



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR
EDUARDO LICEAGA”**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE GRAVES QUE RECIBIERON
TERAPIA DEFINITIVA CON TIROIDECTOMÍA TOTAL
EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR
EDUARDO LICEAGA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:
DIEGO ENRIQUE SANCHEZ HERRERA

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y
ASESOR PRINCIPAL:
DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO



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.

CONTENIDO

1. Antecedentes	5
2. Planteamiento del problema	9
3. Justificación	9
4. Pregunta de investigación	9
5. Hipótesis	10
6. Objetivos	10
7. Metodología	11
7.1. Tipo y diseño de estudio	11
7.2. Población	11
7.3. Tamaño de la muestra	11
8. Criterios de selección	12
8.4.1. Criterios de inclusión	12
8.4.2. Criterios de exclusión	12
9. Definición de variables a evaluar y forma de medirlas	13
10. Procedimiento	16
11. Análisis estadístico	17
12. Aspectos éticos y de bioseguridad	18
13. Relevancia y expectativas	18
14. Recursos disponibles y necesarios	18
15. Resultados	29
16. Discusión	23
17. Limitaciones	25
18. Fortalezas	25
19. Conclusiones	25
20. Recomendaciones	26
21. Referencias bibliográficas	27

R E S U M E N

Caracterización clínica de los pacientes con enfermedad de Graves que recibieron terapia definitiva con tiroidectomía total en el Hospital General de México “Dr Eduardo Liceaga”

Antecedentes: El hipertiroidismo por enfermedad de Graves es un desorden autoinmune multisistémico, caracterizado por la sobreproducción de hormonas tiroideas. El tratamiento del hipertiroidismo usualmente implica el uso de fármacos antitiroideos, casi siempre como terapia inicial y la tiroidectomía total o el yodo radiactivo como terapias definitivas. Cada terapia tiene sus ventajas y desventajas únicas, y no existe una mejor terapia para todos los pacientes. Las guías recientes de la Asociación Americana de Tiroides para el tratamiento del hipertiroidismo de Graves enfatizan la función de la cirugía como uno de los tratamientos de primera línea gracias a su efectividad cercana al 100%, sin embargo, se indica en menos del 3% de los pacientes.

Objetivos: Describir las características clínicas de los pacientes que recibieron terapia definitiva con tiroidectomía total para el tratamiento de la enfermedad de Graves.

Justificación: Conocer las características clínicas de los pacientes con enfermedad de Graves que requirieron terapia definitiva con tiroidectomía total para el control de la enfermedad, su evolución y la frecuencia y tipo de complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico, ayudara a identificar a los pacientes que más se benefician de esta modalidad de tratamiento y sentara las bases de posibles áreas de oportunidad de mejora en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Graves.

Metodología: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo y analítico.

Resultados: La mediana de evolución del cuadro clínico previo al tratamiento quirúrgico fue de 32 (RIC: 31) meses, 58% (n=7) presentaban bocio evidente (grado II y III de la OMS), con un peso glandular de 42 (RIC:176) gr y 58% (n=7) Orbitopatía tiroidea; severa en 33% (n=4) de los pacientes, de los cuales 2 requirieron descompresión quirúrgica.

La totalidad de los pacientes recibieron tratamiento antitiroideo con tiamazol, en un rango de dosis de 5 a 80 mg/día, además de tratamiento con esteroide sistémico (75%, n= 9), propranolol (67%, n=8), esteroide intraglandular (25%, n= 3), colestiramina (25%, n= 3), de forma conjunta, para el control de la enfermedad, y 1 paciente terapia con yodo radioactivo previo al tratamiento quirúrgico.

Dentro de las indicaciones de tratamiento quirúrgico se identificaron, en orden de frecuencia: Orbitopatía tiroidea severa, refractariedad al tratamiento médico (farmacológico y RAI) y sospecha de cáncer de tiroides. Durante el postquirúrgico y seguimiento, 3 (25%) pacientes presentaron hipocalcemia y disfonía transitorias, 2 (17%) hipoparatiroidismo postquirúrgico y ningún paciente presento sangrado/ hematoma en sitio quirúrgico, recidiva de la enfermedad ni muerte.

Conclusiones: La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo y se asocia con manifestaciones oftalmológicas y sistémicas. La tiroidectomía total o subtotal se recomienda como terapia de elección debido a que permite la eliminación del tejido inmunopatogenicogénico de la enfermedad, sin embargo, es la modalidad menos utilizada, aun en hospitales con disponibilidad de equipo quirúrgico experto. Las principales indicaciones de tratamiento quirúrgico identificadas en nuestra población (Orbitopatía severa e hipertiroidismo de difícil control) están acorde a las guías de tratamiento internacionales. De igual forma, las tionamidas representan la principal clase de fármacos antitiroideos utilizada para el control de la enfermedad pero destaca la introducción de modalidades de tratamiento menos convencionales, como la inyección de dexametasona intratiroidea.

Palabras clave

Hipertiroidismo. Tirotoxicosis. Enfermedad de Graves. Tiroidectomía total.

DESARROLLO DEL PROYECTO

TÍTULO

Caracterización clínica de los pacientes con enfermedad de Graves que recibieron terapia definitiva con tiroidectomía total en el Hospital General de México “Dr Eduardo Liceaga”

1. Antecedentes

Actualmente, es común y aceptado el empleo del término tirotoxicosis como sinónimo de hipertiroidismo; sin embargo, son situaciones distintas. La tirotoxicosis es un síndrome causado por el exceso de hormonas tiroideas, como, por ejemplo, la sobredosificación de levotiroxina). Por otra parte, el hipertiroidismo es la producción excesiva de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroides, tal es el caso de la enfermedad de Graves(1)

Se estima que la prevalencia de hipertiroidismo a nivel mundial en poblaciones con suficiencia de yodo va del 0,2 a 1,3%. En Estados Unidos la prevalencia es aproximadamente del 1,2 % en los Estados Unidos y casi el 80 % de estos casos son atribuibles a la enfermedad de Graves(2). En Europa, un metaanálisis reportó que la prevalencia del hipertiroidismo manifiesto es del 0,75% y la incidencia anual es de 51 casos por 100000 personas por año(3). No se conoce la prevalencia en nuestro país(4).

