

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

11213  
13  
2EJ

**EFEECTO DEL METIMAZOL EN EL TRATAMIENTO DEL BOCIO  
TOXICO DIFUSO CON RADIOYODO.**

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN  
FALLA DE ORIGEN  
**ENDOCRINOLOGIA**

PRESENTA:

**DR. SERGIO ANTONIO ZUÑIGA GONZALEZ**

MEXICO, D.F.

NOVIEMBRE, 1995



## **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 está 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.

**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

11213

*Pf*

RECIBO  
HOSPITAL

HOSP. DE ESPECIALIDADES  
 C. M. N. SIGLO XXI  
 ★ DIC. 6 1995 ★  
 JEFATURA DE ENSEÑANZA  
 E INVESTIGACION

**DR. NIELS HANSEN WACHER RODARTE**

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

*Jaram*

**DR. ARTURO ZARATE TREVIÑO**

JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION DE ENFERMEDADES ENDOCRINAS  
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

*W*

**DR. MOISES MERCADO ATRI**

JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
 C. M. N. SIGLO XXI  
 DIC. 7 1995  
 JEFATURA DE ENSEÑANZA  
 E INVESTIGACION

*Mendoza*

**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

# DEDICATORIA

A ELIA Y A SERGIO ANTONIO JR.

CUYO AMOR ES LA RAZON DE MI EXISTENCIA.

## AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

QUE, SEGURAMENTE, DESDE ALGUN LUGAR EN LA PAZ DE ESTE INFINITO MIRAN CON BENEPLACITO LA LABOR DE SU HIJO.

A MIS HERMANOS

POR SU INFINITO CARIÑO Y APOYO.

A MIS MAESTROS

POR SU EJEMPLO Y GUIA.

# **INDICE**

## **JUSTIFICACION**

### **I. ANTECEDENTES**

#### **1. Tratamiento de la Enfermedad de Graves**

- a) Tratamiento Médico
- b) Yodo Radiactivo
- c) Tratamiento quirúrgico
- d) Elección del tratamiento.

### **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **III. HIPOTESIS**

### **IV. OBJETIVO GENERAL**

- a) Objetivo Específico

### **V. DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **1.- Diseño del Estudio**

#### **2.- Universo de trabajo.**

Procedimiento

#### **3.- Selección de la muestra.**

- a) Tamaño de la muestra

- b) Criterios de Selección**
  - Criterios de Inclusión**
  - Criterios de No Inclusión**
  - Criterios de Eliminación**

**4.- Descripción de las variables.**

**a) Según la Metodología**

**Variables Independientes**

**Variables Dependientes**

**b) Descripción Operativa**

**Metimazol**

**Radioyodo**

**Pruebas de Función Tiroidea**

**5.- Consideraciones éticas.**

**6.- Recursos para el estudio.**

**a) Recursos Humanos**

**b) Material**

**c) Financiero**

**7.- Análisis Estadístico**

**VI. RESULTADOS**

**VI. DISCUSION**

**VII. CONCLUSIONES**

**VII. TABLAS Y GRAFICAS**

**VIII. BIBLIOGRAFIA.**



## JUSTIFICACION

El tratamiento actual del hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow consiste en el uso inicial de tioureas, con el doble fin de llevar al paciente al eutiroidismo (y evitar así el riesgo ¿acaso hipotético? de tiroiditis y tormenta tiroidea por  $I^{131}$ ), y de permitir que aquellos pacientes destinados a remitir espontáneamente no reciban una terapia ablativa definitiva.<sup>1,2,3,4</sup>

No obstante lo anterior, desde que se introdujo el uso de  $I^{131}$  en el tratamiento de enfermedades tiroideas han existido escuelas que proponen la utilización inmediata de la terapia ablativa en el momento del diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves.<sup>5,6</sup> Esta línea de pensamiento está basada en la posibilidad de que el tratamiento previo con metimazol disminuya la efectividad de la terapia con  $I^{131}$  y aumente la posibilidad de fracasos terapéuticos,<sup>5,6</sup> así mismo esta escuela propone que el riesgo de tiroiditis y tormenta tiroidea por  $I^{131}$  en el paciente floridamente tirotóxico es mínimo y quizá inexistente, por lo que el pretratamiento con metimazol con este fin resultaría innecesario. Aunque existen endocrinólogos y médicos nucleares que favorecen una u otra escuela, no existe información científica sólida que fundamente que una conducta es más eficiente que la otra.

# ANTECEDENTES

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES.

