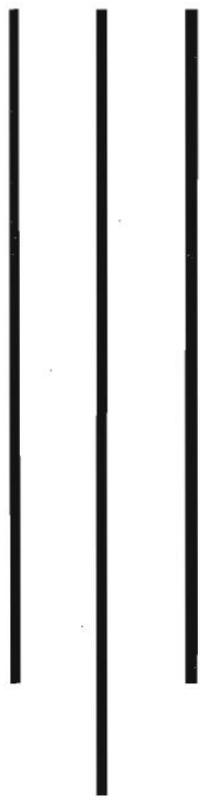




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EXPERIENCIA EN EL USO DE DIFERENTES ESTRATEGIAS
 TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON
 ENFERMEDAD DE GRAVES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
 INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. SANDRA MARICELA ROA RODRÍGUEZ

TUTOR DE TESIS

DRA. LETICIA GARCÍA MORALES
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



[Firma manuscrita]

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014





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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**EXPERIENCIA EN EL USO DE DIFERENTES ESTRATEGIAS
TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON
ENFERMEDAD DE GRAVES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DRA. SANDRA MARICELA ROA RODRÍGUEZ

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México

DRA. LETICIA GARCÍA MORALES
Jefe del Departamento de Endocrinología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DRA. CONSTANZA LEAÑOS PEREZ
Médico Adscrito del Departamento de Endocrinología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

A los pequeños, razón y fundamento de mi día a día, porque aliviar sus dolencias es la motivación que da paciencia a mi espíritu y alegría a mi corazón

A mi familia, por ser apoyo fundamental: A mi mamá, mi amiga y compañera de la vida, mi ejemplo de mujer a seguir, alcahueta de mis locuras y mi fan número uno; A mi papa por demostrarme lo que es el trabajo duro y el esfuerzo, la disciplina y la constancia para alcanzar un sueño; a los dos viejos, gracias por su amor incondicional; A mis hermanos: Johanna, Javier, Camilo y Cristhian, mis cómplices de aventuras, de juegos y ahora y por siempre, de mis sueños, aquí en la tierra y allá desde el cielo

A Juan Pablo, mi amigo, mi gran amor, has sido el impulso que me ha traído hasta aquí y me ha mantenido firme y fuerte, tu apoyo constante y tu amor incondicional, tu buen consejo en todo momento y tu firmeza han sido fundamentales en la conclusión de este sueño

A mis amigas, unas de toda la vida, otras recientes, porque me llevan en su corazón y desde cerca o desde lejos, siempre un gran apoyo durante estos años

AGRADECIMIENTOS

*A Dios y a la vida, por permitirme alcanzar todos y cada uno de mis sueños,
por demostrarme que con paciencia y amor todo es posible*

*A mis maestros, los de antes, los de ahora, a todos quienes han aportado en
mi formación, por ser la mano de Dios sobre mi*

INDICE

ANTECEDENTES	6
MARCO TEORICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
PREGUNTA DE INVESTIGACION	28
JUSTIFICACIÓN	29
OBJETIVOS.....	30
MATERIALES Y METODO	31
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	32
DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.....	33
CONSIDERACIONES ETICAS	37
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	37
RESULTADO.....	38
DISCUSIÓN	51
CONCLUSIONES.....	54
ANEXOS	555
BIBLIOGRAFIA	56

ANTECEDENTES

El tratamiento óptimo de la enfermedad de Graves en la infancia sigue siendo un punto de debate. No existen estudios a largo plazo, prospectivos, aleatorizados, que comparen frecuencias de fracaso del tratamiento a corto y largo plazo, así como efectos secundarios de las diferentes opciones terapéuticas.¹

Como en muchas enfermedades raras, actualmente no existe ninguna estrategia basada en la evidencia para el manejo de esta enfermedad en los niños, a diferencia de los adultos, en los que la enfermedad es más frecuente y en quienes si existen estudios en los que se evidencia la mejor opción terapéutica para la enfermedad de Graves.

El tratamiento de la enfermedad de Graves depende del país, de las tradiciones locales, de los recursos médicos, de la edad y la preferencia del paciente, del tamaño del bocio y de la gravedad de la enfermedad.²

Decidir cuándo es una terapia definitiva la mejor opción de tratamiento, es una situación a discutir. Con raras excepciones, en el momento del diagnóstico, se decide como terapia inicial un medicamento antitiroideo.

No existen estudios mexicanos que avalen la mejor estrategia terapéutica para el hipertiroidismo en la edad pediátrica.

Tampoco se han realizado en el Hospital Infantil de México estudios aleatorizados controlados que avalen opciones terapéuticas en este tipo de pacientes.

MARCO TEORICO

Tirotoxicosis describe un síndrome clínico que resulta de las altas concentraciones de tiroxina libre, triyodotironina libre, o ambas cosas. Sin embargo, el término hipertiroidismo es más específico y se utiliza para describir el aumento sostenido de la biosíntesis y secreción de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroides. ¹

La tirotoxicosis es una enfermedad rara pero grave en la infancia, con efectos negativos tanto físicos como en el comportamiento. La causa más frecuente de hipertiroidismo es la Enfermedad de Graves, un trastorno autoinmune resultante de la hiperestimulación de los receptores de tirotropina por anticuerpos. La mayor parte de los pacientes son tratados con fármacos antitiroideos lográndose la remisión en menos del 30% de los casos. Cuando se presenta una recaída, la tiroidectomía o el yodo radioactivo son el tratamiento a considerar. Sin embargo, en la mayoría de pacientes el tratamiento inicial más apropiado sigue siendo una de las principales controversias en endocrinología pediátrica y la óptima duración del tratamiento con antitiroideos para la inducción de la remisión aún no se ha establecido. ²

ENFERMEDAD DE GRAVES

La enfermedad de Graves representa aproximadamente el 10-15% de la patología tiroidea en la infancia. Los signos y síntomas son similares a los encontrados en los adultos pero en contraste con estos, a menudo existe un retraso en el diagnóstico. La mayoría de los niños no sufren consecuencias a largo plazo de la enfermedad. Sin embargo, el retraso en el diagnóstico puede estar asociado con retraso en el desarrollo neurológico, aceleración en la

maduración esquelética, incluyendo craneosinostosis en los lactantes y adelanto en la edad ósea en los niños más grandes con implicaciones sobre su talla definitiva.

Epidemiología

La incidencia de la enfermedad de Graves se estima entre 0,1 y 3 por cada 100.000 niños, con una prevalencia de 1/10.000 niños en los Estados Unidos. Es rara en menores de 5 años y tiene una incidencia máxima entre los 10-15 años de edad, momento en el cual suele afectar más a pacientes de sexo femenino, siendo la prevalencia en el sexo femenino 6 a 8 veces mayor.^{3, 4}

La incidencia de la tirotoxicosis aumenta desde un 0,1 por 100.000 en los niños pequeños a un 3 por 100 mil en adolescentes y parece estar aumentando en algunas partes del mundo, con tasas de hasta 14.1/100.000/año.⁴

Patogenia

La genética y los factores ambientales juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad, que se refleja en una mayor asociación con otras enfermedades autoinmunes, tanto en el paciente como en otros miembros de la misma familia.⁴ En el análisis de varias familias con antecedente de enfermedad tiroidea autoinmune se han evidenciado varios loci implicados en la patogenia, incluyendo el antígeno leucocitario humano (HLA) localizado en el cromosoma 6p21, el antígeno de linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) localizado en el cromosoma 2q33 y proteínas linfoides de tirosina fosfatasa (PTPN22). Cada uno individualmente confiere un riesgo relativo de 1,4 a 4 veces de adquirir la enfermedad. Además, otras regiones se han identificado, implicadas en la enfermedad (2q36, 11p15, 18p11, 5q23, y

Xp11). Sin embargo, no se ha encontrado un locus único, que explique la asociación familiar en enfermedad tiroidea autoinmune.³

Otros estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar la enfermedad es mayor entre los individuos con complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, haplotipos HLA-DR3 o DQA1*0501. En contraste, la expresión de HLA DRβ1*07 parece conferir protección.⁵

La fisiopatología de la enfermedad tiroidea autoinmune implica infiltración difusa de linfocitos en la glándula tiroidea con pérdida de tolerancia a antígenos tiroideos múltiples, incluyendo el receptor de TSH (TSHR), tiroglobulina, y tiroperoxidasa. Por razones desconocidas, las células T activadas invaden la tiroidea y liberan citoquinas, lo que conduce a la disregulación de las células B y la consiguiente producción de auto anticuerpos.²

Muchos pacientes tienen anticuerpos contra el TSHR y anti peroxidasa tiroidea, y aproximadamente 50% de los pacientes tienen anticuerpos contra la tiroglobulina.⁵

En la enfermedad de Graves, los anticuerpos están predominantemente dirigidos contra el receptor de TSH, son heterogéneos y pueden ya sea estimular (Enfermedad de Graves) o inhibir la secreción de hormona tiroidea. Además, conducen a un aumento en el crecimiento folicular y a un aumento en la vascularidad. Los niveles variantes entre anticuerpos inhibidores y activadores pueden resultar en una presentación clínica que varía entre hiper e hipotiroidismo, por lo que es difícil correlacionar los niveles de anticuerpos anti TSH-R con el estado clínico del paciente.²

Algunos pacientes con enfermedad de Graves desarrollan manifestaciones en regiones localizadas del tejido conectivo, incluyendo la oftalmopatía de Graves y la dermatopatía. Se sabe que las manifestaciones de la enfermedad de Graves en el tejido conectivo no son una consecuencia directa de las alteraciones en la función de la tiroidea, sino que más probablemente reflejan el proceso autoinmune subyacente.⁵

Una característica destacada de la histopatología de la tiroidea en la Enfermedad de Graves, es la hipertrofia y la hiperplasia del parénquima. Es

común encontrar un cambio en el epitelio de la tiroides, de cuboidal a columnar con repliegues papilares. Además, estas células muestran un agrandamiento del aparato de Golgi, aumento del número de mitocondrias, y vacuolización del coloide. Estos cambios en la tiroides están a menudo acompañados por una infiltración celular difusa que consiste en linfocitos y células plasmáticas. Ocasionalmente, la infiltración puede ser más focal y se asemejan a los cambios vistos en la Tiroiditis de Hashimoto.⁵

Al igual que con otras enfermedades autoinmunes, un factor ambiental ha sido implicado en la etiología de la Enfermedad de Graves. Hay un número de mecanismos potenciales por los cuales un agente medioambiental podría desencadenar una respuesta autoinmune. Estos incluyen inducción de una respuesta inflamatoria que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias que pueden causar la expresión aberrante de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y moléculas coestimuladoras. La producción de citoquinas y el desequilibrio del patrón de estas, causado por la infección podrían conducir a la iniciación de una respuesta autoinmune. Las infecciones también pueden causar la sobreexpresión de proteínas de choque o la expresión alterada de ciertas autoproteínas que proporcionan la señal necesaria para ser reconocidas como extrañas. Muchos productos microbianos pueden actuar como células B o T causando activación no específica de linfocitos, incluyendo linfocitos autorreactivos. El mimetismo molecular es uno de los fenómenos más comúnmente mencionados y estudiados, como mecanismo de autoinmunidad.⁵

