



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**Enfermedad de Graves con predominio de
triyodotironina en pacientes pediátricos**

TESIS

Para obtener el título de subespecialista en
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dra. Ana Paola De Cosio Farias

TUTOR

Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela

COTUTOR METODOLÓGICO

Dr. Alejandro Gabriel González Garay

Ciudad de México, 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

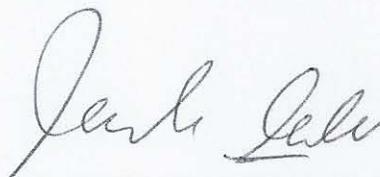
Enfermedad de Graves con predominio de triyodotironina en pacientes pediátricos



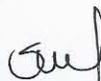
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTOR DE TESIS



DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY
TUTOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	4
INTRODUCCIÓN	4
EPIDEMIOLOGÍA.....	4
FISIOPATOLOGÍA	5
CUADRO CLÍNICO.....	7
DIAGNÓSTICO.....	8
TRATAMIENTO	8
PRONÓSTICO.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVO GENERAL	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
MATERIAL Y MÉTODO	17
DISEÑO DE ESTUDIO	17
POBLACIÓN A ESTUDIAR	17
<i>POBLACIÓN OBJETIVO</i>	17
<i>POBLACIÓN ELEGIBLE</i>	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	17
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	18
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	18
RECURSOS MATERIALES.....	21
RECURSOS HUMANOS.....	21
MÉTODOLOGÍA DE ESTUDIO.....	21
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA.....	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	22
FINANCIAMIENTO.....	22
ASPECTOS ÉTICOS	22
CONFLICTO DE INTERÉS.....	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	26
CONCLUSIÓN	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	31
ANEXO 1: ESCALA DE TANNER	31
ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	32

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves (EG) es una enfermedad autoinmune que afecta predominantemente la tiroides causando hipertiroidismo, bocio y oftalmopatía; sin embargo puede haber afección multiorgánica. En cuanto a la etiología existe la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de la tirotropina (TSH) que condicionan activación del receptor, cuya traducción es un incremento en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas; además bocio difuso (1).

El objetivo del tratamiento es disminución de los niveles de hormonas tiroideas tratando de alcanzar el eutiroidismo mediante tratamiento farmacológico, yodo radiactivo o tiroidectomía quirúrgica (1).

Durante el tratamiento con fármacos antitiroideos (FAT), algunos pacientes presentan niveles séricos de triyodotironina (T3) persistentemente altos, niveles de tiroxina (T4) normales o inclusive bajos y una relación T3/T4 elevada, lo que se ha denominado enfermedad de Graves con predominio de T3 (EG-P-T3) (2).

La EG-P-T3 está bien descrita en los adultos, pero existe poca información sobre su prevalencia en la edad pediátrica, y los pocos estudios con los que se cuenta hasta el momento (3,4) sugieren que los pacientes pediátricos que la presentan tienen un curso más agresivo de la enfermedad y una menor respuesta al tratamiento farmacológico.

EPIDEMIOLOGÍA

La EG es la causa más común de hipertiroidismo, representando del 60% al 80% de todos los casos de hipertiroidismo. Al igual que otras patologías tanto tiroideas como autoinmunes es mucho más frecuente en mujeres (1).

Es más común en personas entre 20 y 50 años de edad, y los pacientes pediátricos solo representan del 1 al 5% de todos los casos de E. En ellos puede ocurrir a cualquier edad pero tiene un pico de incidencia en la adolescencia (1).

En adultos se ha reportado la presencia de EG-P-T3 hasta en el 10% de los casos y está asociada con una mayor agresividad, una peor respuesta al tratamiento con FAT y un mayor grado de recaídas (5).

Poco se sabe sobre la EG-P-T3 en niños, habiendo únicamente dos estudios hasta el momento. Un estudio de 60 pacientes pediátricos realizado en Francia por Harvengt et al., encontró una prevalencia del 13%, con una incidencia

acumulada que aumentó durante los primeros 3 años de seguimiento, a 5% a los 6 meses, a 7% a los 12 meses, a 8% a los 24 meses y a 16% a los 36 meses. Se diagnosticó en promedio a los 6.3 (3.0 - 10.5) meses de haber iniciado el tratamiento con FAT por primera vez, o a los 2.8 (2.0 - 11.9) meses después de reiniciar el tratamiento en la primera recaída (3).

Este estudio también reportó un curso más grave de la enfermedad en los pacientes con EG-P-T3 al compararlos con pacientes con EG clásica, demostrando que presentaban niveles más elevados de T3 (31 (30-46) vs 25 (17-31) pmol/L), T4 (92 (64-99) vs 63 (44-83) pmol/L) y TSI (40 (31-69) vs 177 (8-25) IU/L), menor edad (6.8 (4.3-11.0) vs 10.7 (7.2-13.7) años) y bocios más grandes, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a género, raza, historia personal de autoinmunidad e historia familiar de hipertiroidismo. Todos los pacientes con EG-P-T3 requirieron dosis más elevadas de FAT para mantener un control satisfactorio.

Otro estudio longitudinal realizado en España por Martín-Frías M. et al. reportó una incidencia del 15% de EG-P-T3 en una cohorte de 20 pacientes pediátricos, también demostrando niveles más elevados de T3 (16.9 (8.7-16.1) vs 9.6 (6.4-16.5) pg/mL), mayor presencia de oftalmopatía (67% vs 30%) y necesidad de dosis más altas de FAT, pero sin encontrar diferencia en los niveles de TSI (4).

FISIOPATOLOGÍA

La primera etapa en la formación de las hormonas tiroideas consiste en el transporte de los yoduros desde la sangre hasta las células foliculares de la tiroides. A la par, las células foliculares producen tiroglobulina, una glucoproteína que contiene moléculas de tirosina, que al yodarse son el sustrato principal para la formación de hormonas tiroideas.

El yoduro se oxida por acción de la enzima peroxidasa en la membrana apical de la célula, justo donde la tiroglobulina sale del aparato de Golgi y atraviesa la membrana celular hasta el coloide, y es aquí donde el yodo oxidado se fija a las tirosinas contenidas en la tiroglobulina. La tirosina se yoda primero a monoyodotironina (MIT) y conforme se acoplan residuos de yodotirosina se forman después diyodotironina (DIT), triyodotironina (T3) y tetrayodotironina o tiroxina (T4).

