



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A FALLA EN EL
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE GRAVES ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DRA. DORIS ELIZABETH ANDINO GUAMBUGUETE**

**TUTOR DE TESIS:
DR. RAÚL CALZADA LEÓN**

Ciudad de México, 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



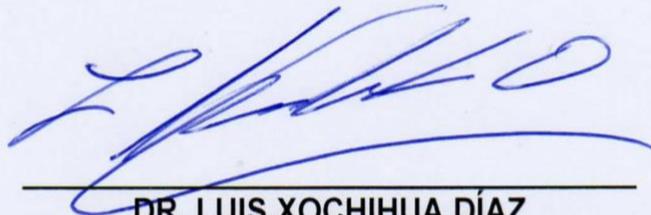
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**FACTORES ASOCIADOS A FALLA EN EL TRATAMIENTO EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE GRAVES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA.**



**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. RAÚL CALZADA LEÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**TUTOR DE TESIS
DR. RAÚL CALZADA LEÓN**

Dedicatoria:

A Dios por darme la vida, guiar mis pasos, cumplir mis sueños y bendecirme con
mi familia.

A mi hija Sofía Abigail, el mejor regalo de mi vida, que con su dulzura alegra mis
días, mi motor y mi fuerza durante este viaje llamado vida.

A mi papá Luis Alberto, por ser el mejor padre y enseñarme que no hay meta que
no se pueda cumplir, que con esfuerzo todo se puede.

A mi mamá Mary, la mejor madre, mi primera maestra de la vida, mi amiga a la
que le debo todo lo que soy, una mujer valiente y bondadosa.

A mi hermano Luis, ejemplo de bondad, mi confidente y cómplice de aventuras.

A mi esposo Santiago, mi amor por siempre y mi mejor amigo con el que quiero
vivir todas las vidas posibles, gracias por tu amor y apoyo infinito.

A mi tías Carmen por su cariño y amistad.

Al Dr. Calzada por permitirme ser su alumna.

A mis maestras por brindarme su conocimiento.

ÍNDICE

1.- DEFINICIÓN.....	1
2.- EPIDEMIOLOGÍA	1
3.-ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.....	1
4.- CUADRO CLÍNICO.....	3
5.- DIAGNÓSTICO.....	4
6.-TRATAMIENTO.....	5
6.1 BETABLOQUEADORES.....	5
6.2 FÁRMACOS ANTITIROIDEOS.....	5
6.3 TERAPIA DEFINITIVA.....	7
6.3.1 RADIO YODO.....	7
6.3.2 TIROIDECTOMÍA.....	8
7.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
8.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
9.- JUSTIFICACIÓN.....	10
10.- OBJETIVO GENERAL.....	10
11.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
12.- HIPÓTESIS.....	11
13.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
14.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
15.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	16
16.-RESULTADOS	17
17. DISCUSIÓN.....	41
18.-CONCLUSIONES.....	45
19.- BIBLIOGRAFÍA.....	46
20.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	50

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Graves (EG) es un trastorno autoinmune producido por la estimulación del receptor de hormona estimuladora de tiroides (TSH) por el anticuerpo del receptor de TSH (TRAb), estimulando el crecimiento de la tiroides y sobreproducción de hormonas tiroideas. La incidencia ha incrementado en los últimos diez años y varía geográficamente a nivel mundial, siendo en la población pediátrica de aproximadamente 1 a 6/1000000 casos. Clínicamente, se caracteriza por bocio difuso, signos y síntomas de hipertiroidismo, alteraciones bioquímicas caracterizadas por niveles suprimidos de TSH y niveles elevados de hormonas tiroideas. El tratamiento comprende tres alternativas: tionamidas, terapia con radio yodo (RAI) y tiroidectomía. En población pediátrica la remisión es menor (30%) comparado con la población adulta (60%). Se han descrito factores predictores de respuesta al tratamiento con antitiroideos, por ejemplo: edad más joven, el tamaño de la glándula tiroides, T4 y T3 elevadas y niveles de TRAb. El RAI considerado una terapia definitiva presenta una tasa de remisión entre 75 a 90%, sin embargo, se han reconocido factores de fracaso terapéutico, entre ellos: T4 libre elevada en la presentación, bocio grande y dosis más bajas de RAI.

Objetivo: Establecer los factores asociados a falla en el tratamiento en pacientes con enfermedad de graves atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, analítico y transversal. Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes menores de 18 años, diagnóstico de EG tratados con antitiroideo y radio yodo, expedientes clínico completo. Criterios de exclusión: Inicio de manejo terapéutico en otra institución. Análisis estadístico se realizó con el software SPSS, 25.0. Se determinó asociación estadística entre variables cualitativas mediante Chi cuadrada. Se utilizó prueba U de Mann-Whitney para establecer asociación estadística entre variables cualitativas dicotómicas y variables cuantitativas de distribución no paramétrica. En variables cuantitativas de distribución paramétrica se realizó T student; considerando con nivel de significancia (alfa) 5% =0.05.

Resultados: Se incluyeron 47 casos atendidos en el servicio de Endocrinología 01 de enero 2011 hasta el 30 de abril 2022: 38 mujeres,9 hombres con edad media de 11.1 años. 6/47 presentó Síndrome de Down y 1/47 Síndrome de Turner. 43/47 recibió tratamiento con antitiroideo, 14/47 manejo con I 131 y 2/47 tiroidectomía. 7/47 presentaron remisión. 9 recaída. Los valores más altos de T4T se asociaron estadísticamente a falta de remisión ($p=0.027$). Existió asociación entre tamaño del bocio y número de dosis de I 131, reportándose mayor volumen de bocio en el caso que ameritó 2 dosis de I 131 (85.95 ml) respecto a los que recibieron 1 dosis (promedio 25.68 ml), ($p=0.02$). El antecedente familiar de EG presentó asociación estadísticamente significativa con recaída ($p=0.005$). En pacientes sin síndrome genético, el antecedente familiar de autoinmunidad se asoció a recaída ($p=0.037$).

Conclusiones: Los valores de T4 total altos al momento del diagnóstico puede usarse como factor asociado a falla a la remisión en pacientes pediátricos con EG,

permiten determinar durante el seguimiento si el tratamiento con antitiroideos es suficiente o la necesidad de un tratamiento definitivo temprano. Los antecedentes familiares de autoinmunidad y EG se deben considerar como factores asociados a recaída, sirven para guiar la terapéutica para evitar una terapia prolongada u ofrecer una terapia definitiva si fuera el caso. No sé encontraron factores asociados a falta de respuesta a I131.

TÍTULO:

FACTORES ASOCIADOS A FALLA EN EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

AUTOR:

Dra. Doris Elizabeth Andino Guambuete. Residente de primer año de Endocrinología pediátrica INP.

TUTOR:

Dr. Raúl Calzada León. Jefe del servicio Endocrinología pediátrica INP.

ASESOR, METODOLOGÍA:

Dr. Óscar Alberto Pérez González

MARCO TEÓRICO

1. DEFINICIÓN

La enfermedad de Graves (EG) es un trastorno autoinmune órgano específico que se produce por estimulación del receptor de hormona estimuladora de tiroides (TSH) por el anticuerpo del receptor de TSH (TRAb), estimulando crecimiento de la tiroides y sobreproducción de hormonas tiroideas. Clínicamente, se caracteriza por bocio difuso, signos y síntomas de hipertiroidismo, puede estar acompañado de manifestaciones extratiroideas, especialmente orbitarias y pretibiales.(1–3)

2. EPIDEMIOLOGÍA

Representa el 96% de los casos de hipertiroidismo en edad pediátrica, puede ocurrir a cualquier edad, representando el 10% en menores de 5 años.(1,2)

La incidencia global es 1 a 2.91/100.000 por año en menores de 15 años, la cual aumenta gradualmente con la edad en mayores de 15 años es de 4.58/100.000 por año; sin embargo, la incidencia varía geográficamente en todo el mundo de 1/10000 en Estados Unidos de Norteamérica, 2.8/100 000 en Suecia, 4.58/100 000 niños en Francia y 6.5/100 000 en Hong Kong, con un pico en la adolescencia entre los 9 y 13 años, siendo más frecuente en el sexo femenino con una relación 5:1, siendo menor esta proporción en menores de 10 años.(4–8)

3. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad de Graves se atribuye a una interacción compleja de factores genéticos, inmunitarios y ambientales. Se han identificado múltiples genes que confieren susceptibilidad, como la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 (PTPN22) en el cromosoma 1 (1p13.2), antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos 4 en el cromosoma 2q33 (CTLA4), antígeno leucocitario humano (HLA) localizado en el cromosoma 6p21, FOXP3 en cromosoma X (Xp11. 23), CD25 y CD40, así también la hipermetilación de varios genes como los del receptor de tirotropina y las proteínas involucradas en la señalización de las células T.(9) Se ha establecido que el riesgo de desarrollar la enfermedad es mayor entre las personas con un haplotipo de clase II del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) de HLA-DR3 y haplotipo DQA1*050, mientras que la expresión de HLA DR β 1*07 se ha asociado con conferir protección, ya que podría unirse a péptidos patógenos y permitir selección negativa de células T autorreactivas, en el timo y prevenir una respuesta autoinmune.(4,7,10,11)

El componente genético es relevante debido a que el 30% de los pacientes con EG tienen familiares con la enfermedad, mientras que un 15% poseen un familiar de primer grado con enfermedad tiroidea autoinmune, en estudios en gemelos se ha establecido que el 79% de la susceptibilidad a la enfermedad de Graves es genética.(8,11–14) Siendo más frecuente en síndromes genéticos como Turner, Down, y Di George.(4,15)

Dentro de los factores ambientales predisponentes se ha vinculado al estrés debido a producción excesiva de cortisol, puede suprimir la respuesta inmunitaria, yodo en la dieta, humo del tabaco e infecciones que se han vinculado con productos microbianos que pueden actuar como mitógenos de células B o células T y provocar una activación inespecífica de linfocitos. En caso de *Yersinia enterocolitica*, se muestra inmunogenicidad cruzada con epítomos de receptores de TSH; esta es la hipótesis del mimetismo del antígeno.(3,8,16)

En el componente inmunológico aún no se ha encontrado factores vinculados directamente, sin embargo, el 9.7% de los pacientes con EG poseen otra enfermedad autoinmune, principalmente diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celíaca y vitíligo.(14,17)

En pacientes con EG también se ha encontrado anticuerpos que inhiben actividad del adenilato ciclasa basal o la producción de AMPc mediada por TSH (bloqueadores del receptor TSH TBAb), anticuerpos contra tiroglobulina (TgAb) y contra peroxidasa tiroidea (TPOAb).(9,18) La EG se produce por formación de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH denominados antiguamente estimuladores tiroideos de acción prolongada, son de predominio inmunoglobulina G1 de origen oligoclonal, que se unen y estimulan el receptor de TSH en las células foliculares de la tiroides, provocando un aumento de la vascularización de la glándula, aumento de su tamaño y producción excesiva de hormona tiroidea.(7,9,16)

La glándula tiroidea en EG al diagnóstico histopatológico muestra células foliculares hipertróficas e hiperplásicas con producción activa de tiroglobulina y gotitas de coloide intracelular que contienen tiroglobulina, con infiltrados linfocíticos heterogéneos de células T y células B en intensidad variable. En este sentido, el infiltrado se asocia principalmente con la secreción de autoanticuerpos TRAb, ya que las células foliculares parecen ser más activas donde el infiltrado es más denso.(16)

La célula folicular tiroidea normalmente expresa HLA clase I, pero no antígenos HLA clase II, que se expresan en célula presentadora de antígeno. En EG la tiroides muestran niveles elevados de HLA de clase I y II, permitiendo que las células foliculares presenten antígeno, cuya inducción es mediada por interferones. HLA de clase II presentan autoantígeno a las células T produciendo la activación de células T tiroideas específicas e inician la proliferación de antígenos y respuesta autoinmune.(16)

La expresión de TSHR posee también distribución extratiroidea: linfocitos, timo, hipófisis, testículos, riñón, corazón, cerebro, tejido adiposo, fibroblastos, hueso, tejido retroorbitario y dermis pretibial. La oftalmopatía es debida a reactividad cruzada de TRAb con TSHR, cuya concentración es mayor en retroórbita, conduciendo a inflamación local e infiltración de glucosaminoglucanos que se manifiesta con edema, tumefacción muscular y aumento de la presión intraorbitaria.(9,16)

4. CUADRO CLÍNICO

Al inicio, las manifestaciones clínicas en la mayoría de los casos son inespecíficas; por ejemplo: pérdida de peso, alteraciones del comportamiento y mal rendimiento escolar, retrasando un diagnóstico oportuno. Sin embargo, con el paso del tiempo y sin un tratamiento específico presentan signos y síntomas similares a los vistos en la población adulta, pero con efecto sobre el crecimiento y desarrollo puberal. El bocio en niños y adolescentes es leve y rara vez se informan crisis de mixedema pretibial e hipertiroidismo comparado con la población adulta.(7,19,20)

Cardiovascular: Aumento del gasto cardíaco, producido por aumento de las necesidades de oxígeno e incremento de la frecuencia cardíaca, junto a aumento de la presión sistólica, presión de pulso y disminución de la resistencia vascular periférica. El paciente puede manifestar sensación de palpitaciones e incluso disnea en caso de tirotoxicosis grave. Se pueden presentar con mayor frecuencia prolapso de la válvula mitral y fibrilación auricular en comparación con la población general.(7,9)

Neurológico: Alteraciones a nivel cognitivo y de conducta caracterizadas por irritabilidad, labilidad emocional, dificultad de concentración con mal rendimiento escolar, acompañados de hipercinesia y trastornos del sueño.(7,9,21)

Trastornos del movimiento evidentes a la exploración física como fasciculaciones en lengua y manos, reflejos osteotendinosos hiperactivos. Debilidad muscular proximal, con disminución de la masa y contracción muscular.(7,9)