Características clínicas

Los pacientes jóvenes con Enfermedad de Graves a menudo han experimentado síntomas durante algún tiempo antes de que el diagnóstico se realice. Este retardo puede ser del orden de ocho meses en niños prepuberales comparado con cinco meses en pacientes púberes. Los

prepúberes tienden a presentarse con pérdida de peso y diarrea, en contraste con características tales como la irritabilidad, intolerancia al calor y bocio, las que son más frecuentes durante la pubertad. ⁴

La mayoría de los pacientes presentan los síntomas y signos clásicos del hipertiroidismo. Los primeros síntomas suelen ser sutiles, con cambios en el comportamiento, irritabilidad, labilidad emocional, fatiga, nerviosismo, palpitaciones, temblores, insomnio, exceso de transpiración, aumento en el apetito acompañado por ningún aumento de peso o incluso pérdida de este y diarrea. Disminución en el rendimiento académico y deterioro de la atención se asocian a menudo al cuadro clínico. ²

El tamaño de la glándula tiroides es altamente variable y el bocio puede pasar desapercibido en los pacientes, encontrando solo la glándula tiroides un poco aumentada de tamaño. La glándula tiroides es generalmente simétrica, uniforme, de superficie lisa y no dolorosa a la palpación. Se puede encontrar un murmullo presente, lo que refleja el aumento en el flujo de sangre a través de la glándula. ²

La enfermedad de Graves es una enfermedad multisistémica, aunque la participación de tejidos extra tiroideos como la piel es poco común en la infancia y la oftalmopatía tiende a ser menos grave que en los adultos, con la presencia de exoftalmos, inyección conjuntival, quemosis, retracción del párpado superior y una amplia abertura palpebral. ⁴

La crisis tirotóxica es también un evento extremadamente raro en la infancia. Otros signos incluyen taquicardia, aumento de la presión arterial, hiperdinamia precordial, y un soplo en el foco mitral determinado por la presencia de insuficiencia a nivel de esta válvula. Aumento en la velocidad de crecimiento, con aceleración en la edad ósea, están relacionados con la duración de hipertiroidismo. Como en los adultos, los niños con enfermedad de Graves, pueden tener una densidad mineral ósea por debajo de lo normal, situación que se restaura luego de 2 años de mantenerse bajo un estado eutiroideo. ²

Usualmente al momento de realizar el diagnóstico, la estatura se encuentra por lo general significativamente por encima de la talla parental esperada. La aceleración del crecimiento en la tirotoxicosis probablemente refleja un

aumento en la secreción de hormona de crecimiento junto con los efectos directos de la hormona tiroidea en las epífisis.⁴ El mixedema pretibial es raro en la población infantil.²

Si el diagnóstico no se sospecha inicialmente el paciente puede ser referido a muchos subespecialistas (pejm: al cardiólogo por presencia de soplo, al gastroenterólogo por presencia de diarrea o al psiquiatra por alteraciones en el comportamiento), antes de ser referidos a un endocrinólogo.⁴

Diagnostico

1. Laboratorio

El ensayo más sensible y específico para la evaluación de la sospecha de tirotoxicosis es la TSH. Cambios muy pequeños en la T4 libre se expresan como cambios más grandes en la TSH. Esta situación explica porque la TSH es considerablemente más sensible que las mediciones directas de las hormonas tiroideas libres o totales en la detección de exceso de hormonas tiroideas.¹ El diagnóstico se confirma mediante mediciones de las hormonas tiroideas. TSH es usualmente indetectable en el suero (< 0,3 mU/l) en todos los pacientes.² El patrón temprano en hipertiroidismo es la presencia de aumento en suero de la T4 libre combinado con supresión de la TSH. Este patrón puede estar también presente durante los episodios de recaída. Típicamente, la tirotoxicosis se manifiesta con supresión de la TSH y aumento en los niveles de T4, T3 o ambas. Sin embargo, en una tirotoxicosis leve, la TSH puede estar suprimida debido a toxicosis T3 asociado a niveles normales de T4 y un aumento aislado de T3. Por esta razón, se recomienda la evaluación de T3 además de T4 siempre que exista una sospecha clínica de tirotoxicosis. La proporción de T3/T4 puede ayudar a distinguir si la tirotoxicosis es causada por aumento o disminución del metabolismo de la glándula tiroidea. Los pacientes con hipertiroidismo relacionado a enfermedad de Graves tienen una relación mayor en suero de T3 total/T4 total. Este fenómeno es secundario a la producción de Tiroglobulina, con un contenido más alto de T3 y al aumento de la des yodación tiroidea de T4 a T3. Por lo general, los pacientes con enfermedad de Graves tienen en suero una

relación T3/T4 mayor que 20, mientras que los pacientes con tiroiditis suelen tener una relación menor a 2.¹

Los anticuerpos anti receptor de TSH son específicos de Enfermedad de Graves, se unen al receptor de TSH y generan activación de la subunidad alfa acoplada a proteína G (G α) y desencadenan la señalización a través de Gq, lo que en última instancia induce el crecimiento de la tiroides, aumenta la vascularización, y provoca un aumento en la frecuencia de producción y secreción de hormonas tiroideas.⁶

En la mayoría de los pacientes, los títulos son muy variables. Hay una correlación positiva entre los niveles de anticuerpos anti receptor de TSH en suero y los niveles de T4 libre. Los niveles de estos anticuerpos son significativamente más altos en los jóvenes (<5 años de edad) que en los pacientes mayores (>15 años de edad) y en pacientes con una presentación clínica inicial grave que en aquellos con formas leves de la enfermedad.

Determinación de los niveles de anticuerpos circulantes contra tiroperoxidasa y, en algunos casos, Tiroglobulina, puede ser útil para la confirmación de enfermedad tiroidea autoinmune.²

Los anticuerpos anti receptor de TSH están presentes en aproximadamente 75-90% de los pacientes con enfermedad de Graves, mientras que los anticuerpos antimicrosomales o antitiroglobulina están presentes en aproximadamente 68% de los pacientes.⁴ Otras referencias refieren que cerca del 90% a 100% de los pacientes con hipertiroidismo no tratado, asociado a Enfermedad de Graves tienen anticuerpos anti receptor de TSH presentes al ser medidos por ensayos ultrasensibles.⁶

Coincidiendo con el retraso en el diagnóstico, los pacientes prepuberales generalmente tienen una mayor gravedad bioquímica del hipertiroidismo con elevaciones extremas en los niveles de T4 y T3 así como de anticuerpos anti receptor de TSH.³

La cuantificación de los niveles de anticuerpos anti receptor de TSH en enfermedad de Graves, pueden constituir un indicador muy útil del grado de actividad del trastorno autoinmune y confirmar el diagnóstico clínico de la enfermedad tiroidea. La demostración de estos anticuerpos también puede

tener valor diagnóstico en el paciente con exoftalmos sobre todo si este es unilateral. Otra utilidad de la cuantificación de anticuerpos anti receptor de TSH es la valoración del pronóstico de los pacientes con Enfermedad de Graves tratados con fármacos antitiroideos. Tras la interrupción del fármaco, un buen indicador de recaída es el hallazgo de un nivel persistentemente elevado de estos anticuerpos. Por desgracia, esta prueba es mucho menos útil en paciente con títulos bajos o negativos. Además, y pese a la presencia de anticuerpos anti receptor, un déficit de yodo también puede interrumpir la aparición de un hipertiroidismo. ⁶

Los anticuerpos contra el receptor de TSH atraviesan la placenta y pueden estimular la glándula tiroides neonatal, lo que resulta en el bocio fetal e hipertiroidismo. Por lo tanto, las madres con historia de enfermedad de Graves, incluso si ya están adecuadamente tratadas con yodo radioactivo o tiroidectomía, deberían tener medición de niveles de anticuerpos entre las semanas 22 a 26 para determinar si el monitoreo neonatal posterior es necesario. ¹

2. Imágenes tiroideas

Hay múltiples modalidades de formación de imágenes que se pueden utilizar para ayudar a determinar la causa de un estado tirotóxico. Métodos útiles incluyen: yodo radiactivo, tecnecio 99m (Tc99m) pertecnetato, y la ecografía. Aunque todos ellos son útiles en el diagnóstico de tirotoxicosis, cada uno tiene ventajas y limitaciones específicas.

Ultrasonido

La ecografía de tiroides puede ser utilizada para diferenciar entre estados tirotóxicos causados por el aumento o por disminución en el metabolismo de la glándula tiroides. El aumento en el flujo sanguíneo y la velocidad sistólica tanto en las arterias tiroideas como en el parénquima tiroideo pueden ser utilizados para aclarar la causa de la tirotoxicosis.

Kurita y colegas demostraron que un área de flujo total de sangre del 8% (calculado como el área de flujo de sangre en la tiroides/área tiroidea), medido con ecografía doppler color tiene una sensibilidad y especificidad de 84% y 90%, respectivamente, para distinguir la enfermedad de Graves de una tiroiditis. Ota y colaboradores encontraron que un flujo de sangre en la tiroides mayor del 4% puede diferenciar enfermedad de Graves de tirotoxicosis causada por otro tipo de tiroiditis. Sin embargo, la ecografía doppler depende del operador, y los resultados pueden variar dependiendo de los equipos ecográficos utilizados. Además, un enfoque estandarizado para la evaluación de la causa de tirotoxicosis con la ecografía Doppler no ha sido establecido, lo que limita la aceptación generalizada de esta evaluación. No obstante, este Método ha demostrado que es útil cuando la exploración con yodo radiactivo está contraindicado, como por ejemplo durante el embarazo y la lactancia, o no es posible debido a la exposición reciente a yodo. ¹

Imágenes con radio trazadores

La formación de imágenes con radionúclidos de la tiroides sigue siendo una importante herramienta diagnóstica en la investigación del hipertiroidismo. De los muchos compuestos radiactivos diferentes, Tc99m y el yodo 123 (I 123) son los agentes más comúnmente usados para la obtención de imágenes de la glándula tiroides. El Tc99 es atrapado por el cotransportador de yodo/ sodio en la tiroides. En contraste con Tc 99m, I 123 se somete a organificación y se incorpora en las hormonas tiroideas, lo que permite la determinación de la absorción verdadera, que pueden ser un reflejo más fidedigno de la fisiología tiroidea. I123 tiene una vida media relativamente corta de 13 horas y sólo emite fotones y por lo tanto se prefiere para las pruebas de diagnóstico. La absorción fraccional de yodo radiactivo en la glándula tiroidea refleja la función del transportador yodo/sodio, la velocidad de unión del yodo y la velocidad de liberación del yodo de la tiroides.

Las imágenes de la primera hora refleja la captura de yodo por el tirocito, mientras que la captación después de 6 a 8 horas refleja la absorción, oxidación y organificación. Medidas después de este período reflejan el

equilibrio de organificación y liberación de yodo radioactivo de la tiroides. Los protocolos estándar incluyen generalmente una captación fraccional de 4 a 6 horas, seguido de una evaluación repetida de 12 a 24 horas.