Una vez finalizada la síntesis de hormonas tiroideas, cada molécula de tiroglobulina contiene hasta 30 moléculas de T4 y algunas de T3 y de esta forma los folículos tiroideos almacenan hormona tiroidea suficiente para cubrir las necesidades del organismo durante 2 o 3 meses. Las yodotironinas se separan por hidrólisis de la tiroglobulina, para liberar MIT, DIT, T3 y T4. Las moléculas de tirosina no utilizadas se desyodan para reciclar el yodo.

En condiciones fisiológicas, la glándula tiroides produce y secreta principalmente T4, sin embargo los efectos de las hormonas tiroideas se producen través de la

unión de la T3 con los receptores nucleares de hormona tiroidea α y β , aumentando la transcripción de una gran cantidad de genes y la actividad metabólica celular (6).

Sólo una quinta parte de la T3 circulante es liberada directamente por la tiroides, ya que aproximadamente el 80% de la T3 circulante se genera por la desyodación periférica de la T4, por la acción de las desyodinasas D1 y D2.

El mecanismo de regulación tiroideo es fundamentalmente hipofisiario a través de la hormona estimulante de tiroides (TSH o tirotropina), que se une al receptor de TSH (TSHR) sobre las células foliculares de la tiroides y tiene los siguientes efectos: incrementa la actividad de la bomba de yoduro y favorece la yodación de la tirosina, aumenta el tamaño, el número y la actividad secretora de las células tiroideas e incrementa la proteólisis de la tiroglobulina para liberar hormonas tiroideas a la sangre periférica.

En los pacientes con EG, los linfocitos T sensibilizados por el antígeno de la TSH, estimulan a los linfocitos B infiltrados en la glándula tiroides para producir inmunoglobulina estimulante de tiroides (TSI), que se unen al receptor de la TSH y estimulan tanto la síntesis de hormonas tiroideas como el crecimiento de la glándula tiroides, causando hipertiroidismo y bocio.

Hay evidencia considerable de que en estados de hipertiroidismo, los pacientes desarrollan una hiperproducción de T3 en relación con T4, con un síndrome de T3-toxicosis relativa, donde el tejido tiroideo tiene altas concentraciones de T3 que secreta a la circulación sistémica (7).

La EG-P-T3 se ha asociado con títulos muy elevados de TSI, que estimulan de manera intensa al receptor de la TSH, lo que podría explicar el bocio de mayor grado asociado a este padecimiento.

La fisiopatología del por qué predominan niveles elevados de T3 y en algunos pacientes persisten a pesar del tratamiento farmacológico, sigue sin estar clara; por lo que se ha hipotetizado que los siguientes mecanismos están involucrados en su desarrollo:

La T3 de origen tiroideo, constituye una fracción elevada de la T3 total en los pacientes con hipertiroidismo. La tiroglobulina de estos pacientes tiene una habilidad intrínseca para formar T3, lo que produce una alteración en la relación T3/T4, con un predominio de T3, y durante la proteólisis libera más rápidamente ésta T3 hacia la circulación (8).

Se ha reportado que en los pacientes con EG sometidos a tiroidectomía, la relación entre los niveles de T3/T4 se normaliza después de la cirugía, lo que indica que la propia glándula tiroides es la fuente del aumento de esta relación (9). Otros autores al analizar el tejido tiroideo encontraron que existe dentro de la misma glándula tiroides una mayor conversión de T4 a T3 más que un contenido elevado de T3 dentro de la tiroglobulina (5).

Otro estudio demostró que el metabolismo del yodo se encuentra intensificado en los pacientes con EG-P-T3 y que esto puede contribuir a la producción predominante de T3. Se estudió tejido tiroideo de pacientes con EG sometidos a tiroidectomía, y se encontró una mayor captación de yodo, mayor actividad de los TSI, menor contenido de yodo y de tiroglobulina, mayor actividad de la peroxidasa y anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea elevados en los pacientes con EG-P-T3 (10).

Por otra parte se ha encontrado una sobreexpresión y mayor actividad de las desyodinasas tiroideas D1 y D2 en el tejido tiroideo de pacientes con EG-P-T3 (11,12), pero este no es un mecanismo aislado, ya que ratones double-knockout en los que se eliminó el gen para desyodinasas D1 y D2, mantuvieron niveles normales de T3 (13).

Otra de las hipótesis, se relaciona con el tipo de FAT utilizado para el tratamiento. A diferencia del tiamazol, el propiltiouracilo inhibe la conversión extratiroidea de T4 a T3, pero no se ha logrado demostrar que el tipo de fármaco utilizado o una dosis inadecuada sean factores de riesgo para desarrollar EG-P-T3 (5).

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes presentan los síntomas clásicos de hipertiroidismo: taquicardia, hipertensión, aumento del apetito sin aumento de peso o incluso pérdida de peso, palpitaciones, temblores, sudoración excesiva, diarrea, bocio y oftalmopatía. También se pueden presentar síntomas sutiles, como cambios en el comportamiento, irritabilidad, labilidad emocional, fatiga, nerviosismo, trastornos del sueño con insomnio, disminución en el rendimiento académico y falta de atención (14).

A la exploración física se puede encontrar: taquicardia, hipertensión sistólica con aumento de la presión de pulso, signos de insuficiencia cardíaca (edema, estertores, ingurgitación yugular, taquipnea), fibrilación auricular, temblores finos, hiperquinesia, hiperreflexia, piel caliente y húmeda, eritema palmar y onicólisis, pérdida de cabello, bocio y alteración del estado de alerta.

El tamaño del bocio es muy variable, desde tiroides ligeramente incrementada en tamaño, hasta bocio grande que causa síntomas obstructivos; suele ser simétrico, de consistencia incrementada, de superficie lisa y en algunas ocasiones puede haber un soplo y/o frémito que refleja un aumento del flujo sanguíneo a través de la glándula tiroides.

Otros signos importantes incluyen: incremento en la velocidad de crecimiento, con edad ósea avanzada y densidad mineral ósea baja.

La tormenta tiroidea, una condición potencialmente mortal, caracterizada por manifestaciones clínicas severas y exageradas del hipertiroidismo (hipertermia, disfunción cardiovascular y alteraciones mentales), es un evento extremadamente raro en los pacientes pediátricos (15).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EG es en general clínico y el hipertiroidismo se confirma con niveles elevados de T4 y T3, TSH indetectable ($<0.05 \mu\text{UI/mL}$) y TSI positivos. Algunos pacientes, pueden presentarse con niveles normales de T4 y niveles elevados de T3, lo que se conoce como T3-toxicosis (1).

