

11213
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

16
2es.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**EFFECTO DE LA REINICIACION DEL
METIMAZOL DESPUES DE DOS DOSIS
DIFERENTES DE RADIOYODO EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
GRAVES**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGIA

**DR. SEBASTIAN DE JESUS VILLAZON
OVALLE**

México, D.F.
Febrero de 1998

259873

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

[Handwritten signature]

DR. NIELS HANSEN WACHER RODARTE

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

[Handwritten signature]

DR. ARTURO ZARATE TREVIÑO

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

[Handwritten signature]

DR. MOISES MERCADO ATRI

JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PROFESOR ADJUNTO DEL
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL
IMSS.

[Faint handwritten notes and stamps]

FACULTAD
DE MEDICINA
★ MAR. 20 1998 ★
SECRETARIA DE SALUD
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

DR. ALEX F. HERNANDEZ MARTINEZ

MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA.
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA:

A MI MADRE ENA Y MAYE QUE CON DIFERENTES
FORMAS DE AMOR ME MOTIVARON A CULMINAR
MIS ASPIRACIONES.

AGRADECIMIENTOS

A MI MADRE: ENA POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL EN LOS MOMENTOS EN QUE LOS NECESITE.

A MI NOVIA: MAYE POR SU COMPRESION, APOYO Y CONSEJOS.

A MIS MAESTROS: POR SUS ENSEÑANZAS Y DEDICACION EN MI APRENDIZAJE.

A MIS COMPAÑEROS POR SU APOYO Y AMISTAD EN LOS MOMENTOS DIFICILES DE MI RESIDENCIA.

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 evitando así el riesgo, ¿acaso hipotético?, de tiroiditis y tormenta tiroidea por I^{131} , y de permitir que aquellos raros pacientes destinados a remitir espontáneamente de su hipertiroidismo, no reciban una terapia ablativa innecesaria y definitiva⁽¹⁻⁴⁾.

No obstante lo anterior desde 1940, cuando se introdujo el I^{131} para tratamiento del Graves, algunos centros especializados han propuesto la utilización inmediata de la terapia ablativa con radioyodo, es decir al momento de diagnosticar esta enfermedad.

Esta propuesta de tratamiento se basa en la posibilidad de que el empleo previo con metimazol disminuya la efectividad del I^{131} y aumente así la probabilidad de fracasos terapéuticos, así mismo este manejo directo considera que el riesgo de tormenta tiroidea desencadenada por I^{131} es mínimo o quizá inexistente aun en un paciente floridamente tirotóxico, por lo que sugiere que el "pretratamiento" con metimazol puede ser innecesario.

Es incierto si la administración de droga antitiroidea antes y/o después del tratamiento con I^{131} afecta la eficacia de esta terapia ablativa, aunque en un estudio, la administración de droga antitiroidea al octavo día después del I^{131} disminuyó la tasa de hipotiroidismo y aumentó la frecuencia de hipertiroidismo persistente⁽⁵⁾.

En otro estudio que comparó el reinicio del metimazol al 3º, 5º y 7º días después de haber recibido el I^{131} , se encontró una similar e importante índice de éxito cuando el metimazol se reinició al 5º y 7º días contrastando con los fracasos cuando se reinstaló al 3º día⁽⁶⁾.

Pese a que existen estudios donde se midió T4L después de administrar I^{131} , no hay informes que comparen niveles de T4L post I^{131} empleando droga antitiroidea y sin ella.

ANTECEDENTES

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES

En el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves, el tratamiento está dirigido a dos objetivos: 1) disminuir la sintomatología, y 2) reducir la capacidad de la tiroides para producir hormonas. Existen tres formas de tratamiento: a) farmacológico, b) yodo radioactivo, c) quirúrgico ⁽¹⁻²⁾.

El tratamiento de elección es controversial y varía de un continente a otro ⁽²⁻³⁾. La elección depende de varios factores: experiencia y preferencia del médico, severidad de la enfermedad, edad del paciente, coexistencia de otras enfermedades como diabetes o cardiopatía, recursos disponibles y la decisión del paciente al elegir las terapéuticas propuestas ⁽²⁻³⁾.

Existen diferencias regionales en como se trata la enfermedad de Graves: en Estados Unidos 69% de los pacientes son tratados con radioyodo, en Europa 22%, en Japón 11% ⁽³⁻⁴⁾. Los fármacos antitiroideos son usados en Estados Unidos en 31% de los casos, en Europa 77%, en Japón 88%. La tiroidectomía en general es pocas veces escogida, generalmente se reserva a pacientes de edad avanzada, cuando el bocio es muy grande y/o compresivo o cuando no hay respuesta satisfactoria a los antitiroideos o al yodo radioactivo ⁽⁷⁻⁸⁾

a) Tratamiento Médico

Los dos fármacos más usados actualmente son: el propiltiouracilo (PTU) y el metimazol (MTZ), en México solo se dispone de este último. Los principales mecanismos de acción descritos para ambas tioureas son los siguientes:

Mecanismos intratiroideos:

1. Inhiben la peroxidasa tiroidea, impidiendo la organificación del yodo con la tiroglobulina.
2. Inhiben la formación de T3 y T4 a partir de monoyodotironina y diyodotironina.
3. Pueden inhibir la biosíntesis de la tiroglobulina.
4. Pueden unirse a la tiroglobulina oxidada y cambiar su conformación molecular ⁽⁹⁾.