En el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves el tratamiento está dirigido a dos objetivos: 1) disminución de la sintomatología, 2) reducir la capacidad de la glándula tiroidea para producir hormonas. Existen tres formas de tratamiento: 1) farmacológico, 2) yodo radiactivo y 3) quirúrgico. Es necesario considerar la gravedad de la enfermedad, la edad del sujeto, la coexistencia de embarazo, los recursos disponibles, así como la opinión del paciente para elegir la terapéutica a emplear.<sup>2,3</sup>

Existen diversas escuelas en el tratamiento del hipertiroidismo causado por enfermedad de Graves. En Estados Unidos, el 69% de los pacientes son tratados con radioyodo, en Europa el 22%, y el Japón el 11%.<sup>4</sup> Los fármacos antitiroideos son usados en Estados Unidos en un 31% de los casos, en Europa en un 77% y en Japón en un 88% de los casos de hipertiroidismo. La tiroidectomía es poco usada, generalmente se emplea cuando el paciente es de edad avanzada, cuando el bocio es muy grande o cuando no ha habido respuesta satisfactoria a los antitiroideos o al yodo radiactivo.<sup>4</sup>

### a) Tratamiento médico.

Los dos fármacos más usados actualmente son el propiltiouracilo (PTU) y el metimazol (MTZ) y los principales mecanismos de acción postulados son los siguientes:

- Mecanismos intratiroideos:

1. Inhiben la organificación del yodo con la tiroglobulina, por inhibición de la peroxidasa tiroidea.
2. Inhiben la formación de T3 y T4 a partir de monoyodotironina y diyodotirosina.

**3. Es posible que intervengan en la unión de la tiroglobulina a otras estructuras.**

**4. Aún no está claro si inhibe la biosíntesis de la tiroglobulina.**

**- Mecanismos extratiroideos:**

**1. Solamente el propiltiouracilo inhibe la conversión de T4 a T3 a nivel periférico.**

**2. Efectos en el sistema inmune:**

In vitro se ha observado que decrece la respuesta de linfocitos.

Disminuye en la circulación los títulos de autoanticuerpos tiroideos.

Restaura la actividad normal de las células supresoras.

Puede afectar directamente la autoinmunidad intratiroidea.<sup>7</sup>

El metimazol plantea el beneficio de un efecto biológico más prolongado que el propiltiouracilo y por lo general puede administrarse en dosis única diariamente. La dosis para el metimazol y el carbimazol es de 30 a 60 mg diarios. La dosis para el propiltiouracilo es de 100 a 200 mg. tres veces al día., dosis que se ajusta según se logra eutiroidismo. Algunos médicos combinan tiroxina con un antitiroideo; la dosis de este último se conserva constante a una dosis de sostén, para asegurar la inhibición completa de la producción de hormonas tiroideas y se conserva eutiroides al paciente mediante la tiroxina, reportándose una tasa de remisión más alta (75%), que con el antitiroideo solo (42%).<sup>8,9</sup> Las tasas de remisión con antitiroideos varían del 9% al 80%, con un promedio de 40-50%. Se señala que hay mayor remisión (61.8%) con el tratamiento de 18 meses de duración, así mismo observaron que la remisión con el tratamiento corto de 6 meses es menor (41.7%).<sup>4</sup> La principal complicación del tratamiento con antitiroideos, principalmente con metimazol es la agranulocitosis (0.1% a 0.3%) y la hepatitis; el exantema cutáneo se considera una complicación menor.<sup>10</sup> Tamai en un estudio de mayo de 1993 reportó que 6 de 34 pacientes con agranulocitosis secundaria a metimazol(34%) fueron asintomáticos, demostrándose ésta por laboratorio, por lo que se

recomienda biometría seriada en la vigilancia. Un síndrome parecido al lupus es una complicación rara y se presenta con el uso del propiltouracilo.<sup>11</sup>

Los bloqueadores beta-adrenérgicos actúan bloqueando los efectos del hipertiroidismo mediados por las catecolaminas y en forma secundaria también inhiben la monodesyodación periférica de T4 a T3. Los bloqueadores beta no llevan al eutiroidismo al enfermo y no se usan como tratamiento único a menos que las manifestaciones sean muy leves. Otros medicamentos usados son el yodo inorgánico y los medios de contraste con yodo (ipodato),<sup>12</sup> que interfieren con la conversión de T4 a T3 y bloquean la liberación de hormonas preformadas en la glándula tiroidea, pero no se recomiendan para tratamiento a largo plazo.

#### b) Yodo Radiactivo I<sup>131</sup>

El yodo radiactivo 131 (I<sup>131</sup>) proporciona un medio relativamente simple, efectivo y económico de tratar la tirotoxicosis. El I<sup>131</sup> tiene una vida media física de ocho días, emite partículas beta que originan destrucción local en algunos milímetros a la redonda. También emite 10% de rayos gamma, lo que contribuye poco a la radiación de la glándula. Es el radionucleótido estandar para tratamiento y se ha demostrado que es confiable y seguro. Un mCi de I<sup>131</sup> en un gramo de tejido durante una hora libera 0.433 rads. Por ende, si la vida media eficaz es de 100 a 150 horas, se liberan de 45 a 70 rads en la glándula por cada mCi retenido por gramo de tejido. Entre los radionucleótidos alternativos usados anteriormente están los isótopos 125, 130 y 133 de yodo, ninguno de éstos es superior al I<sup>131</sup>, que basta en la mayoría de las ocasiones una dosis para producir curación. Posterior a la administración del I<sup>131</sup> los pacientes pueden presentar hipotiroidismo.<sup>11,13</sup> Esto se consideró durante algún tiempo como una complicación y se introdujeron regimenes para evitarlo o disminuir su frecuencia. En general se administraron dosis más pequeñas de yodo radiactivo, pero además de producir