El ultrasonido tiroideo muestra una glándula incrementada de tamaño, con parénquima heterogéneo y con hipervascularidad. El gammagrama tiroideo con yodo-123 o yodo-131 muestra una hipercaptación difusa, a diferencia de otras causas de hipertiroidismo como el nódulo tóxico en el que la hipercaptación es focal, el bocio multinodular en el que la captación es heterogénea y en las tiroiditis e hipertiroidismo facticio en los que la captación es baja.

Otros hallazgos en estudios de laboratorio pueden ser anemia microcítica, trombocitopenia, aumento en transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina y calcio séricos y disminución del colesterol HDL y LDL.

En algunos casos puede haber niveles altos de T3 con niveles paradójicamente normales o incluso bajos de T4 durante el tratamiento con FAT, lo que se conoce como EG-P-T3. En estos pacientes la relación T3/T4 se encuentra elevada ($> 20 \text{ ng}/\mu\text{g}$) o la relación T3I/T4I mayor a 0.3, y persiste a pesar de que los niveles de T3 bajen y se normalicen al incrementar las dosis de FAT, porque los niveles de T4 consecuentemente continúan disminuyendo (5).

TRATAMIENTO

Las opciones actuales de tratamiento incluyen: bloqueo farmacológico con antitiroideos, yodo radiactivo y tiroidectomía total o subtotal (1).

El tratamiento inicial dependerá de los síntomas y signos del paciente. Esto está relacionado tanto con la cantidad de T4 circulante como con los niveles de T3 en los tejidos. El uso de β -bloqueadores ayuda a aliviar la mayoría de los síntomas en la fase inicial.

La mayoría de los pacientes son tratados inicialmente con FAT del grupo de las tionamidas. El tiamazol es el único FAT disponible en México, pero en otros países existen el carbimazol y propiltiouracilo.

Los FAT inhiben la síntesis de hormona tiroidea al interferir con la acción de la peroxidasa tiroidea en la yodación de los residuos de tirosina en la tiroglobulina, además de impedir el acoplamiento de las tirosinas yodadas para formar T3 y T4.

El tiamazol es el fármaco recomendado para el hipertiroidismo en niños porque tiene menos efectos adversos (14,16). La dosis inicial es de 0.5 a 1 mg/kg/día, de acuerdo a la severidad clínica y bioquímica y el tamaño del bocio, con una dosis máxima de 30 mg/día. Después de 2 a 6 semanas, cuando la secreción de hormonas tiroideas se bloquea eficazmente y se normaliza la función tiroidea, la dosis se reduce gradualmente de un 30 a un 50% hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, y posteriormente se monitorizan pruebas de función tiroidea cada 3 a 6 meses.

Los niveles de TSH pueden permanecer suprimidos durante un período prolongado de tiempo, incluso después de que el paciente se haya vuelto eutiroides o incluso haya desarrollado hipotiroidismo.

Se han planteado dos enfoques terapéuticos: el de bloqueo y reemplazo y el régimen de titulación de dosis. El de bloqueo y reemplazo emplea altas dosis de FAT y agrega levotiroxina; mientras que el de titulación de dosis ajusta la dosis de FAT para lograr eutiroidismo. No hay evidencia de que el método de bloqueo y reemplazo mejore las tasas de remisión y las guías de la American Thyroid Association (ATA) sugieren que se debe evitar (1).

Los FAT se asocian con reacciones adversas menores (erupciones cutáneas, urticaria y artralgias) en aproximadamente 5 a 25% de los pacientes. Los efectos secundarios graves como agranulocitosis, hepatitis, producción de anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos y vasculitis tienen una frecuencia muy baja entre 0.1 y 0.5% (17).

Previo al inicio del tratamiento se debe obtener una biometría hemática con diferencial y pruebas de función hepática. El tiamazol no debe iniciarse si los niveles basales de transaminasas están elevados más de 5 veces por encima del límite superior de lo normal, o si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1000/ml. No se recomienda tomar biometrías hemáticas ni pruebas de función hepática durante el seguimiento a menos de que exista alguna sospecha clínica de efectos adversos. El tiamazol debe suspenderse en caso de que las transaminasas se eleven más de 3 veces por encima del límite superior de lo normal.

Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, en adultos se mantiene durante 12 a 18 meses, y en paciente pediátricos se puede ajustar la dosis de acuerdo a la respuesta clínica y bioquímica, y cuando se requieran dosis muy bajas de tiamazol (entre 2.5 y 5 mg/día) se puede suspender el tratamiento. También se puede utilizar el descenso de los niveles de TSI para decidir cuándo suspender el tratamiento.

Después de suspender el tratamiento, deben tomarse pruebas de función tiroidea cada 2 a 3 meses durante los primeros 6 meses, posteriormente cada 4 a 6 meses por otros 6 meses y después cada 12 meses.

El propiltiouracilo podría ser de mayor beneficio en la EG-P-T3, ya que también bloquea la conversión de T4 a T3, pero ésta hipótesis no ha sido corroborada (5). El uso de propiltiouracilo en pacientes pediátricos no está recomendado por el riesgo de hepatitis fulminante.

El tratamiento con FAT tiene muchas ventajas, que incluyen la normalización de la función tiroidea en un corto período de tiempo, bajo riesgo de hipotiroidismo y tiene un efecto sobre el componente inmunológico, evitando la exposición a radiación y procedimientos invasivos, por lo que generalmente es bien aceptado por pacientes y médicos.

Sin embargo, es difícil lograr buen apego a largo plazo, la tasa de rerecurrencia es alta, y la remisión se logra en menos del 30% de los niños después de un primer ciclo de tratamiento con FAT de 2 años.

La tiroidectomía y la destrucción de la glándula con yodo radiactivo son opciones alternativas de tratamiento en pacientes con EG recurrente después de haber recibido un tratamiento con FAT prolongado y en aquellos que presentan efectos secundarios importante con los FAT.

La tiroidectomía está indicada como primera opción terapéutica cuando los pacientes presentan bocio muy grande con síntomas compresivos.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes pediátricos con EG no responden al tratamiento con FAT, incluso durante el tratamiento a largo plazo, y solo una pequeña fracción entra en remisión permanente, a diferencia de los adultos en quienes las tasas de remisión son más altas.

Está bien documentado que los pacientes que al diagnóstico tienen altas concentraciones de hormonas tiroideas, TSI muy elevados, menor edad y raza no caucásica, así como los que no alcanzan eutiroidismo al iniciar el tratamiento con FAT, se asocian de manera independiente y significativa con una mayor probabilidad de recurrencia y menor grado de remisión (18).