Imágenes de la tiroides con Tc 99m son una alternativa atractiva al I 123 para el análisis de la función tiroidea en algunas situaciones clínicas. A diferencia de I 123, Tc 99m sólo requiere 5 minutos para estimar la actividad tiroidea. Debido a su menor tiempo de generación de imágenes, Tc 99m a menudo se considera más cómodo para el paciente y puede ser el radionúclido de elección para pacientes que no pueden acostarse con el cuello extendido por periodos largos de tiempo. Sin embargo, dado que Tc 99m es atrapado pero no organificado por el tejido tiroideo, los nódulos fríos pueden ser confundidos con nódulos hiperfuncionantes y viceversa. No obstante, Tc 99m sigue siendo un agente eficaz para la generación de imágenes con radionúclidos cuando es necesario distinguir entre la captación difusa creciente relacionada con la enfermedad de Graves y la captación difusa baja asociada con la tiroiditis.

Sin embargo, cuando existen nódulos tiroideos y la funcionalidad de los nódulos está en cuestión, la exploración con I 123 sigue siendo el mejor método de evaluación. En los pacientes con tirotoxicosis, debe realizarse un estudio de captación con yodo cuando el cuadro clínico no es claro para realizar el diagnóstico de enfermedad de Graves o cuando exista nodularidad tiroidea. El patrón de absorción de radionúclidos permite al clínico establecer rápidamente el diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis. Enfermedades causadas por el aumento del metabolismo de la glándula tiroides tales como Enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico (BMT) y el adenoma tóxico (AT), típicamente muestran una captación aumentada debido al aumento de la activación del receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) a través de auto anticuerpos estimulantes como en La enfermedad de Graves o el funcionamiento autónomo de los (BMT y AT).

Los estados de enfermedad causados por la disminución del metabolismo de la glándula tiroides: tiroiditis subaguda (Dolorosa) o linfocítica (sin dolor, usualmente después del parto); estas tiroiditis muestran muy bajo nivel de

absorción de radionúclidos. T4 y T3 se liberan durante la destrucción inflamatoria de los folículos tiroideos, lo que lleva a una disminución en el metabolismo de la tiroides, la captura de yodo y la organificación.

Sin embargo, a medida que aumenta la producción de TSH durante la fase de recuperación de la tiroiditis, la supresión del metabolismo de la tiroides se invierte. Si se realiza un análisis con radionúclido durante esta fase de la tiroiditis aguda, a menudo muestra un aumento en la absorción. Si el clínico no se da cuenta de que el paciente se encuentra en la fase de recuperación, el patrón de absorción de aumento difuso puede ser confundido con el patrón asociado con la enfermedad de Graves, dando lugar a un diagnóstico erróneo. Este problema puede evitarse, asegurándose de que se suprime la TSH en el momento de la exploración con radionúclidos.¹

Tratamiento

El tratamiento óptimo de GD en la infancia sigue siendo un punto de debate. No existen estudios a largo plazo, prospectivos, aleatorizados, que comparen frecuencias de fracaso del tratamiento a corto y largo plazo, así como efectos secundarios de las diferentes opciones terapéuticas.

Las actuales opciones de tratamiento incluyen antitiroideos (ATD), terapia con yodo 123 (RAI) y tiroidectomía total o subtotal. La recaída se define como la presencia de niveles reducidos de TSH (TSH <0,05 mUI / l) en combinación con concentraciones de T4L > 21 pmol/L o T3L >11 pmol/L.

No existe cura específica para la enfermedad y todas las opciones terapéuticas, se han asociado a complicaciones. La mayoría de los pacientes son tratados inicialmente con ATD. Sin embargo, es difícil lograr el cumplimiento de la terapia a largo plazo y la tasa de recaída es alta en los niños después de la interrupción de los ATD. La destrucción de la glándula luego del tratamiento con yodo radioactivo o tiroidectomía son a menudo una alternativa. Las indicaciones para estos tratamientos en niños incluyen una recaída después de un curso apropiado de ATD, la falta de cumplimiento por parte del paciente o de los padres y la toxicidad de los ATD. Como en muchas enfermedades raras, actualmente no existe ninguna estrategia basada en la

evidencia para el manejo de esta enfermedad en los niños, a diferencia de los adultos, en los que la enfermedad es más frecuente.

El tratamiento de la enfermedad de Graves depende del país, de las tradiciones locales, de los recursos médicos, de la edad y la preferencia del paciente, del tamaño del bocio y de la gravedad de la enfermedad.²

Decidir cuándo es una terapia definitiva la mejor opción de tratamiento, es una situación a discutir. Con raras excepciones, en el momento del diagnóstico, se decide como terapia inicial un medicamento antitiroideo.³

Estos fármacos antitiroideos, inhiben la síntesis de las hormonas tiroideas por interferir con la peroxidación y la yodación de residuos de tirosina de la tiroglobulina. Propiltiouracilo (PTU) también puede bloquear la conversión de tiroxina a triyodotironina, mientras que carbimazol o Metimazol (MMI) no tienen esta capacidad. Todas las tionamidas están asociados con menos reacciones adversas (erupción cutánea, urticaria, artralgia, problemas gastrointestinales) en aproximadamente el 5-25% de los casos. Una complicación grave del tratamiento con ATD es la agranulocitosis, con una frecuencia observada de entre 0,2 y 0,5% para ambos fármacos.²

Otros efectos secundarios graves poco comunes, incluye hepatitis y vasculitis autoinmune, más comúnmente observados con PTU que carbimazol o MMI. La frecuencia de hepatitis inducida por PTU puede ser tan alta como 25%, si bien la hepatitis grave es probablemente menos del 1%.²

Con la asociación reciente entre PTU e insuficiencia hepática grave y la posterior advertencia de la FDA, la primera opción terapéutica es el Metimazol (MMI) a dosis de 0.1-1.0 mg/kg/d o 15-20 mg/m²/d. Por lo tanto, la PTU no se recomienda como tratamiento de primera línea en el tratamiento de los niños.³

La frecuencia de efectos secundarios puede estar relacionada con la dosis, la posibilidad de efectos secundarios con carbimazol o MMI es baja a una dosis de menos de 10 mg/día, además, son más eficaces en el corto plazo que PTU. La dosis inicial de PTU es de 5-10 mg/kg/día, con un máximo de 300 mg/día en tres dosis iguales, mientras que la de carbimazol o MMI es 0.5-1 mg/kg/día, con una dosis máxima de 30 mg por día. Después de 2-4 semanas, cuando la secreción de la hormona tiroidea está bloqueada y los

niveles de hormona tiroidea se han normalizado, la dosis inicial se reduce gradualmente por 30-50%.²

En los países donde MMI no está disponible, carbimazol, a dosis de 0.5-0.7 mg/kg/d, es un medicamento que se convierte biológicamente a MMI y puede sustituirlo.

Se debe adicionar un betabloqueante, como el propranolol (1-2 mg/kg/d) o atenolol (0,5-1,2 mg/kg/d) dependiendo de la gravedad de la taquicardia, palpitaciones o temblor.

El seguimiento se realizara inicialmente en 4-6 semanas después de iniciar el tratamiento y se repetirá cada 2-3 meses una vez que la dosis apropiada ha sido determinada. La TSH a menudo permanece suprimida durante un período prolongado de tiempo, por lo que los ajustes en la medicación se basan en los niveles de hormonas tiroideas.

La discusión sobre el mejor enfoque para la dosificación que continúa esta primera etapa del tratamiento tiene 2 enfoques básicos: titulación o bloqueo/sustitución. Los partidarios del bloqueo/sustitución utilizan una dosis más alta de medicamentos antitiroideos y añaden levotiroxina hasta lograr eutiroidismo, este grupo sugiere que el eutiroidismo se logra más fácilmente y con menos seguimiento de laboratorio. Los partidarios de la corriente de la titulación, es decir, el ajuste de la dosis de los medicamentos antitiroideos para alcanzar el eutiroidismo, sugieren que estos pacientes tienen más adherencia al tratamiento y se disminuye la probabilidad de toxicidad y efectos colaterales asociados con dosis más altas de medicamentos antitiroideos.³

Según Bauer³, su enfoque general consiste en titulación de la dosis, pero en la práctica ha recurrido ocasionalmente a la terapia de bloqueo/sustitución, debido a la dificultad para lograr el ajuste en la dosis.

En cualquier caso, entre más rápido se logre el eutiroidismo es mejor para el bienestar del paciente y puede aumentar la probabilidad de remisión.⁹

Aunque reiniciar una dosis previa de MMI es una elección razonable, en realidad se sabe que el paciente pediátrico tratado con fármacos antitiroideos,

tiene una menor probabilidad de remisión en comparación con los adultos, 30% vs 50%, respectivamente.¹⁰

No confiere beneficios adicionales mantener altas dosis de ATD. Estudios recientes han incluso sugerido que dosis altas de terapia puede ser perjudiciales, porque la frecuencia de efectos secundarios depende de la dosis. Tampoco existe actualmente ningún fundamento para el uso de L-tiroxina en combinación con ATD para mejorar la tasa de remisión.¹³

El tratamiento adicional con beta-bloqueantes (excepto en pacientes con asma o insuficiencia cardíaca) durante las 2 primeras semanas de tratamiento puede disminuir la sintomatología. Este tratamiento se puede administrar por vía oral dos veces al día, a una dosis de 2 mg/kg/día, y se suspende cuando el paciente está eutiroides.²

Además, entre más largo sea el período de espera vigilante, mayor será la probabilidad de disminución en el cumplimiento del tratamiento. A pesar de estos bastante conocidos y aceptado datos, muchos médicos no recomiendan en primera instancia el tratamiento definitivo, sobre todo en los pacientes más pequeños, en quienes mantienen el tratamiento con fármacos antitiroideos durante largos periodos de tiempo, en espera de lograr la remisión, lo cual no significa que estos medicamentos no sean una opción efectiva. Una revisión de ocho estudios muestra un rango de tasas de remisión que varían de 25-65% en los pacientes pediátricos.³

Otros autores reportan datos de menos del 30% de los niños que logran una remisión duradera después de 24 meses de ATD. Para el restante porcentaje de pacientes, la tiroidectomía casi total o yodo radioactivo terapia son las opciones terapéuticas definitivas, pero conllevan un alto riesgo de hipotiroidismo permanente. Desafortunadamente, ensayos prospectivos aleatorizados que evaluaron la eficacia del tratamiento con ATD a corto y largo plazo para aumentar la tasa de remisión en los niños todavía no existen, y se necesitan más estudios para aumentar el conocimiento de la enfermedad.¹⁴

Sin embargo, con frecuencia se requieren largos períodos de tiempo para que los pacientes pediátricos logren la remisión, con el estudio de Lippe et al, se

sugiere un aproximado de 25% de remisión por cada 2 años de uso continuo de antitiroideos.¹⁰

Además, mientras más del 50% permanecerá en remisión, la posibilidad de recaída varía del 36 a 47% dependiendo del grupo de pacientes. En ausencia de datos comparativos en los niños, la pregunta sobre la definición de un límite de tiempo para aprovechar el máximo beneficio de los antitiroideos para la población pediátrica sigue sin respuesta.³