menos hipotiroidismo produjo reducción de la frecuencia de curación y la necesidad de dar una segunda dosis de radioyodo.<sup>2</sup> Hoy la mayoría de los terapeutas han llegado a la conclusión de que es conveniente la curación del hipertiroidismo con un tratamiento único, y que el hipertiroidismo es fácil de diagnosticar y de tratar, así como más aceptable que un hipertiroidismo persistente.<sup>14</sup>

Existen varios métodos para calcular la dosis pertinente, pero debido a la incertidumbre al calcular el tamaño de la glándula y de la vida media efectiva del  $I^{131}$ , algunos especialistas prescriben una dosis media como 10 mCi para cada enfermo.<sup>15</sup> Los datos publicados demuestran que esto es eficaz en un esfuerzo por reducir el hipotiroidismo, sin disminuir la tasa de curaciones.<sup>15</sup> En mujeres en edad fértil se debe investigar la presencia de embarazo, ya que es una contraindicación. No existen pruebas de efectos como el cáncer. Existen informes de tiroiditis y tormenta tiroidea por radioyodo, por tal motivo es conveniente dar tratamiento con drogas antitiroideas antes del  $I^{131}$  y durante algún tiempo posterior a su administración.<sup>11</sup> Se han encontrado pruebas anecdóticas de que el yodo radiactivo induce oftalmopatía o la agrava en una pequeña proporción de individuos;<sup>16</sup> la deficiencia de calcitonina también se ha reportado en algunos pacientes, aunque las células C no concentran el  $I^{131}$ , esto puede ser consecuencia de la vecindad con las células foliculares.

La tasa de recuperación depende de la dosis prescrita, el tamaño de la glándula y la gravedad del hipertiroidismo. La mayoría de los enfermos mejoran a las 6 a 8 semanas posteriores al tratamiento. Puede presentarse hipotiroidismo desde las primeras 12 semanas posteriores al tratamiento.<sup>10</sup> Cuando se utilizan dosis más grande, 90% o más de los pacientes presentan hipotiroidismo hacia un año después del tratamiento.<sup>13</sup>

### **c) Tratamiento Quirúrgico.**

El primer tratamiento convencional de hipertiroidismo fué quirúrgico, pero actualmente dada la disponibilidad de tratamiento con drogas antitiroideas y del  $I^{131}$ , la tiroidectomía se reserva para situaciones clínicas específicas.<sup>4</sup> La cirugía debe ser el último recurso terapéutico, y la incidencia de recurrencia debe ser mínima; se recomienda tiroidectomía subtotal en la que se deja un pequeño remanente de tejido tiroideo. A pesar de que la cirugía en manos experimentadas es exitosa, se ha comparado a pacientes tratados con  $I^{131}$  con pacientes con tiroidectomía subtotal después de 5 años de tratamiento y se ha observado que todos llegan al hipotiroidismo independientemente del tratamiento elegido.<sup>2</sup> Por otro lado, hay que considerar la recurrencia postquirúrgica del hipertiroidismo cuando se llevan a cabo tiroidectomías parciales.

Es necesario llevar al eutiroidismo al paciente antes de la tiroidectomía.<sup>2,10</sup> Las complicaciones de la cirugía incluyen muerte, que es bastante rara, en 1% a 2% de los casos se informa de daño al nervio laríngeo recurrente, así como hipoparatiroidismo hasta en un 5% de los pacientes. Otras complicaciones son la formación rápida de hematoma en el cuello y la estética.

### **d) Elección del tratamiento.**

En el caso típico de tirotoxicosis, raramente existe una razón para tratar en forma definitiva (por cirugía o con radioyodo) a un paciente en el curso temprano de esta enfermedad. El tratamiento con  $I^{131}$  puede agravar una tirotoxicosis no controlada y precipitar una tormenta tiroidea.<sup>11</sup> Generalmente, un paciente con tirotoxicosis por enfermedad de Graves inicialmente recibe tratamiento con MTZ o PTU y beta bloqueadores por uno o dos meses antes de prescribir el tratamiento con radioyodo. Una vez eutiroides el paciente y

aceptado el tratamiento con radioyodo, se discontinúan los antitiroideos, pero no el betabloqueador, por 5 días, se realiza un estudio de captación del radioyodo, y posterior a esto se administra el  $I^{131}$ , notificándole al paciente que debe acudir en caso de exacerbación de los síntomas.<sup>2,11</sup> Los pacientes con síntomas leves persistentes continúan en tratamiento con betabloqueadores hasta el eutiroidismo. En pacientes más sintomáticos y en los que tiene una condición de labilidad, en los que la hipertiroxinemia puede presentarse antes de lograrse el efecto máximo, se reinstala el tratamiento con PTU o MTZ cinco días después del radioyodo. Las mujeres deben prever no embarazarse en los siguientes seis meses del tratamiento con  $I^{131}$  y los pacientes se examinan cada dos a cuatro semanas, determinándose los niveles séricos de T4 en cada visita. En base a la disminución de la tirotoxicidad clínica y bioquímica, se disminuye progresivamente las dosis de PTU, MTZ y betabloqueadores, hasta su discontinuación, usualmente dos meses después del  $I^{131}$ .