Históricamente se ha considerado que el 25% de los niños con EG entran en remisión cada 2 años con el tratamiento con FAT (19), pero en estudios más recientes solo el 19% entró en remisión luego de un promedio de tratamiento con FAT de 6.5 (4.5 - 8) años (20), y está bien documentado que se logra una remisión cercana al 50% con un tratamiento farmacológico más prolongado, con

tasas de remisión que aumentan con la duración del tratamiento con FAT a 20, 37, 45 y 49% después de 4, 6, 8 y 10 años de tratamiento, respectivamente (21).

De acuerdo a los pocos estudios con los que se cuenta hasta el momento (3,4), los pacientes pediátricos con EG-P-T3 presentan un mayor grado de severidad de la enfermedad y requieren mayores dosis de FAT para mantener un adecuado control, y se ha propuesto que si el rango de T3/T4 se encuentra elevado, se utilice como un predictor de recurrencia (22).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Graves (EG) es una enfermedad autoinmune en la que el receptor de TSH es estimulado por autoanticuerpos (TSI), es poco común en pacientes pediátricos, pero es la causa más común de hipertiroidismo en niños. Los fármacos antitiroideos (FAT) son el tratamiento de primera línea, pero también existen opciones definitivas, como el tratamiento con yodo radiactivo y tiroidectomía.

El aumento de la concentración sérica de T3 en relación con T4 se observa con frecuencia en pacientes con EG antes de comenzar tratamiento. Al iniciar el tratamiento con FAT, se puede esperar la normalización de los niveles séricos tanto de T3 como de T4. Sin embargo, algunos pacientes con EG muestran niveles séricos de T3 persistentemente elevados con niveles séricos de T4 normales durante el tratamiento. A esta patología se le ha denominado enfermedad de Graves con predominio de T3 (EG-P-T3).

Los pacientes pediátricos con EG tienen una baja tasa de remisión con el tratamiento con FAT, y una alta tasa de recurrencia en comparación con los adultos.

En los adultos se ha descrito que la EG-P-T3 está asociada a mayor severidad de la enfermedad, bocio de mayor tamaño, una baja tasa de remisión y alto riesgo de recurrencia.

Hasta el momento no hay evidencia suficiente sobre la frecuencia, las implicaciones clínicas ni el manejo terapéutico de la EG-P-T3 en pacientes pediátricos.

Es por ello que este estudio propone analizar a los pacientes con EG que hayan sido atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), e investigar a los que durante el curso de su tratamiento hayan presentado EG-P-T3, para encontrar la frecuencia con la que se presenta esta patología en una población pediátrica, describir su curso clínico y respuesta al tratamiento con FAT.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente se tiene poca información acerca de la enfermedad de Graves con predominio de T3 (EG-P-T3) en paciente pediátricos, y los pocos estudios con los que se cuenta hasta el momento sugieren que quienes la presentan tienen un curso más agresivo de la enfermedad y una menor respuesta al tratamiento farmacológico.

Los resultados de este estudio pretenden evaluar en una población pediátrica la frecuencia con la que presentan EG-P-T3, sus características clínicas y su relación con el pronóstico y respuesta al tratamiento con fármacos antitiroideos (FAT). La información obtenida se podrá utilizar para predecir la evolución de la enfermedad y tomar una decisión más acertada al elegir el tratamiento en cada paciente.

Los hallazgos de este estudio permitirán replantear el manejo de los pacientes con enfermedad de Graves (EG) tratados en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría (INP), que cumplen criterios para EG-P-T3 y que actualmente se encuentren en tratamiento con FAT, para decidir la mejor opción terapéutica que permita alcanzar el estado de eutiroidismo, con menos efectos adversos, mejor calidad de vida, y al mismo tiempo asegure una disminución en los costos de tratamiento.

Dado que el INP es un hospital de tercer nivel de atención, que permite tener una muestra significativa, los resultados de este estudio podrán generalizarse a otras instituciones que atiendan pacientes pediátricos con EG en el resto del país e incluso a otras naciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la incidencia de la EG-P-T3 en los pacientes con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017?
- ¿Cuál es la distribución por sexo de la EG-P-T3 en los pacientes con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017?
- ¿Cuál es la distribución por edad de la EG-P-T3 en los pacientes con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017?
- ¿Cuál es la dosis máxima de tiamazol utilizada en los pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017?
- ¿Qué porcentaje de pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 entraron en remisión con tratamiento farmacológico?
- ¿Qué porcentaje de paciente con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 presentaron recaída?
- ¿Qué porcentaje de pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 requirieron un tratamiento de segunda línea como yodo radiactivo?

HIPÓTESIS

- La incidencia de la EG-P-T3 en los pacientes con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 será del 15%.
- La EG-P-T3 en los pacientes con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 tendrá una distribución similar entre ambos sexos.
- La EG-P-T3 en los pacientes con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 será más frecuente en pacientes prepuberales.
- La dosis máxima de tiamazol utilizada en los pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 será de 1 mg/kg/día.
- El porcentaje de pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 que entraron en remisión con tratamiento farmacológico será del 20%.
- El porcentaje de pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 que presentaron recaída será del 70%.
- El porcentaje de pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 que requirieron un tratamiento de segunda línea como yodo radiactivo será del 33%.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la frecuencia y asociación de niveles elevados de T3 durante el tratamiento farmacológico de la EG-P-T3 con el pronóstico de la enfermedad en la población pediátrica atendida en el Servicio de Endocrinología del INP, en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la incidencia de la EG-P-T3 en los pacientes pediátricos con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017.
- Identificar la distribución por sexo de la de la EG-P-T3 en los pacientes con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017.
- Identificar la distribución por edad de la de la EG-P-T3 en los pacientes con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017.
- Identificar la dosis máxima de tiamazol utilizada en los pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017.
- Identificar la frecuencia con la que entraron en remisión con tratamiento farmacológico los pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017.
- Identificar la frecuencia con la que presentaron recaída los pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017.
- Identificar la frecuencia con la que requirieron un tratamiento de segunda línea como yodo radiactivo los pacientes con EG-P-T3 atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, retrolectivo, analítico, homodémico, abierto: cohorte histórica.

POBLACIÓN A ESTUDIAR

POBLACIÓN OBJETIVO

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Graves (EG) atendidos en un hospital de tercer nivel en México, que durante el curso de su tratamiento hayan presentado enfermedad de Graves con predominio de T3 (EG-P-T3).