Mecanismos extratiroideos

1. El PTU es capaz de inhibir periféricamente la conversión de T4 a T3.

2. Efectos en el sistema inmune.

- Restaura la actividad normal de las células T supresoras.
- Disminuye la actividad de las células T dentro de la glándula de tiroides ⁽¹⁰⁾.
- Pueden reducir la expresión del antígeno HLA-DR, directamente o por inhibición de la producción de moléculas de clase II.
- El MTZ reduce la concentración de RNAm de MHC clase I en cultivos de células de tiroides ⁽¹⁰⁾.
- Disminuyen la concentración de anticuerpos circulantes ⁽¹¹⁾.
- Inhiben la formación de radicales libres.

El metimazol a diferencia del PTU, logra altas concentraciones en la glándula, se puede administrar en una dosis diaria ya que tiene un efecto biológico más prolongado y porque es 10 veces más potente que este último ⁽¹⁻²⁾. La dosis para el MTZ y el carbimazol (que se biotransforma en MTZ) es de 30 a 60 mg/día, para el PTU es de 100 a 200 mg tres veces al día, las dosis se ajustan según se logra el eutiroidismo. Algunos endocrinólogos combinan antitiroideos con levotiroxina, esto con la finalidad de asegurar una inhibición completa en la producción de hormonas tiroideas y mantener eutiroides al paciente con la hormona, así se reportan tasas de remisión de hasta el 75%, mientras que con el antitiroideo sin levotiroxina de solo 42% ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Las tasas de remisión con antitiroideos varían entre el 9 y el 80%, con un promedio del 40 a 50%. Se señala que hay mayor remisión (61.8%) con el tratamiento prolongado (18 a 24 meses), y que la remisión con el tratamiento corto (6 meses o menos) es menor (41.7%) ⁽⁷⁾. La complicación mas seria del empleo de antitiroideos, principalmente MTZ, es la agranulocitosis (0.1% a 0.3%) ⁽¹⁵⁾

Tamai en un estudio en el año 1993, reportó que 6 de 34 pacientes con agranulocitosis secundaria a MTZ (34%) estaba asintomáticos, demostrándose esta solo por laboratorio, por lo que sugiere biometrías seriadas para vigilancia. Otros autores difieren de esta recomendación. Un síndrome parecido al lupus es una complicación rara y se presenta con el uso del PTU ⁽¹⁶⁾

Los bloqueadores beta-adrenérgicos controlan los efectos del hipertiroidismo mediados por catecolaminas, 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 no ser que las manifestaciones sean muy leves. Otros medicamentos usados son el yodo inorgánico y los medios de contraste con yodo

(ipodato) ⁽¹⁷⁾ que bloquean la liberación de hormonas preformadas en la glándula tiroidea y bloquean la conversión de T4 a T3 aunque no se recomiendan para tratamiento a largo plazo.

b) Yodo Radioactivo (I ¹³¹)

El yodo radioactivo I ¹³¹ ha sido usado para el tratamiento de hipertiroidismo por enfermedad de Graves desde hace 50 años ^(18) Es una forma simple, efectiva y relativamente económica de tratarlo ya que es administrado por vía oral, absorbido en forma completa y rápidamente concentrado, oxidado y organificado por las células foliculares de la tiroides. El I ¹³¹ tiene una vida media física de 8 días; emite partículas beta que originan destrucción local de unos 2 mm a la redonda. También emiten un 10% de rayos gamma, aunque estos contribuyen poco a la radiación de la glándula. Es el radionucleótido estándar para el tratamiento. Está demostrado que es confiable y seguro. Un mCi de I ¹³¹ 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 están: los isótopos 125, 130 y 133 de yodo, ninguno de estos es superior al I ¹³¹, que en la mayoría de las ocasiones, con una sola dosis produce curación, definida esta como eutiroidismo o hipotiroidismo ^{16,19}. Este último se consideró durante algún tiempo como una complicación y se introdujeron regímenes para evitarlo o disminuir su frecuencia, para esto se han administrado dosis menores de yodo radioactivo, pero esto reduce la frecuencia de curación llevando a la necesidad de dar una segunda dosis . Hoy la mayoría de los terapeutas han llegado a la conclusión de que es preferible la curación del hipertiroidismo con un tratamiento único, ya que el viraje a hipotiroidismo es fácil de diagnosticar y tratar siendo más aceptable que un hipertiroidismo persistente ⁽²⁰⁾.