Cerca del 80% de los pacientes con enfermedad de Graves llegan al eutiroidismo o al hipotiroidismo después de una dosis de  $I^{131}$ , 15% requieren una segunda dosis y el 5% requieren tres o más dosis. Los pacientes que permanecen eutiroides después del radioyodo son examinados periódicamente de por vida, advertidos de que pueden presentar hipotiroidismo o hipertiroidismo recurrente. Generalmente se considera el tratamiento con radioyodo para personas mayores de 20 años. Sin embargo entran en juego muchos otros factores y el paciente, enterado de las opciones y los riesgos, debe participar en la elección terapéutica. Debe tomarse en cuenta que la remisión del hipertiroidismo en el tratamiento con antitiroideos, va del 40% al 70% en series de pacientes seguidos por 2 años después de suspender el tratamiento. Incluso algunos autores reportan una mejoría de los porcentajes de remisión al administrar levotiroxina después de controlar el hipertiroidismo con MTZ.<sup>9</sup> Sin

embargo, en cualquier modalidad de tratamiento, los pacientes requieren un seguimiento de por vida.

Se han considerado que aquellos pacientes que persisten hipertiroideos después del tratamiento con radioyodo son los que tiene bocio más grandes, niveles séricos más altos de  $T_3$  y  $T_4$  y quienes han recibido drogas antitiroideas antes del radioyodo.<sup>17,18</sup>

Respecto a las tioureas (metimazol y propiltiouracilo), se propuso que su uso provocaba radioresistencia de la glándula debido a radicales sulfhidrilos, que conferían radioprotección a la tiroides.<sup>19</sup>

Como antecedente, Burch y cols.<sup>20</sup> comparan el tratamiento con radioyodo en la enfermedad de Graves en 21 pacientes divididos en dos grupos, uno pretratado con tioureas (17 pacientes) y otro no (14 pacientes). En este estudio, los autores concluyen que el pretratamiento con antitiroideos y su retiro subsecuente para administrar  $I^{131}$ , puede incrementar la posibilidad de agravamiento iatrogénico de la tirotoxicosis. Sin embargo también se ha reportado que raramente el retiro de los antitiroideos precipite tormenta tiroidea.<sup>20,21</sup> Por otra parte, Christensen y Asp<sup>22</sup> revisaron 31 casos de enfermedad de Graves, tratados con (17) y sin (14) antitiroideos antes de la administración del radioyodo, y concluyeron que el pretratamiento con antitiroideos no altera las posibilidades de éxito terapéutico del radiofármaco, lo cual es apoyado por un estudio previo de Goolden y Fraser.<sup>19</sup>



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento del hipertiroidismo con metimazol impide la formación de más hormonas tiroideas, además de su efecto inmunomodulador.<sup>8</sup> Algunos estudios señalan que la administración de antitiroideos previos al uso de  $I^{131}$  puede afectar la tasa de éxitos del tratamiento con el radiofármaco,<sup>5,6,17,18</sup> sin embargo hay autores que afirman lo contrario.<sup>19,23</sup>

Históricamente la dosis administrada de  $I^{131}$  inicialmente se calculaba en base al tamaño estimado de la glándula y la captación fraccionada de yodo, entre otros factores. Esto conducía al empleo de dosis que oscilaban entre 3 y 5mCi, con lo que se obtenía un índice elevado de fracasos terapéuticos.<sup>2</sup> Actualmente en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se ha estandarizado el empleo de un mínimo de 10 mCi a fin de minimizar el índice de fracasos, es decir, persistencia del hipertiroidismo.<sup>15</sup> La práctica y el consenso general es el empleo de metimazol previo al  $I^{131}$  con el fin de conseguir un estado eutiroideo y evitar el riesgo de tiroiditis y tormenta tiroidea,<sup>10,11,23</sup> reinstalándolo días después de la administración del radioyodo con el fin de contrarrestar las manifestaciones del hipertiroidismo, secundarias a la liberación de la hormona por la glándula radiada.<sup>2,22</sup> Sin embargo, algunos estudios han reportado que no existe mayor riesgo de tormenta tiroidea en pacientes en los que se administra directamente  $I^{131}$ .<sup>21</sup> Otros autores señalan que el empleo de antitiroideos influye en forma importante en la tasa de éxitos en el tratamiento con radioyodo.<sup>5,6,17,18</sup>

En nuestra experiencia en el hospital hemos estudiado algunos paciente que recibieron ambas modalidades de tratamiento, y nos hemos dado cuenta que la administración previa de metimazol no modifica la tasa de éxitos.

