



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“FRECUENCIA DE REMISIÓN EN ENFERMEDAD DE GRAVES  
CON METIMAZOL, ESTUDIO RETROSPECTIVO”**

T E S I S

QUE REALIZÓ PARA OBTENER EL  
TITULO DE POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:

**ENDOCRINOLOGÍA**

P R E S E N T A

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

TUTOR PRINCIPAL

DR. MOISES MERCADO ATRI



MEXICO, D.F. AGOSTO DE 2007.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

**"FRECUENCIA DE REMISION EN ENFERMEDAD DE GRAVES CON METIMAZOL, ESTUDIO  
RETROSPECTIVO"**

**Autor:**

**Ramírez Rentería Claudia**

Residente de 4o. Año de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dr. Moisés Mercado Atri**

Jefe de Servicio de Endocrinología. Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

**ASESORES**

**Dr. Ernesto Sosa Eroza**

Endocrinólogo, Maestro en Ciencias, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Dr. Baldomero Gonzalez Virla**

Endocrinólogo, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Dra. Sonia Gabriela Cheng Oviedo**

Endocrinóloga, Estudiante de Doctorado. Servicio de Endocrinología, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

**Dr. Rodolfo Guardado Mendoza**

Endocrinólogo. Maestro en Ciencias.

**“FRECUENCIA DE REMISION EN ENFERMEDAD DE GRAVES CON METIMAZOL, ESTUDIO RETROSPECTIVO”**

**Número de registro: 066/2007**

**TUTOR**

---

**DR. MOISES MERCADO ATRI**

**Jefe del Servicio de Endocrinología.** Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

**ASESORES**

---

**Dr. Ernesto Sosa Eroza**

Endocrinólogo, Maestro en Ciencias, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

---

**Dr. Baldomero González Virla**

Endocrinólogo, Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del  
Seguro Social.

---

**Dra. Sonia Gabriela Cheng Oviedo**

Endocrinóloga, Estudiante de Doctorado. Servicio de Endocrinología, Hospital De Especialidades,  
Centro Médico Nacional SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dr. Rodolfo Guardado Mendoza**

Endocrinólogo. Maestro en Ciencias.

---

DR. MOISES MERCADO ATRI  
Jefe del Servicio de Endocrinología. Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

---

Dr. Adolfo Chávez Negrete  
Director de Educación e Investigación en Salud  
UMAE HE CMN SXXI

## **DEDICATORIAS**

A mis padres: a quienes nunca terminaré de agradecer todo lo que han hecho por mí.

A mi hermano: quien me enseñó que a la vida siempre se le debe ver el lado divertido.

A mis abuelas: por ser ejemplos de fortaleza y decisión.

A mi familia: que soporta mis ausencias y se enorgullece de mis logros.

A mis amigos: porque entre los momentos divertidos y los serios han mostrado toda su confianza en mí y me impulsan a lograr mis sueños.

A mis maestros: que me han enseñado que siempre se puede llegar mas lejos y me ayudan a dar lo mejor de mí.

## ÍNDICE

	Pág.
1 Resumen	7
2 Antecedentes	8
I. Epidemiología	8
II. Fisiopatología	8
III. Clínica	9
IV. Diagnóstico	
V. Tratamiento	11
VI. Frecuencias de remisión y recaída con metimazol	12
3 Planteamiento del problema	14
4 Justificación	14
5 Objetivos	15
6 Criterios de selección	16
7 Variables de interés	16
8 Descripción del estudio	18
9 Factibilidad	19
10 Cronograma de actividades	20
11 Resultados	21
12 Discusión	23
13 Conclusiones	24
14 Anexo	25
15 Referencias	26

## RESUMEN

# “FRECUENCIA DE REMISION EN ENFERMEDAD DE GRAVES CON METIMAZOL, ESTUDIO RETROSPECTIVO”

### ANTECEDENTES

La Enfermedad de Graves es la forma mas frecuente de hipertiroidismo y se reporta en aproximadamente 30 por 100 000 habitantes anualmente. El tratamiento puede dividirse en: medicamentos antitiroideos como el metimazol, el yodo radioactivo y la cirugía. Se han reportado bajas frecuencias de curación y altas frecuencias de recaídas con metimazol, aun con dosis altas y prolongadas de tratamiento. En nuestra población esta respuesta parece ser menor a la reportada en la literatura mundial.

### OBJETIVO

Conocer la proporción de pacientes que presentan remisión de la Enfermedad de Graves después de recibir Metimazol por un mínimo de 12 meses.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizo un estudio retrospectivo con los pacientes que acudieron a valoración en el servicio de endocrinología con diagnóstico de Enfermedad de Graves de marzo de 2006 a mayo 2007. Se indico tratamiento con metimazol a los pacientes a dosis iniciales de 20-30 mg/día, propranolol de 80-260 mg/día. Se utilizo estadística descriptiva,  $X^2$  y regresión logística dependiendo de las variables.

### RESULTADOS

Se estudiaron a 109 pacientes, 66.1% mujeres, 33.9% hombres, con edades de 17 a 69 años (media  $41.44 \pm 13.39$ ). 45.9% eran menores de 40 años. El 0.9% tenia antecedente de nódulo tiroideo. 11% tenían otra enfermedad autoinmune.

Al momento del diagnóstico se encontro: pérdida de peso (83.5%), temblor (80.7%), bocio (69.7%), palpitations (67.9%), nerviosismo (66.1%), intolerancia al calor (65.1%), exoftalmopatía (57.8%), diaforesis (43.1%), hiperdefecación (35.8%), insomnio (33.9%) y parálisis tirotóxica (11.9%). La pérdida de peso promedio fue de  $8.75 \pm 6.29$  kg.

La mayor parte de la población fue de bajo riesgo por sexo (37.9% hombres), de alto riesgo por edad (54.1% > 40 años) y por niveles de TSH ( $92.7\% < 0.1$ ). Los niveles promedio de T4L al diagnóstico fueron de  $4.93 \pm 2.76$ .

Se excluyo a 31 pacientes del análisis final: 2 en los cuales no se determinó el tiempo de tratamiento y 29 que recibieron tratamiento con metimazol por menos de 12 meses.

El tiempo promedio de tratamiento fue de  $29.36 \pm 11.75$  meses. Veintiséis pacientes curaron con metimazol (33.3%). De éstos, el 53.8% presentaron hipotiroidismo y 46.2% permanecieron eutiroideos; 76.9% fueron mujeres. El tiempo promedio para presentar hipotiroidismo fue de  $20.38 \pm 12.45$  meses.

No hubo diferencias significativas en la edad y niveles hormonales iniciales entre los que curaron y los que no. El 70% de los pacientes recayó en los primeros 12 meses después de suspender el tratamiento.

La curación fue mejor en el grupo que recibió tratamiento más de 18 meses contra aquellos que lo recibieron más de 12 pero menos de 18 meses (OR 1.47, IC 1.113-1.857), chi cuadrada de 6.043.

El análisis con regresión logística mostró que el genero femenino tuvo una mayor probabilidad de curación con  $\chi^2$  9.99, OR 11.36 (IC 1.84-70.02,  $p= 0.009$ ), el resto de los factores de riesgo no mostraron significancia estadística en este estudio.