Se considera al hipertiroidismo por enfermedad de Graves un desorden autoinmune multisistémico, caracterizado por la sobreproducción de hormonas tiroideas. Esta respuesta descontrolada es desencadenada por los anticuerpos estimuladores del receptor de TSH que se unen y activan a los receptores TSH de las células foliculares tiroideas, localizados en los fibroblastos de las órbitas oculares y dérmicos por las vías señaladoras post receptor del AMPc y PI3 que resultan en un incremento de la síntesis y liberación de hormonas tiroideas(5). El riesgo de presentarlo en la vida es del 3,0% para las mujeres y del 0,5% para los hombres. La preponderancia femenina en la enfermedad de Graves no se conoce por completo. La paridad podría ser un factor de riesgo para el hipertiroidismo de Graves(6). Otros factores asociados son el microquimerismo fetal (es decir, la persistencia de células



fetales en los tejidos maternos) y la inactivación del cromosoma X en la vida embrionaria temprana(7). Los estudios en gemelos sugieren que los factores genéticos contribuyen en un 79 % al riesgo de desarrollar la enfermedad de Graves(8). Los polimorfismos en los genes específicos de la tiroides (es decir, TSH-R y Tg) y los genes inmunorreguladores (es decir, HLA, FOXP3, CD25, CD40, CTLA4 y PTPN22) son involucrados, siendo HLA-DR3 el de mayor riesgo(9).

Un factor de riesgo ambiental/exógeno para desarrollar hipertiroidismo por Graves es el tabaquismo. Se que una persona fumadora tiene un cociente de probabilidad de desarrollar hipertiroidismo 3,3 (IC del 95 %: 2,1–5,2) en comparación con las personas que nunca han fumado(10). Este riesgo puede disminuir con el tiempo y desaparece de 10 a 15 años después de abandonar el hábito tabáquico. También existen algunas publicaciones que describen que el consumo moderado de alcohol parece reducir el riesgo de desarrollar hipertiroidismo de Graves(11).

Tratamiento:

El tratamiento del hipertiroidismo usualmente implica el uso de fármacos antitiroideos, casi siempre como terapia inicial y la tiroidectomía total o el yodo radiactivo como terapias definitivas con la consecuencia de requerir levotiroxina de forma crónica; inclusive de acuerdo a la Asociación Americana de Tiroides (ATA), el objetivo de la aplicación de yodo radiactivo en el hipertiroidismo es el hipotiroidismo(12). En pacientes con situaciones particulares como enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca descompensada, nódulo tiroideo grande, sospecha de cáncer de tiroides, edad avanzada con comorbilidades o parálisis periódica hipocalémica por hipertiroidismo, se prefiere el uso de yodo radiactivo (RAI) y/o yodo 131 (I^{131}) y la tiroidectomía(13). La cirugía también es una opción de tratamiento definitiva que se utiliza como tratamiento de primera línea, más comúnmente para pacientes con indicaciones como oftalmopatía grave o bocio(14)(15)(16).

La tasa de remisión es considerada una determinante importante al momento de la elección del tratamiento. Sin embargo, los fármacos antitiroideos continúan siendo la segunda opción de tratamiento preferida(17). Se ha establecido que las tasas de recaída después del uso de los fármacos antitiroideos varían entre el 52% y 53%, de 8 a 15% después de I^{131} y de 0 a 5% después de la tiroidectomía(18).

Según el estudio de cohorte histórico en 720 pacientes realizado por la clínica Mayo, en Minnesota, la terapia más utilizada es la administración de yodo radioactivo (75%), seguida de los antitiroideos (14%) y como último recurso, la cirugía (3%) pese a que presenta una tasa de éxito del 100%(18), debido a las complicaciones inherentes al procedimiento y razones estéticas, entre otras.

La incidencia de complicaciones posoperatorias varía ampliamente entre centros, lo que refleja la importancia de la técnica quirúrgica y la selección de los pacientes. En última instancia, la experiencia de cada cirujano tiene un impacto importante en la morbilidad posoperatoria, y los cirujanos de alto volumen brindan resultados superiores en comparación con los cirujanos de bajo volumen(19)

La alta tasa de uso de RAI puede explicarse por la facilidad del tratamiento, la alta tasa de éxito, el bajo perfil de efectos adversos y la menor frecuencia de seguimiento. Además de los valores del paciente, la comodidad y la experiencia del médico con un tratamiento particular probablemente desempeñan un papel importante en la selección del tratamiento. Pese a estos beneficios, en los últimos años se ha identificado una tendencia hacia un uso cada vez mayor de ATD en comparación con la terapia RAI desde 2006 en adelante(20). Una razón adicional por la que los médicos podrían haber considerado los ATD con más frecuencia puede deberse a un estudio que informa tasas más altas de neoplasias malignas inducidas por radiación relacionadas con la terapia RAI(21) y la posibilidad de desarrollar Orbitopatía de Graves (OG), o empeorar una OG preexistente, como ocurre entre el 13% y el 33% de los pacientes después de una RAI(19)(20)(21).

Tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Graves.

La cirugía de la glándula tiroides por enfermedad de Graves se clasifica habitualmente en una de tres categorías: 1) tiroidectomía total, que tiene como objetivo lograr la extracción macroscópica completa del tejido tiroideo; 2) tiroidectomía bilateral subtotal, en la que se conservan residuos bilaterales de la glándula tiroides; y 3) tiroidectomía unilateral total y contralateral subtotal, o el procedimiento de Dunhill. Las guías ATA para el tratamiento del hipertiroidismo de Graves enfatizan la función de la cirugía como uno de los tratamientos de primera línea. La tiroidectomía total elimina el tejido objetivo para el anticuerpo receptor de la hormona estimulante de la glándula tiroides; controla el hipertiroidismo al costo del reemplazo vitalicio con tiroxina. La tiroidectomía subtotal conserva un residuo de la glándula tiroides y puede tener menos probabilidades de complicaciones; sin embargo, se puede



esperar una tasa mayor de hipertiroidismo recurrente y la cirugía de revisión sería desafiante. Actualmente la elección de la técnica de tiroidectomía depende mayoritariamente de la preferencia de cirujanos, sin embargo, existe evidencia que sustenta que la tiroidectomía total es más eficaz que la tiroidectomía subtotal (tiroidectomía bilateral subtotal y procedimiento de Dunhill) para prevenir el hipertiroidismo recurrente en la enfermedad de Graves, y el tipo de cirugía realizada no afecta la regresión de la oftalmopatía de Graves(22). La tiroidectomía puede considerarse en pacientes con Enfermedad de Graves (EG) y compromiso ocular moderado o severo, o en fumadores con EG, debido al riesgo aumentado, en esta población, de agravamiento de la enfermedad ocular luego de recibir iodo radioactivo. Dentro de las características clínicas de los pacientes tratados con tiroidectomía total descritas en la literatura destacan: edad media de 39 años \pm 16,0 (83% mujeres), tabaquismo activo (39%), presencia de algún grado de oftalmopatía (52%) y enfermedad nodular tiroidea en más de un tercio de los pacientes (37%)(23). Las complicaciones permanentes son raras: hipoparatiroidismo permanente (2%) y parálisis permanente del nervio laríngeo recurrente (2%).