POBLACIÓN ELEGIBLE

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017, que durante el curso de su tratamiento hayan presentado EG-P-T3.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes de 1 mes hasta 18 años de edad, de cualquier sexo, que hayan sido atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP durante el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017, con diagnóstico de EG y que cumplan los criterios para el diagnóstico de EG-P-T3.
 - El diagnóstico de EG se definió como: datos clínicos de hipertiroidismo, con TSH suprimida ($<0.05 \mu\text{UI/mL}$), niveles elevados de T4T ($>12.5 \mu\text{g/dL}$), T4L ($> 1.9 \text{ ng/dL}$), T3T ($>180 \text{ pg/mL}$) y/o T3L ($> 6 \text{ pg/mL}$) con TSI positivos ($>40 \text{ UI/L}$ o $>150\%$).
 - El diagnóstico de EG-PT3 se definió como: niveles elevados de T3 ($>180 \text{ pg/mL}$) y T3I ($> 6 \text{ pg/mL}$) con niveles normales o bajos de T4 (valores normales: $4.5 - 12.5 \mu\text{g/dL}$) y/o T4I (valores normales: $0.8-1.9 \text{ ng/dL}$), sin importar el valor de TSH, en algún momento durante el seguimiento, a más de un mes de haber iniciado el tratamiento con FAT (3).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes incompletos al momento de la captura de datos.
- Expedientes de pacientes con EG a quienes no se les midió T3T ni T3L durante se seguimiento.
- Expedientes de pacientes con enfermedad de Graves neonatal.
- Expedientes de pacientes con tirotoxicosis debido a otras causas.
- Expedientes de pacientes que fueron diagnosticados en el INP pero se egresaron para su tratamiento en otra unidad hospitalaria o acudieron a menos de dos consultas.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Cuantitativa continua	Años	Calendario
Sexo	Características biológicas, anatómicas y fisiológicas de un hombre o una mujer.	Cualitativa nominal dicotómica	1.Femenino 2.Masculino	Expediente clínico
Estado puberal al diagnóstico	Características sexuales secundarias de acuerdo a la clasificación de Tanner. Se definirá como paciente prepuberal a quien no tenga ningún carácter sexual secundario o Tanner 1; puberal a la presencia caracteres sexuales secundarios con Tanner 2 a 4; postpuberal a la presencia caracteres sexuales secundarios con Tanner 5.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Prepuberal (Tanner 1) 2. Puberal (Tanner 2-4) 3. Postpuberal (Tanner 5)	Expediente clínico, de acuerdo a la escala de Tanner (Anexo 1)
TSH	Cantidad de hormona estimulante de tiroides en suero determinada por quimioluminiscencia.	Intervalo	μUI/mL	Sistema de inmunoensayo Immulite 2000 XPI de Siemens Healthineers
T4L	Cantidad de tiroxina libre en suero determinada por quimioluminiscencia.	Intervalo	ng/dL	Sistema de inmunoensayo Immulite 2000

				XPI de Siemens Healthineers
T4T	Cantidad de tiroxina total en suero determinada por quimioluminiscencia.	Intervalo	µg/dL	Sistema de inmunoensayo Immulite 2000 XPI de Siemens Healthineers
T3L	Cantidad de triyodotiroinina libre en suero determinada por quimioluminiscencia.	Intervalo	pg/mL	Sistema de inmunoensayo Immulite 2000 XPI de Siemens Healthineers
T3T	Cantidad de triyodotiroinina total en suero determinada por quimioluminiscencia.	Intervalo	ng/dL	Sistema de inmunoensayo Immulite 2000 XPI de Siemens Healthineers
TSI	Autoanticuerpo contra el receptor de TSH. Inmunoglobulina estimuladora de tiroides que se unen al receptor de TSH en las células tiroideas y estimula la producción incontrolada de hormonas tiroideas; determinada por quimioluminiscencia.	Intervalo	UI/L o %	Sistema de inmunoensayo Immulite 2000 XPI de Siemens Healthineers
Dosis de tiamazol	Promedio de la cantidad FAT que se administró por día y por peso en cada paciente.	Intervalo	mg/kg/día	Expediente clínico
Dosis de levotiroxina	Promedio de la cantidad hormona tiroidea sintética que se administró por día y por peso en cada paciente.	Intervalo	mg/kg/día	Expediente clínico
Duración del tratamiento con FAT	Tiempo que se utilizó el tratamiento con FAT.	Cuantitativa continua	Años	Calendario

Tiempo de evolución	Periodo desde el diagnóstico de la EG hasta el momento de la evaluación del expediente, remisión de la EG o uso de algún método de tratamiento definitivo.	Cuantitativa continua	Años	Calendario
Remisión	Presencia de concentraciones normales de T4 y T3 después de suspender los FAT durante 12 meses.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	Pruebas de función tiroidea (Sistema de inmunoensayo Immulite 2000 XPI de Siemens Healthineers)
Recaída	Presencia de hipertiroidismo en cualquier momento durante el tratamiento con FAT.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	Pruebas de función tiroidea (Sistema de inmunoensayo Immulite 2000 XPI de Siemens Healthineers)
Recurrencia	Presencia de hipertiroidismo después de haber entrado en remisión.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	Pruebas de función tiroidea (Sistema de inmunoensayo Immulite 2000 XPI de Siemens Healthineers)
Uso de yodo radiactivo	Necesidad de uso de yodo radioactivo como opción alternativa de tratamiento.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	Expediente clínico
Apego al tratamiento	El grado en el que la conducta de un paciente con respecto a la toma de medicamentos coinciden con el tratamiento prescrito por el médico.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No	Expediente clínico

RECURSOS MATERIALES

- Computadora
- Lápices y plumas
- Hojas de recolección de datos (Anexo 2)
- Expedientes clínicos
- Software Medsys (sistema electrónico de administración hospitalaria)
- Software Winlab (sistema de información de laboratorio)
- Software Microsoft Excell
- Software STATA versión 14.1

RECURSOS HUMANOS

- Un investigador principal y tutor de tesis: se encargará de realizar, conducir y verificar el estudio.
- Un metodólogo: se encargará de guiar el diseño del protocolo de investigación y de analizar los datos obtenidos durante el estudio.
- Un investigador secundario, el médico residente: se encargará de buscar la información en la literatura para la elaboración del marco teórico y protocolo, así como de la recolección de datos para la realización del estudio.