**Queda por contestar las preguntas ¿vale la pena el pretratamiento con metimazol en aquellos pacientes destinados a recibir radioyodo finalmente? o ¿no existe riesgo de crisis tiroidea y esto solo prolonga la duración del tratamiento?**

## **HIPOTESIS.**

1) La administración de metimazol previa al tratamiento con  $I^{131}$ , no influencia las posibilidades de éxito.

2) La administración de  $I^{131}$  sin abatir el hipertiroidismo previamente, no produce agravamiento de éste.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el efecto de las tioureas sobre las posibilidades de éxito del tratamiento con  $I^{131}$  en pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves (éxito: eutiroidismo o hipotiroidismo 6 meses después de radioyodo, fracaso: persistencia de hipertiroidismo 6 meses después de radioyodo).

## **OBJETIVO ESPECIFICO**

Determinar si el uso del Metimazol antes del tratamiento con  $I^{131}$  en Enfermedad de Graves aumenta la posibilidad de crisis tiroidea.

# **DISEÑO DEL ESTUDIO**

## **1- Diseño del Estudio**

**Ensayo clínico aleatorio, longitudinal, prospectivo, comparativo y casi experimental.**

## **2- Universo de trabajo.**

Pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow, detectados por primera vez, que acudieron a la consulta del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en un período de doce meses (Octubre de 1994- Octubre 1995).

## **Procedimiento.**

Se seleccionarán pacientes de la consulta externa y la preconsulta de Endocrinología con diagnóstico clínico, bioquímico y gammagráfico de Enfermedad de Graves-Basedow. En la primera entrevista se inicia la hoja de recolección de datos, solicitud de exámenes de laboratorio complementarios y se explicará al paciente el procedimiento para obtener su consentimiento por escrito.

Los exámenes iniciales incluyen pruebas de función tiroidea (PFT: T3, T4, T4L, TSH), biometría hemática (BH), química sanguínea (urea, creatinina, glucosa), pruebas de función hepática (PFH: bilirrubinas, proteínas totales, albúmina, globulinas, fosfatasa alcalina, aminotransferasas), gammagrama tiroideo. En las valoraciones posteriores se solicita PFT con o

sin BH y PFH según el caso. Además se solicita valoración por Oftalmólogo de la existencia de exoftalmos.

Los pacientes seleccionados se asignarán aleatoriamente a dos grupos en que recibirán metimazol/propranolol por 6 meses (Grupo A), o propranolol/  $I^{131}$  (grupo B). Se citarán a las 2 semanas de inicio del estudio y cada uno a dos meses posteriormente, evaluándose datos clínicos de la función tiroidea, o complicaciones del hipertiroidismo o el tratamiento, así como de los resultados de laboratorio para ajuste subsecuente de medicación. Los datos se registran en el expediente clínico y en las hojas de recolección de datos (Anexo 1). El estudio de cada paciente se concluirá a los 6 meses de haber recibido el radioyodo.

**Grupos de pacientes:**

A.-Pacientes hipertiroideos que reciben Metimazol (30-45 mg/día)/ propranolol (80-240 mg/día inicialmente, posteriormente ajustado para lograr eutiroidismo) durante de 6 meses, suspenden éste durante 1 a 3 semanas y reciben 10 mCi de  $I^{131}$  y posteriormente solo propranolol. Observación por un mínimo de seis meses.

B.-Pacientes hipertiroideos que reciben de inmediato tratamiento con 10 mCi de  $I^{131}$ , además de propranolol (80-240 mg/día, ajustado según los datos clínicos). Observación por un mínimo de seis meses.

### **3. Selección de la muestra.**

**a) Tamaño de la muestra:**

Se estudiaron dos grupos de pacientes, cada uno de 20 personas, los cuales se asignaron a estos grupos aleatoriamente, con un total de 40 pacientes.

**b) Criterios de selección.**

**- Criterios de Inclusión:**

**Pacientes con datos clínicos, bioquímicos y gammagráficos de enfermedad de Graves.**

**Ambos sexos.**

**Mayores de 16 años y menores de 65 años de edad.**

**- Criterios de No Inclusión:**

**Pacientes con tratamiento previo con  $I^{131}$  o metimazol.**

**Pacientes con cualquier otra enfermedad sistémica no controlada (nefropatía, cardiopatía, hepatopatía).**

**Pacientes en tratamiento anticonvulsivante o psicotrópico.**

**Pacientes que hubieran recibido yodo inorgánico dentro de los tres meses previos al estudio, incluyendo material radiológico.**

**Pacientes con tiroiditis, en cualquiera de sus modalidades.**

**- Criterios de Eliminación:**

**Pacientes que logran eutiroidismo con el metimazol.**

**Intolerancia al metimazol.**

**Leucopenia durante el tratamiento con metimazol**

**Agranulocitosis durante el tratamiento con metimazol**

Mal cumplimiento del tratamiento, evaluado al finalizar.