Existen algunas fórmulas que calculan la dosis "adecuada", pero debido a la imprecisión al estimar el tamaño de la glándula y tomando en cuenta la vida media efectiva de I ¹³¹, algunos especialistas prescriben una dosis media de 10 mCi para cada enfermo ⁽²⁰⁾ .

Una de estas fórmulas es la siguiente:

$$\frac{80 - 120 \mu\text{Ci I}^{131}/\text{g de tiroides} \times \text{tamaño de glándula (gr.)}{\text{captación de yodo en 24 horas}}$$

Usando esta fórmula, las dosis que se dan generalmente varían de entre 5 a 15 mCi (185 a 555 MBq) ⁽²⁾.

Los datos publicados demuestran que estas dosis, aunque variables, son eficaces, para tratar el Graves y tienen índices también variables de evolución hacia el eutiroidismo o viraje al hipotiroidismo. Este último puede presentarse hasta en 90% de los casos en el primer año después de recibir el radioyodo ⁽²¹⁾, con un incremento de 3% por año después. En mujeres en edad reproductiva se debe descartar la presencia de embarazo ya que esta es una contraindicación. No se ha relacionado al radioyodo con cáncer de tiroides.

La rapidez con que se desarrolla el hipotiroidismo postyodo depende no sólo de la dosis de I^{131} administrada sino también de otros factores, algunos de ellos inmunológicos; por ejemplo pacientes con títulos altos de anticuerpos antitiroideos tienen mayor probabilidad de desarrollar hipotiroidismo que aquellos con títulos bajos .

Algunos estudios sugieren que la terapia con metimazol antes del radioyodo puede incrementar el fracaso terapéutico aumentando los índices de tirotoxicosis persistente ⁽⁶⁾.

El hipotiroidismo postradioyodo ocurre por lesión radioactiva de tejidos tiroideos. Si persiste por más de dos meses se considera permanente, aunque puede ser transitorio.⁽

²³⁾ Su patrón bioquímico de presentación puede ser en un principio con TSH y T4 suprimidas. Algunos estudios sugieren que el radioyodo puede desarrollar o agravar la oftalmopatía, argumentando que la liberación de antígenos por parte del tejido tiroideo lesionado por efecto del radiofármaco incrementa la concentración de anticuerpos tiroideos ⁽²³⁻²⁴⁾, sin embargo en un reciente estudio retrospectivo comparativo se encontró que el desarrollo de oftalmopatía está en mayor relación con el hipotiroidismo subsecuente al radioyodo que a la terapia con I^{131} en sí, ya que la sustitución temprana con T4 disminuyó la frecuencia de oftalmopatía ⁽²⁴⁾.

Deficiencia de calcitonina post I^{131} también se ha reportado en casos raros, esto podría explicarse por vecindad con las células foliculares ya que las células C no concentran yodo.

c) Tratamiento Quirúrgico:

Históricamente el primer tratamiento convencional del hipertiroidismo de Graves fue quirúrgico, actualmente dado la disponibilidad de drogas antitiroideas y del I^{131} , la

tiroidectomía se reserva para situaciones clínicas específicas ^(7). La cirugía debe ser el último recurso terapéutico y la incidencia de recurrencia de la enfermedad debe ser mínima; se recomienda tiroidectomía subtotal en la que se deja un pequeño remanente glandular. Pese a que la cirugía en manos experimentadas es exitosa, se han comparado pacientes tratados con I¹³¹ con pacientes con tiroidectomía subtotal después de 5 años de tratamiento y se ha observado que todos llegan a hipotiroidismo independientemente del tratamiento elegido .

Es necesario llevar al eutiroidismo al paciente antes de la tiroidectomía ^(2). Las complicaciones de la cirugía incluyen daño del nervio laríngeo recurrente en 1% a 2% de los casos, así como hipoparatiroidismo permanente hasta en un 5% de los pacientes, otras también a considerar son hematomas o muerte (rara).

d) Elección del tratamiento:

En un caso típico de enfermedad de Graves, rara vez existen motivos para tratar en forma definitiva (cirugía o radioyodo) a un paciente en el curso inmediato de su padecimiento. El tratamiento con I¹³¹ puede agravar un hipertiroidismo no controlado y precipitar una tormenta tiroidea ^(16) En la mayoría de los casos de pacientes con Graves, estos inicialmente reciben tratamiento con metimazol (o PTU) y beta bloqueadores por uno o dos meses antes de recibir, si aceptan, el radioyodo. Una vez eutiroides el paciente se suspenden los antitiroideos por 3 a 5 días, y se realiza un estudio de captación fraccional de radioyodo, posteriormente se administra la dosis que se considera ablativa. Los pacientes con síntomas leves persistentes continúan en tratamiento con beta bloqueadores hasta lograr el eutiroidismo. En pacientes más sintomáticos o en los que tienen una condición de labilidad, en los que la hipertiroxinemia esperada puede presentarse antes de lograrse el efecto ablativo, se reinstala el tratamiento con MTZ (o PTU) 5 a 7 días después del radioyodo. Las mujeres deben prever no embarazarse en los siguientes 6 meses después del tratamiento, los pacientes se deben de examinar cada 2 a 4 semanas, idealmente con determinación de los niveles de T4L y TSH en cada visita. En base a la mejoría del estado tirotóxico clínica y bioquímicamente, se disminuye progresivamente la dosis de MTZ y beta bloqueadores, hasta discontinuarlos, esto usualmente sucede pocos meses después de recibir el I¹³¹.

Cerca del 80% de los pacientes con Graves llegan al eutiroidismo o hacen viraje a

hipotiroidismo después de una dosis de I^{131} , 15% requieren una segunda dosis y el 5% requieren tres dosis o más (raro). Los pacientes que permanecen eutiroideos después del radioyodo son examinados periódicamente de por vida, advirtiéndoles de que pueden evolucionar a hipotiroidismo o bien presentar hipertiroidismo recurrente. Generalmente se considera el tratamiento con radioyodo para personas mayores de 20 años. Sin embargo entran en juego otros factores, el paciente debe participar en la elección terapéutica.

Se ha considerado que aquellos pacientes que persisten hipertiroides después del tratamiento con radioyodo son los que tienen bocios más grandes, niveles plasmáticos más elevados de T3 y T4 o bien que han recibido drogas antitiroideas antes del radioyodo ⁽²⁵⁾.

Se ha propuesto que el MTZ y el PTU provocan radioresistencia de la glándula tiroides debido a radicales sulfhidrilos que le confieren radioprotección ⁽²⁶⁾.

Como antecedente, Burch y cols. compararon el tratamiento con radioyodo en enfermedad de Graves en 21 pacientes divididos en dos grupos, uno pre-tratado con tioureas (17 pacientes) y otro no (14 pacientes) ⁽²⁷⁾. En este estudio los autores concluyeron 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 rara vez el retiro de los antitiroideos precipita tormenta tiroidea ⁽¹⁸⁻²⁷⁾. Otros autores han encontrado que el pretratamiento con antitiroideos antes de la administración del radioyodo no altera la posibilidad de éxito terapéutico de radiofármaco ⁽²⁶⁻²⁷⁾.

El tratamiento del hipertiroidismo con metimazol por una parte impide la formación de más hormonas tiroideas por su bien conocida acción antitiroidea, además posee un efecto inmunomodulador que hay que considerar ⁽¹³⁾. Algunos estudios señalan que la administración de antitiroideos después del uso de I^{131} puede afectar la tasa de éxito del tratamiento con el radiofármaco ⁽²⁹⁾.

Históricamente la dosis administrada de I^{131} inicialmente se calculaba en base al tamaño estimado de la glándula y la captación fraccionada de yodo. Esto conducía al empleo de dosis que en general oscilaban entre los 3 y 5 mCi, con lo que se obtenía un índice elevado de fracasos terapéuticos. Actualmente en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en base a dicha observación, se ha estandarizado el empleo de 10 a 15 mCi a fin de minimizar el índice de fracasos; o sea persistencia del hipertiroidismo ⁽²⁰⁾.

La práctica y el consenso es el empleo de MTZ previamente al I^{131} , esto con el fin de alcanzar un estado eutiroideo y evitar el riesgo de tiroiditis y tormenta tiroidea ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾, reinstalándolo siete días después de la administración del radioyodo con el fin de contrarrestar las manifestaciones del hipertiroidismo secundarias a la liberación de hormonas por la glándula radiada ⁽²⁸⁾. Sin embargo, algunos estudios han reportado que no existe mayor riesgo de tormenta tiroidea en pacientes en quienes se administra directamente el radioyodo. Otros autores señalan que el empleo de antitiroideos influye en forma importante en la tasa de éxitos en el tratamiento con radioyodo ⁽²⁹⁻³⁰⁾. En nuestra experiencia en el hospital hemos estudiado algunos pacientes que recibieron metimazol post I^{131} y otros solamente propanolol y nos hemos percatado que la administración de MTZ post radioyodo no modifica la tasa de éxitos. Sin embargo hay duda si la administración de 15 mCi de I^{131} es más eficaz que la dosis de 10 mCi en el hipertiroidismo por enfermedad de Graves y también se debe aclarar si el dar MTZ post I^{131} para minimizar la sintomatología del hipertiroidismo sin riesgo de fracaso terapéutico. El objetivo de nuestro estudio fue determinar si el inicio del MTZ después de I^{131} repercute sobre la tasa de éxito del tratamiento definido este como eutiroidismo o hipotiroidismo presente a los seis meses después del radioyodo.