Gastrointestinal: Pérdida de peso a pesar de aumento en la ingesta, provocado por incremento de termogénesis acompañado de frecuencia en el patrón evacuatorio y malabsorción.(9)

Hueso: Densidad mineral ósea baja y mayor riesgo de fractura, debido al incremento de resorción ósea osteoclástica inducido por hormonas tiroideas.(22)

Crecimiento y pubertad: Aceleración del crecimiento acompañado de avance en la maduración de la edad ósea, que puede resultar en fusión prematura de las placas de crecimiento, conduciendo a estatura baja dependiendo de la duración del hipertiroidismo. En edad prepuberal existe retraso puberal y en la pubertad se presenta con irregularidades menstruales como oligomenorrea y amenorrea secundaria.(2,4,22)

Dermatológico: La dermatopatía de Graves es excepcional en la edad pediátrica; consiste en edema bilateral sin fovea, con engrosamiento e induración de la piel a nivel de tobillos y pies. Con mayor frecuencia se manifiesta caída de cabello debido a la fragilidad capilar y piel caliente debido a vasodilatación cutánea con sudoración excesiva.(9)

Ocular: La proptosis y la retracción del párpado son signos típicos de presentación (40%), ocasionados por el aumento del tono adrenérgico de los músculos oculares; en especial a nivel del elevador del párpado. La afección orbitaria es más leve comparado con adultos.(9,23)

La oftalmopatía se presenta en un tercio de los pacientes con inflamación de músculos extraoculares, grasa orbitaria y tejido conjuntivo, provocando exoftalmos que puede producir úlcera corneal por exposición, con deterioro de la función de los músculos oculares y edema periorbitario. El estado de hiperactividad adrenérgica se resuelve rápidamente al iniciar tratamiento, pero la proptosis verdadera de la oftalmopatía de Graves tiende a persistir o retroceder en forma leve.(9,23)

Bocio: La mayoría de los pacientes tienen bocio difuso que se caracteriza por ser simétrico, de superficie lisa, consistencia firme y no doloroso; en ocasiones puede causar síntomas obstructivos. A menudo se puede auscultar un soplo sobre la glándula en pacientes con hipertiroidismo.(2,23)

Crisis tirotóxica o tormenta tiroidea, rara en pediatría. Se puede desencadenar ante un factor precipitante como: cirugía, infecciones, trauma, cetoacidosis diabética o aporte excesivo de yodo. Se presenta con fiebre, síntomas evidentes y graves de tirotoxicosis: taquicardia, hipertensión, disnea y dolor abdominal. El diagnóstico se realiza evaluando y calificando múltiples factores clínicos, con base a escalas utilizadas en adultos. La más utilizada es Burch y Wartofsky.(9,23)

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hipertiroidismo se sospecha por las características clínicas y las alteraciones bioquímicas con niveles suprimidos de TSH y niveles elevados de hormonas tiroideas: tiroxina (T4), tiroxina libre (T4L) y triyodotironina (T3). En este sentido, los niveles séricos de TSH son más sensibles que las mediciones directas de hormonas tiroideas para evaluar hipertiroidismo.(8,24)

El abordaje diagnóstico debe comprender:

Autoanticuerpos: El abordaje etiológico de hipertiroidismo debe ir respaldada por la evaluación de TRAb, TPOAb y TgAb en suero, para confirmar etiología autoinmune, pero la presencia de autoanticuerpos estimulantes de TSHR en suero, son específicos y establecen definitivamente el diagnóstico de EG. La incorporación de TRAb en los algoritmos de diagnóstico confiere disminución de un 46% del tiempo para el diagnóstico de EG.(8,16,25)

Estudios de Imagen: El ultrasonido tiroideo es rápido, no invasivo y confiable. Los hallazgos ecográficos en escala de grises son inespecíficos e incluyen una glándula difusamente aumentada de tamaño, heterogénea e hipoecoica, pero en Doppler color muestra aumento de vascularización llamado infierno tiroideo con una especificidad alta del 91,7%.(7,8,26)

La gammagrafía de captación de yodo radiactivo es de utilidad en casos TSHAb negativos y en la evaluación de pacientes antes del tratamiento con yodo radiactivo. La captación de yodo radiactivo en EG se caracteriza por ser difusa, normal o aumentada; a diferencia de en tiroiditis con una captación baja.(7,8)

Una vez confirmado el diagnóstico de enfermedad de Graves se debe evaluar la intensidad del hipertiroidismo y las posibles contraindicaciones a la farmacoterapia, mediante pruebas de laboratorio: biometría hemática con frotis de sangre, perfil de lípidos, glucosa sérica, pruebas de función hepática y análisis de orina.(27)

6. TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de EG; el tratamiento tiene como objetivo mantener eutiroidismo y prevenir la recurrencia del hipertiroidismo. Existen tres opciones de tratamiento en niños: fármacos antitiroideos, yodo radiactivo y tiroidectomía. Cuando la tiroidectomía se considera como tratamiento inicial; se deberá tener en cuenta la edad, el estado clínico y la probabilidad de remisión.(12,28,29)

6.1 BETABLOQUEDORES

Los betabloquedores están indicados cuando hay datos de hipertiroidismo moderado a grave; ya que disminuyen la sintomatología rápidamente antes de que la hormona tiroidea alcance el nivel normal y la preparación para tiroidectomía.(8,30)

6.2 FÁRMACOS ANTITIROIDEOS

Los antitiroideos (ATD) llamados también tionamidas son el tratamiento de primera línea. Su objetivo es la remisión de la enfermedad y a corto plazo dejar al paciente eutiroides antes de un tratamiento definitivo. Se han usado desde 1950 y son tres: carbimazol (CBZ), su metabolito activo metimazol (MMI) y propiltiouracilo (PTU). El metimazol y el propiltiouracilo son más utilizados en EE. UU, Europa y están disponibles en México, mientras que el carbimazol es más utilizado en Reino Unido.(16,28,31)

El mecanismo de acción consiste en inhibir la oxidación del yoduro y organificación del yodo mediante la inhibición de la enzima peroxidasa tiroidea (TPO), evitando la yodación de los residuos de tirosina en molécula de tiroglobulina. El PTU además actúa en la inhibición de la enzima yodotirosina desyodasa tipo 1 y tipo 2, evitando la conversión periférica de tiroxina libre (T4L) en la triyodotironina libre (T3L).(28,29,32) Se ha mencionado que estos fármacos tienen un papel inmunomodulador que se refleja en la reducción de los títulos de TRAb observados durante el tratamiento, sin embargo, todavía no está completamente dilucidado.(31)

Se han vinculado factores que predicen la respuesta a antitiroideos como edad más joven, tamaño grande de la glándula tiroidea, gravedad inicial de la enfermedad,

concentraciones séricas de T4 y T3 más altas y niveles de TRAb. En este sentido, según lo evaluado en el estudio francés realizado por Leger entre 1997 a 2002, se encontró que una concentración sérica de T4L <35 posee un efecto positivo en la respuesta al tratamiento en forma independiente.(33) La evidencia muestra que la eficacia de los fármacos antitiroideos está inversamente relacionada con los niveles séricos de TRAb. Las tasas de remisión en adultos oscilan entre el 15 % en personas con niveles altos de TRAb en el momento del diagnóstico y el 50 % en personas con niveles bajos de TRAb antes del tratamiento. La remisión a largo plazo es menos probable si hay niveles elevados de TRAb o si el hipertiroidismo persiste después de un tratamiento farmacológico a corto plazo.(34)

Generalmente iniciado el ATD se necesitan de 4 a 8 semanas para lograr función tiroidea normal, pero el tiempo mínimo de tratamiento que se recomienda es de 12 meses. La tasa de remisión de la enfermedad estimada en pediatría es del 30%; mucho menor comparada con la población adulta, la cual es de 40 a 60%. (1,16,31) No existe una estrategia basada en la evidencia para la duración óptima del tratamiento con metimazol, sin embargo, mayores tasas de remisión se han logrado con ciclos de tratamiento más prolongado, como en el estudio realizado por Leger en 154 niños con enfermedad de Graves entre 1997 y 2002 fueron tratados con carbimazol durante cuatro, seis, ocho y diez años, presentando tasas de remisión a los 18 meses después de la suspensión del tratamiento aumentaron con el tiempo obteniendo 20, 37, 45 y 49% respectivamente.(33) Así también en un estudio realizado en Teherán desde mayo de 2000 a marzo de 2017, obtuvieron tasa de curación de 88% en pacientes tratados con metimazol por 96 a 120 meses, en comparación con 33% con tratamiento de 18 a 24 meses.(35) En un estudio realizado en Turquía 2009 a 2016, la remisión a largo plazo se logró en el 24,1% de 29 pacientes que recibieron tratamiento con metimazol durante más de 2 años.(36)

En terapia prolongada mayor de 2 años se deben reevaluar los pacientes cada 6 a 12 meses y en la transición a la edad adulta. Si no se logra la remisión al suspender ATD después de al menos 1 o 2 años de terapia, se debe considerar una terapia definitiva, acorde a edad del paciente.(28)

La dosis recomendada de metimazol 0,2 a 0,5mg/kg al día, con un rango de 0,1 a 1,0 mg/kg al día, según la sociedad americana de tiroides (ATA). En el tratamiento se ha propuesto terapias de bloqueo-reemplazo que agregan levotiroxina sin cambiar la dosis de MMI, se ha mencionado que en estos casos existe un mayor riesgo de eventos adversos con el uso de bloqueo y reemplazo versus reducción de dosis.(28,37) En el seguimiento se deben obtener pruebas de función tiroidea a las 2 a 6 semanas de haber iniciado el ATD, posteriormente a las 4 a 6 semanas y cada 2 a 3 meses una vez estabilizada la dosis. Cabe mencionar que los niveles de hormona tiroidea pueden tardar en volver al rango normal dependiendo del grado de hipertiroidismo y la TSH sérica puede permanecer suprimida varios meses después del inicio del tratamiento médico, por lo que esta última no es un buen parámetro para monitorear la terapia al principio del curso.(28)

Los efectos secundarios comunes que se presentan entre el 1 al 5% e incluyen: reacciones alérgicas, erupciones, mialgias y artralgias, que ocurren dentro de los primeros 3 meses de iniciar la terapia, pero los eventos adversos como hepatotoxicidad y agranulocitosis puede presentarse más tarde. El PTU se asocia con hepatotoxicidad crónica de rápida instauración, no debe usarse en niños. En caso de usarse y presentar algún síntoma, este debe suspenderse inmediatamente y monitorizar los niveles de enzimas hepáticas.(28)

La agranulocitosis que suele presentar en los primeros 5 meses de tratamiento posee una prevalencia del 0.3% tanto en MMI y PTU en los adultos, sin embargo, se estima que en pediatría esta es menor. En el caso de MMI depende de la dosis y rara vez ocurre con dosis bajas (5 a 10mg/día). Se debe suspender el ATD si el recuento de neutrófilos es menor de $0.5 \times 10^9/L$ y requiere tratamiento antibiótico intravenoso, mal estado del paciente o presenta fiebre.(25,28)

Las reacciones cutáneas menores persistentes a la terapia con MMI deben tratarse con antihistamínico o cuestionar la interrupción del medicamento y el cambio a la terapia definitiva. En reacción adversa grave no se recomienda prescribir otro ATD.(28)

6.3 TERAPIA DEFINITIVA

6.3.1 RADIO YODO (RAI)

La terapia con radio yodo tiene como objetivo inducir hipotiroidismo permanente con tasas de remisión del 90%, mediante el uso de dosis única ablativa. Se prefiere su uso en comparación a tiroidectomía por poseer mejor convencionalidad en cuanto a coste y menores efectos adversos, pero se debe evitar su uso en menores de 5 años debido a la alta radiación. Son indicaciones de terapia con RAI: mala adherencia al tratamiento con ATD, no presentar remisión después de dos años de terapia médica, recaída después de la suspensión de ATD y efectos adversos a antitiroideos.(1,38,39)

Según la ATA se deben administrar $150\mu Ci$. En caso de bocio importante (50-80g), se pueden necesitar $200-300\mu Ci/g$, con el riesgo de subestimar la dosis, en tiroides mayor de 80g se prefiere tiroidectomía como terapia definitiva.(28,39)

Se han descrito factores predictores de respuesta a RAI como T4 libre más alta en la presentación, bocio grande y dosis más bajas de RAI.(1) En un estudio realizado entre 2008 y 2017 en niños, se encontró que un tamaño de tiroides (36,5g versus 47,4g; $P= 0,037$) y la dosis más alta de I-131 (242 versus $212\mu Ci/g$ de tejido tiroideo; $P= 0,013$) se asociaron con éxito a RAI.(40) En otro estudio realizado en Edimburgo entre 2006 a 2015 en población adulta la tasa de fracaso del tratamiento fue del 17% como factores se vinculó niveles más altos de T4L en el diagnóstico superiores $43pmol/l$ $P < 0,0001$ y mayor concentración de TRAb en el momento del diagnóstico e inmediatamente antes de la RAI en $11U/l$ $P < 0,0001$, con tasa de fracaso del 42,2% cuando TRAb $>40U/L$.(34)

Los pacientes con EG que van a recibir RAI con niveles de T4 total $>20\mu\text{g/dL}$ o T4 libre $>5\text{ng/dL}$ deben recibir MMI y bloqueo b-adrenérgico hasta lograr T4 total y/o la T4 libre dentro de parámetros normales, que se deberá suspender 2 a 3 días antes de la terapia con RAI, mientras que los fármacos betabloqueantes deberán mantenerse hasta que los niveles de T4 total y T4 libre se normalicen después de la terapia con RAI.(28) Posterior a la terapia se deben obtener los niveles de T3, T4 y/o T4 libre mensual, los niveles de hormonas tiroideas disminuyen a partir de la primera semana, logrando hipotiroidismo a partir de los 2 a 3 meses, sin embargo, TSH pueden permanecer suprimidos durante varios meses después de la corrección del estado de hipertiroidismo, cuyas determinaciones pueden no ser útiles en este contexto para evaluar el hipotiroidismo. No se deben reiniciar los ATD, posterior a RAI, ya que pueden complicar la evaluación de la respuesta terapéutica.(28)