Siempre y cuando una decisión definitiva para la terapia no haya sido alcanzada, tanto la terapia con yodo radioactivo como la tiroidectomía casi total son opciones válidas. El factor limitante para la tiroidectomía es tener acceso a un cirujano de tiroides de alto volumen, definido por la realización de por lo menos 30 procedimientos endocrinos cervicales al año. Se debe disponer además de la infraestructura hospitalaria necesaria en donde se pueda manejar el paciente en postoperatorio, incluyendo la disponibilidad de anestesia pediátrica y el apoyo de cuidados intensivos. Cuando estos requisitos básicos se cumplen, la opción quirúrgica es razonable y debe ser presentada al paciente y a la familia como un equivalente de la opción de ablación con yodo radiactivo. En general, se recomienda cirugía sobre la ablación con radio yodo en pacientes menores de 10 años de edad, en los pacientes o situaciones donde el cumplimiento de las precauciones con respecto al yodo radiactivo no se pueden seguir y para las grandes glándulas (tamaño mayor a dos veces sobre el normal para la edad), oftalmopatía severa o en paciente adolescente que está considerando el embarazo ya que la ablación con radioyodo puede estar asociada con un aumento transitorio de los niveles de anticuerpos y con persistencia de anticuerpos detectables hasta 5 años después de la ablación. Previo a la cirugía con el fin de disminuir las complicaciones quirúrgicas y disminuir el riesgo anestésico, el paciente debe lograr el eutiroidismo con medicamentos antitiroideos y permanecer en tratamiento con una dosis terapéutica hasta la cirugía. Tratamiento con solución de yodo concentrada por 7 a 10 días (50-150 mg / dosis o 3 a 5 gotas de yodo concentrado) tomada tres veces al día, hasta una semana

antes de la cirugía ayudara a disminuir la producción de hormonas tiroideas, con el beneficio adicional de disminuir la vascularidad tiroidea.³

En los Estados Unidos, la ablación con I-131 es la elección más común para el tratamiento definitivo. Algunas familias y los pacientes prefieren la ablación con I-131 sobre la tiroidectomía debido a las preocupaciones sobre la apariencia estética de una cicatriz quirúrgica, en particular los adolescentes.

La mayor preocupación de las familias, a largo plazo es la potencial asociación de la terapia I-131 con malignidad secundaria, sin embargo la evidencia retrospectiva sugiere un bajo riesgo de eventos adversos. Existen estudios que informan datos de pacientes pediátricos seguidos por hasta 36 años después del tratamiento con yodo radioactivo, sin evidencia de disminución en la fertilidad, el aumento de las anomalías congénitas, aumento de abortos, o un aumento de la malignidad por encima de la población general.¹¹

La terapia con yodo radiactivo tiene también un especial efecto sobre la autoinmunidad tiroidea. El tratamiento con yodo conlleva un pequeño riesgo de enfermedad ocular tiroidea agravante, especialmente en los fumadores activos o pasivos. No hay evidencia de disfunción reproductiva o frecuencias más altas de anomalías en los hijos de pacientes tratados.²

En lo que se refiere a la terapia con I-131, la mayoría concuerda que el hipotiroidismo es el objetivo de la terapia, pero no tiene claridad sobre la dosis adecuada. Aunque la mayoría de los autores lista la fórmula Quimby Marinelli, o versiones modificadas de esta, basadas en la absorción de la tiroides durante 24 horas, se tienen dificultades para encontrar los valores normativos para el peso de la tiroides en los niños o un método confiable de estimar el peso de la tiroides basado en el examen físico o en las dimensiones por ultrasonido. Grown et al¹² sugieren pesos aproximados de las glándulas tiroideas por edad así:

EDAD (AÑOS)	PESO (GRS)
3-4 años	4 _± 2
10-14 años	10 _± 6
15-19 años	14 _± 5
Adultos	20 _± 5

Como regla general, la dosis de I-131 necesaria para lograr la remisión en más del 95% de los pacientes se cree que es entre 220 y 275 $\mu\text{Ci/g}$ de tejido tiroideo, aumentando la dosis hasta 300 $\mu\text{Ci/g}$ en caso de bocios muy grandes. En la práctica la dosis total que se usa es típicamente entre 12 y 15 mCi. Debido al riesgo de tormenta tiroidea, las estrategias para aumentar la probabilidad de éxito de la ablación incluyen antitiroideos hasta 5-7 días antes de la terapia con yodo y evitar su uso hasta una semana después del tratamiento. En este momento, la continuación de los betabloqueadores ayudará a disminuir los síntomas. Quienes se oponen a este enfoque sostienen que el aumento de la dosis de yodo radioactivo en aproximadamente un 20% dará lugar a la ablación con éxito sin aumentar el riesgo de tormenta tiroidea asociada con la interrupción del antitiroideo. Ninguno de los enfoques ha sido adecuadamente estudiado en niños. Una vez que una dosis apropiada se ha administrado, el hipotiroidismo postablación se consigue dentro de 1 a 3 meses, a veces hasta 6 meses. El seguimiento de las pruebas de función tiroidea debe comenzar en alrededor de 1 mes y después se repetirá cada 4-6 semanas a determinar el momento oportuno de terapia de reemplazo con hormonas tiroideas.³

Remisión y factores de riesgo para recaída

Como ya se mencionó, la frecuencia global de recaída es mayor en niños que en adultos. Alrededor del 75% de los pacientes recaen dentro de los 6 meses siguientes al final del tratamiento con antitiroideos, mientras que se presenta sólo 10% de recaída después de 18 meses de tratamiento.

Es importante la identificación de los factores de riesgo para recaída, así se podrán determinar los pacientes que requieren uso de ATD a largo plazo o tratamiento definitivo temprano.

Un reciente estudio prospectivo¹⁵, mostró que el riesgo de recaída es mayor en los pacientes de origen no caucásico, pacientes jóvenes y los pacientes con enfermedad severa al momento del diagnóstico, así como los que presentaban niveles séricos elevados de TRAb. Los pacientes de raza blanca resultaron tener 2,5 veces más probabilidades de sufrir una recaída que los pacientes caucásicos. De manera similar, una T4L en suero 10 puntos por encima del valor normal o rangos séricos de TRAb 10 unidades por encima del límite superior de la normalidad al momento del diagnóstico, aumentan el riesgo de recaída en un 18% y 21% respectivamente.

La recaída fue menos probable en los niños mayores, con una disminución del riesgo de 26% por cada aumento de 5 años de edad. Por otra parte, el riesgo de recaída disminuyó al aumentar la duración del primer curso de ATD, con una disminución del 43% en el riesgo de recaída para cada 12 meses adicionales de tratamiento. Estos resultados ponen de manifiesto el impacto positivo de un largo período de tratamiento primario con ATD sobre el resultado, lo que resulta en la reducción al mínimo de autoinmunidad tiroidea y la recurrencia de la enfermedad.

Con base en los hallazgos de este estudio, una puntuación pronóstica se ha desarrollado, lo que permite la identificación de tres diferentes grupos de riesgo al momento del diagnóstico de enfermedad de Graves en la infancia, que se definen sobre la base de las características clínicas y biológicas al momento del diagnóstico y da información sobre la duración prevista del tratamiento ATD:

- Grupo A (bajo riesgo, puntuación de 0 a 3, el 38% de los casos)
- Grupo B (riesgo intermedio, puntuación de 4 a 7, el 47% de los casos)
- Grupo C (grupo de alto riesgo, puntuación de 8 a 11, 15% de los casos).

Índice	0	1	2	3
Etnia	Caucásico		No caucásico	
Edad	> 12 años	5-12 años	<5 años	
Concentración sérica de T4L	< 50 pmol/L		>50 pmol/L	
Limite normal superior de anticuerpos anti TSH-R	<4x (N)	>4x (N)		
Duración del tratamiento con antitiroideos	>24 meses		< 24 meses	

Los pacientes del grupo A tienen un riesgo predicho de recaída a 2 años del 46%, los del grupo B tienen una tasa de recaída del 77%, mientras que los del grupo C tiene recaída con tasas tan altas como del 98% a 2 años después de finalizar el tratamiento con ATD.

Otros factores tales como los antecedentes genéticos, el sexo, el consumo de yodo, el tabaquismo y el embarazo se cree que modulan la capacidad de respuesta individual en adultos. ²

Ventajas y desventajas de las diferentes estrategias terapéuticas:

Terapia	Ventajas	Desventajas
Tionamidas	Posibilidad de remisión permanente En algunos pacientes se evita el hipotiroidismo permanente Bajo costo	Efectos secundarios menores: erupción cutánea, urticaria, artralgias, granulocitopenia transitorios, síntomas gastrointestinales Efectos secundarios mayores: agranulocitosis, vasculitis (síndrome similar al lupus), hepatitis Riesgo de bocio fetal e hipotiroidismo en mujeres embarazadas Se requiere un monitoreo más frecuente
Yodo radiactivo	Resolución permanente de hipertiroidismo	Hipotiroidismo permanente El paciente debe tomar las precauciones de radiación durante varios días después del tratamiento, evitando el contacto con los niños pequeños y las mujeres embarazadas

		Tiroiditis radiación Rare Preocupaciones de los pacientes acerca de los efectos oncogénicos de largo plazo de la radiación
Cirugía	Rápido, cura permanente del hipertiroidismo	Hipotiroidismo permanente El riesgo de hipoparatiroidismo, daño del nervio laríngeo recurrente y la anestesia general Alto costo

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La morbilidad derivada de la patología tiroidea en los niños, secundaria al importante papel que juegan las hormonas tiroideas en el desarrollo del ser humano durante sus primeros años de vida, ha llevado en todo el mundo a una importante actividad investigativa en este sentido.

La Enfermedad de Graves una de las patologías tiroideas más prevalentes en la infancia y una de las que más repercusión tiene en la funcionalidad tiroidea a corto y largo plazo, sin embargo existe aún controversia en relación a cuál es la mejor estrategia de tratamiento de esta patología en la edad pediátrica. Por esta razón se han implementado diferentes esquemas de tratamiento, sin que hasta el momento exista evidencia contundente sobre cuál es el mejor de ellos, en términos del tiempo en el que se espera la resolución de la hiperfuncionalidad tiroidea, los efectos secundarios y el riesgo de recurrencia con cada una de las modalidades.

Existen pocos estudios con seguimiento a largo plazo que comparen la evolución de los pacientes pediátricos con los distintos esquemas de tratamiento, lo que ha originado que en los distintos centros de atención e incluso dentro de un mismo centro se utilicen diferentes esquemas y no exista un consenso único de manejo validado a través de mejores resultados clínicos con los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

En los pacientes tratados en el Hospital Infantil de México por Enfermedad de Graves cuáles son los enfoques terapéuticos que se usan y cuál de ellos tiene mejores resultados hasta la remisión de la enfermedad.

Pacientes: Pediátricos con Enfermedad De Graves atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Intervención: Antitiroideos, Terapia bloqueo/sustitución: Antitiroideos + Levotiroxina, Yodo, cirugía.

Comparación: Entre los Diferentes tratamientos administrados a la población descrita

Resultados: Descenso y suspensión de los medicamentos

JUSTIFICACIÓN

El Hospital Infantil De México brinda atención a una amplia población pediátrica con patología tiroidea, la cual representa una importante parte de la patología endocrinológica.

Es importante reconocer las complicaciones derivadas del compromiso tiroideo en la infancia y sobretodo de las implicaciones clínicas de la elección terapéutica inicial en la Enfermedad de Graves y la respuesta de esta población, así como los factores de riesgo de recurrencia, con el fin de establecer una guía de manejo única, que ofrezca los mejores resultados terapéuticos , con menores riesgos y menor índice de recurrencia de la enfermedad.