MATERIAL Y METODO

Se trata de un Ensayo clínico aleatorio, longitudinal, prospectivo, comparativo.

Pacientes

Pacientes de cualquier sexo mayores de 15 años y menores de 57 años de edad. Con datos clínicos, bioquímicos y gammagráficos de enfermedad de Graves Basedow, detectados por vez primera, 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 periodo de 18 meses (junio de 1996 a noviembre de 1997). Serán excluidos aquellos pacientes con tratamiento previo con I^{131} o metimazol, enfermedades sistémicas no controladas, que estén tomando algún anticonvulsivante o que empleen psicotrópico (TABLA I).

PROTOCOLO

Se seleccionarán pacientes de la consulta externa de Endocrinología con diagnóstico clínico, bioquímico y gammagráfico de enfermedad de Graves-Basedow. Una vez seleccionados los pacientes que se incluirán en el estudio, se les explica y comenta los posibles efectos colaterales y secundarios de los medicamentos y la posibilidad de llegar a hipotiroidismo por radioyodo. Los que aceptaron el tratamiento firmaron una carta de consentimiento. En la primera entrevista se iniciará la recolección de datos, solicitud de exámenes de laboratorio complementarios y se explicará al paciente el procedimiento, su consentimiento será obtenido por escrito.

Los exámenes iniciales incluyen pruebas de función tiroidea (PFT's: T3, T4 totales y T4L por método de RIA y TSH se determino por IRMA) y gammagrama de la glándula con I^{131} , biometría hemática (BH), química sanguínea (QS; glucosa, urea, creatinina), y pruebas de función hepática (PFH; bilirrubinas, proteínas totales, albúmina, globulinas, fosfatasa alcalina, aminotransferasas). En las valoraciones posteriores se repetirán las PFT's y según el caso, BH, QS, PFH. Además se valorará la existencia de exoftalmos.

A los pacientes seleccionados se distribuirán en forma aleatoria en 4 grupos, cada uno con 9 de ellos, con un total de 39 pacientes:

GRUPO A : Pacientes hipertiroideos que recibirán MTZ (30-40 mg/día + propranolol 80-240 mg/día) inicialmente durante uno a tres meses, suspenderán la tiourea 8 días antes de recibir 10 mCi de I^{131} y posteriormente al 7º día recibirán propranolol con observación por un mínimo de 6 meses.

GRUPO B: pacientes hipertiroideos que recibirán MTZ (30-40 mg/día + propranolol 80-240 mg/día) inicialmente durante uno a tres meses, suspenderán la tiourea 8 días antes de recibir 10 mCi de I^{131} y posteriormente a 7º día recibirán propranolol y MTZ, con observación por un mínimo de 6 meses.

GRUPO C: pacientes hipertiroideos que recibirán MTZ (30-40 mg/día + propranolol 80-240 mg/día) inicialmente durante uno a dos meses, suspenderán la tiourea 8 días antes de recibir 15 mCi de I^{131} y posteriormente al 7º día recibirán propranolol, observación por un mínimo de 6 meses.

GRUPO D : pacientes hipertiroideos que recibirán MTZ (30-40 mg/día + propranolol 80-240 mg/día) inicialmente durante uno a dos meses, suspenderán la tiourea 8 días antes de recibir 15 mCi de I^{131} y posteriormente al 7º día recibirán MTZ y propranolol, observación por un mínimo de 6 meses.

Se citarán a las dos semanas de inicio del estudio y posteriormente cada uno a dos meses, se evaluarán datos clínicos de la función tiroidea y las potenciales complicaciones del tratamiento, se evaluarán los resultados de laboratorio para ajustes subsecuentes de medicación. Los datos serán registrados en el expediente clínico y en las hojas de recolección de datos. El estudio de cada paciente concluirá a los 6 meses después de haber recibido el radioyodo.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística no paramétrica, en cuanto a decidir el porcentaje de pacientes que

se encontraban hipo, eu o hipertiroideos en los distintos tiempos de corte. Se usó la prueba de t pareada para establecer diferencias entre los grupos.