2. Planteamiento del problema

La enfermedad de graves es la forma más común de hipertiroidismo. Las opciones de manejo estándar para el hipertiroidismo manifiesto incluyen medicamentos antitiroideos, betabloqueantes y terapia definitiva con yodo radiactivo y tiroidectomía. A pesar del uso de estos tres tratamientos durante décadas, la selección de la terapia óptima todavía plantea un desafío tanto para el médico como para el paciente. Cada terapia tiene sus ventajas y desventajas únicas, y no existe una mejor terapia para todos los pacientes, por lo que la elección del tratamiento depende principalmente de la gravedad y control de la enfermedad, el riesgo de recidiva, la tolerancia al tratamiento farmacológico, el riesgo o presencia de complicaciones (oftalmológicas y/o sistémicas) y comorbilidades, y la preferencia del paciente. La terapia más utilizada en según la literatura es la administración de yodo radioactivo, seguida de los antitiroideos y como último recurso, la cirugía pese a que presenta una tasa de éxito del 100%, debido, entre otras, al costo, complicaciones inherentes al procedimiento y razones estéticas, entre otras.

3. Justificación

Las guías recientes de la Asociación Americana de Tiroides para el tratamiento del hipertiroidismo de Graves recomiendan la cirugía como uno de los tratamientos de primera línea debido a que elimina el tejido inmunogénico, asegurando una tasa de éxito del 100%. Sin embargo, la frecuencia de esta modalidad de tratamiento no supera el 3% incluso en centros con equipos de cirujanos especializados. Conocer las características clínicas de los pacientes intervenidos quirúrgicamente, su evolución y la frecuencia y tipo de complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico ayudara a identificar los pacientes que más se benefician de esta modalidad de tratamiento y sentara las bases de posibles áreas de oportunidad de mejora en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Graves.

4. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las principales indicaciones de tratamiento definitivo mediante tiroidectomía en los pacientes con enfermedad de Graves atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital General de México?

5. Hipótesis

Si, la elección del tipo de la terapia definitiva depende del grado de control de la enfermedad, la presencia de Orbitopatía, el riesgo de recidiva y la experiencia quirúrgica del equipo médico, entonces, la prevalencia de oftalmopatía será de al menos el 30% y las complicaciones asociadas al procedimiento menor al 3%, en pacientes con enfermedad de Graves tratados con tiroidectomía total.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Describir las características clínicas de los pacientes que recibieron terapia definitiva con tiroidectomía total para el tratamiento de la enfermedad de Graves.

6.2 Objetivos específicos

- Enunciar la distribución por género, edad promedio, duración de la enfermedad, tratamiento médico recibido y comorbilidades de los pacientes tratados con tiroidectomía total.
- Identificar las principales indicaciones de tratamiento quirúrgico en la población de estudio.
- Determinar la prevalencia de Orbitopatía tiroidea.
- Identificar complicaciones asociadas a la tiroidectomía total como terapéutica definitiva para población con hipertiroidismo por Graves.
- Estimar la frecuencia de recidiva de la enfermedad posterior al tratamiento quirúrgico.
- Comparar el grupo de pacientes que presentaron complicaciones quirúrgicas con aquellos que no las presentaron.

7. Metodología

7.1 Tipo y diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo y analítico

7.2 Población

Se incluirán los expedientes de pacientes mayores de 18 años en seguimiento por el servicio de Endocrinología, con los diagnósticos de Bocio tóxico difuso (Enfermedad de Graves) que requirieron terapia definitiva con tiroidectomía total, en el periodo comprendido entre el 01 enero 2016 y 31 de junio 2023, en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

7.3 Tamaño de la muestra

Si bien, debido a que se trata de un estudio observacional no es obligatorio el cálculo de tamaño de la muestra, se decide realizar el cálculo del tamaño de la muestra según la fórmula para estimar el tamaño de muestra de la prevalencia o proporción de un evento o característica, con un nivel de confianza del 95% y error del 10%. Tomando como referencia la prevalencia de tiroidectomía como terapia definitiva en pacientes con enfermedad de Graves reportada por Sundaresh, Vishnu et al. (2017) del 3%(18). Obteniéndose un tamaño de muestra mínimo de 11 expedientes.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

$Z_{\alpha}^2 = 1.96^2 = 3.8416$
$p_0 = 0.03$
$q_0 = 0.97$
$d^2 = 0.1 \times 0.1 = 0.01$

$$n = 0.11/0.01 = 11 \text{ expedientes}$$

8 Criterios de selección

8. 1 Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años enfermedad de Graves que requirieron terapia definitiva con tiroidectomía total, en seguimiento por el servicio de Endocrinología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

8. 2 Criterios de exclusión

- Expedientes con información insuficiente

9 Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDICION Y CODIFICACION	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento al diagnóstico.	Años	Cuantitativa Discreta	Media, mediana, desviación estándar, rango
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre femenino y masculino	0= Femenino 1= Masculino	Cualitativa Dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas
Bocio	Hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares y dan lugar al aumento de volumen de la glándula tiroides, clasificado según lo estipulado por la OMS	0= NO 1= Grado 1a 2= Grado 1b 3= Grado 2 4= Gigante	Cualitativa Ordinal	Frecuencias absolutas y relativas
Wayne previo a Tiroidectomía	Escala clínica que objetiva el grado de tirotoxicosis	No aplica	Cuantitativa Discreta	Media, mediana, desviación estándar, rango
Evolución del cuadro clínico.	Días transcurridos desde el inicio del cuadro clínico hasta la valoración médica.	Días Fecha atención – Fecha diagnóstico	Cuantitativa Discreta discreta	Media, mediana, desviación estándar, rango
Orbitopatía	Manifestaciones oculares de la enfermedad de Graves	0= NO 1= SI	Cualitativa Dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas
Grado de Orbitopatía	Severidad del compromiso ocular medido según la puntuación CAS	0= Inactiva 1= Activa	Cualitativa Dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas

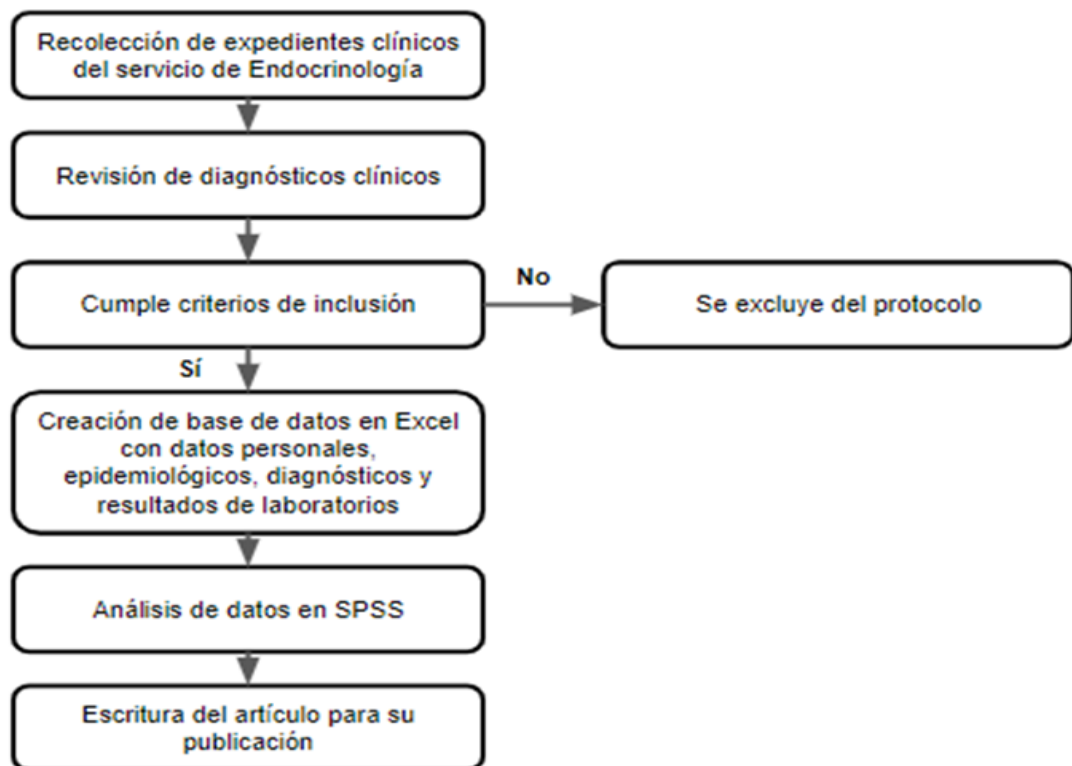
Tratamiento antitiroideo previo a terapia definitiva	Medicamento utilizado en el tratamiento de hipertiroidismo	0= NO 1= SI	Cualitativa dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas
Yodo radiactivo	Yodo-131, I-131 o radioyodo I-131, símbolo I ¹³¹ , también conocido como radioyodo, es un importante radioisótopo del yodo empleado en el tratamiento del hipertiroidismo.	0= NO 1= SI	Cualitativa dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas
Dosis yodo radiactivo	Dosis de yodo radioactivo administrado en el tratamiento definitivo de Enfermedad de Graves	mCi	Continua	Media, mediana, desviación estándar, rango
Dexametasona intratiroidea	Administración de dexametasona intraglandular como tratamiento de la enfermedad medido según el numero de sesiones realizadas	0= NO 1= SI	Cualitativa dicotómica	Frecuencias absolutas y relativas
Indicación del tratamiento quirúrgico	Motivo por el cual se decide realizar tratamiento definitivo con tiroidectomía	0= Refractario al tratamiento médico 1= Intolerancia al tratamiento médico 2= Cáncer 3= Preferencia del paciente.	Cualitativa Politómica	
Complicaciones post quirúrgicas	Complicaciones asociadas al tratamiento quirúrgico	0= NO 1= Hipoparatiroidismo 2= Lesión nervio laríngeo recurrente 3= Disfonia presistente	Cualitativa Politómica	Frecuencias absolutas y relativas

Dosis de inicio de Levotiroxina post tiroidectomía	Medicamento utilizado en el tratamiento de hipotiroidismo	mcg/kg/día	Cuantitativa Continua	Media, mediana, desviación estándar, rango
Cáncer	Tipo de cáncer reportado en el estudio citopatológico de la pieza quirúrgica	0= NO 1= Papilar 2= Medular	Cualitativa Politómica	Frecuencias absolutas y relativas
TSH	Hormona estimulante de la tiroides	mUI/mL	Cuantitativa Continua	Media, mediana, desviación estándar, rango
T4L	Fracción libre de tiroxina	ng/dL	Cuantitativa Continua	Media, mediana, desviación estándar, rango
T3L	Fracción libre de triyodotironina	pg/dL.	Cuantitativa Continua	Media, mediana, desviación estándar, rango
Anticuerpos antireceptor de TSH	Proteínas de tipo IgG, que se unen a los receptores específicos de la TSH en la membrana de las células tiroideas e inhiben la unión a los mismos de la propia TSH.	mUI/mL	Cuantitativa Continua	Media, mediana, desviación estándar, rango

10 Procedimiento

Se solicitarán los expedientes de pacientes atendidos entre 1 de enero del 2017 y el 31 de junio del 2023 con diagnóstico de hipotiroidismo secundario procedimiento y bocio toxico difuso, en el servicio de Endocrinología.

Se evaluará cada expediente para determinar si cumple cada uno de los criterios de inclusión y exclusión. Los expedientes seleccionados se revisarán y se registrarán los datos en una tabla de cálculo de Excel para la posterior clasificación y análisis de los datos.



11 Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva donde las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango, según la normalidad de la distribución. Las variables categóricas se resumirán como porcentajes. En el caso de cumplirse los supuestos se realizará estadística analítica, la comparación entre grupos se realizará mediante en una prueba t de dos muestras para variables continuas y la prueba de chi cuadrado de Pearson para variables categóricas, con IC 95%, y p menor a 0.05.

Para el análisis estadístico se realizará una base de datos en el programa Excel de Microsoft, la cual será depurada y limpiada para posteriormente ser exportada al paquete estadístico IBM SPSS v25.

