falló al tratamiento incluso se encontraron titulaciones de 1:102400 y el 46% tuvo títulos mayores de 1:6400 $p = 0.025$ (*gráfica 2*).

Los títulos de anticuerpos determinados antes de inicio del tratamiento se encontraron más elevados en el grupo de no respuesta ya que el 52% de los casos tuvieron títulos de 1:51200 o más, en cambio de los que respondieron el 85% tenía títulos de 1:25600 o menos $p = 0.024$.

En lo que se refiere a las características del tratamiento no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a dosis total de AT, dosis promedio día y tiempo de tratamiento, aunque existe una tendencia en relación al tiempo de tratamiento ya que la mediana fue mayor para el grupo 1 y en relación a la dosis promedio por día la cual es mayor en el grupo de no respuesta.

TABLA 1A: Características clínicas de los pacientes en base a grupos de respuesta al tratamiento:

	Núm. de pacientes (%)	Edad (años) Md (R)	Sexo Masc Núm(%)
Grupo 1	13 (26)	36 (19-53)	0 (0)
Grupo 2	37 (74)	32 (12-53)	11 (30)
Valor de p	* < 0.0001	° 0.185	“ 0.046

TABLA 1B: Características clínicas de los pacientes en base a grupos de respuesta al tratamiento:

	Duración Sx (meses) Md (R)	Tam glánd** Md (R)	Seguim.(meses) Prom+DE
Grupo 1	6 (2- 60)	2 (0.5-4)	54.9 ± 4.8
Grupo 2	12 (1-120)	2 (0.0-4)	57.4 ± 4.6
Valor de p	° 0.87	° 0.91	° 0.12

Md: Mediana R: Rango (mínimo-máximo) Sx: Síndrome **Tamaño de la glándula: veces que está incrementada en relación a su tamaño normal

* χ^2

° U de Mann Whitney

“Prueba exacta de Fisher

TABLA 2A: Resultados de exámenes de laboratorio antes de tratamiento en el grupo de pacientes estudiados:

	TSH Md (R)	T3 Md (R)	Anticuerpos APT Md (R)
Grupo 1	0.04 (0.01-0.21)	6.6 (2.67-12.07)	25600 (3200- 51200)
Grupo 2	0.06 (0.01-0.40)	8.0 (3.56-23)	25600 (3200-204800)
Valor de p	° 0.543	° 0.273	° 0.024

TABLA 2B: Resultados de exámenes de laboratorio durante de tratamiento en el grupo de pacientes estudiados:

	Anticuerpos APT bajos Md (R)	Anticuerpos APT elevados Md (R)
Grupo 1	3200 (0- 6400)	25600 (12800-204800)
Grupo 2	6400 (0-102400)	51200 (3200-204800)
Valor de p	° 0.025	° 0.543

Md: Mediana R: Rango (mínimo-máximo) APT: Anticuerpos antiperoxidasa Bajos: títulos más bajos durante el tratamiento Elevados: títulos más elevados durante el tratamiento

° U de Mann Whitney

TABLA 3: Características relacionadas al tratamiento con antitiroideos

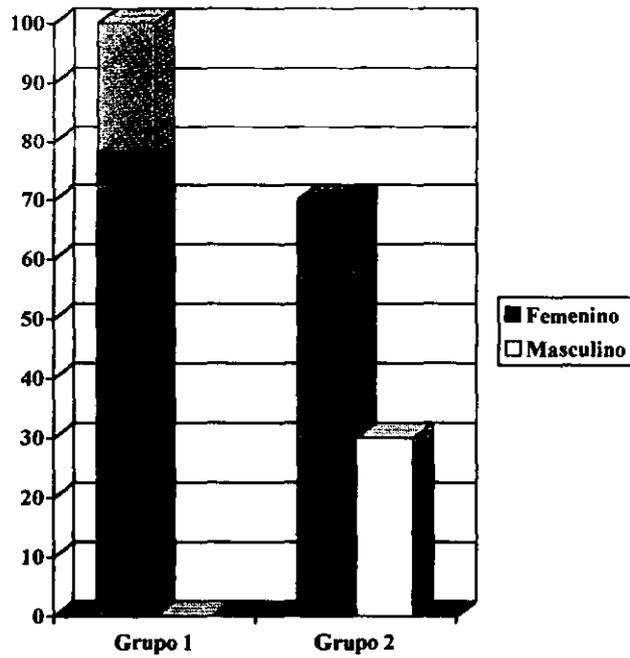
	Tiempo AT (meses) Md (R)	Dosis total AT (mg) Md (R)	Dosis promedio/día Md (R)
Grupo 1	25 (10-35)	18000 (6600-41100)	25.2 (10.8-39.14)
Grupo 2	18 (1-37)	16650 (900-36300)	30.0 (17.6-49.5)
Valor de p	° 0.065	° 0.91	° 0.089