### CONCLUSIONES

La frecuencia de remisión de enfermedad de Graves con metimazol es menor a la reportada en la literatura mundial. En nuestra población, el metimazol podría indicarse de manera inicial para buscar curación en el paciente si se utiliza por un mínimo de 18 meses con la dosis mínima necesaria para mantener los niveles normales de T4L o solamente como adyuvante que permita controlar los niveles de hormona tiroidea en lo que se espera una respuesta con un tratamiento definitivo. Se puede esperar que las mujeres presenten mejores frecuencias de curación con antitiroideos que los hombres.



## Antecedentes

### I. Epidemiología.

Tirotoxicosis se define como el síndrome clínico que resulta cuando hay exposición a niveles elevados de hormonas tiroideas circulantes. En muchos casos la tirotoxicosis se debe a hiperactividad de la glándula tiroidea o hipertiroidismo, sin embargo puede tener otras causas.

El bocio toxico difuso o Enfermedad de Graves es la forma mas frecuente de tirotoxicosis. <sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sub>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sub><sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

Se caracteriza por la presencia de hipertiroidismo, oftalmopatía y mixedema pretibial, sin embargo pueden presentarse el resto de los síntomas y signos asociados a hipertiroidismo y bocio.

La incidencia de la enfermedad se reporta en series americanas en 30 por 100 000 habitantes anualmente, aunque algunos reportan hasta 200 casos /100 000 habitantes anualmente <sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

La enfermedad es 8 a 10 veces mas frecuente en mujeres que en hombres y la edad al diagnóstico suele ser entre 30 y 60 años de edad <sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

Antes de los 10 años de edad la enfermedad de Graves generalmente esta en relación con enfermedad tiroidea materna y es muy poco frecuente en los niños. En la etapa adulta la incidencia aumenta con la edad hasta llegar al máximo aproximadamente a los 60 años de edad <sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

### II. Fisiopatología

Se considera a esta enfermedad como parte de las Enfermedades Autoinmunes de la Tiroides que incluyen también a la Tiroiditis de Hashimoto y la Falla Tiroidea Idiopática y que comparten las alteraciones inmunológicas, histológicas y la predisposición genética <sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

Los pacientes pueden presentar anticuerpos positivos contra el receptor de TSH (TSH-R), tiroperoxidasa (TPO) en 90% o tiroglobulina (Tg) en 50% de los pacientes.

También existen anticuerpos contra la megalina (receptor tiroideo TG), cotransportador sodio yodo y anticuerpos contra el tejido muscular y fibroblastos en pacientes con oftalmopatía <sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sub>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sub><sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

La respuesta esta mediada por linfocitos y frecuentemente se desarrollan anticuerpos especificos para otros órganos por lo que puede asociarse con otras enfermedades como vitiligo, anemia perniciosa, miastenia gravis, entre otras.

Aunque el papel de algunos anticuerpos en el desarrollo de la Enfermedad de Graves no esta bien establecido, se sabe que los anticuerpos contra TPO juegan un papel importante puesto que son citotóxicos <sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sub>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sub>

Se considera que los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune pueden presentar una mezcla de tres tipos de anticuerpos contra TSH-R: estimuladores, inhibidores y un tercer tipo de anticuerpos que no son estimuladores ni inhibidores <sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sub>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sub>

Dependiendo de la predominancia de estos anticuerpos será la presentación clínica. En el caso de la Enfermedad de Graves los anticuerpos TSH-R son los de mayor importancia puesto que estos anticuerpos pueden tener una función estimuladora sobre el receptor TSH-R [stim] produciendo liberación de hormona tiroidea y por lo tanto la sintomatología asociada a la enfermedad, estos anticuerpos tienen su sitio de unión en la porción extracelular del receptor que se encuentra en la célula tiroidea. Estos anticuerpos se miden con radioinmunoensayos que detectan la cantidad de cAMP inducido en células tiroideas.

Existen varias teorías sobre las causas de la autoinmunidad dirigida contra la glándula tiroides: persistencia de clonas autorreactivas, herencia de genes que predisponen a una respuesta inmunológica anormal, re-exposición a los antígenos por daño a la tiroides por radiación o virus , disminución de la función T supresora que puede suceder de manera espontánea o asociada al

tratamiento para otros procesos sistémicos, epítomos con reacción cruzada o mimetismo molecular, expresión de algunos fenotipos de HLA DR se ha reportado como protectora mientras que otros se asocian con la presencia de enfermedad de Graves, clonas mutadas o polimorfismos que predisponen al desarrollo de la enfermedad, activación de células T por estímulos policlonales, estimulación de la tiroides por citocinas<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

El género femenino tiene un riesgo de 10 a 20 veces de presentar enfermedades autoinmunes, se considera la posibilidad de que algunos genes DR de susceptibilidad estén favorecidos por el efecto de los estrógenos. Así mismo se ha estudiado la posibilidad de que el exceso de yodo en la dieta, estrés y la toma de hormonas tiroideas exógenas puede desencadenar la enfermedad de Graves.<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

### **Función de la glándula tiroides en la Enfermedad de Graves.**

En los pacientes que presentan Enfermedad de Graves la depuración de yodo de la sangre aumenta de 10 a 20 ml/min a varios cientos ml/min<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

Se eleva la actividad de la TPO, aunque la cantidad de yodo y proteínas de transporte de hormonas tiroideas se encuentran normales o levemente elevadas, la velocidad con la que se liberan al torrente sanguíneo es mayor así como su metabolismo.

En los pacientes con Enfermedad de Graves la captación de I 131 no disminuye con el incremento de T3 o T4 como sucede en condiciones normales y persiste por un tiempo después de que se ha dado tratamiento<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

En estos pacientes no hay una respuesta de la hipófisis ante la administración de TRH. En los casos en los que se encuentra un Graves eutiroideo puede o no haber respuesta a TRH.<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

La glándula tiroidea con Graves tiene una respuesta muy diferente a la normal ante una carga de yodo, ya que se sabe que la hiperfunción puede controlarse temporal con la administración de yodo, a través del mecanismo de Wolff Chaikoff. El exceso de yodo intratiroideo bloquea la organificación de hormonas tiroideas. Debido a la alta tasa de depuración del yodo circulante por la glándula tiroidea con Enfermedad de Graves, se requiere una dosis menor de yoduro de potasio para producir este efecto que en los pacientes normales (2 mg vs.. 5 mg respectivamente<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>). El yodo inhibe la producción y la acción del cAMP aunque no inhibe la unión del anticuerpo con el receptor. Eventualmente, tanto el paciente normal como el paciente con Graves presentan un escape a este efecto, se disminuye la captación de yodo de la sangre periférica, lo que permite una disminución intracelular del yodo y finalmente el reinicio de la organificación. Debido a que la acción del yodo se ejerce sobre el cAMP, existe la posibilidad de que el efecto inhibitorio persista puesto que la estimulación constante del anticuerpo sobre el TSH-R continua la producción de cAMP y esta puede inhibirse con el yodo.