Este trabajo representa una oportunidad de conocer las características de los procesos hipertiroideos en este tipo de pacientes y analizar nuestra casuística con relación a otros centros tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo. De este último punto se desprende la posibilidad de identificar situaciones susceptibles de intervención médica terapéutica.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir las características del tratamiento ofrecido a los pacientes con Enfermedad de Graves en el servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, sus efectos y factores de riesgo para recurrencia de la enfermedad.

Objetivos Secundarios:

1. Describir las características clínicas de los niños que se presentan con Enfermedad de Graves
2. Describir la presentación clínica de los pacientes con Enfermedad de graves, su curso clínico antes y después de la terapia elegida
4. Describir la evolución de los pacientes con cada una de las modalidades terapéuticas
5. Conocer los factores relacionados a la recidiva de hipertiroidismo en la población analizada
6. Proponer, de acuerdo a los resultados la mejor opción terapéutica en nuestra población dependiendo de sus características propias

MATERIALES Y METODO

Diseño de Estudio:

Estudio descriptivo observacional retrospectivo.

Población de Estudio:

Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de Enfermedad de Graves, evaluados en el servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Sitio de estudio:

Consulta externa del Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de Inclusión:

Pacientes con Enfermedad de Graves quienes cumplan las siguientes características a su ingreso

- Menores de 18 años
- Cuadro clínico compatible con hipertiroidismo, con anticuerpos anti receptor de TSH positivos
- Perfil tiroideo sugerente de hipertiroidismo
- Tratamiento y seguimiento hasta la resolución del hipertiroidismo en el HIMFG

Criterios de Exclusión:

Pacientes con Enfermedad de Graves que perdieron seguimiento en el curso del tratamiento, o no iniciaron tratamiento en nuestra institución

Criterios de eliminación:

Pacientes con expediente incompleto, que carezca de información referente a las variables de estudio.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se revisara el expediente de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves, para obtener la información de los eventos diagnósticos y terapéuticos utilizando una hoja de recolección de datos preestablecida (anexo 1), incluyendo las variables demográficas, epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas, así como efectos del o los tratamientos establecidos .

Se analizaran las variables relacionadas a la evolución de los pacientes de acuerdo a cada uno de los esquemas de tratamiento analizados. Al final se establecerán tres grupos de acuerdo al desenlace de la enfermedad: Grupo A) Pacientes que entraron en remisión, B) Pacientes que persistieron hipertiroideos (No remisión) y C) Pacientes controlados. Aquellos que se encuentran con perfil tiroideo normal (eutiroideos) pero que aún están recibiendo tratamiento antitiroideo.

Los resultados obtenidos serán analizados en el Software estadístico Stata versión 9. Se realizará un análisis estadístico univariado descriptivo en donde se reportarán los datos continuos como medias con su respectiva desviación estándar y para el caso de los datos categóricos serán tabulados y reportados en frecuencias y proporciones con mínimos y máximos. El análisis bivariado será realizado mediante comparaciones de variables según la necesidad con Test de T o Wilcoxon Ranksum Test para variables no normales y continuas y mediante Chi cuadrado con corrección de Bonferroni o Sidak o con anova, si es necesario, para el caso de variables categóricas. El Alfa definida para las comparaciones es de 0.05, por debajo de la cual las diferencias son consideradas como estadísticamente significativas.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable resultado

Resolución de los datos clínicos y bioquímicos de hipertiroidismo: Ausencia de datos bioquímicos relacionados con hipertiroidismo posterior a la aplicación de una estrategia terapéutica

VARIABLES A ESTUDIO

- *Estrategia terapéutica empleada*: Terapia empleada en el tratamiento de la Enfermedad de Graves. Cualitativa
 1. Antitiroideos en monoterapia
 2. Bloqueo/sustitución
 3. Yodoterapia
 4. Cirugía
- *Sexo*: Condición orgánica femenino o masculino. Cualitativa
- *Fecha de diagnóstico*: Día/mes/año en el que se confirma el diagnóstico de enfermedad de Graves. Cualitativa
- *Edad al diagnóstico*: En años y meses. Cuantitativa
- *Antecedente familiar de autoinmunidad*: la presencia de patologías autoinmunes en la primera o segunda línea de parentesco. Cualitativa
 1. Positivo en primera línea
 2. Positivo en segunda línea
 3. No hay antecedente de autoinmunidad familiar
- *Tiempo de evolución de la sintomatología al diagnóstico*: Desde el inicio de la sintomatología hasta la realización del diagnóstico. Cuantitativa
- *Síntomas relacionados con hipertiroidismo presentes al diagnóstico*
 1. Si (si presenta el síntoma descrito)
 2. No (no presenta el síntoma descrito)

- Peso: Expresado en kilogramos. En valor absoluto y percentiles.
Cuantitativa
- Estatura: Expresada en centímetros. En valor absoluto y percentiles.
Cuantitativa
- IMC: Relación entre el peso y la estatura al cuadrado, donde el peso se expresa en kilogramos y la estatura en metros. En valor absoluto y percentiles. Cuantitativa
- Estadio de Tanner: Según el desarrollo sexual presente al momento del diagnóstico, en escala de 1-5. Cualitativa
- T3 al diagnóstico: Niveles de T3 sérica, en suero, definida en ng/dl.
Cuantitativa
- T4 al diagnóstico: Niveles de T4 sérica, en suero, definida en mcg/dl.
Cuantitativa
- T4 Libre al diagnóstico: Niveles de T4 sérica, en definida en mcg/dl.
Cuantitativa
- TSH: Niveles de hormona tiroestimulante, definida en mul/ml.
Cuantitativa
- Anticuerpos Anti receptor de TSH: niveles de anticuerpos activadores contra el receptor de TSH. Cuantitativa
- Anticuerpos anti tiroglobulina: Niveles séricos de anticuerpos antitiroglobulina. Cuantitativa
- Anticuerpos antitiroperoxidasa: Niveles séricos de anticuerpos antitiroperoxidasa. Cuantitativa
- Ultrasonido tiroideo: Hallazgos tiroideos en el ultrasonido realizado al diagnóstico. Cualitativa
 1. Presencia de nódulo
 2. Presencia de bocio
 3. Ultrasonido normal
 4. Ultrasonido no realizado
- Gamagrama: Hallazgos tiroideos en el gamagrama realizado al diagnóstico. Cualitativa
 1. Presencia de nódulo

2. Presencia de bocio
 3. Gamagrama normal
 4. Gamagrama no realizado
- Fecha de inicio de los antitiroideos. Cualitativa
 - Antitiroideos: Medicamento antitiroideo elegido. Cualitativa
 1. Tiamazol
 2. Metimazol
 3. Propiltiourascilo
 - Dosis inicial de antitiroideo: en mg/kg/día. Cuantitativa
 - Fecha de primer descenso de antitiroideos: En los grupos en que la terapia usada o parte de esta fue antitiroideos, momento al cual se inició el descenso después del inicio. Cualitativa
 - Dosis de antitiroideos a la que se inició el descenso. Cuantitativa
 - Perfil tiroideo al inicio del descenso. Cuantitativa
 - Fecha de inicio de la terapia bloqueo sustitución. Cualitativa
 - Dosis inicial de levotiroxina en la terapia bloqueo/sustitución. Cuantitativa
 - Dosis de antitiroideo con la que se inicia el bloqueo sustitución. Cuantitativa
 - Perfil tiroideo al inicio de la terapia bloqueo sustitución. Cuantitativa
 - Fecha de suspensión levotiroxina. Cualitativa
 - Perfil tiroideo a la suspensión de la terapia con levotiroxina. Cuantitativa
 - Dosis de antitiroideo previa a la primera dosis de yodo. Cuantitativa
 - Fecha de administración de la primera dosis de yodo. Cualitativa
 - Indicación de tratamiento con yodoterapia. Cualitativa
 1. Reacción adversa al antitiroideo
 2. Ausencia de control con la terapia previa establecida
 3. Ausencia de cumplimiento de la terapia inicial
 4. Recaída
 - Fecha segunda dosis de yodo en caso de que se hubiese dado. Cualitativa

- Numero de dosis totales de yodo. Cuantitativa
- Dosis total de yodo recibida. Cuantitativa
- Fecha de remisión postyodo: Fecha en la que se presentó control bioquímico de la enfermedad. Cuantitativa
- Perfil tiroideo al control postyodo. Cuantitativa
- Tratamiento quirúrgico. Cualitativa
 - 1. Si
 - 2. No
- Fecha de la cirugía. Cuantitativa
- Indicación de cirugía. Cualitativa
- Cumplimiento de la terapia establecida por parte del paciente. Cualitativa
 - 1. Si
 - 2. No
- Efectos secundarios de los antitiroideos. Cualitativa
- Fecha de la última consulta en el servicio de endocrinología. Cualitativa

CONSIDERACIONES ETICAS

- La información para este protocolo se obtuvo del expediente clínico en el archivo clínico del Hospital Infantil de México. No involucró muestras biológicas ni intervenciones
- Se mantuvo la confidencialidad de la información del expediente clínico

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de serie de casos, en el cual se describieron características de presentación y tratamiento de una patología pero en el cual gracias al pequeño número de pacientes involucrados, con respecto a la incidencia de la patología no es posible tener conclusiones estructuradas, no siendo posible además, evaluar la presencia de una asociación estadística. La presencia de las asociaciones descritas pueden deberse a hechos fortuitos.

La gran limitación de este estudio es definitivamente la ausencia de un grupo control.

El hecho de tratarse de un estudio retrospectivo impide una adecuada recolección de la información gracias a que no en todos los casos se encontraron los datos completos en el expediente clínico.

RESULTADOS

Características generales de los pacientes

Se evaluaron expedientes clínicos de pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México. Un total de 53 pacientes fueron evaluados.

Tabla 1. Características generales de la población

	<i>n=53</i>
Sexo	46 niñas (86.79%) 7 niños (13.21%)
Edad al diagnóstico en años Promedio (DE)	11.45 (3.69)
Talla en cms. Promedio (DE)	145.27 (19.92)
Peso en Kg. Promedio (DE)	40.26 (16.84)
IMC en Kg/mt ²	18.09 (4.15)

De total de pacientes, 7(13.21%) correspondieron al sexo masculino y 46 (86.79%) al sexo femenino. La edad promedio al diagnóstico de los pacientes estudiados fue de 11.45 ± 3.69 años. El índice de masa corporal en la población estudiada estuvo dentro de valores aceptables en 18.09 (Tabla 1).

Tabla 2. Antecedentes familiares de autoinmunidad

	<i>Número</i>	<i>Proporción</i>
Antecedentes (+) en primera gen.	7	13.21%
Antecedentes (+) diferentes a 1 gen.	16	30.19%
Antecedentes (-)	30	56.60%

Relacionado con los antecedentes de autoinmunidad, tal como se observa en la (tabla 2), se presentaron en el 44.4% de los pacientes y sólo el 13.21% fueron familiares de primera generación.

Tabla 3. Clasificación de Tanner de los pacientes estudiados

	Número	Proporción
G1	2	3.77%
G2	1	1.89%
G3	3	5.66%
G4	1	1.89%
M1	21	39.62%
M2	5	9.43%
M3	6	11.32%
M4	10	18.87%
M5	4	7.55%

Dada la presentación característica de la enfermedad, estudiamos las principales manifestaciones clínicas encontrando que en más del 80% presentan Oftalmopatía, Taquicardia o Bocio, los cuales se resumen en la (tabla 4). Es de destacar como dato más frecuente en la presentación de la enfermedad la presencia de oftalmopatía, que en general se describió como de primer grado.