Los efectos secundarios (menos del 10%) son: sensibilidad tiroidea leve en la primera semana, la cual se trata de forma sintomática con paracetamol o agentes antiinflamatorios no esteroideos por 48 horas. No se ha reportado que los pacientes tratados con dosis más de $150\mu\text{Ci/g}$ ($5,55\text{MBq/g}$) de RAI tengan un mayor riesgo de cáncer de tiroides directamente atribuible a RAI. En un estudio de seguimiento de 36 años a 98 pacientes posterior a terapia con RAI ninguno desarrollo neoplasia de tiroides, ni leucemia.(41)

El empeoramiento de la oftalmopatía de Graves hasta 38 % tratados con yodo radioactivo y en 19% con metimazol con cociente de riesgos (RR) 1,94 (intervalo de confianza [IC] del 95%).(42)

En un análisis retrospectivo se detalla los resultados a los 26 y 36 años de 116 pacientes menores de 20 años con enfermedad de Graves que fueron tratados con yodo radioactivo entre 1953 y 1973, seis tenían menos de 6 años, 11 tenían entre 6 y 11 años, 45 tenían entre 11 y 15 años y 45 tenían entre 16 y 19 años. La duración media del seguimiento en 1991–1992 fue de 26,1 años; que en 2001-2002 fue de 36,2 años, dentro de los resultados ninguno de los pacientes desarrolló cáncer de tiroides o leucemia, así la frecuencia de anomalías congénitas en los hijos de esta cohorte tratados con yodo radiactivo fue de 3,2%, concluyendo que el yodo radiactivo es seguro y eficaz a largo plazo.(42)

6.3.2 TIROIDECTOMÍA

La tiroidectomía, al igual que la terapia con RAI son terapias definitivas con objetivo de erradicar el tejido tiroideo hiperactivo, produciendo hipotiroidismo permanente, con posterior eutiroidismo mediante el tratamiento con hormonas tiroideas.(38,39)

El tratamiento quirúrgico es el método definitivo preferido con las siguientes indicaciones:

- Niños <10 años o más bien durante toda la edad de desarrollo

- Glándulas de tamaño/ volumen significativo (>50 a 80g)
- Orbitopatía severa/moderada
- Falta de captación de yodo
- Coexistencia de una lesión similar a un tumor sospechoso de neoplasia/cáncer.

Las glándulas superiores a 50 a 80g, requieren una mayor dosis de 200 a 300 μ Ci/g, con riesgo de subestimar la cantidad de RAI administrada. Previo al procedimiento quirúrgico, los pacientes deben estar eutiroides con el uso de MMI.(28)

La tiroidectomía total es la operación de elección debido a que la tiroidectomía parcial se asocia con riesgo de recurrencia. Dentro de los riesgos quirúrgicos se incluyen posibilidad de daño al nervio laríngeo recurrente o hipoparatiroidismo, este último reportado hasta en un 7% de los casos. La experiencia del cirujano es un factor importante para determinar el resultado postoperatorio.(31)

Las enfermedades autoinmunes tienden a ser más graves en los jóvenes y el trasfondo genético subyacente es diferente en aquellos que desarrollan EG a una edad temprana, cuando se puede encontrar un nivel más alto de TRAb en la presentación.(31)

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Graves es una endocrinopatía autoinmune con anticuerpos contra el receptor de hormona estimulante tiroidea (TSH) que imita el efecto de TSH, estimulando el crecimiento tiroideo y producción hormonal excesiva.

Existen tres alternativas de tratamiento: fármacos antitiroideos, yodo radiactivo (RAI) y tiroidectomía. El tratamiento en la edad pediátrica sigue siendo controversial, ya que los fármacos antitiroideos siguen siendo el tratamiento de primera línea, sin embargo, poseen tasas de remisión de la enfermedad bajas de hasta 30% y alta prevalencia de efectos secundarios. Existen factores que se han asociado a falla a la remisión del tratamiento médico como: género masculino, antecedentes personales de autoinmunidad y niveles altos de T4L.^{33,36}

En la terapia definitiva, el tratamiento con yodo radiactivo tiene como objetivo lograr hipotiroidismo permanente, es considerada segura y menos costosa que la tiroidectomía subtotal y se ha comprobado un largo historial de seguridad. Se indica cuando la terapia con medicamentos antitiroideos no logró remisión después de dos años, presencia de efectos adversos y mala adherencia al tratamiento.

A pesar de la alta tasa de respuesta (75 a 90%) estudios en población adulta han vinculado parámetros clínicos asociados a fracaso terapéutico: tamaño tiroideo, niveles elevados de hormonas tiroideas (T3L y T4L) y el tratamiento previo con ATD.(34,40,43) Hasta el momento no existe datos reportados en nuestro medio sobre los factores asociados a fracaso en el tratamiento de la enfermedad de Graves en población pediátrica mexicana.

Este estudio tiene como propósito identificar los parámetros clínicos asociados con falla terapéutica en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

8. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los datos clínicos y bioquímicos asociados a falla al tratamiento en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves?

9. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la edad pediátrica, en un 95% de los casos, se han identificado factores pronósticos de respuesta al tratamiento con tiamidas y RAI en población pediátrica, sin embargo, no se han dilucidado por completo.

Los hallazgos de este estudio tienen como objetivo evaluar los factores que pudieran predecir la falla al tratamiento en EG, los cuales ayudarán a replantear las recomendaciones actuales para el manejo de la enfermedad de Graves en niños, permitiendo guiar en la toma de decisiones clínicas, minimizando efectos adversos y reduciendo costos de atención.

10. OBJETIVO GENERAL:

Establecer los factores asociados a falla en el tratamiento en pacientes con enfermedad de graves atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la frecuencia de pacientes pediátricos con enfermedad de Graves con falla a la remisión y sus características clínicas.
- Describir la frecuencia de pacientes pediátricos con enfermedad de Graves con falla al tratamiento con I131 y sus características clínicas.
- Describir los niveles de T4L y anticuerpos TRab y TgAb en los pacientes pediátricos con enfermedad de Graves con falla al tratamiento.
- Establecer la presencia de asociación entre antecedentes familiares de automunidad tiroidea y falla a la remisión.
- Establecer la presencia de asociación entre antecedentes familiares de enfermedad de Graves y falla a la remisión.
- Establecer la presencia de asociación entre niveles elevados de T4L y falla a la remisión.
- Establecer la presencia de asociación entre el género y antecedente personal de autoinmunidad con falla a la remisión.
- Establecer la presencia de asociación entre niveles elevados de TRab y TgAb con falla a la remisión.
- Establecer la asociación entre la presencia de bocio y antecedente de uso de antitiroideos con falla al tratamiento definitivo con I-131.

- Establecer la asociación entre niveles elevados de T4L y T3L con falla a tratamiento definitivo con I-131.

12. HIPÓTESIS

- El antecedente familiar de autoinmunidad tiroidea se asocia a falla en la remisión en pacientes con enfermedad de graves atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Antecedente familiar de enfermedad de Graves se asocia a falla en la remisión en pacientes con enfermedad de graves atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Los niveles de T4L se asocian a falla en la remisión en pacientes con enfermedad de graves atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- El género masculino y los antecedentes personales de autoinmunidad tienen impacto en presentar remisión en pacientes con enfermedad de graves atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Los niveles de anticuerpos TRab y TgAb son factores asociados para falla en la remisión de pacientes con enfermedad de Graves atendidos en el Instituto Nacional De Pediatría.
- La presencia de bocio y el antecedente de uso de fármacos antitiroideos son factores que se asocian a fracaso al tratamiento definitivo con I-131 en pacientes con enfermedad de Graves, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Hipótesis nula 1:

- El antecedente familiar de autoinmunidad tiroidea no se asocia a falla en la remisión en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves.

Hipótesis nula 2:

- Antecedentes familiares de enfermedad de Graves no se asocia a falla en la remisión en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves.

Hipótesis nula 3:

- Los niveles de T4L no se asocian a la falla en la remisión en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves.

Hipótesis nula 4:

- El sexo masculino y los antecedentes de autoinmunidad no se asocian a la falla en la remisión en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves.

Hipótesis nula 5:

- Los niveles elevados de anticuerpos TRab y TgAb no se asocian a falla en la remisión de pacientes con enfermedad de Graves atendidos en el Instituto Nacional De Pediatría.

Hipótesis nula 6:

La presencia de bocio y el antecedente de uso de fármacos antitiroideos no se asocian a falla al tratamiento definitivo con I-131 en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves.

Hipótesis alterna 7:

La presencia de bocio y el antecedente de uso de fármacos antitiroideos se asocian a falla al tratamiento definitivo con I-131 en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves.

13. MATERIALES Y MÉTODO

Tipo de estudio: observacional, retrospectivo, analítico y transversal.

13.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población objetivo: pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Graves atendidos en un hospital de tercer nivel en México.

Población elegible: pacientes pediátricos atendidos en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 01 de enero 2011 hasta el 30 de abril 2022.

Criterios de Inclusión

- Pacientes menores de 18 años al diagnóstico.
- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves tratados con antitiroideos y radio yodo, que estén en seguimiento por el servicio de endocrinología.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes que iniciaron su manejo terapéutico en otra institución.

Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes que perdieron su seguimiento durante el tratamiento.

Tabla 1 Variables incluidas en el estudio

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE VARIABLE
Edad al diagnóstico.	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Cuantitativa Continua	AÑOS
Sexo	características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Cualitativa nominal dicotómica.	1. FEMENINO 2. MASCULINO
Antecedentes familiares de autoinmunidad tiroidea	Familiares de primer grado con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune.	Cualitativa nominal dicotómica	1. PRESENCIA 2. AUSENCIA
Antecedentes familiares de enfermedad Graves	Familiares de primer grado con diagnóstico de enfermedad de Graves.	Cualitativa nominal dicotómica	1. PRESENCIA 2. AUSENCIA
Antecedentes personales de enfermedades autoinmunes	Antecedente de enfermedad generada por autoanticuerpos en el paciente	Cualitativa nominal dicotómica.	1. PRESENCIA 2. AUSENCIA
Síndrome Genético	Trastorno genético asociado con un cromosoma 21 extra o parte del mismo (S. Down). Síndrome con defecto al desarrollo gonadal asociado con cariotipo 45,X (S. Turner).	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Down 2. Turner
Presencia de bocio	Aumento de volumen de la glándula tiroidea, con un lóbulo lateral superior al tamaño de la falange terminal del dedo pulgar del examinado.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. PRESENCIA 2. AUSENCIA
Tamaño de bocio	Volumen tiroideo por ultrasonido tiroideo	Cuantitativa continua	ml

T4L	Cantidad de tiroxina libre en suero determinada por quimioluminiscencia	Cuantitativa continua	ng/dL
T3L	Cantidad de triyodotironina libre en suero determinada por quimioluminiscencia	Cuantitativa continua	pg/mL
TSHAb	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.	Cuantitativa continua	UI/L o %
AcTPO	Inmunoglobulina que interactúa con peroxidasa	Cuantitativa continua	UI/ml
ACTg	Inmunoglobulina que interactúa con tiroglobulina	Cuantitativa continua	UI/ml
Tratamiento con antitiroideos	Agentes que se usan para tratar el hipertiroidismo al reducir la producción excesiva de hormonas tiroideas.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No
Tiempo de tratamiento con antitiroideos	Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con antitiroideos hasta lograr remisión o la administración de I131.	Cuantitativa Continua	Meses
Dosis máxima de antitiroideos	Dosis máxima de antitiroideos recibida durante el tratamiento.	Cuantitativa Continua	mg/kg/día

Edad al tratamiento con I131	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la administración de I131.	Cuantitativa Continua	Años
Tiempo del dg al tratamiento con yodo	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de enfermedad de Graves y la administración de I131.	Cuantitativa Continua	Años
Dosis I131	Cantidad de I131 para producir ablación de glándula tiroides.	Cuantitativa continua	mCi
Número de dosis de I131	Número de veces que requirió administración de I131	Cuantitativa discreta	-1 -2
Respuesta al tratamiento con I131	Presencia de hipotiroidismo posterior a la ablación con I131	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No
Remisión	Niveles de TSH y t4L normales después de suspender administración de la terapia con ATD por 12 meses.	Cualitativa nominal dicotómica	3. Si 4. No
Tiroidectomía		Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si 2. No

13.2. MUESTREO

El tamaño de la muestra fue a conveniencia, se revisaron los expedientes de todos los pacientes que asistieron a control al INP en los años 2010-2022.

14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con las variables seleccionadas e incluidas en este estudio; se elaboró una base de datos en el programa Excel que luego fue exportado al programa estadístico SPSS versión 21, en el cual se llevó a cabo el análisis descriptivo, para las variables cualitativas utilizaremos tasas y proporciones, para las variables cuantitativas medias o medianas, con sus respectivas medidas de dispersión, según su

distribución. Los resultados están expuestos en tablas y gráficos correspondientes. Para el análisis inferencial buscamos la asociación de las variables propuestas asociadas a la falla al tratamiento. Se determinó la distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, correlación de Pearson para correlacionar variables de distribución normal, y correlación de Spearman para variables de distribución no normal. ANOVA/Kruskall Wallis para comparar más de dos promedios. Para determinar asociación estadística entre variables cualitativas se empleó la prueba de Chi Cuadrada, con nivel de significancia (alfa) 5% =0.05. Se utilizó prueba U de Mann-Whitney para establecer asociación estadística entre variables cualitativas dicotómicas y variables cuantitativas de distribución no paramétrica.

13 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación no implicó riesgo alguno para los participantes, y se llevó de acuerdo con lo señalado en el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki, por lo que no se requiere de un consentimiento informado firmado. Se asegura la confidencialidad de los datos personales y sensibles de pacientes y familiares, ya que se utilizarán solamente los datos de interés clínico correspondientes a las variables mencionadas.