12 Aspectos éticos y de bioseguridad

La investigación será realizada en base al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, conforme el artículo 17, el cual clasifica a la investigación como sin riesgo, riesgo mínimo y riesgo mayor. A este estudio se le clasificó como de “sin riesgo” debido a que es parte de los estudios retrospectivos que emplean la revisión de notas médicas de los expedientes clínicos. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

13 Relevancia y expectativas

Las áreas de aplicación de los resultados de este proyecto de investigación serán para el Hospital General de México, así como para institutos nacionales que tienen la capacidad de formar médicos especialistas en endocrinología y medicina interna, al informar sobre las características clínicas de los pacientes sometidos a terapia definitiva con tiroidectomía, además de sus ventajas y complicaciones.

Este trabajo servirá como tesis para obtener la subespecialidad en Endocrinología, y en caso de obtener resultados favorables se realizará una publicación en una revista indexada con los hallazgos obtenidos.

14 Recursos disponibles

A. Recursos humanos:

- a. Médico residente: Búsqueda y recopilación de antecedentes y referencias, elaboración de marco teórico, elaboración del planteamiento del problema, justificación, objetivo, hipótesis y criterios de selección. Revisión de expedientes y recolección de datos. Análisis de resultados. Elaboración de discusión y conclusiones.
- b. Asesor clínico y metodológico especialistas en investigación y endocrinología con experiencia en el tema: revisión y supervisión de las actividades realizadas por el médico residente. Colaboración con el análisis estadístico.

B. Recursos físicos: Expedientes del servicio de endocrinología del Hospital General de México

C. Recursos Materiales: laptop impresora, material de papelería (hojas, bolígrafos y gomas)

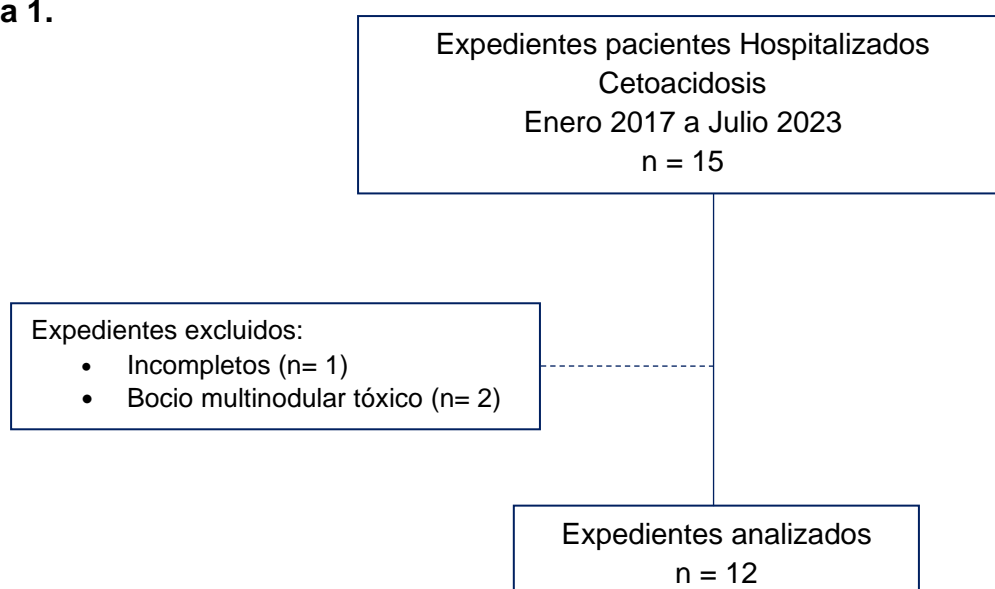
- a. Software:
 - i. SPSS versión 25
 - ii. Programa de paquetería office

D. Recursos financieros: Los gastos generados por la presente investigación serán cubiertos por el médico residente que participe en la misma: Los gastos generados por la presente investigación serán cubiertos por el médico residente que participe en la misma y se ha estimado de la siguiente forma:

Resultados

Se revisó un total de 12 expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Hipertiroidismo primario hospitalizados para tratamiento definitivo con tiroidectomía total en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2017 al 31 de Julio del 2023, de los cuales, 9 cumplieron con los criterios de inclusión requeridos para el estudio (figura 1).

Figura 1.



• Características sociodemográficas y clínicas.

Con respecto al lugar de procedencia el 56% (n=7) de la población de estudio procedía del Estado de México y el 40% (n=5) de la Ciudad de México, con una relación hombre/mujer de 2/1; la mediana de edad fue de 37 (IQR: 18) años y el 58% (n=7) presentaba al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes Diabetes tipo 2 (25%, n=3) y Obesidad (17%, n=2). Una paciente presentó concomitantemente Esclerosis Múltiple y Enfermedad hepática crónica autoinmune.

La mediana de evolución del cuadro clínico previo al tratamiento quirúrgico fue de 32 (RIC: 31) meses, 58% (n=7) presentaban bocio evidente (grado II y III de la OMS), con un peso glandular de 42 (RIC:176) gr y 58% (n=7) Orbitopatía tiroidea; severa en 33% (n=4) de los pacientes, de los cuales 2 requirieron descompresión quirúrgica. La mediana de los niveles séricos de anticuerpos anti receptor de TSH fue de 13 (IQR: 30) UI/L (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características clínicas al momento del tratamiento definitivo con tiroidectomía.

Variables clínicas y bioquímicas	Total de pacientes n= 12 (100%)
Mujer	8 (67)
Edad (Mediana [RIC])	37 [18]
Meses de cuadro clínico (Mediana [RIC])	32 [31]
Diabetes tipo 2	3 (25)
Obesidad	2 (17)
Hipertensión Arterial	2 (17)
Esclerosis Múltiple	1 (8)
Orbitopatía	7 (58)
• Leve (EUGOGO)	3 (25)
• Severa (EUGOGO)	4 (33)
Bocio	12 (100)
• Ia	2 (17)
• Ib	3 (25)
• II	2 (17)
• III	5 (42)
Peso glándula tiroides (gr)*	42 [176]
Anticuerpos anti-receptor TSH (UI/L)*	13 [30]
TSH prequirúrgica (mUI/ml)*	0.05 [2.17]
T4L prequirúrgica (ng/dl)*	1.03 [0.53]
T3L prequirúrgica (pg/dl)*	3.8 [3.1]
Tiroidectomía total	12 (100)

*Mediana [RIC]

La totalidad de los pacientes recibieron tratamiento antitiroideo con tiamazol, en un rango de dosis de 5 a 80 mg/día, además de tratamiento con esteroide sistémico (75%, n= 9), propranolol (67%, n=8), esteroide intraglandular (25%, n= 3), colestiramina (25%, n= 3), de forma conjunta, para el control de la enfermedad, y 1 paciente terapia con yodo radioactivo previo al tratamiento quirúrgico (**Figura 1 y Tabla 2**).