La glándula enferma también libera a la circulación yodo no organificado a diferencia de la glándula normal. Es posible que este yodo sea producto de la degradación intraglandular de las hormonas tiroideas, proceso que también se encuentra acelerado durante la enfermedad de Graves.

### **III. Clínica**

El cuadro clínico se desarrolla de manera gradual en el curso de semanas a meses, se pueden presentar los síntomas de tirotoxicosis, bocio, y exoftalmos<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. En ocasiones el inicio del cuadro se presenta asociado a un evento estresante.

Los síntomas de tirotoxicosis se presentan de manera variable en los pacientes y en ocasiones pueden pasar desapercibidos.

Actualmente son pocos los pacientes que fallecen como consecuencia de una crisis tirotóxica y la mortalidad suele estar asociada a eventos cardiovasculares como infartos, arritmias o insuficiencia cardíaca así como infecciones<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

La tormenta tiroidea es el extremo más grave del cuadro clínico de la Enfermedad de Graves y se presenta con hipertermia, arritmias, taquicardia, delirio e incluso coma<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. La evolución de la oftalmopatía puede seguir un curso diferente al del hipertiroidismo ya que puede presentarse meses antes del desarrollo de síntomas de hipertiroidismo e incluso puede agravarse aun cuando el hipertiroidismo se encuentra en remisión.

Algunos de los signos y síntomas están relacionados a la autoinmunidad mientras que otros se relacionan con el exceso de hormona tiroidea. Dentro del primer grupo se encuentran las lesiones a nivel de la piel así como los de los músculos oculares.

La sintomatología relacionada al hipertiroidismo puede ser: pérdida de peso en general entre 2 a 10 kg aunque en un 10% de los pacientes puede presentarse como incremento ponderal, debilidad, disnea, palpitaciones, incremento del apetito, hiperdefecación, irritabilidad, sudoración, intolerancia al frío o temblor, exoftalmos o diplopia, bocio que puede ser visible a simple vista en muchos casos o puede pasar desapercibido hasta en el 25% de los casos, nerviosismo, insomnio. Los signos oculares suelen ser los más aparentes y cuando se hallan presentes pueden indicar el diagnóstico con un alto margen de seguridad<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. La prominencia de los ojos es el signo más importante, sin embargo se encuentran alteraciones a nivel palpebral, de la glándula lacrimal y la conjuntiva así como de la movilidad ocular.<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

La glándula tiroides puede encontrarse uniformemente crecida y ocasionalmente se encuentra multinodularidad. El tamaño del bocio varía hasta aproximadamente 6 veces el tamaño normal de la glándula aunque puede ser mayor. Solo en el 1% no es palpable<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. Los signos compresivos son menos frecuentes: la disnea, disfagia o parálisis de cuerdas vocales pueden presentarse y no son características de la enfermedad de Graves, ya que pueden detectarse con el crecimiento tiroideo de cualquier causa<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>.

Todos los órganos y tejidos pueden ser afectados por hipertiroidismo y aunque estas alteraciones no son patognomónicas de la enfermedad, en conjunto orientan hacia el diagnóstico. Las afecciones más aparentes clínicamente se presentan a nivel cardiovascular, gastrointestinal en la piel y sus anexos, aunque los estudios de biopsias y autopsias revelan alteraciones a todos los niveles.

La mortalidad en el caso de hipertiroidismo es baja, actualmente se reporta mortalidad asociada a casos de tormenta tiroidea y suelen deberse a complicaciones cardiovasculares.

#### **IV. Diagnóstico**

El diagnóstico de la Enfermedad Graves se hace principalmente con la sospecha clínica, la cual debe corroborarse con estudios de laboratorio que ayudan a estimar también la severidad la condición<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>.

Los laboratorios más importantes son la determinación de las hormonas TSH y T4L<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. Ocasionalmente se requiere un segundo estudio de laboratorio para comprobar el diagnóstico. En un estudio inicial la determinación de TSH con un ensayo sensible es el más costo efectivo y específico. Cuando los valores se encuentran entre 0-0.1 la enfermedad suele ser importante, los valores de 0.1-0.3 se encuentran en pacientes con enfermedad más leve<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. Las determinaciones de T4L contribuyen a determinar la severidad de la enfermedad. Cuando los niveles de estas hormonas se encuentran en niveles normales o limítrofes pero la sospecha clínica es alta puede utilizarse la determinación de T3 para apoyo diagnóstico. Así mismo la determinación del índice de tiroxina libre, se encuentra elevada.

Después del diagnóstico bioquímico se procede al de gabinete. Los rastreos con el isótopo I 123 o la medición de la captación de radioyodo en estos pacientes no suele ser indispensables para el diagnóstico, pero se solicita cuando se planea administrar dosis terapéuticas de I 131, además de que es útil para diferenciar la enfermedad de Graves de otras causas de tirotoxicosis.

Los anticuerpos antitiroideos dan apoyo diagnóstico ya que 95% de los pacientes tienen anticuerpos contra TPO y 50% contra Tg<sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>,

demuestran autoinmunidad pero no tirotoxicosis. Los anticuerpos contra TSH son de utilidad cuando hay exoftalmos sin tirotoxicosis y son de valor predictivo en la tirotoxicosis neonatal.

## **V. Tratamiento**

El tratamiento puede dividirse en 3 principalmente: destrucción del tejido con yodo 131, tratamiento quirúrgico y medicamentos antitiroideos. Actualmente los primeros dos se consideran como tratamientos definitivos.

La selección del tratamiento puede tener varias consideraciones: estado del paciente, disponibilidad de recursos, preferencias del médico y del paciente, patologías concomitantes o evidencia de resultados.

El tratamiento con yodo 131 es rápido, fácil, relativamente barato, evita riesgo de cirugía y no tiene riesgos significativos en la mayor parte de los adultos. Existe el riesgo de inducir hipotiroidismo en los pacientes a los que se administran dosis grandes para obtener un control más rápido, mientras que las dosis bajas se relacionan con recidivas. Se recomienda como terapia de inicio en pacientes mayores de 40 años, así como en aquellos en los que el tratamiento con medicamentos no induce remisión.

La cirugía tiene la ventaja de que puede obtenerse un control definitivo 8 a 12 semanas después del tratamiento. Las desventajas son los costos, los riesgos quirúrgicos, hipotiroidismo y recurrencia. Requiere de la existencia de cirujanos expertos para tener buenos resultados. Sigue utilizándose como primera opción en muchos adultos jóvenes y como segunda opción en el caso de niños y embarazadas que no logran el control con medicamentos, en pacientes con exoftalmos significativo o que presentan nódulos tiroideos sospechosos, en pacientes crónicamente enfermos con tormenta tiroidea, pacientes con bocios grandes o con sintomatología compresiva.

El tratamiento antitiroideo ofrece la ventaja de que se puede obtener un estado eutiroideo sin lesionar el resto de la glándula, las paratiroides o los nervios recurrentes así como evitar la exposición a la radiación y riesgos quirúrgicos. Es el tratamiento indicado de primera instancia en menores de 20 años así como en embarazadas. También esta indicada en el control rápido de la sintomatología en espera del momento de realizar un tratamiento definitivo. Así mismo es el tratamiento indicado de primera intención en muchos centros de tratamiento y su uso sigue siendo generalizado en nuestro país.