Md: Mediana R: Rango (máximo-mínimo)

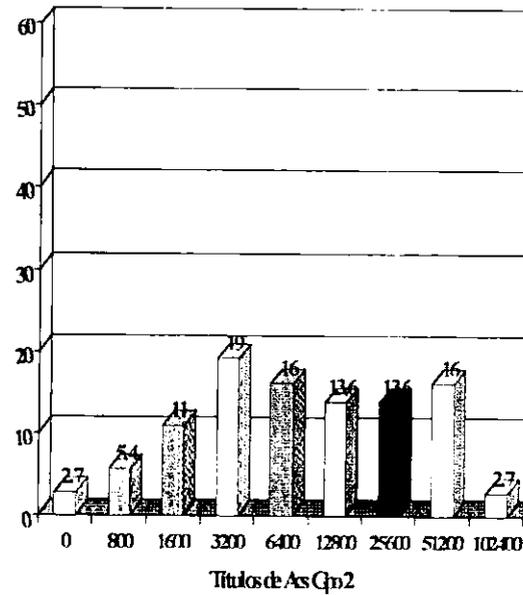
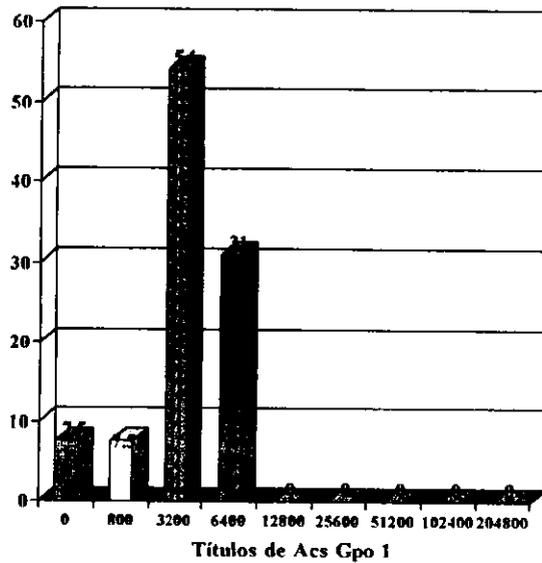
° U de Mann Whitney

GRAFICA 1

Porcentaje de sujetos de ambos sexos en cada grupo, todos los del sexo masculino se encontraron en el grupo que no respondió (Gpo 2) p 0.046



GRAFICA 2
 Porcentajes de títulos de anticuerpos para ambos grupos,
 los títulos son menores para el grupo I (respuesta) p 0.025



DISCUSION

Se han realizado estudios diversos por distintos grupos que reportan un amplio rango en el porcentaje de remisiones que va de 16 a 60%,^{7, 16} en el presente estudio se encontró un 26% de respuesta.

Reynolds y cols, en un estudio realizado hace 21 años reportaron 16% de remisión a largo plazo con AT, sin embargo aunque el seguimiento fue mayor a 3 años el esquema de tratamiento fue solo bloqueo con tionamidas por lo que se utilizaron bajas dosis de mantenimiento. Chowdhury y Dyer,² encontraron 58.8% de remisión después del manejo con AT sin reemplazo hormonal y un seguimiento promedio de 64.2 meses, la duración del tratamiento fue de 18 meses en más del 80% de los sujetos, sin embargo no mencionan las dosis utilizadas.