Figura 1.

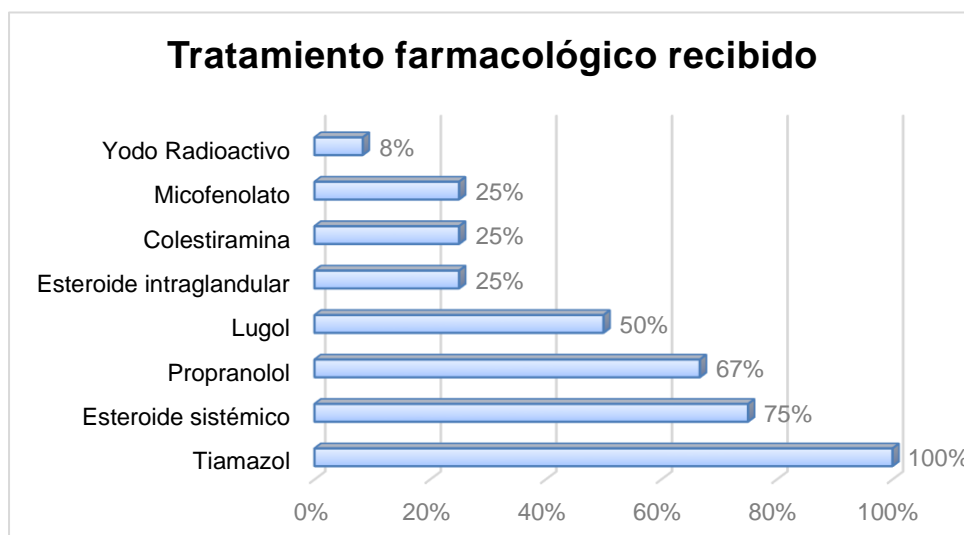


Tabla 2. Dosis de medicamentos utilizados.

*Dosis acumulada

Medicamento	Dosis mg (min-max)
Tiamazol	5-80
Propranolol	20-180
Lugol	15-24
Prednisona	5-30
Dezaflacort	30
Colestiramina	8-16
Selenio	200
Dexametasona intravenosa*	8-56
Dexametasona intraglandular*	16-112
Metilprednisolona intravenosa*	0.5-7.25 gr
Micofenolato de mofetilo	400-1500
Yodo radioactivo	29.9 mCi

Respecto a los pacientes con Orbitopatía, la totalidad de los pacientes fueron tratados con glucocorticoide (sistémico y/o intraglandular) y micofenolato de mofetilo (**Tabla 3**)

Tabla 3. Dosis y frecuencia de medicamentos utilizados según el grado de actividad de la Orbitopatía tiroidea

Medicamento	Orbitopatía severa		p
	No n= 8 (100%) Mediana (min-max)	Si n= 4 (100%) Activa Mediana (min-max)	
Dexametasona IT	2 (25)	1 (25)	1
Metilprednisolona IV (grs acumulados)	0.25 (0-0.5)	6.19 (3.5-9)	0.13
Micofenolato de mofetilo	0	4 (100)	--
Esteroides	6 (75)	4 (100)	0.51
Selenio (mg)	200 (200-200)	200 (0-200)	0.7
Selenio	3 (38)	2 (50)	1
Descompresión quirúrgica	0	3 (75)	0.018

IV: Intravenosa. IT: Intratiroidea. Datos analizados mediante la Prueba U de Mann-Whitney y Prueba exacta de Fisher

De forma similar, de los pacientes refractarios al tratamiento médico, 100% (n=4) recibieron tratamiento con glucocorticoides (sistémico y/o intraglandular), requirieron la utilización conjunta de 4 a 5 medicamentos, y dosis mayores de tiamida (dosis máxima 80 mg) para el control de la enfermedad (**Tabla 4**).

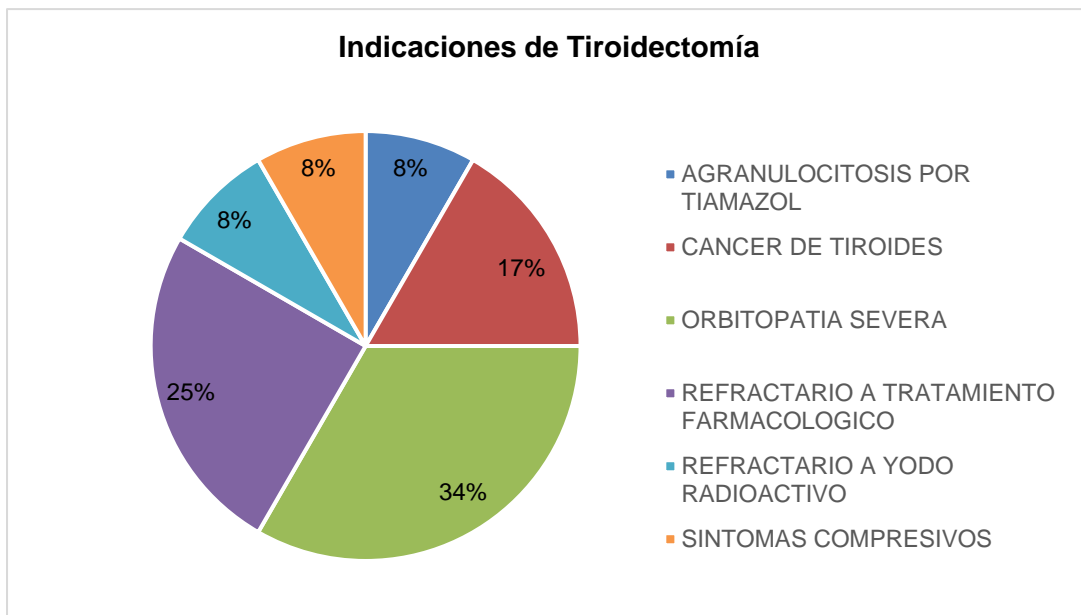
Tabla 4. Tratamiento recibido según el grado de control del hipertiroidismo

Medicamento	Refractario a tratamiento médico		p
	No n= 8 (100%) Mediana (min-max)	Si n= 4 (100%) Activa Mediana (min-max)	
Tiamazol (mg)	30 (5-60)	53 (40-80)	0.028
Propranolol (mg)	40 (0-120)	70 (0-180)	0.57
Colestiramina (mg)	(0-16)	(0-12)	0.46
Dexametasona IT (mg)	16 (16-16)	64 (16-112)	1
Dexametasona IT	1 (12.5)	2 (50)	0.23
No. de medicamentos	3 (2-5)	4 (4-5)	0.1
Esteroides	6 (75)	4 (100)	0.5

Datos analizados mediante la Prueba U de Mann-Whitney y Prueba exacta de Fisher

Dentro de las indicaciones de tratamiento quirúrgico se identificaron, en orden de frecuencia: Orbitopatía tiroidea severa, refractariedad al tratamiento médico (farmacológico y RAI) y sospecha de cáncer de tiroides (**Figura 2**).