El tratamiento antitiroideo se puede realizar con carbimazol, metimazol (MMI) y propiltiouracilo (PTU). Para el MMI la dosis inicial es de 20 a 30 mg al día la cual se ajusta para que los niveles de T3 y T4 se mantengan en niveles normales y que el paciente se encuentre eutiroideo. Los niveles de TSH pueden tardar meses en regresar a valores normales.

Todos los medicamentos antitiroideos inhiben la formación de hormonas tiroideas a través del bloqueo de la función de la tiroperoxidasa, aunque con leves variaciones. También se han propuesto otros mecanismos diferentes de acción entre los cuales se incluye la inmunomodulación, que podría ser benéfica en el curso de la enfermedad autoinmune. Aunque este efecto requiere altas dosis de medicamentos y no parece ser significativo en los pacientes que presentan recaída.

El MMI tiene una vida media mas prolongada y en algunos casos puede utilizarse en dosis única al día por lo cual aumenta la adherencia al tratamiento. Se ha considerado que es un medicamento mas útil que el PTU. Leech, et

al, demostraron que con dosis iniciales de 40 mg de MMI y 400 mg de PTU el MMI logra que el 100% de los pacientes este eutiroides mientras que solo el 56% de los pacientes con PTU llegó a este nivel. Actualmente el metimazol es el único medicamento antitiroideo disponible en México.

La desventaja del tratamiento antitiroideo frente a tratamientos definitivos como el yodo o la cirugía, es que requiere adherencia al tratamiento, visitas frecuentes de control así como la posibilidad de efectos adversos relacionados con el medicamento.

Los efectos adversos relacionados al metimazol están relacionados a la dosis y la mayoría de las veces son leves, el rash, artralgias y efectos gastrointestinales se presentan en un máximo de 5% de los consumidores, mientras que el resto de las reacciones se presentan en una frecuencia menor. Las reacciones graves como agranulocitosis, o alteraciones hepáticas se presentan en menos del 0.5% de los pacientes por lo cual son ampliamente recomendables como manejo inicial.

El objetivo de este tratamiento es mantener al paciente con la dosis mínima que permita el eutiroidismo.

La duración ideal del tratamiento aun es motivo de controversia.

Algunas de las últimas revisiones favorecen un tratamiento mínimo de 12 meses, con resultados adecuados hasta los 18 meses, contra aquellos tratamientos de menor duración.

Debido a la baja frecuencia de curación reportada en varios estudios, se ha llegado a proponer que el tratamiento con medicamentos antitiroideos solamente debe utilizarse como preparación para un tratamiento definitivo como yodo o cirugía, y no utilizarse con la intención de llegar a una curación completa.

Aunque se ha discutido si el uso de antitiroideos antes de una dosis ablativo de radioyodo disminuye la efectividad de este ultimo, se ha llegado a la conclusión de que suspender los antitiroideos alrededor de 5 días antes del tratamiento con yodo disminuye las fallas terapéuticas y que se presentan mas recaídas con el uso de PTU que con MMI. Ninguno de los dos medicamentos tiene efecto sobre los niveles hormonales posterior al tratamiento con yodo.

## **VI. Frecuencias de remisión y recaída con metimazol**

No todos los pacientes logran la curación de la enfermedad de Graves con tratamiento antitiroideo, de hecho se considera que es el tratamiento con menor frecuencia de curación y la que produce recaídas con mas frecuencia en la enfermedad de Graves.

### **No se encuentra el origen de la referencia.**

Existen reportes distintos de la frecuencia de remisión y recaídas, los cuales varían entre poblaciones, dosis de medicamentos, tiempo de tratamiento y tiempo de seguimiento.

Las frecuencias de recaída con metimazol también varían dependiendo del estudio que se trate, reportándose en alrededor de 30-50%.

Actualmente se considera que las glándulas con pesos menores de 40 gramos así como niveles bajos de anticuerpos, hipertiroidismo leve o moderado, una relación T3:T4 menor de 20, sin tabaquismo, sin oftalmopatía, duración breve de los síntomas antes de el diagnóstico y edad mayor de 40 años son los que tienen mayor posibilidad (hasta 80%). Las mujeres suelen tener mejores tasas de remisión.

Sin embargo la frecuencia de remisión en general se reporta alrededor del 60% o menor en poblaciones europeas y en Norteamérica.

En Asia se han reportado frecuencias de remisión alrededor de 35%.<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> Con recaídas superiores al 60%.<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

También se ha discutido si existe una remisión en el tratamiento adjunto con levotiroxina o triyodotironina, algunos autores reportan respuestas mas favorables con el uso adjunto de hormona tiroidea<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> mientras que otros autores no encuentran beneficio<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> La controversia para el uso conjunto de estas hormonas surge del hecho de que se requieren de dosis mas elevadas de antitiroideos para mantener eutiroides a los pacientes.<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

La frecuencia de remisión a largo plazo es muy baja y se menciona que puede ser menor del 40%. La mayor parte de las remisiones se presentan entre los primeros tres o seis meses aunque son esperables en el primer año<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>, los reportes de recaídas se han presentado desde 2 semanas hasta 57 meses después de haber suspendido el tratamiento<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>

Los estudios prospectivos hasta por cuatro años muestran que el tratamiento antitiroideo por mas de un año no tiene mayores beneficios que el tratamiento por un año<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> sin embargo esto continúa en discusión ya que algunos autores reportan mejores frecuencias de curación cuando el tratamiento se da por mayor tiempo. En 1990, Allanik, et. al.<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> realizaron un estudio en el que se recomienda el uso de antitiroideos por 6 a 18 meses, comparado con los estudios previos en los que se recomienda el tratamiento hasta por 4 meses<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. Entre los años de 1980 a 2000 se realizaron varios estudios sobre tratamiento con antitiroideos que en general recomiendan un tratamiento mínimo de 12 meses<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> e incluso algunos proponen dar el tratamiento por dos años<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> pero no sugieren cual es el tiempo máximo de tratamiento. Algunos estudios como el de Törring et al.<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> utilizan el tratamiento antitiroideo por 18 meses, agregando manejo con hormona tiroidea si el paciente presenta datos de hipotiroidismo. Leech y Colin recomiendan que el tratamiento se realice por 18 meses<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> con una tasa de remisión del 60% a los dos años. Soveid M, et al reportaron una frecuencia de recaída general que fue de 62%<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> en pacientes tratados por un tiempo promedio de 12 a 18 meses. Un metaanálisis del 2005 realizado por Abraham P et al.<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup> encontró una diferencia significativa en cuanto a frecuencia de remisión de la enfermedad comparando pacientes que habían recibido tratamiento por mas de 18 meses contra aquellos que lo recibieron por menos tiempo (58 vs.. 37%). Algunos estudios presentan resultados contradictorios, por ejemplo el estudio de García Mayor et al encuentra una menor tasa de recaídas en los pacientes que recibieron tratamiento por 12 meses comparado con los que lo recibieron por 24 meses mientras que y Maugendre et al compararon el tratamiento por 18 y 42 meses y encontraron menor frecuencia de recaída en los pacientes con tratamiento mas prolongado. Sin embargo, no es frecuente que los pacientes continúen tratamiento antitiroideo por periodos tan prolongados en el resto de los estudios valorados.