RESULTADOS

A los dos meses de tratamiento, habían logrado hipotiroidismo 2 de 9 pacientes (22%) en el grupo A, ninguno en el grupo B, 3 de 9 pacientes en el grupo C (33%) y 3 de 9 pacientes (33%) en el grupo D. A los 4 meses post radioyodo, en el grupo A 6 de 9 pacientes (66%), en el grupo B 5 de 9 pacientes (55%), en el grupo C 6 de 9 pacientes (66%) y en el grupo D 7 de 9 pacientes (77%), eran ya hipotiroideos. El porcentaje de hipotiroidismo a los 6 meses fue de 77.7% en los grupos A, C y D, mientras que en el grupo B fue de 55%. A 6 meses de seguimiento 1 de 9 pacientes (11%) en los grupos A, C y D estaban eutiroideos, mientras que en el grupo B el 33% se mantuvo eutiroideo.(TABLA II)

Al final del estudio 11% de los pacientes en los 4 grupos persistían hipertiroideos. Lo anterior no necesariamente constituye un fracaso terapéutico ya que el efecto del radioyodo puede tardar en aparecer más de 6 meses (FIGURA 1).

se encontraban hipo, eu o hipertiroideos en los distintos tiempos de corte. Se usó la prueba de t pareada para establecer diferencias entre los grupos.

RESULTADOS

A los dos meses de tratamiento, habían logrado hipotiroidismo 2 de 9 pacientes (22%) en el grupo A, ninguno en el grupo B, 3 de 9 pacientes en el grupo C (33%) y 3 de 9 pacientes (33%) en el grupo D. A los 4 meses post radioyodo, en el grupo A 6 de 9 pacientes (66%), en el grupo B 5 de 9 pacientes (55%), en el grupo C 6 de 9 pacientes (66%) y en el grupo D 7 de 9 pacientes (77%), eran ya hipotiroideos. El porcentaje de hipotiroidismo a los 6 meses fue de 77.7% en los grupos A, C y D, mientras que en el grupo B fue de 55%. A 6 meses de seguimiento 1 de 9 pacientes (11%) en los grupos A, C y D estaban eutiroideos, mientras que en el grupo B el 33% se mantuvo eutiroideo.(TABLA II)

Al final del estudio 11% de los pacientes en los 4 grupos persistían hipertiroideos. Lo anterior no necesariamente constituye un fracaso terapéutico ya que el efecto del radioyodo puede tardar en aparecer más de 6 meses (FIGURA 1).

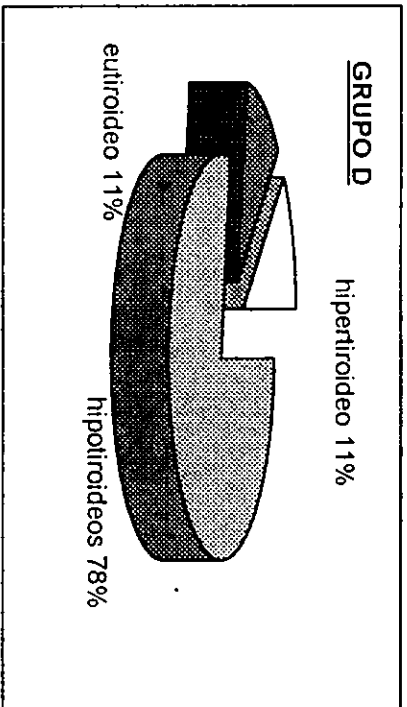
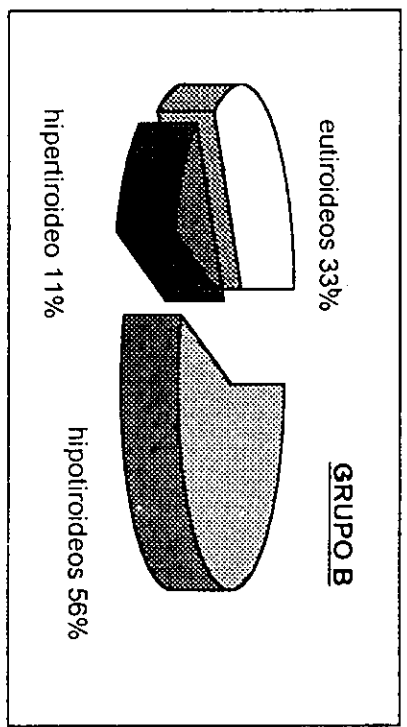
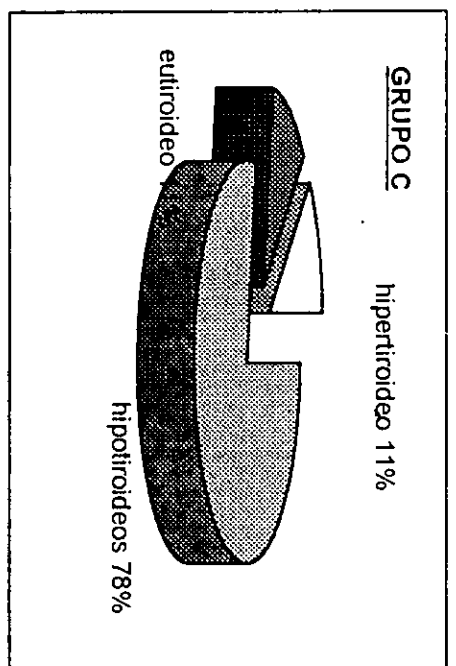
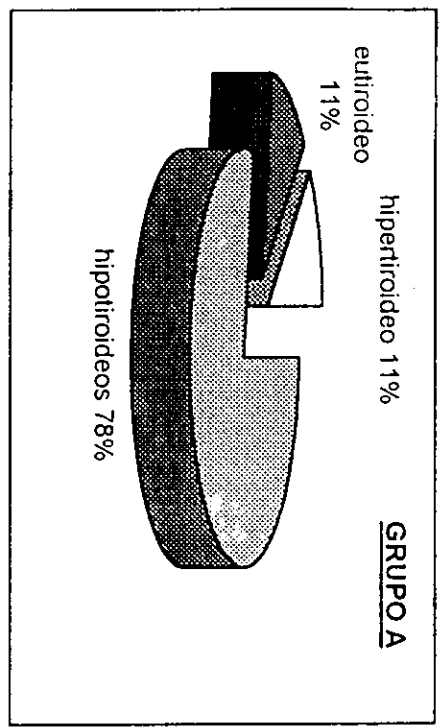
TABLA I. Características de los pacientes al inicio del estudio.