Otro estudio prospectivo realizado en Suecia, un grupo de sujetos que recibió AT a dosis de 40 mg/día de metimazol durante 18 meses, tuvo una respuesta de 52% con seguimiento a 48 meses.⁸ Vitti y colaboradores administraron tratamiento entre 12 y 24 meses sin reemplazo, encontraron 36% de respuesta a los 28 meses de seguimiento.⁶ Esta amplia variación en los porcentajes de respuesta puede ser debido los distintos protocolos de tratamiento en cuanto a duración y dosis, ya que quien utiliza solo bloqueo con AT es menor la dosis administrada en contraposición con los que utilizan bloqueo-reemplazo hormonal.

Existen estudios en los que se encontró mayor frecuencia de recaídas en el sexo masculino, Vitti encontró un porcentaje de recaídas para el sexo masculino del 75% contra 60.5% del sexo femenino⁶. Törring en Suecia encontró correlación

positiva para el sexo masculino con p 0.038.⁸ En nuestros pacientes, la totalidad de los sujetos del sexo masculino recayó o no respondió a AT, con p 0.046.

En el grupo de pacientes analizados, existe una diferencia significativa en relación a títulos de anticuerpos más bajos a peroxidasa tiroidea al diagnóstico y durante el tratamiento en el grupo que respondió, esto al igual que en otros grupos sugiere que la autoinmunidad juega un papel importante en la predicción de respuesta al tratamiento con AT, aunque hay que mencionar que los anticuerpos específicos para enfermedad de Graves son los dirigidos al receptor de TSH, los cuales en distintos estudios se han encontrado como factores predictores de recaída,^{7, 8, 9, 10, 11} sin embargo en nuestra Institución no se determinan de manera sistemática a los pacientes con este diagnóstico, por lo que se analizó el comportamiento de los títulos de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

Romaldini¹⁸ encontró al estudiar 113 pacientes un descenso significativo en los títulos de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, relacionado con el grupo de pacientes que respondió al tratamiento con AT. En el presente estudio también existió diferencia significativa en relación a títulos más bajos tanto al diagnóstico como durante el tratamiento en el grupo de pacientes que respondió a AT, lo cual puede servir como factor predictor para la decisiones en cuanto a continuar o no el tratamiento o incluso, como lo han llegado a sugerir investigadores, que el hecho de encontrar aún niveles elevados de anticuerpos sea orientador para incrementar el tiempo de uso de AT.

Dentro de los diversos factores que se han referido como predictores para no respuesta al tratamiento se encuentra la medida de la glándula,^{2, 6, 7, 16} en nuestros

pacientes se consignó en el expediente lo encontrado por exploración física y debido a que es un estudio retrolectivo no es posible evaluar concordancia en la evaluación del tamaño entre los médicos por lo que considero debe de tomarse con reserva el análisis de esta variable.

Así también se ha sugerido existe una relación inversa entre respuesta favorable y la duración de la sintomatología antes del tratamiento, ⁷ lo cual no se evidenció en nuestro estudio ya que no existió diferencia estocásticamente significativa entre ambos grupos.

Se ha relacionado la edad como factor predictor. Chowdhury y cols. encontraron que el grupo menor a 37.6 años de edad presentaba mayor frecuencia de recaídas ($p=0.005$), ² otros estudios muestran también relación en cuanto a edad y recaídas. ⁶ Sin embargo en nuestro grupo de pacientes no se encontró esta relación.

Los niveles de hormonas tiroideas más elevadas se han relacionado con mayor frecuencia de recaídas. Tórring y cols., reportaron una correlación positiva para recaída con niveles séricos pretratamiento de T3 y T4 elevados, ⁸ en el presente estudio no se encontró tal relación.

La frecuencia reportada de reacciones alérgicas a AT en la literatura es de 8-16% ^{2, 7, 8, 16} que es muy similar a la encontrada en nuestro grupo, la principal mencionada es erupción cutánea. En total se presentó en 8% (4 casos), 3 de estos se manifestaron por reacciones urticariformes que cedieron una vez suspendido el fármaco.