El único estudio disponible respecto a este tema realizado en nuestro país, se llevó a cabo en Guadalajara, México en el 2002. Bolaños, et al. realizaron un estudio retrospectivo con 80 pacientes que recibieron tratamiento con metimazol por periodos largos (promedio 16.7 meses) en el que reportan una remisión del 17.5%<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. Las recaídas en este estudio sucedieron en un promedio de 11 meses después de suspender el tratamiento.

La efectividad del metimazol también esta en relación con su dosis<sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup><sup>iError! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>, los estudios comparativos entre dosis distintas (10 vs.. 40 mg) muestran una mayor frecuencia de pacientes

hipotiroideos con dosis altas (68.4 vs.. 84.5% respectivamente), con una frecuencia de recaídas similar para ambos grupos (35.9 vs.. 32.7) aunque con mayor frecuencia de efectos adversos (15.5 vs.. 26%) ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..

Los factores de riesgo mas frecuentemente asociados a la recaída posterior al tratamiento de la enfermedad e Graves con antitiroideos son: sexo masculino, edad mayor, niveles iniciales de hormona tiroidea y tamaño de la glándula pre y post tratamiento ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..

También se mencionan como factores predictivos para la recaída el tabaquismo, relación T3/T4, presencia de oftalmopatía antes del tratamiento, niveles de anticuerpos contra el receptor TSH, sin embargo estos parecen ser menos significativos que los primeros. ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En pacientes tratados con metimazol por enfermedad de Graves en el Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI.

¿Cuál es la frecuencia de remisión de la enfermedad después de un mínimo de doce meses de tratamiento con metimazol?

- ¿Cuál es la frecuencia de recaídas un año después de que se reportaron en remisión al terminar un mínimo de 12 meses de tratamiento?
- ¿Estas frecuencias de remisión y recaída en nuestro instituto corresponden a lo reportado en la literatura mundial?



## **JUSTIFICACIÓN**

En pacientes con Enfermedad de Graves se reporta una baja frecuencia de remisión y alta de recaídas con medicamentos antitiroideos, aun con dosis altas y prolongadas de tratamiento. Sin embargo sigue siendo una indicación inicial en el tratamiento de estos pacientes en nuestro país.

En nuestra población solo se ha hecho un reporte de la respuesta a antitiroideos el cual se hizo con tratamiento a largo plazo con metimazol, sin embargo las recomendaciones actuales son de dar tratamiento antitiroideo con plazos mas breves, pero se desconoce aun si el tiempo de tratamiento antitiroideo mas reducido así como las características de la población hacen que estas tasas de remisión y recaídas sean diferentes a las reportadas en la literatura mundial.

## **OBJETIVOS**

**GENERAL:** Conocer la proporción de pacientes que presentan remisión de la Enfermedad de Graves después de recibir Metimazol por un mínimo de 12 meses.

### **ESPECÍFICOS:**

- Conocer la proporción de pacientes que presentan eutiroidismo de la Enfermedad de Graves después de recibir Metimazol por un mínimo de 12 meses.
- Conocer la proporción de pacientes que presentan hipotiroidismo de la Enfermedad de Graves después de recibir Metimazol por un mínimo de 12 meses.
- Conocer la proporción de pacientes que presentan recaída de la Enfermedad de Graves antes de un año de haber suspendido el tratamiento con metimazol después de un tratamiento por un mínimo de 12 meses.

### **SECUNDARIOS**

- Valorar si el uso de metimazol en pacientes con Enfermedad de Graves en nuestra población puede indicarse de manera inicial para buscar curación en el paciente o si solamente debe utilizarse como adyuvante que permita controlar los niveles de hormona tiroidea en lo que se espera una respuesta con un tratamiento definitivo (cirugía o radioyodo).
- Determinar si con un tiempo mínimo de 18 meses de tratamiento hay una diferencia significativa en la frecuencia de curación respecto a los que se trataron por un tiempo de 12 a 17 meses.
- Determinar que factores de riesgo son significativos en la recaída de la Enfermedad de Graves en nuestra población.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio.** Estudio retrospectivo.

**Universo de trabajo.** Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Población blanco.** Pacientes con enfermedad de Graves que acuden a consulta externa de Endocrinología en el periodo de marzo de 2006 a mayo 2007.

**Población de estudio.** Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, con diagnóstico de Enfermedad de Graves y los casos nuevos que inicien su seguimiento en nuestro servicio con el mismo diagnóstico.

### Criterios de selección

- *Criterios de inclusión:*
  - Pacientes con Enfermedad de Graves en seguimiento en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI,
    - Con datos clínicos, T4L, TSH y gamagrama que corroboren el diagnóstico.
    - Que hayan tenido tratamiento con metimazol por lo menos 12 meses.
- *Criterios de no inclusión*
  - Pacientes que hayan recibido yodo radioactivo como tratamiento ablativo antes de cumplir 12 meses de tratamiento anti tiroideo.
- *Criterios de exclusión*
  - Pacientes que hayan suspendido el medicamento.
  - Pacientes que no hayan cumplido con un apego adecuado al esquema terapéutico.
  - Pacientes que desarrollen efectos adversos severos con el metimazol que requieran suspensión del tratamiento antes del tiempo previsto.
  - Pacientes que se encuentren con tratamientos médicos o condiciones clínicas que alteren la determinación de hormonas tiroideas.
  - Pacientes que pierdan el seguimiento o por cualquier causa no completen el estudio.

## VARIABLES

### Independiente

- Tratamiento con metimazol
  - Variable numérica: número de meses que recibió tratamiento.

### Dependientes

- Curación con metimazol
  - Variable nominal dicotómica
  - Unidad de medición: si/no
  - Definición conceptual: pacientes que con el tratamiento por un mínimo de doce meses presentan datos clínicos y bioquímicos de curación (con eutiroidismo o hipotiroidismo)
- Recaída
  - Variable nominal dicotómica

- Unidad de medición: si/no
- Definición conceptual: pacientes que recibieron tratamiento con metimazol por un mínimo de 12 meses y a los que se ha suspendido ya el tratamiento antitiroideo al momento del estudio y presentan nuevamente datos clínicos de hipertiroidismo o elevación de niveles de T4L por encima de los límites normales.

### **Variables de confusión**

- Apego al tratamiento: valorado por interrogatorio directo en consulta.
- Factores de riesgo para remisión y recaída
  - Escala de medición: Nominal dicotómica
  - Unidad de medición:
    - Edad: mayor de 40 años / menor de 40 años
    - Sexo: masculino/femenino
    - Antecedentes familiares de enfermedades tiroideas: si/no
    - Tabaquismo: si/no
    - Etilismo: si/no
    - Severidad del hipertiroidismo al diagnóstico: severo con TSH entre 0-0.1/leve con 0.1-0.3.
  - Definición operacional: de acuerdo a la clasificación de riesgo.