Mal cumplimiento en su seguimiento (dejan de asistir más de 2 citas), evaluado al finalizar el tratamiento.

#### **4. Descripción de las variables.**

##### **a) Según la metodología:**

-Variables independientes: Metimazol  
Radioyodo ( $I^{131}$ ).

-Variables dependientes: Triyodotironina (T3)  
Tetrayodotironina (T4)  
Tetrayodotironina libre (T4L)  
Tirotropina (TSH)

##### **b) Descripción Operativa:**

###### **Metimazol**

Es una tiourea, usada como antitiroideo ya que inhibe la producción de hormonas tiroideas al intervenir con la organificación del yodo y la conjugación de las yodotirosinas. Su presentación farmacológica es tabletas de 5 mg. La dosis de inicio fué de 30 a 45 mg diarios y

posteriormente se ajustó la dosis hasta 10 a 20 mg por día para mantener eutiroidismo clínico y bioquímico hasta completar seis meses de tratamiento.

### **Radioyodo.**

Es un radioisótopo captado principalmente por la glándula tiroidea, que libera partículas  $\beta$  que originan destrucción local del tejido milímetros a la redonda. Su administración siguió a la demostración del hipertiroidismo bioquímicamente y de la captación de radionúclido por la glándula. La dosis administrada en todos los casos fue de 10 mCi, con medidas higiénicas de protección durante los días siguientes.

### **Pruebas de Función Tiroidea.**

T3, T4, T4L son hormonas tiroideas y TSH el factor hipofisario estimulante de tiroidea, se midieron en el laboratorio de medicina nuclear. La medición de T3, T4, T4L se llevó a cabo por método de RIA. TSH se determinó por IRMA. Los resultados fueron proporcionados por el laboratorio, interpretados por los médicos involucrados en el estudio.

## **5. Consideraciones Éticas**

El tratamiento con Metimazol/propranolol y/o Propranolol/ $I^{131}$  es un tratamiento empleado con diversa frecuencia de elección en todo el mundo, con mínimos efectos secundarios o complicaciones.

Una vez seleccionados los pacientes que se incluirán en el estudio, se les explica en qué



comenta los posibles efectos colaterales y secundarios de los medicamentos y la posibilidad de hipotiroidismo por radioyodo. Los que aceptaron el tratamiento firmaron una carta de consentimiento.

El proyecto contempla las normas y procedimientos institucionales nacionales e internacionales sobre investigación en humanos.

## **6. Recursos para el Estudio.**

### **a) Recursos humanos.**

Residentes y médicos de base del servicio de Endocrinología. Personal de laboratorio de Medicina Nuclear, médicos de Oftalmología y personal de Laboratorio Central.

### **b) Material:**

Metimazol y propranolol, radioyodo, jeringas, torundas, tubos de ensaye, reactivos de laboratorio. Hojas de recolección de datos, expedientes de los pacientes.

### **c) Financiero:**

El Instituto contaba ya con el material y los recursos humanos, por lo tanto no se necesitó erogación extra.

## **7. Análisis Estadístico**

Se llevará a cabo mediante los métodos de t de Student y ANOVA de 2 factores.

## RESULTADOS

El grupo A está constituido por 20 pacientes, que recibieron MTZ y propranolol durante 6 meses, se suspendió el medicamento y fueron observados 1 a 3 semanas, para administrar 10 mCi de  $I^{131}$  al recaer en hipertiroidismo. Posteriormente se observaron seis meses más. Se eliminó del estudio a 6 paciente que permanecieron eutiroides más de 6 meses después de retirar el MTZ. Otros 4 pacientes no fueron incluidos en el análisis por no haber completado el tiempo de observación posterior al radioyodo, por lo que se incluyen 10 pacientes en el análisis.

El Grupo B, se constituyó con 20 pacientes, a los que de inicio se les trató con una dosis de 10 mCi de  $I^{131}$  además de propranolol. Posteriormente se observaron durante un período de seis meses. Cinco pacientes fueron eliminados por no cumplir el seguimiento y 5 aún están en etapa de observación postyodo, por lo que se incluyen 10 pacientes en el análisis. Las características de los pacientes al inicio del estudio son similares en su distribución por sexo, edad, dimensiones de la tiroides, duración de síntomas y niveles de hormonas tiroideas basales. (Cuadro 1).

En el Grupo A, 7 pacientes (70%) presentaron hipotiroidismo entre los 4 y 6 meses posteriores al radioyodo y 2 pacientes (20%) lograron eutiroidismo en este período (éxito terapéutico hipotiroidismo o eutiroidismo: 90%). Un paciente (10%) permaneció hipertiroideo después de 6 meses y recibió una segunda dosis de  $I^{131}$ , encontrándose aún en observación (fracaso terapéutico: persistencia de hipertiroidismo=10%).