Tabla 4. Síntomas y signos clínicos presentes

	Número	Proporción
Oftalmopatía	47	88.68%
Taquicardia	45	84.91%
Bocio	44	83.02%
Palpitaciones	33	62.26%
Nerviosismo	32	60.38%
Diarrea	30	56.60%
Perdida peso	29	54.72%
Temblor	28	52.83%
Hipertensión	22	41.51%
Diaforesis	17	32.08%
Intolerancia al calor	13	24.53%
Fiebre	13	24.53%
Fatiga	12	22.64%
Irritabilidad	11	20.75%
Alt. comportamiento	8	15.09%
Hiperfagia	7	13.21%
Dism. Desempeño escolar	6	11.32%

Soplo cardiaco	6	11.32%
Tormenta tiroidea	6	11.32%
Dermopatía	1	1.89%
Inf. Previa	1	1.89%

El tiempo de sintomatología previa al diagnóstico se mantuvo entre 0.5 y 36 meses con un promedio en 7.24 ± 7.76 meses.

Por lo general los síntomas anteriormente mencionados en la tabla 3 se presentan en número variable de acuerdo al paciente, encontramos que los pacientes podían presentar como mínimo 3 síntomas hasta 18 de los 20 síntomas estudiados, la moda de los datos fue de 5, y continuando en frecuencia fue de 8 como se aprecia en la (tabla 5).

Tabla 5. Distribución por número de síntomas presentes

	Número	Proporción
3 Síntomas	2	3.77%
4 Síntomas	3	5.66%
5 Síntomas	11	20.75%
6 Síntomas	8	15.09%
7 Síntomas	6	11.32%
8 Síntomas	6	11.32%
9 Síntomas	6	11.32%
10 Síntomas	11	20.75%

Características clínicas

Los pacientes fueron divididos en 6 grupos según la estrategia terapéutica utilizada como se puede observar en la (tabla 6):

Tabla 6. Estrategia de tratamiento utilizada

	Número	Proporción
Antitiroideo	14	26.42%
Antitiroideo + Levotiroxina	12	22.64%
Yodo de inicio	2	3.77%
Antitiroideo inicial que terminaron en Yodo	15	28.30%
Antitiroideo y Levotiroxina que terminaron en Yodo	9	16.98%
Tiroidectomía	1	1.89%

Estas 6 categorías se pueden resumir en 3: los que recibieron sólo Antitiroideo (29), los que recibieron Antitiroideo en adición con Levotiroxina (21) y por otro lado los que recibieron Yodo o Cirugía de inicio (3).

Los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados mediante perfil tiroideo donde encontramos que el 100% de los pacientes a quienes se les midieron anticuerpos anti-receptor de TSH presentaron niveles por encima de rangos normales, como es de esperarse los valores de TSH se hallaron con niveles promedio bajos en 0.02 ± 0.03 , los niveles de T3, T4 y T4L también presentaron valores elevados en contraste con los valores esperados, tal como se aprecia en la (tabla 7).

Tabla 7. Estudios de laboratorio previo inicio de tratamiento

	Número	Promedio	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
T3	53	571.16	356.71	116.4	2768
T4	51	23.77	7.10	11.7	47.2
TSH	53	0.02	0.03	0	0.1
T4L	33	5.00	2.25	2.29	15.8
ACS Anti RTSH	39	35.37	56.44	0.94	319.8

Con respecto a los hallazgos ultrasonográficos, se les realizó ultrasonido al diagnóstico a 20 pacientes, de estos, el 65% tuvo presencia de nódulos, el 20% presentó nódulos, 10% presentaron ultrasonido normal y el 5% presentó nódulos y bocio (tabla 8).

Tabla 8. Resultados de la Ultrasonografía de tiroides

	Número	Proporción
Nódulo	13	65%
Nódulo + Bocio	1	5%
Bocio	4	20%
Normal	2	10%
Total	20	

Se practicó Gammagrafía a 5 pacientes (9.43%) encontrando bocio en 3 de ellos y nódulo en 2, de ellos sólo en un paciente hubo modificaciones en el diagnóstico de nódulo a bocio, en los 4 pacientes restantes los hallazgos fueron iguales en las dos pruebas.

Resultados referentes a la intervención

Tabla 9. Antitiroideo utilizado en los pacientes estudiados

	Número	Proporción
Metimazol	41	80.39%
Tiamazol	10	19.61%
Total	51	

Tabla 10. Dosis (Kg) por tipo de Antitiroideo usado

	Media	Desv. Est.
Metimazol	0.786	0.331
Tiamazol	0.780	0.261

En estos pacientes se midió la respuesta al tratamiento mediante T3, T4, TSH y T4 Libre. En los pacientes que se usó Levotiroxina (21) la dosis media en la que se usó fue de 2.23 ± 1.23 mg/kg. Como se observa en la tabla

Tabla 11. Características al inicio de Levotiroxina

	Número	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Dosis de Levotiroxina inicial Mg/kg	21	2.23	1.23	0.885	5.36

Como tratamiento complementario, se administró Betabloqueador a la mayoría de los pacientes, 51 de 53 (96.22%) a dosis media de 0.786 mg/kg (Tabla 11)

	Número	Dosis media	Desv. Est.
Betabloqueador	51	0.786	0.331

Todos los pacientes fueron seguidos después del inicio de su tratamiento antiroideo y se evaluaron periódicamente. Para el caso de 20 pacientes fue posible descender la dosis de Antitiroideo, la media del descenso fue de 7.91 \pm 6.07 meses y la dosis a la cual se descendió el medicamento estuvo en el rango entre 0.7083 y 1.072 mg/kg (tabla 12). Por otro lado se encontró una correlación muy baja entre la dosis de inicio y el número de meses 0.1554.

	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Meses Tratamiento a descenso	7.91	6.07	2.16	26.5
Dosis AT al descenso (Kg).	0.8902	0.3772	0.7083	1.072

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió sólo Antitiroideo frente al que recibió bloqueo/sustitución, grupo en el cual la proporción de pacientes en lo que se logró el descenso fue mayor P 0.001 (Tabla 13).

	AT	AT + LT4	p
Pacientes con descenso de AT	6 (20.69%)	14 (66.67%)	0.001

Una parte (42%) de los pacientes recibieron Levotiroxina a una dosis de 2.23 \pm 1.23 mg/kg y su inicio fue en promedio después de un año de tratamiento con AT, aunque estuvo entre 0 meses y 146.3 meses.

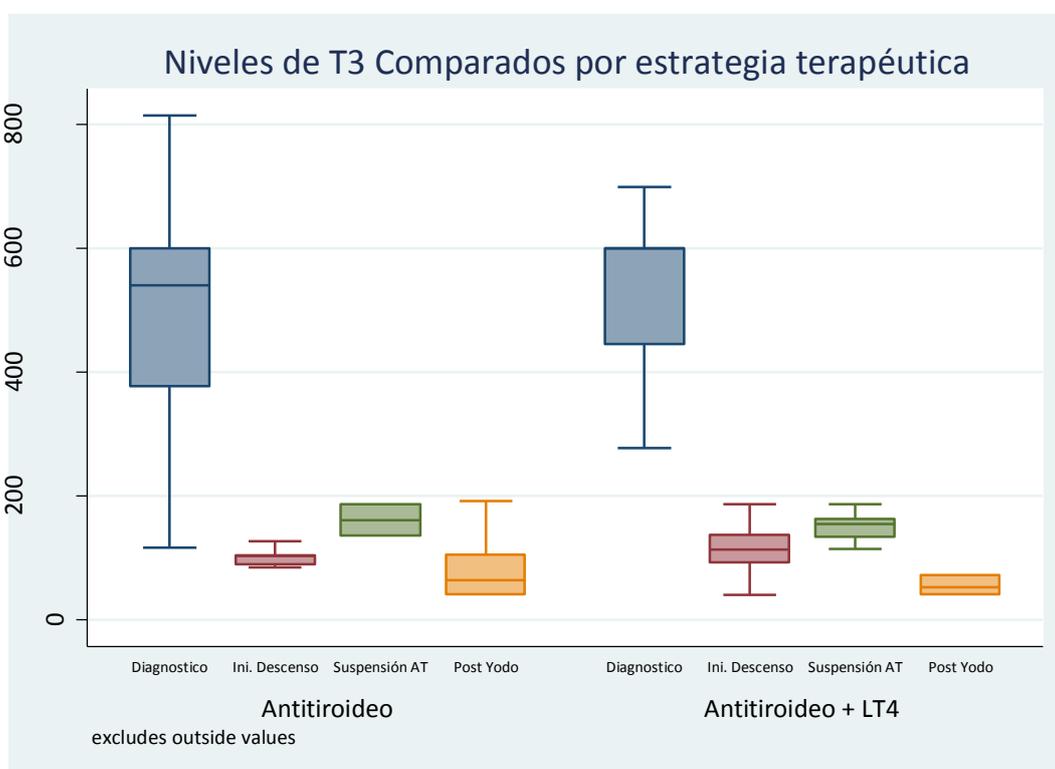
	Número	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Dosis Mg /Kg. Levotiroxina inicial	21	2.23	1.23	0.885	5.36
Meses hasta el inicio de LT4	21	12.339	30.93	0	146.3

Los parámetros de seguimiento que se midieron fueron fundamentalmente los niveles de T3, T4, TSH y T4 libre; se midieron al inicio del estudio, al descenso del Antitiroideo, al inicio de la administración de Levotiroxina, a la suspensión de Antitiroideo y posterior a la administración de Yodo, según el grupo estudiado.

T3: Como se aprecia en la tabla 14, los niveles de T3 tuvieron un descenso sostenido durante el estudio en los diferentes grupos en los que se midió y no hubo grandes variaciones al comparar por estrategia terapéutica.