El 100% de los pacientes que recibieron ^{131}I desarrollaron hipotiroidismo, poco tiempo después de su administración (promedio de 4 meses), porcentaje similar al reportado por distintos investigadores, ⁸ solo en 4 casos de 37 (10.8%) hubo necesidad de administrar una segunda dosis por no respuesta.

Peters y cols¹³ en un estudio prospectivo y aleatorizado, administraron dosis estándar de ^{131}I (15 mCi) encontraron un 71% de éxito, sin embargo el grupo que tenía un volumen glandular estimado por US menor a 15ml respondieron el 100%, estos resultados al igual que los de otros estudios sugieren que el volumen glandular es una de las características más constantemente relacionadas con la respuesta al radioyodo y probablemente sea este uno de los factores que determinó en nuestros pacientes la no respuesta, ya que al comparar el tamaño de la glándula entre los que respondieron con la primera dosis y los que no se encontró una diferencia significativa.

En resumen podemos decir que en nuestros pacientes el hecho de pertenecer al sexo masculino, así como presentar títulos elevados de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea al inicio y durante el tratamiento con AT son factores predictores de no respuesta al tratamiento con AT. Así también la frecuencia de respuesta sin recaída posterior al manejo con AT basado en un seguimiento de al menos 48 meses es del 26% en nuestros pacientes. La no respuesta a la primera dosis de ^{131}I esta relacionado con mayor tamaño de la glándula

Es notoria la diversidad en los protocolos de tratamiento que refleja la no estandarización del mismo y obviamente el no haber encontrado aún el tratamiento ideal para esta enfermedad.

CONCLUSIONES

-La frecuencia de respuesta a Antitiroideos es del 26%

-En nuestros pacientes los factores que predicen no respuesta a fármacos antitiroideos son: sexo masculino, anticuerpos elevados al diagnóstico y durante el tratamiento.

-A mayor tamaño de la glándula es más probable que se requiera una segunda dosis de ^{131}I .

-Considero es importante tomar en cuenta al diagnóstico de la enfermedad los factores que se han relacionado con mayor frecuencia de recaídas y en caso de que no existan administrar fármacos antitiroideos como primera opción, con el fin de evitar el hipotiroidismo posterior al uso de ^{131}I que implica el uso de hormonas tiroideas durante el resto de su vida. Por el contrario en caso de presentar alguna de estas características optar por ^{131}I como primera elección.

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

- 1.-Nombre: _____ 2-A.- Fecha del diagnóstico: _____
 2.-Registro. _____ 3.- Edad al diagnóstico: _____ (estratificar)
 4.- Datos clínicos de hipertiroidismo: Si (1) No (2) 5.- Inicio de síntomas: _____
 6.-Tamaño de la glándula tiro al momento del Dx US _____

Exploración Física _____

7.- Sexo: Masc (1) Fem (2)

8.- Tipo de Tto inicial Antitiroideos (1) I 131 (2) Antitir+I (3)

T' _____ T' _____ T' _____
 I+Antitir (4) T' _____

9.- Esquema de antitiroideos dosis

Inicial	1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	31-36	37-42	43-48	TermTt

10.- Esquema de Tto con I 131, como se decidió dosis _____

Inicial _____ 2ª _____ 3ª _____

11.- Remisión con primer Tto si (1) No (2)

11A.- Tratamiento si no hubo remisión Antitiroideos (1) I 131 (2) Antitir+I (3)

12.- 1ª recaída si (1) no (2)

13.- Tiempo (meses) después de haber suspendido 1er Tto

1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	31-36	37-42	43-48	49-54	55-60

14.- Tto después de 1ª recaída Antitiroideos (1) I 131 (2) Antitir+I (3)

T' _____ T' _____ T' _____
 I+Antitir (4) T' _____

15.- 2ª recaída si (1) no (2)

16.- Tiempo (meses) después de haber suspendido 2do Tto

1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	31-36	37-42	43-48	49-54	55-60

17.- Tto después de 2ª recaída Antitiroideos (1) I 131 (2) Antitir+I (3)