### **Demográficas**

- Sexo
  - Escala de medición: nominal dicotómica
  - Unidad de medición: hombre / mujer
  - Definición conceptual y operacional: sexo de asignación del sujeto
- Edad
  - Escala de medición: cuantitativa de razón
  - Unidad de medición: años
  - Definición conceptual y operacional: edad en años cumplidos desde la fecha de nacimiento
- Tiempo de evolución de la enfermedad
  - Escala de medición: cuantitativa de razón
  - Unidad de medición: meses
  - Definición conceptual y operacional: Tiempo en meses desde el diagnóstico Enfermedad de Graves
- Tabaquismo
  - Escala de medición: nominal dicotómica
  - Unidad de medición: positivo/negativo
  - Definición conceptual y operacional: antecedente actual o previo de tabaquismo
- Etilismo
  - Escala de medición: nominal dicotómica
  - Unidad de medición: positivo/negativo
  - Definición conceptual y operacional: antecedente actual o previo de etilismo.
- Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea
  - Escala de medición: nominal dicotómica
  - Unidad de medición: positivo/ negativo
  - Definición conceptual y operacional: antecedente en familiares de primer grado de cualquier patología tiroidea.
- Antecedentes personales de otra enfermedad tiroidea

- Escala de medición: nominal dicotómica
- Unidad de medición: positivo/ negativo
- Definición conceptual y operacional: antecedente personal de cualquier otra patología tiroidea.
- Antecedentes personales patológicos
  - Escala de medición: nominal
  - Unidad de medición: Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, Cardiopatía isquémica, otra enfermedad autoinmune
  - Definición conceptual y operacional: antecedente de alguna de las patologías referidas, tratada o no.

## **Descripción del estudio**

Todos los pacientes que acudieron a valoración en el servicio de endocrinología con diagnóstico de enfermedad de Graves se incluyeron de acuerdo a lo descrito previamente en los criterios de inclusión, no inclusión o exclusión.

Debieron contar con determinación de T4L y TSH antes del inicio de tratamiento con metimazol. Se recabaron datos completos en la primera visita a la que acudan con base en una hoja de interrogatorio especial que se completo con los datos de laboratorio del expediente. *Ver anexo 1.*

Se indico tratamiento con metimazol a los pacientes a dosis iniciales de 20-30 mg/día a criterio del medico tratante, así como propranolol en dosis de 80-260 mg/día para control de la sintomatología por hipertiroidismo, la cual se ajusto a la dosis máxima que permitiera tener una frecuencia cardiaca de 60-70 latidos por minuto.

Los pacientes contaron con perfil tiroideo de control en cada visita, las cuales se realizaron cada 4 a 8 semanas para determinar el estado tiroideo del paciente y ajustar dosis de medicamentos en caso necesario.

También cuentan con determinación de perfil tiroideo al final del tratamiento con antitiroideos y de seguimiento al término del año posterior para determinar si están hipertiroideos, hipotiroideos o eutiroideos.

## **Análisis estadístico.**

Se utilizará estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión dependiendo de la distribución de las variables.

Se realizarán comparaciones de proporciones entre grupos terapéuticos y antes y después con  $X^2$ .

Las variables de confusión se controlarán por estratificación en el análisis.

## **Tamaño de la muestra**

Los estudios individuales previos al respecto del tratamiento de Enfermedad de Graves con metimazol para valorar frecuencias de remisión y recaída se han hecho en grupos no mayores a 80 pacientes.

## **Factibilidad**

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI atiende en promedio de 2 a 3 pacientes diarios con diagnóstico de Enfermedad de Graves, integrándose al seguimiento aproximadamente 2 a 5 pacientes por mes. La unidad cuenta con la capacidad para dar tratamiento con antitiroideos, yodo y cirugía en caso necesario, así como para manejar las complicaciones derivadas de los tratamientos. También se cuenta con el laboratorio adecuado para realizar las determinaciones hormonales necesarias con la frecuencia requerida. Contamos con los recursos humanos y la infraestructura necesarios para realizar el estudio.

### **Consideraciones éticas**

Se trata de estudio retrospectivo, basado en el tratamiento habitual de los pacientes con esta patología en la que se comparan los resultados obtenidos, por lo que no se pone en riesgo al paciente con practicas clínicas nuevas que requieran de un consentimiento por escrito para el estudio.

## Cronograma de actividades

2006											2007								
M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	
Revisión de la literatura																			
								Protocolo											
								Comité de ética											
Captura de pacientes y procedimientos																			
												Análisis resultados							
													Redacción de tesis						
															Publicación				

## Resultados

Se estudiaron a 109 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves que acudieron a consulta externa de Endocrinología en el periodo comprendido de marzo de 2006 a mayo de 2007, de los cuales 72 fueron mujeres (66.1%) y 37 hombres (33.9%), con edades de 17 a 69 años, con una media de edad de  $41.44 \pm 13.39$  años. Cuarenta y siete pacientes eran menores de 40 años (45.9%) y 62 mayores de 40 años (54.1%). Solo un paciente (0.9%) tenía antecedente de nódulo tiroideo, el resto no presentaba antecedentes de enfermedad tiroidea antes del diagnóstico de Graves.

Doce de los pacientes (11%) presentaron antecedente de otra enfermedad autoinmune: un paciente con cirrosis biliar primaria, 3 con diabetes mellitus tipo 1, 3 con psoriasis, 2 con púrpura trombocitopénica, 2 con vitiligo y 1 con síndrome antifosfolípido.

Veinticuatro pacientes (22%) tenían diagnóstico de alguna enfermedad crónica: 16 con hipertensión arterial sistémica, 4 con diabetes mellitus tipo 2, cáncer cervicouterino, hipertensión y diabetes, asma y EPOC un paciente afectado de cada patología. Veintiocho pacientes (25.7%) tuvieron antecedente de tabaquismo y 17 (15.6%) de etilismo.

Al momento del diagnóstico se encontraron las siguientes características clínicas:

Pérdida de peso en 91 (83.5%), temblor en 88 (80.7%), bocio 76 (69.7%), palpitaciones en 74 (67.9%), nerviosismo en 72 (66.1%), intolerancia al calor en 71 (65.1%), exoftalmopatía en 63 (57.8%), diaforesis en 47 (43.1%), hiperdefecación en 39 (35.8%), insomnio en 37 (33.9%) e incluso debutaron con parálisis tirotóxica 13 hombres (11.9%).

La pérdida de peso promedio fue de  $8.75 \pm 6.29$  kg, con un mínimo de 0 kg y un máximo de 40 kg de peso. Ninguno de los pacientes reporto haber ganado peso.

En cuanto a los factores de riesgo, por sexo, la mayor parte de nuestra población se consideraría de bajo riesgo, ya que solo el 37.9% son hombres, sin embargo por edad es de alto riesgo ya que el 54.1% es mayor de 40 años, por niveles hormonales solamente 8 pacientes (7.3%) fueron de bajo riesgo por niveles de TSH (mayores a 0.1), mientras que el resto (92.7%) fue de alto riesgo. Los niveles promedio de T4L al diagnóstico fueron de  $4.93 \pm 2.76$  las cuales también se consideran altos. No se cuenta con niveles de T3 o índice de tiroxina libre, ni los tamaños iniciales de las glándulas tiroideas de manera que se pueda clasificar a nuestra población en alto o bajo riesgo con base en estos parámetros como esta descrito en la literatura.