14 RESULTADOS

14.1 RESULTADOS GLOBALES.

Se revisaron 73 expedientes en la base de datos de los pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de enfermedad de Graves y se obtuvieron los siguientes resultados:

De los 73 expedientes físicos y electrónicos; se descartaron 22 con base en criterios de exclusión. De estos; se eliminaron 3 expedientes por estar incompletos. Se incluyeron un total de 47 pacientes para el análisis final.

Figura 1.- Flujograma de expedientes revisados

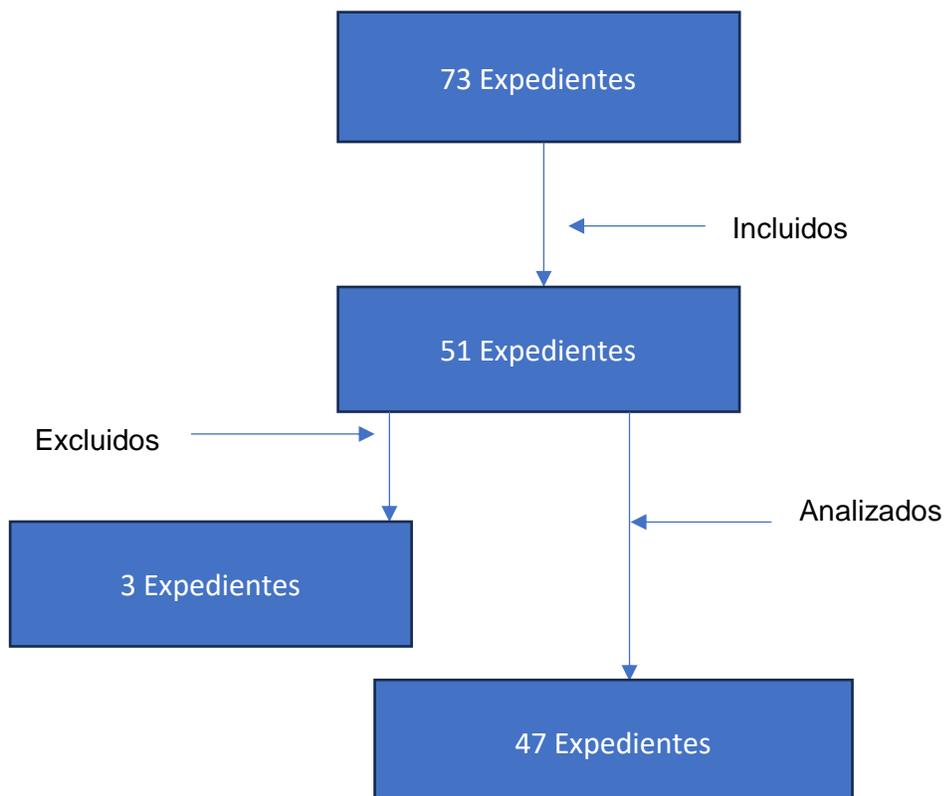
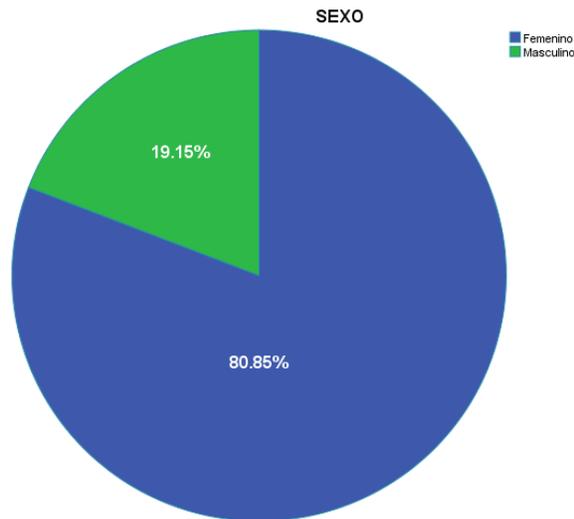


Tabla 1.- Características clínicas y respuesta a tratamiento en pacientes con Enfermedad Graves.

		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	38	80.9
	Masculino	9	19.1
Asociación a síndrome genético	Síndrome de Down	6	12.8
	Síndrome de Turner	1	2.1
Antecedentes de autoinmunidad	Antecedente familiar de autoinmunidad tiroidea	10	21.3
	Antecedente familiar de enfermedad de Graves	7	14.9
	Antecedente familiar de autoinmunidad	10	21.3
	Antecedente personal de autoinmunidad	6	12.8
Tratamiento	Tratamiento con antitiroideo	43	91.5
	Terapia bloqueo sustitución	38	80.9
	Mala adherencia	12	25.5
	Recaída	9	19.1
	Iodo 131	14	29.8
	1 dosis de I 131	13	27.7
	2 dosis de I 131	1	2.1
	Tiroidectomía	2	4.3
	Respuesta a I 131	13	27.7
	Sin respuesta a I131	1	2.1
Remisión	Si	7	14.9
	No	30	63.8
	No valorable (antitiroideo por menos de 18 meses)	5	10.6
	No valorable (No recibió antitiroideo, sólo I 131)	4	8.5
No valorable (Antitiroideo solo 1 mes y I 131)	1	2.1	
Estado tiroideo	Hipotiroideo	32	68.1

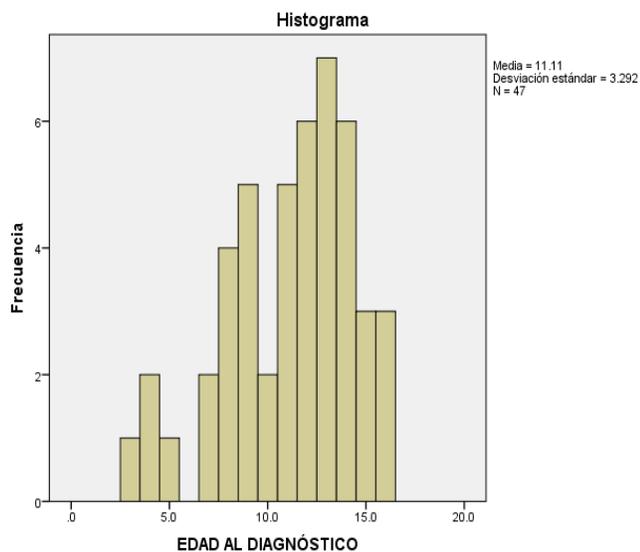
Eutiroideo	12	25.5
Hipertiroideo	2	4.3

Figura 2.- Frecuencia de pacientes con EG por sexo



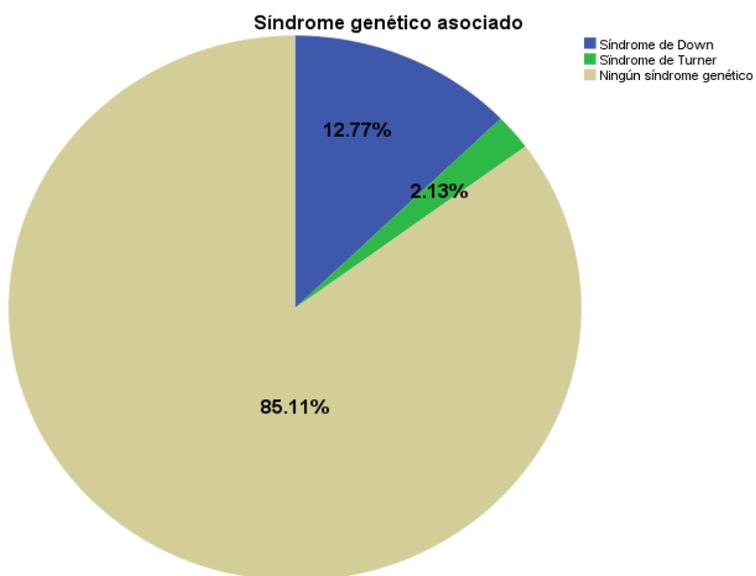
Treinta y ocho pacientes correspondientes al 80.9% de la población de estudio fue de sexo femenino, con una relación hombre:mujer de 1:4

Figura 3.- Edad en años al diagnóstico de EG.



La edad promedio fue de 11.1 años, mínimo de 3 y máximo de 16 años al momento del diagnóstico.

Figura 4.- Pacientes con EG con y sin síndrome genético asociado.



El 14.9% de los pacientes presentó un síndrome genético, de los cuales el 12.77% tenían Síndrome de Down y 2.13% Síndrome de Turner.

Tabla 2.- Perfil tiroideo en pacientes con enfermedad de Graves.

	T4T ng/dL	T4l ng/dL	T3T ng/dl	T3l pg/mL
Media	20.7596	5.5053	436.9471	17.3586
Mediana	22.0100	5.2000	537.5000	16.0000
Desviación estándar	6.50541	4.02715	236.69481	10.47894
Mínimo	4.74	.71	6.51	1.12
Máximo	45.00	24.90	1017.00	43.24

El valor máximo de T4L mínimo fue de 0.71 y máximo de 24.90ng/dL

Tabla 3.- Tamaño tiroideo en pacientes con enfermedad de Graves.

		TAMAÑO DEL BOCIO (ml)	Z TAMAÑO TIROIDEO (DE)	AcTPO UI/ml	AcTg UI/ml	Edad al tratamiento o con I 131 (años)
N	Válido	40	40	39	39	15
	Perdidos	7	7	8	8	32
	Media	25.70	7.25	7.25	232.22	17.60
	Mediana	23.55	6.02	6.02	40.00	14.00
	Desviación estándar	15.84	5.16	5.16	431.44	13.81
	Mínimo	4.75	0.43	0.43	20.00	6.0
	Máximo	85.95	25.50	25.50	2000.00	60.0

Tabla 4.- Tipo de tratamiento en pacientes con enfermedad de Graves.

	Tiempo de tratamiento con antitiroideo (meses)	Dosis máxima antitiroidea mg/kg/día	DOSIS IODO131 1ra mCi	2.ª DOSIS I 131 (mCi)
Media	36.42	0.79	22.71	25.00
Mediana	30.00	0.81	22.50	25.00
Desviación estándar	25.30	0.22	4.02	
Mínimo	1.0	0.26	15.0	25.0
Máximo	122.0	1.38	30.0	25.0

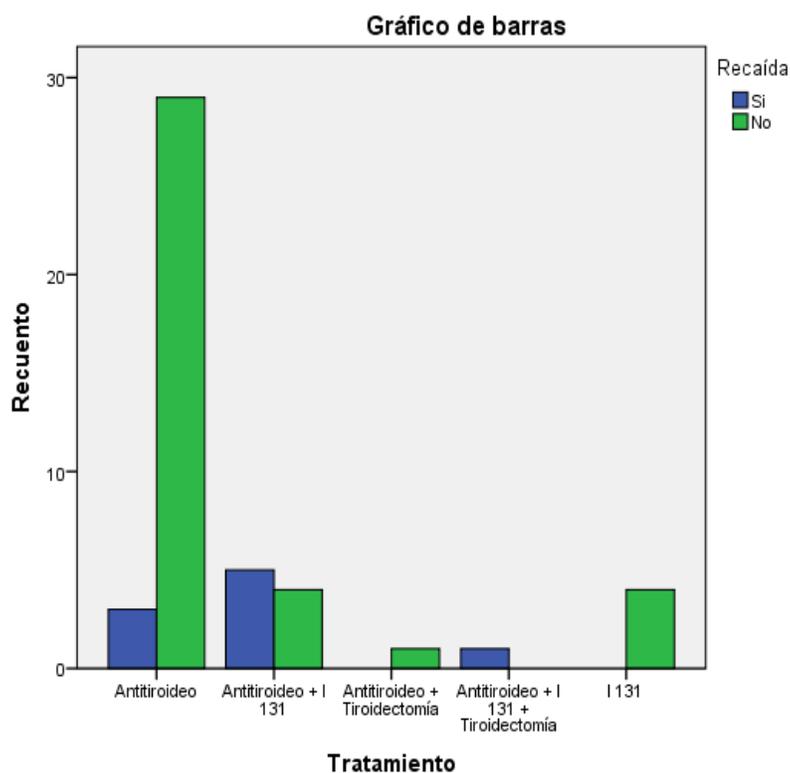
El tiempo medio de tratamiento con antitiroideo fue de 36.4 meses, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 122 meses. La dosis máxima promedio fue de 0.79 mg/kg/día, con un mínimo de 0.26 a un máximo de 1.38 mg/kg/día. En I131 la dosis promedio fue de 22.7 mCi.

Tabla 5.- Tipo de tratamiento

Tratamiento	Recaída		Total
	Si	No	
Antitiroideo	3	29	32
Antitiroideo + I 131	5	4	9
Antitiroideo + Tiroidectomía	0	1	1
Antitiroideo + I 131 + Tiroidectomía	1	0	1
I 131	0	4	4
Total	9	38	47

Cuarenta y tres pacientes recibieron antitiroideo, de los cuales 10 recibieron I 131, uno se realizó tiroidectomía y uno recibió las dos terapias definitivas.

Figura 5.- Tipo de tratamiento en EG.



14 pacientes recibieron I 131, de los cuales 13 pacientes (equivalentes al 27.7% de la población total y 92.86% de la población que recibió I 131) tuvieron buena respuesta a I 131. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento y la presencia de recaída.

Tabla 6.- Factores asociados a falla a la remisión y respuesta a I131 en pacientes con enfermedad de Graves.