MÉTODOLÓGIA DE ESTUDIO

1. En base a la agenda de la consulta externa del servicio de Endocrinología del INP y la base de datos del Archivo Clínico del INP, se obtuvo una lista de todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de EG.
2. Se solicitaron los expedientes clínicos al archivo del hospital y se seleccionaron los expedientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados.
3. Se recolectaron las variables en la hoja de recolección de datos (Anexo 2).
4. La información se vació a un formato electrónico en Microsoft Excell.
5. Se procesó la información en el programa STATA versión 14.1 y se realizó el análisis estadístico.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Debido a que la prevalencia de EG en población pediátrica es del 0.02%, se analizaron todos los expedientes de pacientes con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión de forma consecutiva y no probabilística con la finalidad de alcanzar un tamaño muestra suficiente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó mediante estadística descriptiva, se obtuvieron medianas con mínimos y máximos para las variables cuantitativas (edad, tiempo al diagnóstico, tiempo de tratamiento y concentración sérica de T4T, T4L, T3T, T3L, TSH y TSI), debido a que no se contó con una distribución normal; mientras que para las variables cualitativas (sexo, estado puberal, tipo de tratamiento, remisión y recaídas) se obtuvieron frecuencias y proporciones, los cuales posteriormente se expresaron en cuadros de resumen.

FINANCIAMIENTO

El estudio no requirió financiamiento ya que al ser una cohorte histórica no generó gastos.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio siguió los principios establecidos en las Buenas Prácticas Clínicas, en la Declaración Universal Sobre la Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18° Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29° Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 195, la 35° Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41° Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, China, septiembre 1989, 48° Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, China, septiembre 1989, 48° Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52° Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

Este estudio se llevó a cabo con estricto apego a los principios éticos reconocidos, respetando y manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos, asegurando que prevalezca el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, se preservó la exactitud de la información y de los resultados obtenidos y los conocimientos estuvieron fundamentados en bases científicas razonables.

Al haber utilizado expedientes para obtener la información, no se requirió de carta de consentimiento informado.

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de intereses que pueda percibirse como un perjuicio a la imparcialidad de la investigación informada.

RESULTADOS

De un total de 126 expedientes de pacientes con enfermedad de Graves (EG) atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017, se excluyeron 45 expedientes debido a que no estuvieron disponibles en el archivo clínico, 2 pacientes perdieron seguimiento después de su primera consulta y 2 no tuvieron determinación de T3T y T3L durante su seguimiento, por lo que se obtuvo información de 68 expedientes de pacientes con EG atendidos en el Servicio de Endocrinología del INP en el periodo comprendido entre el año 2010 y 2017, de los cuales 9 pacientes durante su seguimiento presentaron en algún momento enfermedad de Graves con predominio de T3 (EG-P-T3).

Se encontró que la EG-P-T3 se presentó con una incidencia del 13.2%.

Al momento del diagnóstico, los pacientes tenían una mediana de edad de 10 (4-14) años, el 67% se encontraba en estadio prepuberal y con un predominio de pacientes femeninos en proporción de 2:1 (Cuadro1).

Cuadro 1: Características Demográficas de los pacientes con Eg-TP-T3

Características	Frecuencia (%) n = 9
Demográficas	
Hombres	3 (33.3%)
Mujeres	6 (66.7%)
Estado prepuberal	6 (66.7%)
Estado puberal	2 (22.2%)
Estado pospuberal	1 (11.1%)
Tratamiento farmacológico	9 (100%)
Tratamiento con yodo	1 (11.1%)

Previo al inicio del tratamiento, todos los pacientes tenían niveles suprimidos de TSH, niveles elevados de T4 y T3, y los signos clínicos característicos de hipertiroidismo. Las medianas del perfil tiroideo al diagnóstico de estos pacientes se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 2: Características basales:

Perfil tiroideo al diagnóstico	
TSH (μUI/mL)	0
T4T (μg/dL)	22 (15 – 24)
T4L (ng/d)	5 (2 – 10)
T3T (ng/dL)	586 (284 – 692)
T3L (pg/mL)	19 (8.6 – 30)

Debido a que en el INP no es posible determinar niveles de TSI, estos no se midieron en el momento del diagnóstico, pero en todos los pacientes se midieron en algún punto durante el seguimiento, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Antes del año 2014 se reportaban en porcentaje y ahora se reportan en UI/L. La mediana de TSI de estos pacientes fue de 419 (182-509)% y 20.8 (1.63-38.6) UI/L.

En el 100% los pacientes se utilizó tiamazol como fármaco antitiroideo, ya que como sabemos, es el único disponible en México.

La dosis más elevada de tiamazol se utilizó al inicio del tratamiento (mediana 0.77 (0.19-1.3) mg/kg/día), y cuando los niveles de T4 alcanzaron el rango normal, en el 66.6% de los pacientes se utilizó el método de bloqueo y reemplazo, añadiendo levotiroxina al tratamiento con una mediana de dosis de 1.8 (0.7-2.3) µg/kg/día que se ajustaba en cada consulta de acuerdo a las características clínicas y bioquímicas de cada paciente. La mediana de dosis de mantenimiento con tiamazol fue de 0.63 (1.1-0.18) mg/kg/día.

En promedio cada paciente presentó 1.5 (1-3) eventos de EG-P-T3, 5 pacientes presentaron un único evento, con una mediana de duración de 4.2 (1-14) meses cada uno.

Del total, 5 pacientes presentaron EG-P-T3 en la primera consulta de seguimiento después de haber iniciado el tratamiento con tiamazol, con una mediana de presentación a los 3.2 (2-6) meses del diagnóstico, con una mediana de duración de dicho patrón de 5.6 (1-14) meses.

Uno de estos pacientes, con un episodio inicial de EG-P-T3 de 7 meses de duración, nunca alcanzó el estado de eutiroidismo, a pesar de buen apego al tratamiento, y recibió yodo radiactivo a los 10 meses del diagnóstico.

El resto de los pacientes presentaron EG-P-T3 en distintos momentos durante su seguimiento:

El paciente que tuvo el episodio inicial de EG-P-T3 más prolongado, se asoció a mal apego al tratamiento, y al final de este episodio presentó una recaída, con un segundo episodio de EG-P-T3 asociado al reinicio de levotiroxina (dosis 2 µg/kg/día). Posteriormente a pesar de continuar con mal apego al tratamiento, entró en remisión después de 47 meses de seguimiento y continúa en remisión 10 meses después.

Un paciente presentó EG-P-T3 hasta después de su primera recaída, al reiniciar el tratamiento con levotiroxina a una dosis de 0.7 µg/kg/día, y volvió a presentar nuevamente EG-P-T3 al incrementar la dosis de 0.7 a 1.9 µg/kg/día.

Un paciente presentó dos episodios de EG-P-T3 ambos después de haber presentado recaídas.

Un paciente presentó EG-P-T3 un mes después de haber suspendido los FAT sin indicación médica, se reinició el manejo farmacológico y este episodio no lo predispuso recaída después de 50 meses de seguimiento, pero tampoco ha entrado en remisión.