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
Edad (años)	36.5 ± 20.5	40 ± 10	35 ± 14.5	35 ± 15.5
Sexo:				
Femenino	7	9	7	7
Masculino	2	0	2	2
Bocio	8	9	8	9
Exoftalmos	7	7	9	8
Duración de síntomas (meses)	7 ± 5	6.5 ± 5.5	12.5 ± 11.5	18 ± 6
T3 (n: 90-190 ng/dl)	355.5 ± 144.5	431.5 ± 284.5	423.5 ± 189.5	554 ± 304
T4 (n: 5-12.5 µg/dl)	19.9 ± 5.1	18.95 ± 8.05	20 ± 5	24.8 ± 8.1
T4L (n: 0.7-2 ng/dl)	6.3 ± 3.7	6.25 ± 3.75	6.85 ± 3.15	6.4 ± 3.6
TSH (n: 1-5 µU/mg)	0.105 ± 0.095	0.105 ± 0.095	0.115 ± 0.075	0.115 ± 0.045

TABLA II. EVOLUCION AL ESTADO HIPOTIROIDEO POSTERIOR AL RADIOYODO

	2 MESES (%)	4 MESES (%)	6 MESES (%)
GRUPO A	22	66	77
GRUPO B	0	55	55
GRUPO C	33	66	77
GRUPO D	33	77	77

FIGURA 1.



DISCUSION

No existe un consenso en lo que respecta a la dosis de I^{131} a emplear en los pacientes con enfermedad de Graves. Como se comentó, existen diferentes centros especializados que utilizan la dosis de radioyodo de acuerdo a fórmulas resultando una dosis típica entre 5 a 15 mCi (185 a 555 MBq) donde la elección de milicurie por gramo de tejido tiroideo es empírico. Algunos estudios apoyan el uso de MTZ secundariamente al empleo del radioyodo para disminuir el hipertiroidismo. Algunos endocrinólogos no están de acuerdo argumentando que el uso de estas tioureas posteriormente al empleo del I^{131} puede incrementar el índice de fracaso terapéutico y el riesgo de persistencia del hipertiroidismo. Sin embargo, en nuestro estudio el MTZ post radioyodo no redujo las posibilidades de éxito del tratamiento con I^{131} .

En cuanto a la dosis de I^{131} no hubo diferencia significativa en el éxito terapéutico en los grupos que recibieron 10 mCi de I^{131} comparados con los que recibieron 15 mCi; pero la sintomatología fue más persistente en los que recibieron 10 mCi sin MTZ. Los pacientes que recibieron 10 mCi de I^{131} y metimazol a los 7 días post radioyodo presentaron un mayor porcentaje de eutirodismo hasta el corte del estudio.

Otro dato importante observado en este estudio fue la mejoría del estado emocional (ansiedad y depresión) de los pacientes a las dos semanas de haber recibido el radioyodo, lo cual sería un motivo de posteriores investigaciones. Es importante recalcar que ninguno de estos pacientes presentó agravamiento de oftalmopatía después de haber recibido radioyodo.