Factor de riesgo	Recaída (Valor p)	Remisión (Valor p)	Respuesta a I 131 (valor p)
Edad al diagnóstico	0.502	0.941	0.899
Sexo	0.109	0.586	0.689
Síndrome genético	0.170	0.389	0.689
Síndrome de Down	0.210	0.389	0.689
A. Familiar de autoinmunidad tiroidea	0.336	0.664	0.689
A. Familiar de Enf. Graves	0.005	0.222	0.064
A. Familiar de autoinmunidad	0.059	0.664	0.064
A. Personal de autoinmunidad	0.872	0.774	0.787
Presencia bocio	0.632	0.630	
Tamaño del bocio	0.089	0.787	0.127
Z tamaño tiroideo	0.211	0.849	0.127
TSH	0.801	0.815	0.275
T4T	0.110	0.027*	0.106
T4L	0.610	0.107	0.797
T3T	0.231	0.916	
T3L	0.489	0.081	0.615
TRAb	0.513	0.607	0.735
AcTPO	0.929	0.076	0.203
AcTg	0.524	0.309	0.889
Tratamiento con antitiroideo	0.319	0.000	0.529
Tratamiento en menos de 24 meses	0.709	0.371	0.407
Tratamiento con Iodo	0.006	0.814	
Tiroidectomía	0.277	0.288	
Dosis máxima (MG/K/DÍA)	0.952	0.551	0.476
Tiempo de tratamiento con antitiroideo (meses)	0.195	0.234	0.363
Recaída		0.236	0.220
Edad al tratamiento con I 131 (años)	0.313	0.104	0.608
Número de dosis de I131	0.264	0.626	
Tiempo entre diagnóstico y tratamiento con I 131 (años)	0.600	0.284	0.900
Dosis IODO131 1ra mCi	0.829	0.824	0.408
2.ª DOSIS I 131 (mCi)	0.264	0.626	

Los pacientes que presentaron remisión tuvieron una media de T4T de 15.75 (Mediana 16.95) que fue significativamente menor que los pacientes que no presentaron remisión (media 22.17, mediana 22.5). Es decir, los valores más altos de T4T se asociaron a falta de remisión. Esta asociación fue estadísticamente significativa (Prueba de U de Mann Whitney $p=0.027$). Al analizar la sensibilidad y especificidad del valor de T4T para remisión mediante curva COR, no se logró establecer un punto de corte con una adecuada sensibilidad y especificidad en relación con la remisión (Área bajo la curva 0.220, IC 95% 0.031-0.410, $p=0.034$).

Figura 6.- Respuesta a tratamiento con I131 en EG.

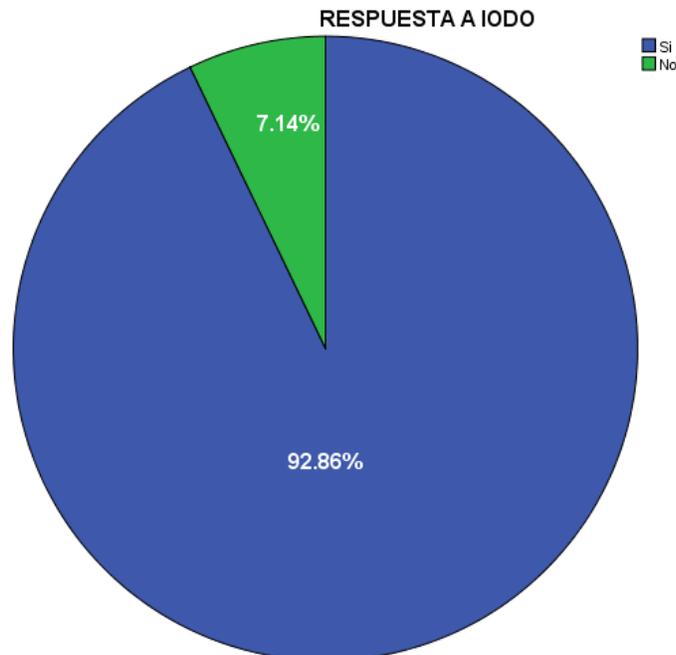
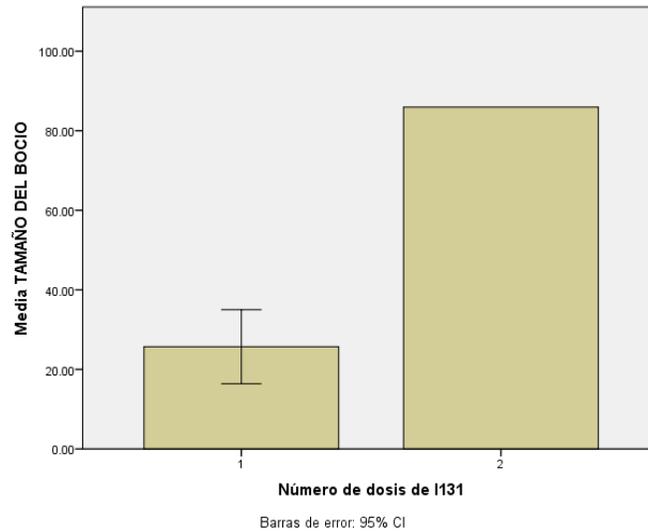
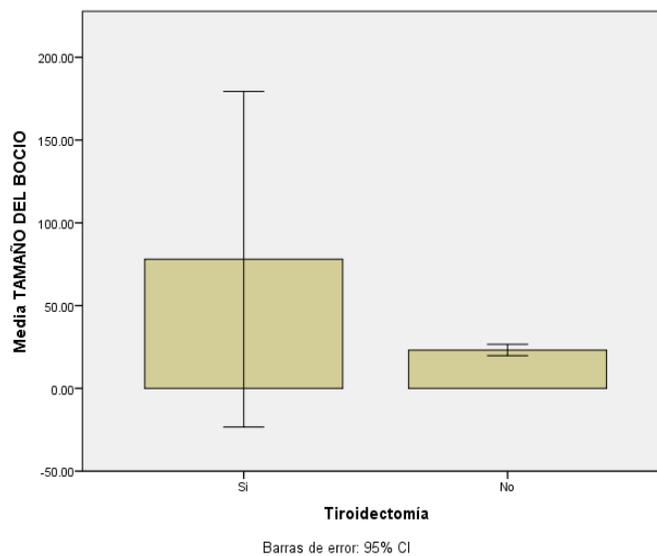


Figura 7.- Relación entre el tamaño tiroideo y número de dosis de I131.



Existe asociación entre tamaño del bocio y número de dosis de I 131, reportándose mayor volumen de bocio en el caso que ameritó 2 dosis de I 131 (85.95 ml) respecto a los que recibieron 1 dosis (promedio 25.68 ml), (T student, $p=0.02$).

Figura 8.- Relación entre el tamaño tiroideo y tiroidectomía.



Hubo una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño del bocio, la realización de tiroidectomía, a mayor volumen de tiroideo requirieron tiroidectomía (77.97 ml) respecto a los que no recibieron manejo quirúrgico (23.15 ml), (T student, $p=0.02$).

Figura 9.- Relación entre T4T y remisión.

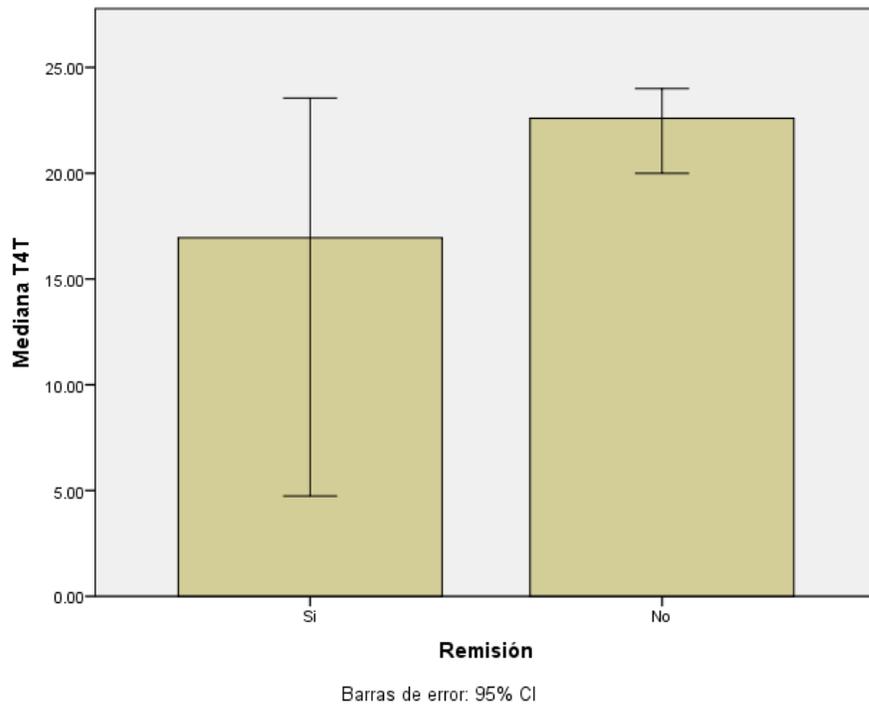


Figura 10.- Curva de COR de niveles de T4T

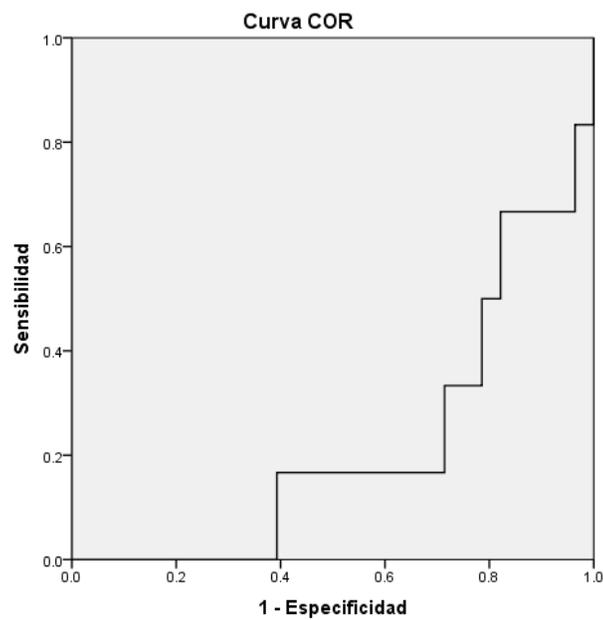
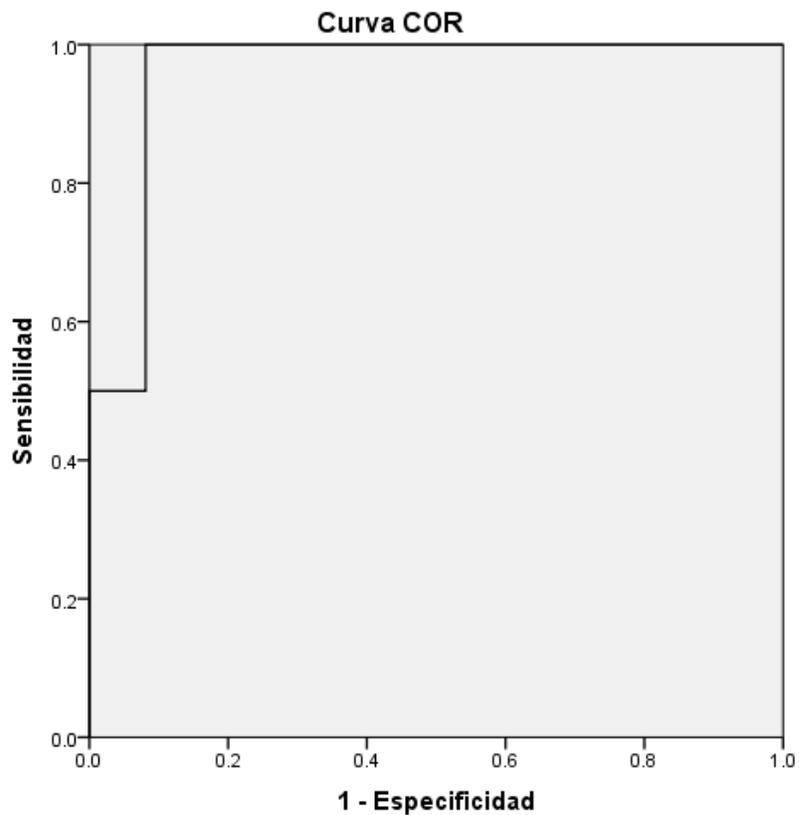


Tabla 7.- Coordenadas de curva de COR de niveles de T4T

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: T4T		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	Especificidad
3.7400	1.000	1.000
7.1700	.833	1.000
11.1500	.833	.964
13.1500	.667	.964
14.1000	.667	.929
15.0000	.667	.893
15.7000	.667	.857
16.3500	.667	.821
16.8000	.500	.821
17.0500	.500	.786
17.3000	.333	.786
17.6400	.333	.750
18.8600	.333	.714
19.9200	.167	.714
20.6000	.167	.679
21.4000	.167	.643
21.8050	.167	.571
22.2050	.167	.536
22.5000	.167	.500
23.0500	.167	.429
23.5250	.167	.393
23.7750	.000	.393
24.4500	.000	.143
25.4500	.000	.071
35.5000	.000	.036
46.0000	.000	.000

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Figura 11.- Curva de ROC de tamaño tiroideo y relación con tiroidectomía.



Al evaluar sensibilidad y especificidad mediante curva COR de la Z de tamaño tiroideo para tiroidectomía, se encontró un área bajo la curva de 0.959 (IC 95-5 0.882-1.000) ($p=0.030$)

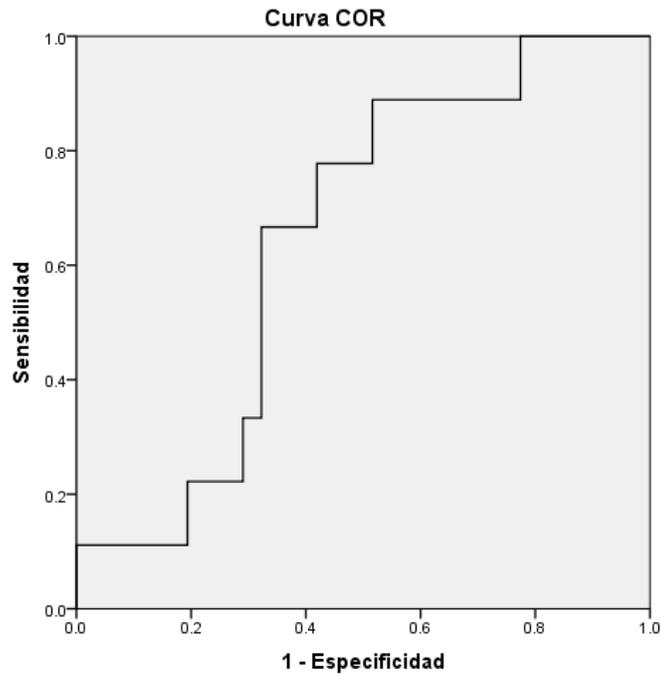
Tabla 8.- Coordenadas de curva de COR de tamaño tiroideo en relación con tiroidectomía.