Tabla 16. Niveles de T3 durante el estudio

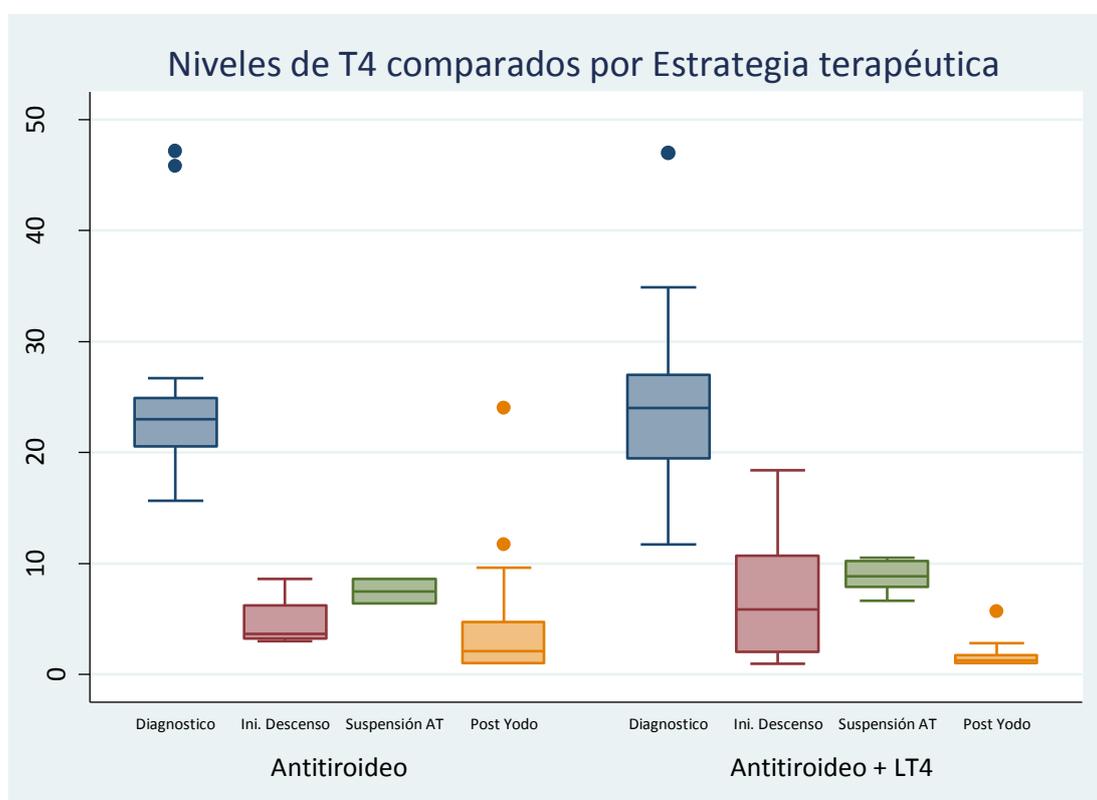
	<i>Número</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. Est.</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Nivel al Diagnostico	53	571.164	356.709	116.4	2768
Nivel al Inicio AT	18	118.350	54.673	40	294
Nivel al Inicio LT4	21	100.133	35.351	40	168
Nivel suspensión AT	8	153.375	25.264	114	186
Nivel Post Yodo	25	88.904	96.739	40	507



T4: También tuvo un comportamiento hacia el descenso en todas las mediciones de los niveles que se realizaron, al hacer la comparación por estrategia terapéutica se puede observar que hay una respuesta casi homogénea para las dos estrategias, con excepción de los niveles del inicio del descenso de AT, en donde la estrategia de AT y en los niveles Post Yodo, estas diferencias al parecer no son dadas por el tratamiento, sus diferencias no fueron estadísticamente significativas en los test estadísticos.

Tabla 17. Niveles de T4 durante el estudio

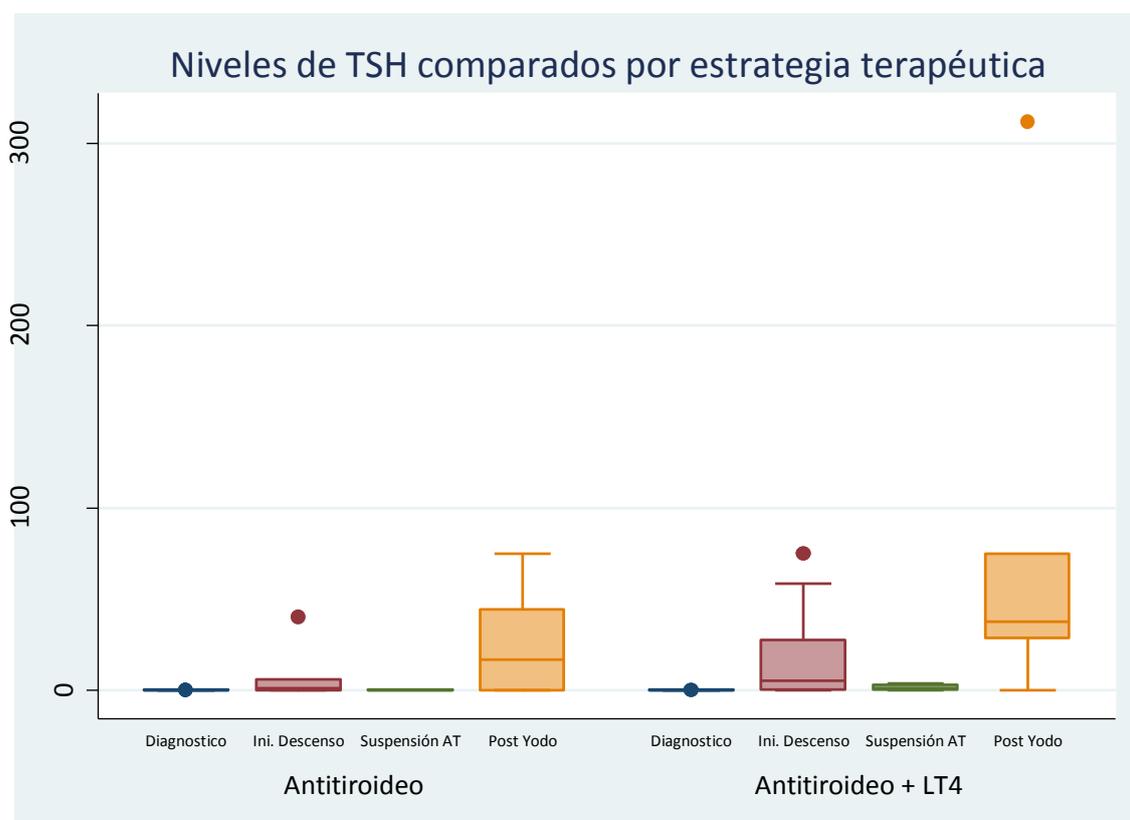
	Número	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Nivel al Diagnostico	53	571.164	356.709	116.4	2768
Nivel al Inicio AT	18	118.350	54.673	40	294
Nivel al Inicio LT4	21	100.133	35.351	40	168
Nivel suspensión AT	8	153.375	25.264	114	186
Nivel Post Yodo	25	88.904	96.739	40	507



TSH: Al parecer es un parámetro más sensible al tratamiento, sus niveles se elevaron de manera importante posterior al inicio de la administración de Antitiroideo desde niveles inferiores a 1 hasta valores que fueron hasta 75, (Tabla 16).

Tabla 18. Niveles de TSH durante el estudio

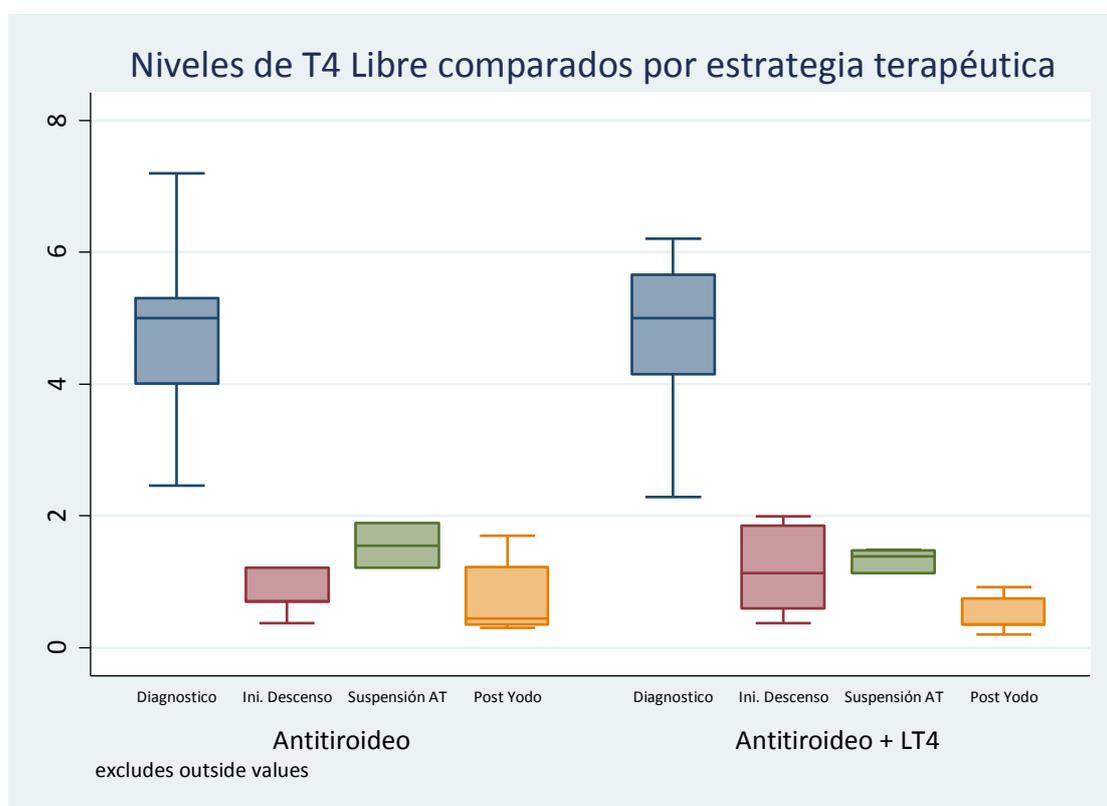
	Número	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Nivel al Diagnostico	53	0.019	0.030	0	0.1
Nivel al Inicio AT	18	18.130	26.549	0.007	75
Nivel al Inicio LT4	20	37.305	32.514	0.006	84.4
Nivel suspensión AT	8	1.316	1.458	0.01	3.95
Nivel Post Yodo	25	41.296	61.684	0.015	312



T4 Libre: Sus niveles también tendieron a la baja de manera sostenida, con escasas variaciones entre estrategias terapéuticas.

Tabla 19. Niveles de T4 libre durante el estudio

	Número	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Nivel al Diagnostico	33	4.997	2.246	2.29	15.8
Nivel al Inicio AT	16	1.325	1.060	0.37	3.93
Nivel al Inicio LT4	19	0.743	0.498	0.26	2.47
Nivel suspensión AT	8	1.381	0.255	1.12	1.89
Nivel Post Yodo	22	0.807	1.185	0.2	5.83



Se hicieron análisis adicionales sobre las dosis iniciales de Antitiroideos en los grupos en lo que se pudo descender las dosis sin obtener una diferencia estadísticamente significativa como se observa en la tabla 20.

Tabla 20. Dosis inicial de AT al descenso

	Descenso	No descenso	p
Dosis inicial Antitiroideo por Kg.	0.7661	0.7963	1.23

Tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre la dosis inicial que recibieron los pacientes versus la dosis con la que se inició el descenso, con lo cual podemos pensar que las dosis no fueron diferentes al inicio del tratamiento (Tabla 21).

Tabla 21. Dosis inicial Vs Dosis al descenso

	Inicial	De descenso	P
Dosis	0.7845	0.895	0.2102

Al final del tratamiento, 25 pacientes terminaron en manejo con Yodo, los cuales recibieron tratamiento a dosis totales promedio de 12.8 ± 3.841 Mci.

Tabla 22 Dosis total de Yodo en Millicuries

	Pacientes	Promedio	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
Dosis de Yodo	25	12.8	3.841	10	20

El rango en el tiempo de tratamiento fue muy grande, con un mínimo de 0.03 hasta un máximo de 155.36 meses hasta el tratamiento con Yodo, el tiempo promedio fue de 17.26 meses.