Figura 2.



Durante el postquirúrgico y seguimiento, 3 (25%) pacientes presentaron hipocalcemia y disfonía transitorias, 2 (17%) hipoparatiroidismo postquirúrgico y ningún paciente presentó sangrado/ hematoma en sitio quirúrgico, recidiva de la enfermedad ni muerte. Es importante aclarar, que pese a que en un paciente se evidenció persistencia de hipertiroidismo-tirotoxicosis, en el postquirúrgico temprano y tardío, durante el seguimiento y posterior a la realización de rastreo corporal con I 131, se concluyó que trataba de un caso de tirotoxicosis facticia (**Tabla 5**).

Tabla 5. Desenlaces en el seguimiento postquirúrgico

Desenlace	Total de pacientes n= 12 (100%)
Hipoparatiroidismo	2 (17)
Hipocalcemia transitoria	3 (25)
Disfonía transitoria	2 (17)
Cáncer de tiroides	3 (25)
*Microcarcinoma papilar clásico	2 (17)
*Carcinoma con patrón mixto (papilar y folicular)	1 (8)
Recidiva	
*Tirotoxicosis facticia	1 (8)

Discusión.

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune causado por autoanticuerpos estimulantes de tiroides dirigidos contra el receptor de tirotropina en las células foliculares de la tiroides. Es la causa más común de hipertiroidismo y se asocia con manifestaciones cardiovasculares, oftalmológicas y otras manifestaciones sistémicas. Se dispone de tres opciones de tratamiento para la enfermedad de Graves: fármacos antitiroideos, yodo radiactivo y tiroidectomía. Si bien la tiroidectomía total o subtotal se recomienda como terapia de elección para la EG en las guías actuales de la ATA(24) debido a la eliminación del tejido inmunogénico, es la opción menos utilizada para el tratamiento de la enfermedad de Graves, y está indicada preferentemente para pacientes con un bocio grande que causa síntomas compresivos, nódulos tiroideos sospechosos o malignos u oftalmopatía significativa. En nuestros pacientes, la principal indicación de tratamiento quirúrgico fue la presencia de orbitopatía tiroidea grave (34%), seguida de fracaso en el tratamiento del hipertiroidismo con medicamentos/ yodo radioactivo (33%), frecuencias que difieren a lo reportado por Palestini, N et al., 2004 y en las diferentes series publicadas, donde las principales indicaciones de tiroidectomía fueron: fracaso del tratamiento con fármacos antitiroideos (80,6%), bocio de gran tamaño (46,3%) y/o oftalmopatía grave (23,1%).

En el pasado, la tiroidectomía subtotal fue el abordaje quirúrgico preferido, usado en un intento para prevenir el hipotiroidismo y para proteger tanto al nervio laríngeo recurrente como a las glándulas paratiroides. Sin embargo, la recurrencia del hipertiroidismo se produce en el 8% de los pacientes tratados con tiroidectomía subtotal. Además, la reoperación para completar la tiroidectomía, en ese escenario, está plagada de complicaciones. En contraste, la tiroidectomía total conlleva un riesgo casi del 0% de recidiva y el paciente evita someterse a una reoperación compleja.

El desarrollo de complicaciones posterior a tiroidectomía por patología tiroidea, en especial el hipoparatiroidismo, se ha relacionado al tipo de procedimiento (tiroidectomía total), experiencia del equipo quirúrgico (se ha relacionado positivamente con la recuperación de la función paratiroidea) e intervenciones quirúrgicas extensas y complejas, la cirugía por enfermedad de Graves, recidivas de bocio o las reintervenciones por hemorragia(25). En este sentido, la totalidad de nuestros pacientes fueron tratados con tiroidectomía total, realizada en 92% (n=11) por el mismo equipo quirúrgico, y 58% (n=7) presentaban bocio de gran tamaño. Lo anterior podría explicar la alta frecuencia de complicaciones, 42% (n=5) de los pacientes, de los cuales el 25% (n=3) desarrollaron hipocalcemia transitoria y 17% (n=2) hipoparatiroidismo permanente.

Con respecto a la preparación previo a tiroidectomía quirúrgica, la ATA y la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos han emitido pautas preoperatorias específicas. Estos requisitos incluyen inducir el estado eutiroideo mediante la administración de tiamazol. En los casos en que se necesite tiroidectomía urgente, o el paciente sea alérgico a la medicación antitiroidea, el paciente debe ser tratado con betabloqueantes y yoduro de potasio en el período preoperatorio inmediato. Además, las pautas de la ATA, establecen que se debe administrar yoduro de potasio en los 10 días previos a la cirugía(24). La recomendación de volver eutiroideos a los pacientes con medicación antitiroidea se realiza con el objetivo de disminuir el riesgo de una crisis de tirotoxicosis (tormenta tiroidea) que podría precipitar el estrés del procedimiento. El yoduro de potasio se recomienda para disminuir la vascularización de la glándula tiroidea, con el objetivo de mejorar la visualización operatoria y disminuir las complicaciones quirúrgicas. Estas directrices se basan en preferencias prácticas históricas, pero la eficacia de estos requisitos no ha sido bien validada. Estudios recientes indican que el cumplimiento estricto de las pautas de la ATA puede no conducir a mejores resultados para los pacientes. Lo anterior explica el estado eutiroideo prequirúrgico en casi la totalidad de los pacientes evaluados inducido mediante uso de tratamiento multimodal (antitiroideos, esteroide sistémico e intraglandular), y la baja frecuencia en la utilización de lugol durante la preparación prequirúrgica en los últimos años en nuestra institución, sin evidencia de aumento en la frecuencia de sangrado o hematoma en el sitio quirúrgico.