En promedio cada paciente presentó 1 (0-3) recaídas, 2 pacientes no presentaron ninguna recaída, uno de ellos se encuentra actualmente en remisión, el otro apenas lleva 10 meses de seguimiento.

Del total, se logró remisión en únicamente 2 pacientes después de una mediana de 38 (29-47) meses de tratamiento con FAT, y ninguno de estos pacientes ha tenido recurrencia después de una media de 42 (57-27) meses de haber entrado en remisión.

Solo una paciente requirió tratamiento con yodo radiactivo que corresponde al 11% de los pacientes estudiados con EG-P-T3; de los 59 pacientes con EG clásica, el 54.2% recibió yodo radiactivo como opción definitiva de tratamiento.

Se encontró que el 44% de los pacientes tenían mal apegaron al tratamiento.

En general el comportamiento que se observó en los pacientes en las diferentes mediciones se expresa en el Cuadro 3.

Cuadro 3: Cuadro del seguimiento del perfil tiroideo

Perfil tiroideo	Seguimiento 1 Mediana (min – max) n = 9	Seguimiento 2 Mediana (min – max) n = 5	Seguimiento 3 Mediana (min – max) n = 2	Ultimo Mediana (min – max) n = 9
TSH (μUI/mL)	0 (0 – 25)	0 (0 – 19)	7 (0.43 – 13)	0 (0 – 27)
T4T (μg/dL)	10 (4 – 12)	8 (6 – 12)	10 (8.8 – 10.3)	9 (6.1 – 14)
T4L (ng/d)	2 (1 -2)	1 (1 – 2)	1 (1 – 1.4)	1 (1 – 3)
T3T (ng/dL)	196 (186 – 367)	204 (178 – 227)	195 (172 – 218)	165 (89 – 256)
T3L (pg/mL)	7 (5 – 13)	7 (6.2 – 7.8)	7 (6.4 – 7.5)	4 (4 – 9)
Eutiroidismo	5 (55%)	1 (20%)	0 (0%)	4 (44%)
Distiroidismo		4 (80%)	1 (50%)	5 (55%)

El comportamiento del perfil tiroideo en el tiempo con respecto a la remisión, se expresa en el Cuadro 4, y se observa que ninguno de estos factores predice el pronóstico de los pacientes.

Cuadro 4: Relación entre el comportamiento del perfil tiroideo en el tiempo con respecto a la remisión

Perfil tiroideo	OR (IC 95%)	p
T4T	1.017 (-)	1.00
T4L	1.105 (0.30 -4.04)	0.879
T3T	1.001 (0.99 – 1.01)	0.764
T3L	0.972 (-)	1.00

Estadístico de prueba = Anova de muestras repetidas

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Este estudio intentó analizar si existe relación entre la EG-P-T3 y un curso más agresivo de la EG con menos respuesta al tratamiento farmacológico.

Se obtuvo una muestra significativa de pacientes, observando una incidencia de EG-P-T3 similar a lo reportado tanto por Havengt y por Martínez, así como una edad de presentación prepuberal, pero a diferencia de ellos, se observó un predominio en pacientes femeninos.

Los pacientes evaluados requirieron dosis de FAT más altas que las usadas en promedio a nivel mundial para el mantenimiento, pero esto puede explicarse por el uso del método de bloqueo y reemplazo, que además de necesitar dosis elevadas de FAT, puede ser un factor predisponente para EG-P-T3.

Es difícil analizar si la EG-P-T3 puede servir como un predictor de mala respuesta al tratamiento farmacológico, ya que en nuestra cohorte hubo un alto porcentaje de mal apego al tratamiento.

Como este es un estudio observacional no aleatorizado, está limitado por su naturaleza retrospectiva y los resultados pueden haber sido influenciados por sesgo de selección y factores como la adherencia al tratamiento de los pacientes y la elección del método de bloqueo y reemplazo, con uso de levotiroxina, en la mayoría de los pacientes.

En resumen, hubo poca evidencia para apoyar la hipótesis de que la EG-P-T3 tiene un curso más agresivo y con menos respuesta al tratamiento farmacológico, sin embargo, los hallazgos no contradicen lo previamente observado.

Queda pendiente por resolver interrogantes como si se debería aumentar la dosis de tiamazol o si se debería retrasar el inicio de tratamiento con levotiroxina cuando se observe que un paciente presenta durante el curso de su seguimiento EG-P-T3 y resaltamos la necesidad de medir niveles de T3 en todos los pacientes con EG durante su seguimiento, particularmente en aquellos que muestran TSH persistentemente suprimida, a pesar de tener niveles de T4 dentro del rango normal.

CONCLUSIÓN

La EG-P-T3 también existe en la edad pediátrica. En estos pacientes, la EG muestra una tendencia a una aparición más precoz, a presentarse con una mayor severidad clínica, y a tener una peor respuesta al tratamiento farmacológico.

La determinación de los niveles de triiodotironina a lo largo del tratamiento con fármacos antitiroideos en la EG puede ser útil para identificar a los pacientes que tienen riesgo de falla al tratamiento farmacológico, pero dado que la frecuencia de presentación es muy baja, y que la falla al tratamiento tiene una asociación mucho más clara con la falta de apego al tratamiento, el costo-beneficio de la detección de estos pacientes debe tenerse en cuenta.

Sin embargo, el tratamiento óptimo para la EG en los pacientes pediátricos sigue siendo un tema de debate y se requiere una evaluación cuidadosa de cada caso para determinar la mejor opción de manejo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Enero – Abril 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018
Búsqueda de la literatura y elaboración del marco teórico						
Corrección del protocolo y presentación al Comité de Enseñanza y al Comité de Ética						
Recolección de datos y realización del análisis estadístico						
Conclusiones y sugerencias						
Redacción del escrito e informe final						
Envío del estudio para su publicación						