Tabla 23 Tiempo de tratamiento hasta el inicio de Yodo (Meses)

	Pacientes	Promedio	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
Meses de tratamiento	24	17.269	31.137	0.033	155.367

Tabla 24. Indicación de Yodoterapia

	Número	Proporción
Reacción adversa	3	12%
No se controlaron con el tratamiento	8	32%
No cumplieron con el tratamiento (apego a terapia)	5	20%
Recaída	9	36%

La dosis inicial de Antitiroideos no modificó la necesidad de Yodo, se obtuvo una diferencia no significativa para los dos grupos según la necesidad o no de Yodo.

Tabla 25. Dosis inicial de AT Vs Necesidad de Yodo

	No Yodo	Yodo	p
Dosis de Antitiroideo inicial	0.7948	0.7728	0.8063

La edad fue otro factor que no se asoció con la necesidad de Yodo con un promedio de edad de 11.39 años para los pacientes que no recibieron Yodo y 11.506 años para los que no.

Tabla 26. Edad de los pacientes Vs Necesidad de Yodo

	No Yodo	Yodo	p
Edad de los pacientes en años	11.3939	11.5061	0.9127

Tabla 27. Indicación de Yodoterapia

	Número	Proporción
Reacción adversa	3	12
No se controlaron con el tratamiento	8	32
No cumplieron con el tratamiento (apego a terapia)	5	20
Recaída	9	36

25

DISCUSIÓN

La tirotoxicosis es una enfermedad rara pero grave en la infancia, cuya causa más frecuente es la enfermedad de Graves. La mayor parte de los pacientes, son tratados con fármacos antitiroideos con aproximadamente 30% de remisión con el tratamiento farmacológico. En este grupo de 53 pacientes, tan solo el 9.4% remitieron con el tratamiento farmacológico, correspondiendo a un 20.8% de los pacientes que han finalizado su seguimiento, valor por debajo del referido en la literatura; el 45% de los pacientes finalmente requirió tratamiento con yodo para la resolución de su cuadro.

Es una enfermedad rara en menores de 5 años, y tiene una incidencia máxima entre los 10-15 años de edad, en este estudio encontramos que el 7.5% de los pacientes tratados tenían menos de 5 años al momento del diagnóstico, con una incidencia máxima en los estadios de Tanner 1 (41.5%) y 4 (20.7%), con una prevalencia mayor para el sexo femenino siendo la población femenina 86 de cada 100 pacientes, siendo un porcentaje un poco más alto que lo referido en la literatura.

No se ha encontrado un locus único, que explique la asociación familiar en enfermedad tiroidea autoinmune, en este grupo de pacientes encontramos asociación con antecedente de enfermedad tiroidea en primera línea en el 13.2% de los pacientes.

Muchos pacientes tienen anticuerpos contra el TSHR, aproximadamente el 90%, en nuestro grupo de estudio este porcentaje fue cercano al 83%, similar a lo referido en la literatura. Los anticuerpos anti Tg fueron positivos en el 18.13% (10) y los anticuerpos Anti-TPO se encontraron positivos en el 28.3%, lo que indica la presencia de múltiples anticuerpos dirigidos contra la célula tiroidea con predominio de los receptores anti TSH. (15) Se sabe que las manifestaciones de la enfermedad de Graves en el tejido conectivo no son

una consecuencia directa de las alteraciones en la función de la tiroidea, sino que más probablemente reflejan el proceso autoinmune subyacente, en esta cohorte de pacientes, la incidencia de compromiso oftálmico se presenta en alrededor del 80% de los pacientes como manifestación inicial, siendo el porcentaje mínimo para la presencia de dermatopatía lo que probablemente puede ser explicado por la falta de búsqueda de este como signo de presentación de la enfermedad. Taquicardia y bocio fueron los síntomas más frecuentemente presentados en nuestro grupo de pacientes. Los síntomas evaluados no tuvieron una correlación fuerte con los valores de T4 libre en la población, el valor de correlación fue de 0.1146, de igual manera no hubo correlación con el grado de desarrollo sexual de los pacientes, en los hombres hubo una correlación negativa de -20.27% lo cual puede estar explicado por el escaso número de datos; para el caso de las mujeres la correlación fue de apenas 8.77. Con respecto a la presentación de la enfermedad el retardo en el diagnóstico luego del inicio de la sintomatología se mantuvo entre 0.5 y 36 meses con un promedio en 7.24 meses, lo que coincide con lo reportado en la literatura, sin variaciones según el estadio de tanner.

El tratamiento óptimo de la enfermedad de Graves en la infancia sigue siendo un punto de debate. No existen estudios a largo plazo, prospectivos, aleatorizados, que comparen frecuencias de fracaso del tratamiento a corto y largo plazo, así como efectos secundarios de las diferentes opciones terapéuticas, es esta la razón que motivo la realización de este estudio, teniendo en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo en el que existen limitaciones sobre todo con respecto a la recolección de datos dada la heterogeneidad terapéutica que se maneja en los pacientes de nuestro servicio y la falta de una guía terapéutica estandarizada.

No existe cura específica para la enfermedad y todas las opciones terapéuticas, se han asociado a complicaciones. La mayoría de los pacientes son tratados inicialmente con ATD. Sin embargo, es difícil lograr el cumplimiento de la terapia a largo plazo y la tasa de recaída es alta en los niños después de la interrupción de los ATD. El cumplimiento de la terapia en este grupo de pacientes se mantuvo en rangos adecuados en

aproximadamente el 81% de los pacientes, lo que sin embargo es difícil evaluar gracias a la recolección retrospectiva de los datos.

Se requirieron 7.91 ± 6.07 meses para controlar inicialmente la enfermedad y posterior a esto definir la estrategia terapéutica a seguir (antitiroideos vs. Bloqueo sustitución), la dosis de antitiroideo a la cual se descendió el medicamento estuvo en el rango entre 0.7083 y 1.072 mg/kg/día de antitiroideo. Por otro lado se encontró una correlación muy baja entre la dosis de inicio y el número de meses 0.1554, situación que difiere con algunos reportes de la literatura.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió sólo Antitiroideo frente al que recibió bloqueo/sustitución, grupo en el cual la proporción de pacientes en lo que se logró el descenso fue mayor $P < 0.001$, lo que probablemente este explicado por la n baja de pacientes que ya culminaron su tratamiento.

La totalidad de los pacientes se trató con Tionamidas, de las cuales el 80.39% correspondió a Metimazol y el 19.61% Tiamazol.

Cuando se encontraba una mejoría sostenida en estos niveles se reducía la dosis de AT y posteriormente se suspendió la misma, excepto en los pacientes que no tuvieron mejoría, en quienes se usó Yodo.

Los niveles de hormonas tiroideas libres y totales, tuvieron un descenso sostenido durante el estudio en los diferentes grupos en los que se midió y no hubo grandes variaciones al comparar por estrategia terapéutica. Al parecer los niveles de TSH son un parámetro más sensible al tratamiento, sus niveles se elevaron de manera importante posterior al inicio de la administración de Antitiroideo.

Se hicieron análisis adicionales sobre las dosis iniciales de Antitiroideos en los grupos en lo que se pudo descender las dosis sin obtener una diferencia estadísticamente significativa como se observa en la tabla de resultados.

Con respecto a la terapia con yodo, la mayor parte de los pacientes (47%) que resolvieron los datos bioquímicos de hipertiroidismo fueron quienes recibieron terapia con yodo, independientemente de la estrategia terapéutica previamente utilizada. Las dosis de yodo requeridas fueron 12.8 ± 3.841 Mci,

indicando la resolución de los datos de hipertiroidismo tendencialmente bajas. El tiempo promedio al cual se definió la necesidad de tratamiento con yodoterapia fue de 17.26 meses, lo que hacer ver que en este grupo de pacientes en promedio no se completó por diferentes razones la terapia indicada en la literatura de 2 años con tratamiento farmacológico, la indicación de Yodo se detalla en la siguiente tabla, sólo 3 de ellos presentaron reacciones adversas al medicamento, 9 tuvieron recaída de su enfermedad y el restante 52% tuvo problemas con el cumplimiento de la terapia o simplemente no se controló con el tratamiento instaurado.

CONCLUSIONES

1. La enfermedad de Graves es una de las patologías tiroideas más frecuentes en la edad pediátrica, con un tratamiento no bien establecido por la literatura médica debido a la falta de estudios clínicos prospectivos, aleatorizados, controlados.
2. Es un punto a tratar en nuestro servicio la mejor estrategia terapéutica para este tipo de pacientes, para lograr el establecimiento de una pauta de tratamiento y seguimiento a largo plazo.
3. El número de pacientes evaluados fue pequeño con respecto a la incidencia de la patología ya que encontramos subregistro en el archivo clínico del Hospital Infantil de México.
4. En este grupo de pacientes, 20.8% de los pacientes que han finalizado su seguimiento presentaron remisión de la sintomatología con tratamiento con antitiroideos, valor levemente por debajo del referido en la literatura (30%), posiblemente en relación al no apego al tratamiento, dato que contrasta con la resolución de los síntomas debido a yodoterapia en el 45% de los pacientes, siendo esta estrategia mejor en el control de los síntomas.
5. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió sólo Antitiroideo frente al que recibió bloqueo/sustitución, grupo en el cual la proporción de pacientes en lo que se logró el descenso fue mayor $P < 0.001$, lo que probablemente este explicado por la n baja de pacientes que ya culminaron su tratamiento

BIBLIOGRAFIA

1. Stuart C. Seigel, MD, Steven P. Hodak. Thyrotoxicosis. *Med Clin N Am* 96 (2012) 175–201
2. Florentia Kaguelidou Jean Claude Carel Juliane Léger. Graves' Disease in Childhood: Advances in Management with Antithyroid Drug Therapy. *Horm Res* 2009;71:310–317
3. Andrew J. Bauer. Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: When Is Definitive Therapy Warranted? *J Clin Endocrinol Metab* 96: 580–588, 2011
4. G Birrell, T Cheetham. Juvenile thyrotoxicosis; can we do better?. *Arch Dis Child* 2004;89:745–750
5. Bellur S. Prabhakar, Rebecca S. Bahn, and Terry J. Smith. Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' Disease and Ophthalmopathy. *Endocrine Reviews* 24(6):802–835
6. Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12 Edition
7. Scott A. Rivkees. Pediatric Graves' Disease: Controversies in Management. *Horm Res Paediatr* 2010;74:305–311

8. Rebecca S. Bahn (Chair),^{1,*} Henry B. Burch,² David S. Cooper,³ Jeffrey R. Garber,⁴ M. Carol Greenlee,⁵ Irwin Klein,⁶ Peter Laurberg,⁷ I. Ross McDougall,⁸ Victor M. Montori,¹ Scott A. Rivkees,⁹ Douglas S. Ross,¹⁰ Julie Ann Sosa,¹¹ and Marius N. Stan¹. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *THYROID* Volume 21, Number 6, 2011
9. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol* 2006, 155:783–786
10. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 64:1241–1245
11. Read Jr CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:4229–4233
12. Wong GW, Lai J, Cheng PS. Growth in childhood thyrotoxicosis. *Eur J Pediatr* 1999 158:776–779
13. Cooper DS: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905–917
14. Glaser NS, Styne DM: Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1719–1726.
15. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Leger J: Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children

after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3817–3826.