Estudios realizados a partir del 2009(26), han evidenciado la utilidad de la inyección intratiroidea de dexametasona para disminuir la tasa de recaída del hipertiroidismo en el tratamiento de la enfermedad de Graves, gracias a su capacidad de reducir la proporción de células Th2 y los niveles séricos de CCL2, así como los niveles de anticuerpos anti TPO, anti receptor de TAH y el volumen tiroideo después de 3 meses de terapia. En este sentido, existen algunas razones por las que se justifica tratar a pacientes con enfermedad de Graves con dexametasona intraglandular: la EG es una enfermedad autoinmune específica de un órgano y la principal reacción patológica ocurre en la tiroidea, la inyección de dexametasona dentro de la tiroidea puede mantener una concentración relativamente más alta de dexametasona en la glándula

y no se han reportado reacciones adversas sistémicas manifiestas inducidas por el esteroide(27). Por lo anterior, pese a que no existe una recomendación específica sobre el tratamiento con dexametasona intratiroidea en las guías actuales, en los últimos años, en nuestro servicio se utiliza de forma regular (25% de los pacientes) para el control de la tirotoxicosis como de las manifestaciones oftalmológicas de la enfermedad.

Limitaciones

Algunas de las limitaciones del presente estudio, es que, al tratarse de un estudio retrospectivo y retro lectivo, no fue posible recabar la información acerca del tratamiento recibido los meses previos al tratamiento quirúrgico en gran parte de los pacientes, ni identificar complicaciones específicas como la lesión del nervio laríngeo recurrente, ya que requieren que se busquen de forma intencionada en el seguimiento. Además, debido a no contarse en los últimos con reactivos para la medición de PTH intacta, no fue posible identificar a los pacientes que cursaron con hipocalcemia en el postquirúrgico secundario a hipoparatiroidismo. Así mismo, se recurrió a la estimación del peso glandular utilizando las dimensiones de la pieza quirúrgica reportadas en el estudio histopatológico en aquellos pacientes en que no fue medido.

El numero de expedientes incluidos no permite estimar asociaciones y no se descarta la presencia de sesgo de selección por muestreo de conveniencia debido a la dificultad en la identificación de los casos (expedientes resguardados en archivos no accesibles)

Fortalezas

El presente estudio recopila la información de pacientes que recibieron una opción de tratamiento para la enfermedad de Graves muy poco prevalente.

Conclusiones:

La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo y se asocia con manifestaciones oftalmológicas y sistémicas. La tiroidectomía total o subtotal se recomienda como terapia de elección debido a que permite la eliminación del tejido inmuno-patogenicogénico de la enfermedad, sin embargo, es la modalidad menos utilizada, aun en hospitales con disponibilidad de equipo quirúrgico experto. Las principales indicaciones de tratamiento quirúrgico identificadas en nuestra población (Orbitopatía severa e hipertiroidismo de difícil control) están acorde a las guías de tratamiento internacionales. De igual forma, las tionamidas representan la principal clase de fármacos antitiroideos utilizada para el control de la enfermedad pero destaca la introducción de modalidades de tratamiento menos convencionales, como la inyección de dexametasona intratiroidea.

Recomendaciones:

Se debe realizar un estudio analítico y prospectivo que permita esclarecer las principales complicaciones quirúrgicas y los factores asociados; además, la eficacia y utilidad de modalidades de tratamiento menos convencionales, como la administración de dexametasona intratiroidea.

15 Bibliografía:

1. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Apr;11(4):282–98.
2. Shinall MCJ, Broome JT, Baker A, Solorzano CC. Is potassium iodide solution necessary before total thyroidectomy for Graves disease? *Ann Surg Oncol.* 2013 Sep;20(9):2964–7.
3. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):301–16.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Graves en Mayores de 18 años. 2011;
5. Rapoport B, McLachlan SM. TSH Receptor Cleavage Into Subunits and Shedding of the A-Subunit; A Molecular and Clinical Perspective. *Endocr Rev.* 2016 Apr;37(2):114–34.
6. Cirello V, Rizzo R, Crippa M, Campi I, Bortolotti D, Bolzani S, et al. Fetal cell microchimerism: a protective role in autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 2015 Jul;173(1):111–8.
7. Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand OJ, Newby PR, Jackson LE, Hargreaves CE, et al. Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: an association study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):E127-31.
8. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):930–4.
9. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:82–90.
10. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Aug;79(2):145–51.
11. Carlé A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Graves' hyperthyroidism and moderate alcohol consumption: evidence for disease prevention. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jul;79(1):111–9.

12. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167–86.
13. van Kinschot CMJ, Soekhai VR, de Bekker-Grob EW, Visser WE, Peeters RP, van Ginhoven TM, et al. Preferences of patients and clinicians for treatment of Graves' disease: a discrete choice experiment. *Eur J Endocrinol*. 2021 May;184(6):803–12.
14. Liu J, Bargren A, Schaefer S, Chen H, Sippel RS. Total thyroidectomy: a safe and effective treatment for Graves' disease. *J Surg Res*. 2011 Jun;168(1):1–4.
15. Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Jun;32(2):519–34.
16. Ansaldo GL, Pretolesi F, Varaldo E, Meola C, Minuto M, Borgonovo G, et al. Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistances during preoperative treatment with Lugol's iodide solution in patients with diffuse toxic goiter. *J Am Coll Surg*. 2000 Dec;191(6):607–12.
17. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3671–7.
18. Sundaresh V, Brito JP, Thapa P, Bahn RS, Stan MN. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study. *Thyroid*. 2017 Apr;27(4):497–505.
19. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid*. 2013 May;23(5):620–5.
20. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3700–7.
21. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998 Jan;338(2):73–8.

22. Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Nov;(11):CD010576.
23. Akram S, Elfenbein DM, Chen H, Schneider DF, Sippel RS. Assessing American Thyroid Association Guidelines for Total Thyroidectomy in Graves' Disease. *J Surg Res*. 2020 Jan;245:64–71.
24. 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.
25. Díez JJ. Post-surgical hypoparathyroidism: a condition of growing interest among endocrinologists. *Endocrinol diabetes y Nutr*. 2019;66(7):399–401.
26. Hu Y, Tian W, Zhang L-L, Liu H, Yin G-P, He B-S, et al. Function of regulatory T-cells improved by dexamethasone in Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2012 Apr;166(4):641–6.
27. He K, Jiang P, Liu B-L, Liu X-M, Mao X-M, Hu Y. Intrathyroid injection of dexamethasone inhibits Th2 cells in Graves' disease. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(3):243–50.