Coordenadas de la curva		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	Especificidad
-.5700	1.000	1.000
.7600	1.000	.973
1.1200	1.000	.946
1.4150	1.000	.919
1.9450	1.000	.892
2.4350	1.000	.865
2.9000	1.000	.838
3.1600	1.000	.811

3.3100	1.000	.784
3.6450	1.000	.757
3.8850	1.000	.730
4.2100	1.000	.703
4.5250	1.000	.676
4.6400	1.000	.649
4.7650	1.000	.622
4.8100	1.000	.595
4.8450	1.000	.568
4.9650	1.000	.541
5.2300	1.000	.514
5.5200	1.000	.486
6.0250	1.000	.459
6.4800	1.000	.432
6.6350	1.000	.405
6.8100	1.000	.378
6.9850	1.000	.351
7.2500	1.000	.324
7.5550	1.000	.297
7.7200	1.000	.270
8.3000	1.000	.243
9.0650	1.000	.216
9.8850	1.000	.189
10.9900	1.000	.162
11.6500	1.000	.135
11.9650	1.000	.108
13.3150	1.000	.081
14.8050	.500	.081
15.2800	.500	.054
16.8000	.500	.027
21.8250	.500	.000
26.5000	.000	.000

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Figura 12.- Curva de ROC de tamaño tiroideo y relación con recaída.



Al evaluar sensibilidad y especificidad mediante curva COR de la Z de tamaño tiroideo para recaída, se encontró un área bajo la curva de 0.649 (IC 95-5 0.466-0.831) ($p=0.179$). No hay un tamaño tiroideo asociado a recaída.

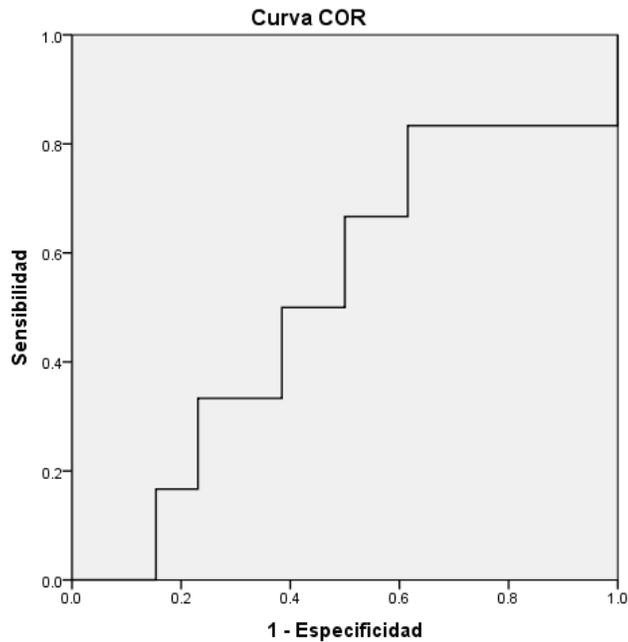
Tabla 9.- Coordenadas de curva de COR de tamaño tiroideo y relación con recaída.

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Z tamaño tiroideo		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	Especificidad
-0.5700	1.000	1.000
0.7600	1.000	.968
1.1200	1.000	.935
1.4150	1.000	.903
1.9450	1.000	.871
2.4350	1.000	.839
2.9000	1.000	.806
3.1600	1.000	.774
3.3100	.889	.774
3.6450	.889	.742
3.8850	.889	.710
4.2100	.889	.677
4.5250	.889	.645

4.6400	.889	.613
4.7650	.889	.581
4.8100	.889	.548
4.8450	.889	.516
4.9650	.778	.516
5.2300	.778	.484
5.5200	.778	.452
6.0250	.778	.419
6.4800	.667	.419
6.6350	.667	.387
6.8100	.667	.355
6.9850	.667	.323
7.2500	.556	.323
7.5550	.444	.323
7.7200	.333	.323
8.3000	.333	.290
9.0650	.222	.290
9.4550	.222	.258
10.0500	.222	.226
10.9900	.222	.194
11.6500	.111	.194
11.9650	.111	.161
13.3150	.111	.129
14.8050	.111	.097
15.2800	.111	.065
16.8000	.111	.032
21.8250	.111	.000
26.5000	.000	.000

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Figura 13.- Curva de ROC de tamaño tiroideo y relación con remisión.



En la evaluación, la sensibilidad y especificidad mediante curva COR de la Z de tamaño tiroideo para remisión, se encontró un área bajo la curva de 0.519 (IC 95-5 0.262-0.776) ($p=0.885$). No hay un tamaño tiroideo asociado a remisión.

Tabla 10.- Coordenadas de curva de COR de tamaño tiroideo y relación con remisión

Coordenadas de la curva		
Variable(s) de resultado de prueba: Z tamaño tiroideo		
Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	Especificidad
.0900	1.000	1.000
1.6500	.833	1.000
2.6750	.833	.962
3.1600	.833	.923
3.3100	.833	.885
3.6450	.833	.846
3.8850	.833	.808
4.2100	.833	.769
4.5250	.833	.731
4.6400	.833	.692
4.7650	.833	.654
4.8350	.833	.615

5.1350	.667	.615
5.5200	.667	.577
6.0250	.667	.538
6.4800	.667	.500
6.6350	.500	.500
6.8100	.500	.462
6.9850	.500	.423
7.2500	.500	.385
7.5550	.333	.385
8.2600	.333	.346
9.2300	.333	.308
10.0500	.333	.269
10.9900	.333	.231
11.6500	.167	.231
11.9650	.167	.192
13.3150	.167	.154
14.8050	.000	.154
15.2800	.000	.115
16.8000	.000	.077
21.8250	.000	.038
26.5000	.000	.000

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

14.2 PACIENTES SIN ASOCIACIÓN A SÍNDROME GENÉTICO.

Se reportaron 40 pacientes con enfermedad de graves sin antecedente de síndrome genético asociado, de los cuales 8 (20%) correspondió a sexo masculino y 32 (80%) a sexo femenino, con una relación hombre: mujer de 1:3.4.

El 20% de los pacientes tuvo antecedente familiar de autoinmunidad, el 20% contó con antecedente familiar de autoinmunidad tiroidea.

El 15% tuvo antecedente familiar de enfermedad de Graves, y el 10% antecedente personal de autoinmunidad.

Tabla 11.- Pacientes sin asociación a síndrome genético.

		Recaída		TOTAL	p
		Si	No		
Sexo	Hombre	0	8	8	0.088
	Mujer	9	23	32	
Antecedentes de autoinmunidad	Antecedente familiar de autoinmunidad tiroidea	3	5	8	0.256
	No	6	26	32	
	Enfermedad de Graves	4	2	6	0.005*(chi cuadrada)
	Sin antecedente de Graves	5	29	34	
	Antecedente familiar de autoinmunidad	4	4	8	0.037*(chi cuadrada)
	Sin antecedente familiar de autoinmunidad	5	27	32	
	Antecedente personal de autoinmunidad	1	3	4	0.900
	Sin antecedente personal de autoinmunidad	8	28	36	
Presencia de bocio	Si	9	31	40	-
Tratamiento con antitiroideo	Si	9	29	38	0.434
	No	0	2	2	
Tratamiento con Iodo 131	Si	6	6	12	0.012*
	No	3	22	25	
Número de dosis I 131	1	5	6	11	0.296
	2	1	0	1	
Tiroidectomía	Si	1	1	2	0.368
	No	8	28	36	

Tabla 12.- Características clínicas en pacientes con enfermedad de Graves sin asociación a síndrome genético.

		EDAD AL DIAGNÓSTICO	TAMAÑO DEL BOCIO	Z TAMAÑO TIROIDEO
N	Válido	40	35	35
	Perdidos	0	5	5
Media		11.300	26.7266	7.5394
Mediana		12.000	25.1000	6.4100
Desviación estándar		3.0060	16.40722	5.40905
Mínimo		4.0	8.18	.43
Máximo		16.0	85.95	25.50

Tabla 13.- Características bioquímicas en pacientes con enfermedad de Graves sin asociación a síndrome genético.

				T4I ng/dL	T3T	T3I pg/mL	AcTPO UI/ml	AcTg UI/ml
N	Válido	39	38	38	35	36	34	34
	Perdidos	1	2	2	5	4	6	6
Media		.0300	21.1232	5.7468	443.6509	18.0964	640.9894	258.2521
Mediana		.0300	22.2050	5.2600	586.0000	16.8500	580.5000	45.1000
Desviación estándar		.04724	6.72509	4.29545	247.70908	10.97355	533.34507	456.31623
Mínimo		.00	4.74	.71	6.51	1.12	20.00	20.00
Máximo		.29	45.00	24.90	1017.00	43.24	2625.00	2000.00

Tabla 14.- Tratamiento con antitiroideos en enfermedad de Graves sin asociación a síndrome genético.

		DOSIS MÁXIMA DE ANTITIROIDEO (mg/kg/día)	Tiempo de tratamiento con antitiroideo (meses)
N	Válido	38	38
	Perdidos	2	2
Media		.7900	38.158
Mediana		.8100	30.500
Desviación estándar		.22802	26.4039
Mínimo		.26	1.0
Máximo		1.38	122.0

Tabla 15.- Tratamiento con I131 en enfermedad de Graves sin asociación a síndrome genético.

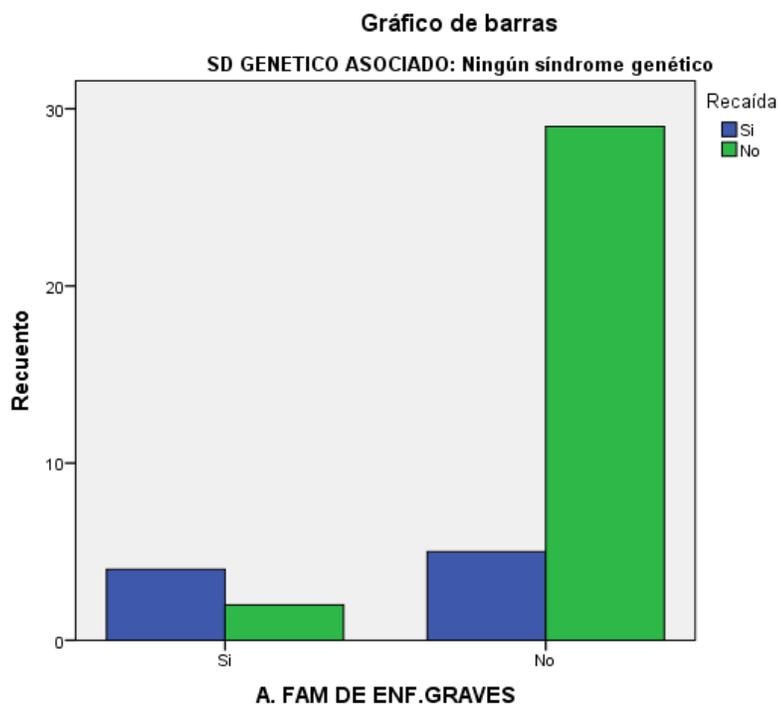
		Edad al tratamiento con I 131 (años)	DOSIS IODO131 1ra mCi
N	Válido	13	12
	Perdidos	27	28
Media		18.769	23.583
Mediana		14.000	25.000
Desviación estándar		14.4520	3.5022
Mínimo		8.0	20.0
Máximo		60.0	30.0

El 100% de los pacientes presentó bocio.

El 95% de los pacientes recibió tratamiento con antitiroideo, y 12 pacientes, correspondientes al 30%, recibió tratamiento con I 131.

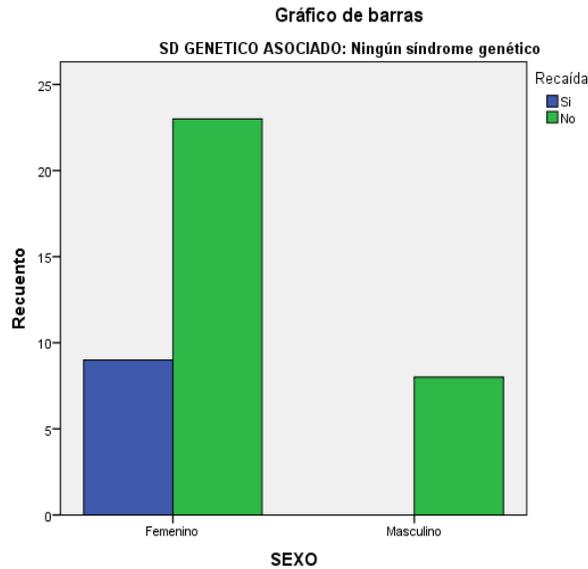
De los 12 pacientes quienes recibieron tratamiento con I 131, 11 casos recibieron 1 dosis y en 1 caso se reportaron 2 dosis. 2 pacientes (5%) recibieron manejo definitivo con tiroidectomía.

Figura 14.- Relación entre antecedente familiar de enfermedad de Graves y recaída en pacientes con EG sin asociación a síndrome genético.