T' _____ T' _____ T' _____
 I+Antitir (4) T' _____

18.- Se agregó hormonas tiroideas a fármacos antitiroideos si (1) no (2)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mariash C, Oppenheimer J. The Thyroid gland, Graves disease, en Niewoehner, Endocrine Pathophysiology, 1a edición 1998. Ed Fence Creek publishing: 47-49.
- 2.- Chowdhury TA., Dyer PH. Clinical, biochemical and immunological characteristics of relapsers and non-relapsers of thyrotoxicosis treated with anti-thyroid drugs. J Intern Med 1998, 244: 293-297.
- 3.- Utiger R. The Thyroid: Graves' Disease en Felig F, Baxter J, Frohman L. Endocrinology and Metabolism, 3a edición 1995. Ed Mc Graw Hill: 467-992.
- 4.- Orgiazzi J. Anti-TSH Receptor Antibodies in Clinical Practice. Endocrinol Metab Clin North Am 2000, 29: 339-355.
- 5.- Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Popliss D, Colman P. The Pronostic Value of Thyrotropin Receptor Antibody Measuremen in the Early Stages of Treatment of Graves' Disease with Antithyroid Drugs. Thyroid 1998, 8: 119-124.
- 6.- Vitti P., Rago T., Chiovato L., Pallini S., Santini F y Cols. Clinical Features of Patients with Graves' Disease undergoing Remission after Antithyroid Drug Treatment. Thyroid 1997, 7: 369-374.

- 7.- Cooper D. Antithyroid Drugs for the Treatment of Hyperthyroidism caused by Graves' Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 225-247.
- 8.- Törring O, Tallstedt L, Wallin G y cols. Graves Hyperthyroidism: Treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine. A prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81: 2986-2993.
- 9.- Edan G, Massart C, Hody B, Poirier JY, Lé Reun M y cols. Optimum duration of antithyroid drug treatment determined by assay of thyroid stimulating antibody in patients with Graves' disease. *Br Med J* 1989, 298: 359-361.
- 10.- Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec A, Genetet B, Lorcy Y y cols. Antithyroid Drugs and Graves' Disease: a Prospective Randomized Evaluation of the Efficacy of Treatment Duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 675-679.
- 11.- Bruin T, Bolk J, Brussemaker J, Stijnen T, Schreuder G, Vries R, Heide D. Graves' disease: immunological and immunogenetic indicators of relapse. *Br Med J* 1988, 296: 1292-1295.
- 12.- Kallner G, Vitols S, Ljunggren JG. Comparison of standardized inicial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. *J Int Med*, 1996, 239: 525-529.

13.- Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves Disease Hyperthyroidism with radioiodine: Results of a prospective randomized study, *Thyroid*, 1997, 7: 247-51.

14.- Tominaga T, Yokoyama N y Cols, International differences in approaches to ¹³¹I therapy for Graves' disease: Case Selection and restrictions recommended to patients in Japan, Korea and China. *Thyroid*, 1997, 7: 217-220.

15.- Lazarus J, Clarke S. Use of radioiodine in the management of hyperthyroidism in the UK: Development of Guidelines. *Thyroid* 1997, 7: 229-231.

16.- Reynolds R., Kotchen A. Antithyroid drugs and Radioactive Iodine, fifteen years Experience with Graves' Disease. *Arch Intern Med*, 1979, 139: 651-653.

17.- Tuttle R, Ptience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid* 1995, 5: 243-247.

18.- Romaldini J, Bromberg N, Werner R, Tanaka L, Rodrigues H, Werner M, Farah Ch, Reis L. Comparison of Effects of High an Low Dosage Regimens of Antithyroid

Drugs in the Management of Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 563-570.

19.- Lucas A, Salinas I, Rius F, Pizarro F, Granada M, Foz M, Sanmartí A. Medical Therapy of Graves' Disease: Does Thyroxine Prevent Recurrence of Hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2410-2413.

20.- Larsen R, Davies T, Hay L: The Thyroid gland, Graves disease en Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen. *Textbook of Endocrinology*, 9a edición, 1998; Ed Saunders: 430-451.