De estos 109 pacientes se excluyeron a 31 pacientes del análisis final: 2 en los cuales no se determinó el tiempo de tratamiento y 29 que recibieron tratamiento con metimazol por menos de 12 meses.

Los 78 pacientes que fueron analizados tuvieron un mínimo de 12 meses de tratamiento y un máximo de 62 meses, con promedio de  $29.36 \pm 11.75$ . La dosis mínima promedio de propranolol fue de  $50.81 \pm 26.10$  y máxima promedio fue de  $112.16 \pm 59.75$ .

Se reportaron 26 pacientes que curaron con metimazol (33.3%), de los cuales presentaron hipotiroidismo 14 (53.8%), mientras que el resto (46.2%) permanecieron eutiroideos. Veinte fueron mujeres (76.9%) y 6 hombres (23.1%).

En este grupo la edad promedio fue de  $47.61 \pm 13.46$  (límites de 19 a 68 años), al momento del diagnóstico el promedio de T4L fue  $4.87 \pm 2.24$  (límites de 2- 12) vs.  $4.99 \pm 2.95$  de los que no curaron y TSH de  $0.0375 \pm 0.0612$  vs.  $0.040 \pm 0.083$  en los que no curaron, la dosis máxima promedio de MMI fue de  $30.57 \pm 7.91$  y la dosis mínima promedio fue  $13.94 \pm 7.42$ , el tiempo promedio para presentar hipotiroidismo fue de  $20.38 \pm 12.45$  meses. El 70% de las recaídas se presento en los primeros 12 meses, la dosis mínima promedio de propranolol fue de  $50.83 \pm 24.30$  y la dosis máxima promedio de propranolol fue de  $102.5 \pm 44.25$  (40-240). El 70% de los pacientes recayó en los primeros 12 meses después de suspender el tratamiento.

De los pacientes que presentaron hipotiroidismo, el tiempo promedio de tratamiento desde el inicio del metimazol hasta el hipotiroidismo fue de  $23.3 \pm 11.06$ .

Se encontro una diferencia significativa en cuanto a frecuencia de curación entre los pacientes que recibieron el tratamiento por 12 a 17 meses contra aquellos que lo recibieron por mas tiempo, con

mejores frecuencias de curación para aquellos que recibieron el tratamiento mas prolongados (OR 1.47, IC 1.113-1.857),  $\chi^2$  de 6.043.

El análisis con regresión logística mostró que el genero femenino tuvo una mayor probabilidad de curación con  $\chi^2$  9.99, OR 11.36 (IC 1.84-70.02,  $p = 0.009$ ).

Aunque en la literatura mundial se reporta al tabaquismo como factor de riesgo que predice una pobre curación en los pacientes con enfermedad de Graves, en nuestro estudio se reportó incluso como si fuera un factor protector, OR 0.129 (IC 0.024-0.711). Esto puede deberse a la baja proporción de pacientes con tabaquismo positivo en el estudio, por lo que esta conclusión debe tomarse con reserva.

El resto de los factores de riesgo no mostraron significancia estadística para predecir curación en este estudio.



## **Discusión**

Los pacientes con Enfermedad de Graves pueden recibir de manera inicial tratamiento con medicamentos antitiroideos, buscando no solamente el control de los síntomas, sino la curación de la enfermedad.

Hasta el momento se encuentra en discusión cual es el tiempo adecuado durante el que los pacientes deben recibir el tratamiento para presentar la mejor frecuencia de curación y la menor tasa de recaída.

Actualmente se recomienda un tiempo mínimo de doce meses de tratamiento y se reportan frecuencias de curación hasta del 55%, sin embargo, estos estudios no se han realizado en nuestra población.

En este estudio se observó que utilizando la dosis mínima de metimazol necesaria para mantener los niveles de T4L normales, solo un 33.3% de los pacientes presentan datos de curación, utilizando el tratamiento por un mínimo de doce meses.

También se determinó que el tiempo en el que se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de curación es a los 18 meses, siendo mas alta en aquellos que llevaron el tratamiento por mas de 18 meses contra aquellos que lo tomaron por un mínimo de 12 meses y máximo 17 meses. Por lo tanto se podría recomendar, con base en este estudio, que los pacientes con enfermedad de Graves sean tratados con metimazol como mínimo 18 meses para obtener la mejor frecuencia de curación asociada al medicamento.

La frecuencia de curación fue mejor en las mujeres de manera significativa con un OR 11.36,  $p = 0.009$ .

Sin embargo, también puede concluirse que aun siguiendo esta indicación, la frecuencia de curación esperada es baja en nuestra población, comparada con la reportada en la literatura mundial por lo que deberá continuarse la vigilancia al término del tratamiento y el uso de una terapia de las consideradas como definitivas en caso de recaída.

Será conveniente, en un futuro, valorar estos factores de riesgo de manera conjunta el resto de parámetros clínicos (tamaño glandular) y bioquímicos (niveles T3 e índice de tiroxina libre) de manera prospectiva para determinar con mayor certeza el nivel de riesgo de nuestra población.

## **Conclusiones**

Este trabajo cumplió con el objetivo de conocer la proporción de pacientes que presentan curación, recaída, eutiroidismo e hipotiroidismo de la Enfermedad de Graves después de recibir Metimazol por un mínimo de 12 meses.

La frecuencia de remisión de enfermedad de Graves con metimazol es menor a la reportada en la literatura mundial. En nuestra población, el metimazol podría indicarse de manera inicial para buscar curación en el paciente si se utiliza por un mínimo de 18 meses con la dosis mínima necesaria para mantener los niveles normales de T4L o solamente como adyuvante que permita controlar los niveles de hormona tiroidea en lo que se espera una respuesta con un tratamiento definitivo. Se puede esperar que las mujeres presenten mejores frecuencias de curación con antitiroideos que los hombres.

## Anexo 1.

### Hoja de recolección de datos Enfermedad de Graves

Fecha:

1. Nombre:
2. Afiliación:
3. Edad:
4. Fecha de nacimiento:

#### ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES

5. ¿Alguien en su familia ha presentado alguna enfermedad tiroidea? 

SI		NO	
----	--	----	--
6. ¿Usted ha padecido alguna enfermedad tiroidea previamente? 

SI		NO	
----	--	----	--
7. ¿Padece usted alguna enfermedad crónica? (Hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía, neuropatía, nefropatía, dislipidemia, trasplantes, infecciosas, enfermedades autoinmunes, etc.) 