En conclusion, nuestro estudio demuestra que tanto 10 como 15 mCi de I^{131} son igualmente efectivos en alcanzar eu o hipotiroidismo en pacientes con enfermedad de Graves. No obstante lo anterior, la dosis de 15 mCi logra hipotiroidismo en un mayor porcentaje de pacientes, y lo hace mas tempranamente que la dosis de 10 mCi. Así mismo, la reiniciación de MTZ siete días después de haber recibido radioyodo, no parece tener ningún impacto sobre el porcentaje de éxito del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Graham GD, Burman KD. Radiodine Treatment of Graves Disease. *Ann Int Med* 1986, 105: 900-905.
2. Cooper DS. Treatment of Thyrotoxicosis in Werner and Ingbar's. *The Thyroid*, Philadelphia, New York 1996: 713-734.
3. Solomon B, Glinoeer D, Lagasse R, Wartofsky L. Current Trends in the Management of Grave's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 1518-1524.
4. Glinoeer D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P, 1987 The Management of Hiperthyroidism due to Graves Disease in Europe, 1986 Results of an International Survey. *Acta Endocrinol (Lopenh)* 285 (Suppl): 5 - 23.
5. Jayne A. Franklyn, M.D., PH.D. The Management of Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330: (24) 1731 - 1739.
6. Velkeniers B, Vonhaelst L, Cytrin R, Jonckheer MH, Treatment of Hiperthyroidism with Radioiodine: Adjuntive Therapy with Antithyroid Drugs Reconsidered. *Lancet* 1988; 2:1127.
7. Landenson PW. Treatments for Graves Disease. *New England J Med* 1991; 324: 989-990.
8. Topping O, Tallstedt L, Walling G, et al. 1996 Graves Hyperthyroidism: Treatment with Antithyroid Drugs, Surgery or Radiodine a Prospective, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2986 - 2993.
9. Papapetrou PD, Mothon S, Alexander WD, Binding of the 35-S of 355-Propylthiouracil by Follicular Thyroglobulin in vivo and in vitro. *Acta Endocrinol* 1975; 79: 248.
10. Saji M, Moriarty J, Bon T, Singer DS, Kohn LD. Major Histocompatibility Complex Class I gene expression in rat thyroid cell is regulated by hormones, methimazole and Iodine as well as interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 871.
11. McGregor Am, Petersen MM, Mclachlon SM, et al. Carbimazole and the autoimmune response in Graves Disease. *N Engl J Med* 1980; 303: 302.
12. Wang PW, Luo SF, Huang BY, et al. Depressed Natural Killer in Grave's Disease and during antithyroid medication. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 205.
13. Cooper DS, Antithyroid Drugs. *N Engl J Med* 1984; 311: 1353.

14. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A. Administration of Thyroxine in Treated Grave's Disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 947 - 990.
15. Graham DG, Burkman KD. Radiiodine Treatment of Grave's Disease. *Ann Int Med* 1986; 105: 900.
16. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Hofeldt FD. Radiiodine Induced Thyroid Storm Case Report and Literature Review. *Am J Med* 1983; 75: 353.
17. Fradkin JE, Wolff J, Iodine - Induced Thyrotoxicosis. *Medicine* 1983; 62: 1 -20.
18. Burch HB, Solomon BL, Wartofsky L, et al. Discontinuing Antithyroid Drug Therapy Before Ablation with Radioiodine in Graves Disease. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 553-559.
19. DeBruin-TW, Croon-CD, Deklerk-JM, Van-Isselt-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.
20. Nordyke RA, Gilbert FI Jr., Optimal Iodine - 131 Dose for Eliminating Hyperthyroidism in Graves Disease. *J Nucl Med* 1991; 32 (3): 411-416.
21. Gunnien AJ, Hay ID, Gorman CA, et al. Radioiodine-Induced Hypothyroidism in Graves Disease: Factors Associated with the increasing incidence. *J Nucl Med* 1982; 23: 978.
22. Sawers J. SA, Toft AD, Irvine WJ, et al. Transient Hypothyroidism after Iodine-131 Treatment of Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 226.
23. Vestergaard H, Laurberg P. Radioiodine and Aggravation of Graves Ophthalmopathy. *Lancet* 1989; 1: 47.
24. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxin reduce the development of Graves Ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 494.
25. Franklin JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Radioiodine Therapy compared with toxic nodular or Graves hyperthyroidism *Qj M* 1995; 88 (3): 175-180.
26. 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.
27. Burch HB, Wartofsky L. Life Threatening Thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin NA* 1993; 22 (2): 263-277.
28. Christensen RS, Asp AA. Effect of thionamide pretreatment on radioiodine therapy of

Graves disease. 76 Annual Meeting of the Endocrine Society. June 1994, Anaheim, CA: 626.

29. Steinbach JJ, Donoghue GD, Goldman JK, Simultaneous treatment of toxic diffuse goiter with I-131 and antithyroid drugs: a prospective study. *J Nucl Med* 1979; 20: 1263.
30. Cooks J, Buchanan W, Wayne EJ, McDonald E. Effect of propiltiouracil in Graves disease. *Br Med J* 1960; 1: 151.