BIBLIOGRAFÍA

1. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. *Endocr Pract*, 2011;17 (63): 456-520.
2. Chen JJ, Ladenson PW. Discordant hypothyroxinemia and hypertriiodothyroninemia in treated patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(1):102-6.
3. Harvengt J, Boizeau, Chevenne D, Zenaty D, Paulsen A, Simon D. *Triiodothyronine-predominant Graves' disease in childhood: Detection and therapeutic implications*. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6): 715-23.
4. Martín-Frías M, Enes Romero P, Roldán Martín MB, Alonso Blanco M, Barrio Castellanos R. *Enfermedad de Graves con predominio de T3 en la edad pediátrica*. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(2):119-20.
5. Takamatsu J, Sugawara M, Kuma K, Kobayashi A, Matsuzuka F, Mozai T & Hershman JM. *Ratio of serum triiodothyronine to thyroxine and the prognosis of triiodothyronine-predominant Graves' disease*. *Annals of Internal Medicine*. 1984;100(3):372-75.
6. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. *Molecular aspects of thyroid hormone actions*. *Endocr Rev*. 2010;31(2):139-70.
7. Woeber KA. *Triiodothyronine production in Graves' hyperthyroidism*. *Thyroid*. 2006;16(7):687-90.
8. Laurberg P. *Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in thyroid secretion*. *Metabolism*. 1984;33(4):379-92.
9. Izumi M, Reed Larsen P, *Triiodothyronine, Thyroxine, and Iodine in Purified Thyroglobulin from Patients with Graves' Disease*. *J Clin Invest* 1977; 59(6):1105-1112.
10. Takamatsu J, Hosaya T, Naito N, Yoshimura H, Kohno Y, Tarutani O, Kuma S, Takeda K, Mozal T. *Enhanced thyroid iodine metabolism in patients with triiodothyronine-predominant Graves' disease*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(1):147-52.
11. Weetman AP, Shepherdley CA, Mansell P, et al. *Thyroid over-expression of type 1 and type 2 deiodinase may account for the syndrome of low thyroxine and increasing triiodothyronine during propylthiouracil treatment*. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(5):443-47.
12. Ito M, Toyoda N, Nomura E, Takamura Y, Amino N, Iwasaka T, Takamatsu J, Miyauchi A & Nishikawa M. *Type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases in the thyroid gland of patients with 3,5,3'-triiodothyronine-predominant Graves' disease*. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(1)95-100.

13. Galton VA, Schneider MJ, Clark AS, St germain DL. *Life without thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion: studies in mice devoid of the 5'-deiodinases*. *Endocrinology*. 2009;150(6):2957-63.
14. Léger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. *Graves' disease in children*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28(2):233-243.
15. Birrell G, Cheetham T. *Juvenile thyrotoxicosis; can we do better?* *Arch Dis Child* 2004;89(8):745-50.
16. Kaguidelidou F, Carel JC, Leger J. *Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy*. *Horm Res*. 2009;71(6):310-7.
17. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. *Adverse events associated with methimazole therapy of Graves' disease in children*. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010:176970 <http://doi.org/10.1155/2010/176970>.
18. Glaser NS, Styne DM, Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. *Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study*. *Pediatrics*. 2008;121(3):e481.
19. 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(6):1241–45.
20. Karlsson FA, Tuvemo T, Akerström G. *Childhood Graves' Disease—Remission Rate and Risk Factors*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1398-99.
21. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C; French Childhood Graves' Disease Study Group. *Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):110-9.
22. Takamatsu J, Kuma K & Mozai T. *Serum triiodothyronine to thyroxine ratio: a newly recognized predictor of the outcome of hyperthyroidism due to Graves' disease*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(5):980-83.
23. Qari FA, Naser TA, Hashim IM, Tevaarwerk GJ. *Outcome of thyrotoxicosis treatment with 3 different modalities*. *Saudi Med J*. 2001;22(10):907–9.
24. Dietlein M, Moka D, Dederichs B, Hunsche E, Lauterbach KW, Schicha H. *Cost-effectiveness analysis: Radioiodine or antithyroid medication in primary treatment of immune hyperthyroidism*. *Nuklearmedizin*. 1999;38(1):7–14.

ANEXOS

ANEXO 1: ESCALA DE TANNER

Niñas	Mamario	Púbico
Estadio 1	Pecho infantil.	Sin vello púbico.
Estadio 2	Botón mamario.	Vello púbico escaso, no rizado, en labios mayores.
Estadio 3	Aumento y elevación de pezón y areola.	Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.
Estadio 4	Areola y pezón sobreelevados sobre la mama.	Vello púbico tipo adulto, no sobre muslos.
Estadio 5	Pecho adulto, areola sobreelevada.	Vello adultos en zona medial de muslos.

Niños	Genital	Púbico
Estadio 1	Testículos y pene infantiles.	Sin vello púbico.
Estadio 2	Aumento del volumen de testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil.	Vello púbico escaso en la base del pene.
Estadio 3	Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento del volumen de testículos.	Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.
Estadio 4	Ensanchamiento del pene y glande. Aumento del volumen testicular, oscurecimiento del escroto.	Vello púbico adulto que cubre los muslos.
Estadio 5	Genitales adultos.	Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Enfermedad de Graves con predominio de triyodotironina en pacientes pediátricos										
1. # consecutivo										
2. Registro	3.Fecha de nacimiento				4. Fecha de dx					
5. Sexo	1. Masculino				2. Fememino					
6. Estado puberal al dx	1. Prepuberal				2. Puberal			3. Postpuberal		
7. Al diagnóstico	Fecha	TSH	T4T	T4L	T3T	T3L	TSI	Dosis Mtz		
8. 1º perfil tiroideo con EG-P-T3	Fecha	Dosis Mtz	Dosis LT4	TSH	T4T	T4L	T3T	T3L	Dx	Apego
9. 2º perfil tiroideo con EG-P-T3	Fecha	Dosis Mtz	Dosis LT4	TSH	T4T	T4L	T3T	T3L	Dx	Apego
10. 3º perfil tiroideo con EG-P-T3	Fecha	Dosis Mtz	Dosis LT4	TSH	T4T	T4L	T3T	T3L	Dx	Apego
11. 4º perfil tiroideo con EG-P-T3	Fecha	Dosis Mtz	Dosis LT4	TSH	T4T	T4L	T3T	T3L	Dx	Apego
12. 5º perfil tiroideo con EG-P-T3	Fecha	Dosis Mtz	Dosis LT4	TSH	T4T	T4L	T3T	T3L	Dx	Apego
13. Última consulta	Fecha	Dosis Mtz	Dosis LT4	TSH	T4T	T4L	T3T	T3L	Dx	Apego
14. FAT	Dosis máxima			Fecha de inicio			Fecha de suspensión			
15. # de episodios de EG-P-T3										
16. Remisión	1. No	2. Si	Fecha de remisión:							
14. Recaída	1. No	2. Si	# de recaídas:	Por mal apego		1. No	2. Si			
17. I 131	1. No	2. Si	Fecha:							
18: Dx final										
19. Duración del seguimiento										
20. Otros										

Abreviaturas: #: número, Dx: diagnóstico, Mtz: tiamazol, LT4: levotiroxina, I 131: yodo radiactivo.