En el Grupo B, 8 pacientes (80%) presentaron hipotiroidismo en los seis meses posteriores al radioyodo, un paciente(10%) recibió una segunda dosis de  $I^{131}$  a los cuatro

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## DISCUSION

No existe un consenso en lo que respecta al tratamiento con tioureas en los pacientes con enfermedad de Graves, antes del tratamiento definitivo con yodo radiactivo.

Como se comentó, algunos estudios apoyan el tratamiento inicial con tioureas en base a 1) la posibilidad de lograr eutiroidismo permanente y no someter al paciente a terapia definitiva con  $I^{131}$ , 2) la necesidad de mejorar el estado general del paciente y sus niveles hormonales antes del radioyodo y 3) evitar la posible exacerbación de los síntomas o de la crisis tiroidea al administrar como primer tratamiento el radiofármaco.

El MTZ no redujo el éxito del tratamiento con el  $I^{131}$ . De hecho, en el grupo A solo un paciente (10%) requirió dos dosis de radioyodo mientras en el grupo B, fueron dos los pacientes (20%) que requirieron una segunda dosis.

Si bien el uso previo de MTZ no redujo las posibilidades de éxito del tratamiento con  $I^{131}$ , el tiempo requerido para lograr hipotiroidismo o eutiroidismo después de la terapia con el radiofármaco fué mayor en el grupo que recibió tratamiento con MTZ antes del radioyodo, que en el grupo que recibió  $I^{131}$  como tratamiento inicial ( $4.5 \pm 0.3$  vs.  $3.0 \pm 0.9$  meses).

Cabe considerar que los pacientes que recibieron tratamiento con radioyodo de primera intención, refirieron un empeoramiento discreto a moderado de la sintomatología, a pesar del propranolol durante las 4 semanas posteriores a la administración de  $I^{131}$  (dato no mostrado). Además una de las pacientes de este grupo presentó tiroiditis grave 10 días después de recibir el radioyodo (con captación normal del radiofármaco por la glándula), que requirió hospitalización y tratamiento con esteroides, propranolol y yodo lugol, mejorando el cuadro en 48 horas, con remisión total a las dos semanas. Posteriormente presentó hipotiroidismo y se encuentra en sustitución con levotiroxina.

meses y se encuentra hipotiroideo y otro paciente (10%) permanecía hipertiroideo, en espera de la segunda dosis .

El tiempo promedio en que los pacientes presentaron hipotiroidismo después de la primera dosis de radioyodo, fué de  $4.57 \pm 0.3$  meses en el grupo A y de  $3.0 \pm 0.9$  meses en el grupo B, aunque en el análisis, esto no fué estadísticamente significativo (T3 P: 0.71, T4 P:0.79, T4L P:0.41, TSH P: 0.79).

Una paciente en el grupo B presentó tiroiditis por radioyodo como complicación terapéutica.

Lo anterior contrasta con la experiencia de Burch y cols<sup>21</sup> quienes reportan que el riesgo de descompensación hipertiroides es mayor en los pacientes que reciben metimazol y luego lo suspenden para recibir  $I^{131}$ , que en los que reciben radioyodo de primera intención.

## CONCLUSIONES

En base a lo anterior, nosotros sugerimos que los pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo por Enfermedad de Graves, deben recibir inicialmente tratamiento con MTZ en base a:

- 1) posibilidad de lograr eutiroidismo durante y posterior al tratamiento con tioureas.
- 2) mejorar la sintomatología del paciente antes del radioyodo y posterior a éste.
- 3) se puede evitar el agravamiento de la sintomatología y la crisis tiroidea, que son posibilidades reales cuando no se lleva al paciente al eutiroidismo antes de administrar el radioyodo.
- 4) el tratamiento con MTZ previo al empleo de radioyodo, no afecta el éxito terapéutico.

En el presente estudio encontramos que el éxito terapéutico es similar en ambos grupos, seis meses después de la administración de 10 mCi de  $I^{131}$ , hasta el momento del corte del estudio.

Hay un mayor riesgo de complicaciones, principalmente agudización del cuadro clínico del hipertiroidismo cuando se administra dosis terapéutica de yodo radiactivo como tratamiento inicial. Sin embargo, no podemos concluir definitivamente dado que el grupo de pacientes considerados hasta este momento es pequeño.

**TABLA 1. Características de los pacientes al inicio del estudio**

	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>
Edad (años)	33.5±10.5	30.9±0.9
Sexo:		
Femenino	8	8
Masculino	2	2
Tiroides tomando como normal 20gr)	46±14.5	51±16.1
Sin bocio	2	2
Exoftalmos	2	3
Duración de síntomas (en meses)	15.9±5.0	11.4±3.6
T3 (n: 90-190 ng/dl)	452.3 ± 96.21	358.8 ± 138.80
T4 (n: 5- 12.5 µg/dl)	21.18 ± 8.39	21.18 ± 8.39
T4L (n: 0.7- 2 ng/dl)	6.79 ± 2.59	5.16 ± 2.83
TSH (n: 1-5 µU/ml)	0.26 ± 0.28	0.23 ± 0.12