SI		NO	
----	--	----	--

#### PADECIMIENTO ACTUAL

8. ¿Cuándo empezó el padecimiento? (mes, año)
9. ¿Cuanto tiempo paso entre que inicio el padecimiento y recibió atención medica? (días, meses)
10.                                   
¿Cuanto tiempo paso entre que inicio el padecimiento y recibió tratamiento con metimazol? (días, meses)
11. ¿Cuantos meses ha recibido tratamiento con metimazol? \_\_\_\_\_
12. ¿Cuál es la dosis máxima que ha recibido de metimazol? \_\_\_\_\_
13. ¿Cuál es la dosis mínima que ha recibido de metimazol? \_\_\_\_\_
14. ¿Cuál es la dosis máxima que ha recibido de propranolol? \_\_\_\_\_
15. ¿Cuál es la dosis mínima que ha recibido de propranolol? \_\_\_\_\_
16. ¿Estuvo tomando otros medicamentos durante el tratamiento con metimazol? ¿Cuáles?
17. ¿Fuma o fumó?
18. ¿Ingiere actualmente o en el pasado bebidas alcohólicas? 

SI		NO	
----	--	----	--

SI		NO	
----	--	----	--

#### DATOS CLÍNICOS

Exoftalmos  
Bocio  
Dermopatía  
Hiperdefecación  
Insomnio  
Inquietud  
Temblor  
Diaforesis  
Palpitaciones  
Pérdida de peso

Si		No	
Si		No	
Si		No	
Si		No	
Si		No	
Si		No	
Si		No	
Si		No	
Si		No	

#### LABORATORIO Y GABINETE

Gamagrama:

Estudio	Inicial	Al término del tratamiento	Seguimiento 1 año
TSH			
T4L			

Remitió:

Recaída:

Tiempo: \_\_\_\_\_

SI		NO	
----	--	----	--

SI		NO	
----	--	----	--

## REFERENCIAS

1. De Groot L. The thyroid, en thyroidmanager.org. Cap 12.
2. Braverman LE y Utiger RD. Graves' Disease en Werner & Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text. Ed Lippincott Williams & Wilkins. 9a ed. Cap 23, p. 457-499.
3. Braverman LE y Utiger RD. Organ System Manifestations en Werner & Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text. Ed Lippincott Williams & Wilkins. 9a ed. Sec C, p. 553-650.
4. Braverman LE y Utiger RD. Management of thyrotoxicosis en Werner & Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text. Ed Lippincott Williams & Wilkins. 9a ed. Sec D, p. 659-694.
5. Becker KL. Hyperthyroidism en Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Ed Lippincott Williams & Wilkins. 3a ed. P.409-427.
6. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Grave's disease: An Evidence – Based approach to Therapeutic controversies. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88(8): 3474-3481.
7. Klein I, Becker DV y Levey GS. Treatment of Hyperthyroid Disease. Ann Int Med 1994; 121 (4): 281-288 .
8. Wheatman AP. Grave's Disease. N Engl J Med 2000, 343(17): 1238-1248.
9. Cooper DS. Antithyroid Drugs. N Engl J Med 2005; 352(9): 905-917.
10. Woeber KA. The Year in Review: The Thyroid. Ann Int Med 1999; 131(12): 959-961.
11. Paschke R, Vogg M, Kristoferisch R, et al. Methimazole has no dose-related effect on the intensity of the intrathyroidal autoimmune process in relapsing Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 1995; 80: 2470-2474.
12. Guma M, Salinas I, Reverter JI, et al. Frequency of Antineutrophil cytoplasmatic antibody in Graves' disease patients treated with methimazole. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88: 2141-2146.
13. Kallner G, Vitols S, Ljunggren JG. Comparisson of standarized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. J Int Med 1996; 525-529.
14. Nakamura et al. Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in patients with hypothyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrin Metab. 2007. doi:10.1210/jc.2006-2135
15. Soveid M, Sheebani GH, Ghaedi H, et al. Prognostic Factors in the Relapse of Graves' Disease Following Treatment with Antithyroid Drugs. Iran J Med Sci 2003; 28(3):106-110.
16. Raber W, Kmen E, Waldhäusl W, et al. Medical therapy for Grave's disease: effect on remission rates of methimazole alone and in ombination with triiodothyronine. Eur J Endocrinol 2000; 142: 117-124.
17. Leech N y Colin D. Controversies in the management of graves disease. Clin Endocrinol 1998; 49(3): 273-280.
18. Nadrebo BJ, Holm PI, Uhiving S, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patiensts with Grave's disease. Eur J Endocrinol, 2002; 147: 583-589.
19. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, et al. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Grave's Hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85: 1038-1042.
20. Abraham P, Avenell A, Watson WA et al. Antithyroid regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2, Art No.: CD003420.DOI 10.1002/14651858. D003420.pub3.
21. Abraham P, Avenell A, Park C, et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. Eur J Endocrinol 2005; 153: 489-498.
22. Törring O, Tallstedt L, Wallin G et al. Graves hyperthyroidism: Tratment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine- A Prospective Randimized study. J Clin Endocrinol Metab 81: 2986-2993.
23. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH. A Prospective Randomized Trial of Antithyroid Drug Gose in Graves' Diease Therapy. J Clin Endocinol Metab 1993, 76: 1516-1521.

24. Benker G, Vitti P, Kahaly G et al. The European Multicentre Study Group (1995) Response to methimazole in Graves disease. *Clin Endocrinol*; 43: 257-263.
25. Bolaños F, González Ortiz M, Duron H, et al. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin* 2002; 54 (4):307-310.
26. Morthimer RH, Cannel RS, Addison RS et al. Methimazol and Propylthiouracil equally Cross the Perfused Human Term Placental Lobule. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 3099-3102.
27. He CT, Hsie AT, Pej D, et al. Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol*, 2004; 60:676-681.
28. Rittmaster RS, Abbot C, Douglas R, et al. Effect of Methimazole, with or without L-Thyroxine, on Remission rates in Grave's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 814-818.
29. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84:4012-4016.
30. Sabri O, Zimny M, Schulz G, et al. Success rate of radioiodine therapy in Grave's disease : The influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 1229-1233.
31. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine tretment : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2007 doi:10.1136/bmj.39114.670150.BE.
32. Allanic R, et al. Antithyroid drugs and Grave's Disease : a propsective randomized evaluation ef the efficacy on treatment duration. *J Clin Endoc Metab*, 70: 675-679.
33. Bing RF y Rosenthal FD: Early remission in thyrotoxicosis produced by short courses of treatment. *Acta Endocrinol*, 100:221-223.
34. Sugrue D, et al. Hyperthyroidism in the land of Graves: results of treatment by surgery, radioiodine, and carbimazole in 837 Cases. *Quarterly J Med*, 1980; 193, 61.
35. Tamai H et al. Lack of effect of thyroxine administration on elevated thyroid stimulating hormone receptor antibody levels in treated Graves' disease patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995; 80: 1481-1484.
36. Hedley AJ, et al. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: longterm follow-up of 434 Patients, 1990. *Clin Endocrinol*, 31, 209-218.
37. Meng W, et al. Effect of duration of therapy and low and highly dosed thiamazole treatment on Basedow's-Graves' disease. *Experimental Clin Endocrinol*,1990; 97: 257-260.
38. Vitti P. et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid*,1997; 7, 369-375.
39. Törring O, et al. Graves' Hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine- a Propsective radomized study. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1996; 81: 2986-2993.