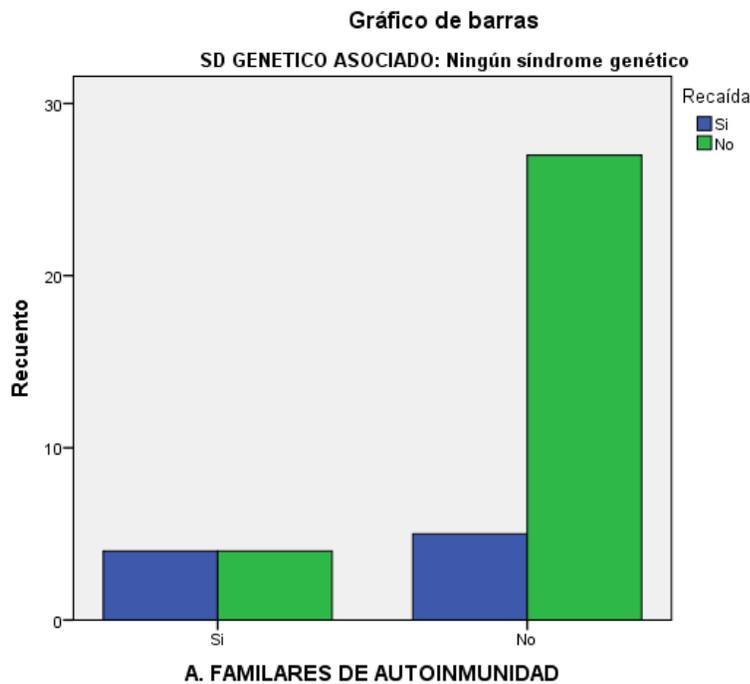
En pacientes sin asociación a síndrome genético, se encontró que aquellos con antecedente familiar de Enfermedad de Graves tuvieron una mayor frecuencia de recaída respecto a los pacientes sin este antecedente. Esta asociación fue estadísticamente significativa (chi cuadrada $p=0.005$).

Figura 15.- Relación entre sexo y recaída en pacientes con EG sin asociación a síndrome genético



Todos los pacientes quienes presentaron recaída fueron de sexo femenino, el valor de p se aproximó a la significancia estadística (chi cuadrado, $p = 0.088$).

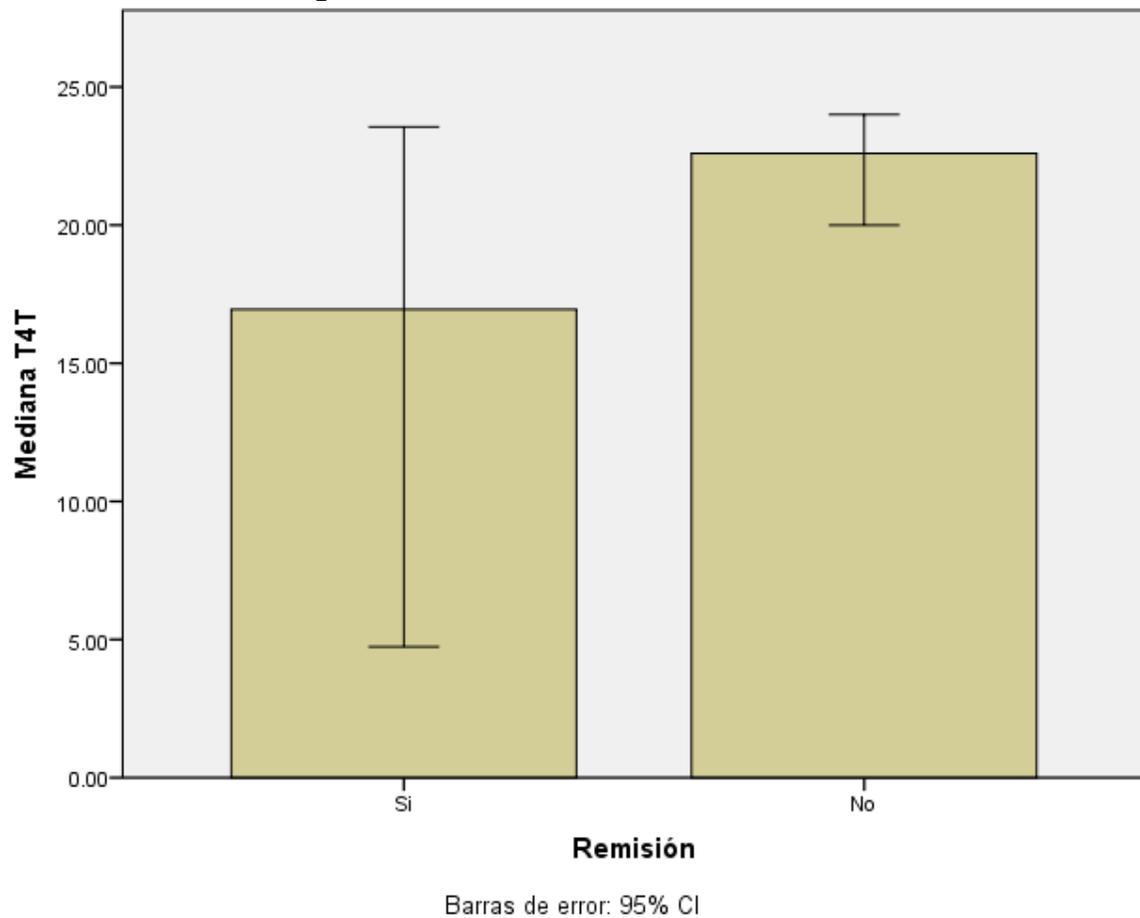
Figura 16.- Relación entre antecedentes familiares de autoinmunidad y recaída en pacientes con EG sin asociación a síndrome genético



Los pacientes que tienen antecedente familiar de autoinmunidad presentaron mayor frecuencia de recaída, con asociación estadísticamente significativa (chi cuadrada $p=0.037$).

Los pacientes sin síndrome genético quienes presentaron remisión tuvieron una media de T4T de 15.75 (Mediana 16.95) que fue significativamente menor que los pacientes que no presentaron remisión (media 22.77, mediana 23.05). Es decir, los valores más altos de T4T se asociaron a falta de remisión. Esta asociación fue estadísticamente significativa (Prueba de U de Mann Whitney $p=0.015$).

Figura 17.- Relación entre niveles de T4T y remisión en pacientes con EG sin asociación a síndrome genético



14.3 PACIENTES CON ASOCIACIÓN A SÍNDROME GENÉTICO.

Pacientes con Síndrome de Down.

Tabla 16.- Pacientes con asociación a Síndrome de Down

		Recaída		TOTAL	p
		Si	No		
Sexo	Hombre	0	1	1	-
	Mujer	0	5	5	
Antecedentes de autoinmunidad	Antecedente familiar de autoinmunidad tiroidea	0	2	2	-
	No	0	4	4	
	Enfermedad de Graves	0	1	1	-
	Sin antecedente de Graves	0	5	5	
	Antecedente familiar de autoinmunidad	0	2	2	-
	Sin antecedente familiar de autoinmunidad	0	4	4	
	Antecedente personal de autoinmunidad	0	1	1	-
	Sin antecedente personal de autoinmunidad	0	4	4	
Presencia de bocio	Si	0	5	5	-
	No	0	1	1	
Tratamiento con antitiroideo	Si	0	4	4	-
	No	0	2	2	
Tratamiento con Iodo 131	Si	0	2	2	-
	No	0	4	4	
		0			
Número de dosis I 131	1	0	2	2	-
	2	0	0	0	
Tiroidectomía	Si	0	0	0	-
	No	0	6	6	

Se reportaron 6 casos de enfermedad de Graves en pacientes con Síndrome de Down, siendo el síndrome genético más frecuentemente asociado a Graves. Se reportó una mayor frecuencia en sexo femenino, en 5 casos. La relación hombre:mujer fue de 1:5, y tuvieron una edad promedio de 10 años, con edad mínima de 3 y máxima de 16 años. En 33.3% se reportó antecedente familiar de autoinmunidad tiroidea y en 1 caso (16.6%) antecedente familiar de enfermedad de graves. En 83% se documentó bocio.

El 66% recibió tratamiento con antitiroideo, con una dosis promedio de 0.84 mkg/día, durante un promedio de 45 meses. 2 pacientes (33.3%) recibió tratamiento con I131, ambos pacientes recibieron dosis única, en un caso a los 6 años y otro a los 14 años. En ningún paciente se realizó tiroidectomía.

En ninguno de los pacientes con Síndrome de Down se documentó recaída.

En los pacientes con Síndrome de Down, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y antecedente personal de autoinmunidad tiroidea: ninguna paciente de sexo femenino tenía antecedente personal de autoinmunidad, mientras que el único paciente de sexo masculino si contaba con este antecedente (Chi cuadrada $p=0.025$).

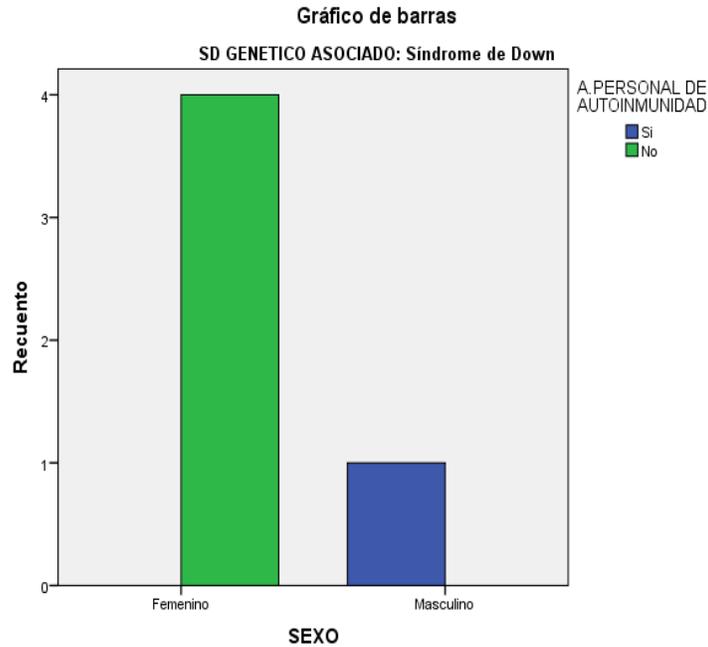
Tabla 17.- Perfil tiroideo en pacientes con asociación a síndrome genético

	EDAD AL DIAGNÓSTICO	TAMANO DEL BOCIO	TSH $\mu\text{U/ml}$	T4T ng/dl	T4I ng/dL	T3T ng/dl	T3I pg/mL
Media	10.000	18.6900	.0183	18.5333	4.1567	386.6667	12.6250
Mediana	11.000	19.7000	.0100	18.6000	4.0700	376.5000	10.3500
Desviación estándar	5.2154	10.66662	.01722	5.54497	1.82211	194.69532	6.92616
Mínimo	3.0	4.75	.00	12.40	2.20	177.00	6.10
Máximo	16.0	30.61	.04	24.00	6.00	600.00	22.90

Tabla 18.- Anticuerpos antitiroideos y tratamiento en pacientes con asociación a síndrome genético

	AcTPO UI/ml	AcTg UI/ml	DOSIS MAX MG/K/DÍA	Tiempo de tratamiento con antitiroideo (meses)	Edad al tratamiento con I 131 (años)
Media	365.4800	55.2600	.8400	45.600	10.000
Mediana	255.0000	20.0000	.8950	36.000	10.000
Desviación estándar	338.33423	74.82973	.20216	35.1397	5.6569
Mínimo	44.40	20.00	.57	12.0	6.0
Máximo	884.00	189.00	1.00	102.0	14.0

Figura 18.- Relación entre antecedentes de autoinmunidad y sexo en pacientes con EG con asociación a síndrome Down



Debido a que en nuestro grupo de estudio no se documentó ningún caso de paciente con Síndrome de Down y Graves que presentara recaída, no se logró establecer asociación estadística con ningún factor de riesgo para recaída en este grupo de pacientes.

15 DISCUSIÓN

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune órgano específico que se produce por estimulación del receptor de hormona estimuladora de tiroides por el anticuerpo del receptor de TSH, es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la infancia, representando el 96% de los casos, cuya incidencia varía geográficamente en todo el mundo, con predominio en el sexo femenino con una relación 5:1.(2,6)

En el presente estudio se contó con una muestra de 47 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves atendidos durante 2011 a 2022, que iniciaron tratamiento en INP, que al igual en lo reportado en la literatura se encontró un predominio del

sexo femenino con un 80.9%, se presentó una edad media de diagnóstico de 11.1 años, con edad mínima de 3 años y máxima de 16 años. De los cuales 21.3% presentó antecedente familiar de autoinmunidad, 14.9% antecedente heredofamiliar de Enfermedad de Graves, 21.3% antecedente familiar de autoinmunidad tiroidea y un 12.8% antecedente personal de autoinmunidad.

En cuanto a su tratamiento, es controversial debido a que el tratamiento de primera línea sigue siendo los antitiroideos, que en la literatura se reporta una tasa de remisión hasta el 30%, con dosis entre 0.1 a 1mg/kg según ATA, administrado por dos años, ya que es considerada como terapia prolongada a un tiempo mayor de 24 meses. En este aspecto, Lee informó que las tasas de remisión aumentan a mayor tiempo de tratamiento: El 6,3 % presentaron remisión después de 3 años, el 16,4 % lo hicieron después de 4 años, el 29,4 % lograron la remisión después de 5 años y el 55,8 % lograron la remisión después de 6 años después del tratamiento con ATD.(44) Rhoo en su estudio realizado con 98 pacientes tratados durante el periodo de observación de 5 años con tratamiento con antitiroideos con una tasa de remisión 18.9%.²⁹ En nuestra población se encontró tasa de remisión 0% pacientes que recibieron antitiroideos hasta 24 meses y 20.6% (6) en terapia prolongada con una mayor tasa de remisión en estos, que va en contraste con lo referido por Lee (29), sin embargo, el tiempo de tratamiento no presentó asociación estadísticamente significativa con remisión (chi cuadrado, $p=0.234$).