**TABLA 2: Evolución del estado hormonal tiroideo posterior al radiyodo.**

	<b>1 MES</b>	<b>3 MESES</b>	<b>6 MESES</b>
<b>GRUPO A</b>			
T3	253.33 ± 179.79	177.2 ± 167.91	114.28 ± 155.29
T4	16.72 ± 6.50	10.73 ± 7.30	3.58 ± 3.64
T4L	4.56 ± 3.03	2.84 ± 3.50	1.39 ± 3.06
TSH	0.311 ± 0.37	10.28 ± 20.69	19.56 ± 22.74
<b>GRUPO B</b>			
T3	281.5 ± 185.19	104.0 ± 119.33 *	190.33 ± 241.43
T4	16.72 ± 6.50	10.73 ± 7.30 *	3.58 ± 3.64
T4L	6.07 ± 3.29	0.82 ± 1.45 *	1.19 ± 3.09
TSH	0.25 ± 0.10	14.56 ± 20.42 *	19.5 ± 21.81

\* El éxito terapéutico se logró en forma más temprana en el grupo B, sin significancia estadística (T3 P: 0.71, T4 P:0.79, T4L P:0.41, TSH P: 0.79)

**TABLA 3. Resultados del tratamiento en ambos grupos.**

**Resultados a los seis meses de la administración del radioyodo.**

	<b>FRACASO TERAPEUTICO (HIPERTIROIDISMO)</b>	<b>EXITO TERAPEUTICO (EUTIROIDISMO)</b>	<b>(HIPOTIROIDISMO)</b>
<b>GRUPO A</b>	10%	20%	70%
<b>GRUPO B</b>	20%	0%	80%

**TABLA 4. Resultados del tratamiento en ambos grupos.**

	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>
<b>Tiempo transcurrido desde la administración del I<sup>131</sup> al hipotiroidismo (meses)</b>	4.57±0.3	3.0±0.9
<b>Exito*</b>	9	8
<b>Fracasos**</b>	1	2
<b>Complicaciones***</b>	0	1

\* Eutiroidismo o hipotiroidismo 6 meses posterior a I<sup>131</sup>

\*\* Persistencia de hipertiroidismo 6 meses posterior a I<sup>131</sup>

\*\*\* Tiroiditis por radioyodo



## **BIBLIOGRAFIA**

1. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Grave's disease. *Ann Int Med* 1986; 105: 900-905.
2. Burman KD. Hyperthyroidism. In Becker KL ed: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia, Pennsylvania: JB Lippincott Company 1990: 265-396.
3. Ross MD. Enfermedad de Graves. *Clinicas Médicas de Norteamérica* 1991;1: 63-121.
4. Landenson PW. Treatments for Graves disease. *New Engl J Med* 1991; 324:989-990.
5. Wu P, McIver B, Thomson K. Predictive factors of recurrent hyperthyroidism following radioactive iodine treatment for Graves' disease. *76 Annual Meeting of the Endocrine Society*. June 1994, Anaheim, CA. A: 255c.
6. Crooks J, Buchanan W, Wayne EJ, Mc Donald E. Effect of Propiltiouracil in Graves disease. *Br Med J* 1960; 1: 151.
7. Strakosch DR, Wenzel BE, Row VV, Volpé R. Immunology of autoimmune thyroid disease. *N Engl J Med* 1982; 307:1499.
8. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 1984; 311:1353.
9. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. *N Engl J Med* 1991; 324:947-990.
10. Graham DG, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. *Ann Int Med* 1986; 105:900.
11. Mc Dermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Hofeldt FD. Radioiodine induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med* 1983; 75:353.
12. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine* 1983; 62: 1-20.

13. DeBruin-TW; Croon-CD, de-Klerk-JM, van-Isselet-JW. Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Int Med.* 1994; 236(5): 507-13.
14. Farrar JJ, Toft AD. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol* 1991; 35:207-212.
15. Nordyke RA, Gilbert FI Jr. Optimal iodine-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. *J Nucl Med.* 1991; 32(3): 411-416.
16. Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 542-46.
17. Chen JY. Outcome following radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Chang Keng Y Hsueh* 1990; 13(4): 258-267.
18. Franklyn JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC. Radioiodine therapy compared with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. *QJM* 1995; 88(3): 175-180.
19. Goolden AW, Fraser TR. Effect of pretreatment with carbimazole in patients with thyrotoxicosis subsequently treated with radioactive iodine. *Br Med J* 1969; 3(668):443-444.
20. Burch HB, Wartofsky L. Life threatening thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin NA* 1993; 22(2):263-277.
21. Burch HB, Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Discontinuing antithyroid therapy before ablation with radioiodine in Grave's disease. *Ann Int Med* 1994; 121:8:553-559
22. Christensen RS, Asp AA. Effect of thionamide pre-treatment on radioiodine therapy of Graves' disease. *76 Annual Meeting of the Endocrine Society.* June 1994, Anaheim, CA. A: 626c.

23. Mygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular nontoxic goitre. *Br Med J* 1993; 307(6908):828-32.