El tiamazol se dio con dosis máximas que oscilaron con mínima en 0.26mg/kg/día hasta 1.38mg/kg/día, con un tiempo entre mínimo un mes y máximo 122 meses. En el tratamiento se ha propuesto terapia de bloqueo-reemplazo que agrega levotiroxina sin cambiar la dosis antitiroideo, se ha mencionado que en estos casos existe un mayor riesgo de eventos adversos con el uso de bloqueo y reemplazo versus reducción de dosis.(28,37). En este aspecto el 80.9% de los pacientes recibieron terapia de bloqueo sustitución, encontrándose 30% recaídas en pacientes que recibieron tratamiento menor 18 meses, 25% en tratamiento de 18 a 24 meses y 17.2% en terapia mayor a 24 meses, observándose que el porcentaje

de recaídas fue menor a mayor tiempo de tratamiento, sin embargo, este factor puede ser subestimado, debido a que en varios pacientes se desconoce su evolución, ya que perdieron seguimiento en esta institución, a su vez también existen pacientes con antitiroideo por más de 24 meses y aún no se ha podido establecer si existió o no remisión.

Se ha reportado en la literatura factores predictores de falla a la remisión como edad más joven, tamaño grande de la glándula tiroides, gravedad inicial de la enfermedad, concentraciones séricas de T4 y T3 más altas y niveles de TRAb. (33,36). En el presente trabajo se analizó múltiples factores, entre ellos la edad al diagnóstico, sexo, presentar síndrome genético asociado, antecedente familiar y personal de autoinmunidad tiroidea, enfermedad de Graves en familiares de primer grado y bocio; sin embargo, a diferencia de lo reportado en la literatura, dichos no presentaron asociación con falla a remisión.

En cuanto al aspecto bioquímico al diagnóstico, en un estudio realizado por Leger en Francia se encontró que una concentración sérica de T4L $<35\text{pmol/L}$ posee un efecto positivo en la respuesta al tratamiento en forma independiente (33), en cambio, nosotros hallamos que los niveles de T4L no tuvieron relación estadísticamente significativa con remisión (prueba t student $p=0.107$) al igual que los niveles de T3T y T3L. A diferencia de lo observado con los niveles séricos bajos de T4T, que sí se asociaron a remisión (prueba de U de Mann Whitney $p=0.027$). En los pacientes que presentaron remisión tuvieron una media de T4T de 15.75ng/dl (Mediana 16.95ng/dl) que fue significativamente menor que los pacientes que no presentaron remisión (media 22.17 ng/dl , mediana 22.5 ng/dl), sin embargo, al analizar la sensibilidad y especificidad mediante curva COR, no se estableció un punto de corte.

Un factor interesante estudiado por Rho y colaboradores es el tiempo de normalización de TRab ($1,65$ años frente a $3,65$ años, $P <0,001$) el cual fue significativamente más corto en el grupo de remisión que en el grupo sin remisión,

en nuestra institución no contamos con determinación de estos anticuerpos por lo cual este factor no fue analizado.

Se presentó una tasa global de respuesta a I131 de 92.8% (13 pacientes), similar al reportado en la literatura; se analizaron los mismos factores que con antitiroideos, encontrando que ninguno presentó asociación a respuesta de I131 estadísticamente significativa, a diferencia de lo encontrado por Kaplowitz que un tamaño de tiroides (36,5g versus 47,4g; $P= 0,037$) y la dosis más alta de I-131 (242 versus 212 μ Ci/g de tejido tiroideo; $P= 0,013$) se asociaron con éxito a RAI.

La dosis promedio de I131 fue de 22.7 mCUi, con una edad media al tratamiento con I131 fue de 15.7 (Mediana 14.00), con dosis promedio de 22.7 mCUi, cuyo resultado fue un hipotiroidismo permanente que es producto de la ablación tiroidea. En caso del tamaño tiroideo si bien no tuvo relación con remisión y respuesta a I131, este se relacionó en forma directamente proporcional con el número de dosis de I131 y tiroidectomía, así a mayor volumen de bocio, ameritó 2 dosis de I 131 (85.95 ml) respecto a los que recibieron 1 dosis (promedio 25.68 ml), (T student, $p=0.02$) y para tiroidectomía (T student, $p=0.02$), sin embargo, al evaluar mediante curvas de COR sensibilidad y especificidad mediante curva COR de la Z de tamaño tiroideo para número dosis de I131 y tiroidectomía, no se pudo establecer un punto de corte. En este aspecto, la Asociación Americana de Tiroides menciona que en paciente con tamaño tiroideo mayor a 80g se prefiere realizar tiroidectomía debido a que la dosis de I131 administrada puede ser subestimada, que probablemente pasó con este paciente que no tuvo repuesta a I131 y posteriormente se realizó tiroidectomía.(28)

En el caso de los pacientes que no poseían un síndrome genético se observó que en aquellos con antecedente de autoinmunidad familiar tuvieron una mayor frecuencia de recaída respecto a los que no tenían el antecedente con una asociación estadísticamente significativa (chi cuadrada $p=0.037$); al igual que pacientes que presentaron antecedente familiar de enfermedad de Graves

presentaron más recaída, con asociación estadísticamente significativa (chi cuadrada $p=0.005$), este hallazgo es relevante, ya que al momento de valorar a nuestros pacientes, si se encuentran estos factores de autoinmunidad en la historia clínica nos puede llevar a guiar la terapéutica y en aquellos casos evitar dar una terapia prolongada con antitiroideos por el mayor riesgo de recaída, en ese caso brindar una terapia definitiva.

Si bien los síndromes más asociados a Enfermedad de Graves son Síndrome de Down y Turner, estos también fueron los únicos que se hallaron en nuestro estudio representado un total 13.9%(7), de los cuales 12.8% fueron Down y 2.1% Turner.

En el caso de los pacientes con Síndrome de Down, el 66% recibió antitiroideos, con dosis promedio de 0.84 mkg/día, presentando una tasa de remisión 0%, la cual puede encontrarse subestimada debido a la ausencia de un intento de interrumpir el tratamiento después de 24 meses, ya que en lo reportado por Leger y colaboradores en su estudio prospectivo resaltan una asociación independiente con un resultado significativamente mejor de la enfermedad en pacientes Síndrome de Down. En cuanto a la terapia definitiva, 2 pacientes (33.3%) recibió tratamiento con I 131, ambos niños recibieron dosis única, en un caso a los 6 años y otro a los 14 años, con respuesta a I131 100% (2 pacientes). Se halló una tasa de recaída de 0%, por lo que no se pudo asociar ningún factor a esta última.

CONCLUSIONES

Los valores de T4 total altos al momento del diagnóstico puede usarse como factor predictivo de falla a la remisión en pacientes pediátricos con Enfermedad de Graves, ya que permiten determinar durante el seguimiento si el tratamiento con antitiroideos es suficiente o la necesidad de un tratamiento definitivo temprano.

Los antecedentes familiares de autoinmunidad y Enfermedad de Graves se deben considerar como factores asociados a recaída, que se deben tener en cuenta para

guiar la terapéutica, en estos casos evitar una terapia prolongada u ofrecer una terapia definitiva si fuera el caso.

Es importante que durante el seguimiento a los dos años se deba evaluar la interrupción del tratamiento médico para obtener una tasa de remisión más exacta.

Existe la necesidad de estudios adicionales en niños y adultos, ya que gran parte de la población al alcanzar la edad adulta pierde seguimiento desconociéndose la respuesta al tratamiento médico.

16 BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplowitz PB, Vaidyanathan P. Update on pediatric hyperthyroidism. Vol. 27, Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 70–6.
2. Vaidyanathan P. Update on Pediatric Hyperthyroidism. Vol. 69, Advances in Pediatrics. Academic Press Inc.; 2022. p. 219–29.
3. Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Cephise F. Graves' disease: Introducción, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Dec 1;79(6):656–64.
4. Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Dec 1;79(6):647–55.
5. Simon M, Rigou A, le Moal J, Zeghnoun A, le Tertre A, de Crouy-Chanel P, et al. Epidemiology of childhood hyperthyroidism in France: A nationwide population-based study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2018;103(8):2980–7.
6. Wong GWK, Cheng PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: A follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;54(4):547–50.
7. Bengolea S v., Alonso G, Arcari A, Boulgourdjian E, Costanzo M, D'Amato S, et al. Thyroid disorders in childhood and adolescence. Part 1: Hyperthyroidism. Arch Argent Pediatr. 2021 Feb 1;119(1):S1–7.
8. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. Vol. 7, European Thyroid Journal. S. Karger AG; 2018. p. 167–86.
9. Srinivasan S, Misra M. Hyperthyroidism in Children [Internet]. Available from: <http://pedsinreview.aappublications.org/>

10. Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: long-term outcomes of medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Oct 1;85(4):632–5.
11. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' Disease and Ophthalmopathy. Vol. 24, *Endocrine Reviews*. 2003. p. 802–35.
12. Gjipopulli A, Tomori S, Kollçaku L, Hoxha P, Grimci L, Ylli Z. Original Paper Graves' Disease in Albanian Children.
13. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedü's L, Hegedü's H. Evidence for a Major Role of Heredity in Graves' Disease: A Population-Based Study of Two Danish Twin Cohorts* [Internet]. 2001. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/2/930/2841175>
14. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2022;11(1).
15. De Luca F, Valenzise M. Controversies in the pharmacological treatment of Graves' disease in children. Vol. 11, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 1113–21.
16. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. Vol. 6, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2020.
17. Tektonidou MG. Presence of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid Disease. Vol. 123, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2010.
18. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' Disease and Ophthalmopathy. Vol. 24, *Endocrine Reviews*. 2003. p. 802–35.
19. Tang N, Hussein Musa T, Gu W, Wang X. Characteristics of Graves' disease in children and adolescents in Nanjing: A retrospective investigation study.
20. Ionescu IC, van Trotsenburg PAS, Paridaens D, Tanck M, Mooij CF, Cagienard E, et al. Pediatric Graves' orbitopathy: a multicentre study. *Acta Ophthalmol*. 2022 Sep 1;100(6):e1340–8.
21. MEANS JH, LITTLEFIELD J. Graves' disease. *Am Pract Dig Treat*. 1948;2(7):488–93.
22. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. Vol. 41, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer International Publishing; 2018. p. 99–109.
23. Quintanilla-Dieck L, Khalatbari HK, Dinauer CA, Rastatter JC, Chelius DC, Katowitz WR, et al. Management of Pediatric Graves Disease: A Review. Vol. 147, *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. American Medical Association; 2021. p. 1110–8.
24. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. Vol. 51, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2022. p. 287–304.

25. Niedziela M. Hyperthyroidism in adolescents. Vol. 10, *Endocrine Connections*. BioScientifica Ltd.; 2021. p. R279–92.
26. Tritou I, Vakaki M, Sfakiotaki R, Kalaitzaki K, Raissaki M. Pediatric thyroid ultrasound: a radiologist's checklist. *Pediatr Radiol*. 2020 Apr 1;50(4):563–74.
27. Lane LC, Wood CL, Cheetham T. Graves' disease: Moving forwards. *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group; 2022.
28. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct 1;26(10):1343–421.
29. Rho JG, Kum CD, Seo YJ, Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Long-term outcomes of Graves' disease in children and adolescents receiving antithyroid drugs. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Dec 1;26(4):266–71.
30. Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. Vol. 50, *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* •. 2018.
31. Lane LC, Cheetham T. Graves' disease: developments in first-line antithyroid drugs in the young. Vol. 15, *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 59–69.
32. Tang N, Hussein Musa T, Gu W, Wang X. Characteristics of Graves' disease in children and adolescents in Nanjing: A retrospective investigation study.
33. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C, Coutant R, et al. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: National long-term cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Jan;97(1):110–9.
34. Aung ET, Zammit NN, Dover AR, Strachan MWJ, Seckl JR, Gibb FW. Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jan 1;90(1):192–9.
35. Azizi F, Takyar M, Madreseh E, Amouzegar A. Long-term methimazole therapy in Juvenile Graves' Disease: A randomized trial. *Pediatrics*. 2019 May 1;143(5).
36. Bayramoğlu E, Elmaogulları S, Sagsak E, Aycan Z. Evaluation of long-term follow-up and methimazole therapy outcomes of pediatric Graves' disease: A single-center experience. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019 Apr 1;32(4):341–6.
37. Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. Vol. 39, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer International Publishing; 2016. p. 1247–57.
38. Enes Romero P, Martín-Frías M, de Jesús M, Caballero Loscos C, Alonso Blanco M, Barrio Castellanos R. Eficacia del tratamiento con 131I en la enfermedad de Graves pediátrica. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2014 Jan;80(1):16–20.
39. Zaat AS, Derikx JPM, Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Mooij CF. Thyroidectomy in Pediatric Patients with Graves' Disease: A

- Systematic Review of Postoperative Morbidity. Vol. 10, European Thyroid Journal. S. Karger AG; 2021. p. 39–51.
40. Kaplowitz PB, Jiang J, Vaidyanathan P. Radioactive iodine therapy for pediatric Graves' disease: A single-center experience over a 10-year period. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020 Mar 1;33(3):383–9.
 41. Read CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young graves' patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004 Sep;89(9):4229–33.
 42. Ma C, Kuang A, Xie J, Liu G. Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2008.
 43. Zheng W, Jian T, Guizhi Z, Zhaowei M, Renfei W. Analysis of 131I therapy and correlation factors of Graves' disease patients: A 4-year retrospective study. *Nucl Med Commun*. 2012 Jan;33(1):97–101.
 44. Lee SH, Lee SY, Chung HR, Kim JH, Kim JH, Lee YA, et al. Remission rate and remission predictors of Graves disease in children and adolescents. *Korean J Pediatr* 2009;52:1021–8.

18.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	May	Jun
Búsqueda bibliográfica	15-31						
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema		2-30					
Justificación, Objetivos (General y Específicos)			1-15				
MATERIAL Y METODOS				2-15			
Plan de análisis					2-27		
Recolección de la información						1-10	
Procesamiento de la información						11-21	
Análisis de la información						22-31	
Redacción de la Tesis							1-28
Presentación de tesis							29

