



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE TRATAMIENTO
CON YODO RADIOACTIVO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON ENFERMEDAD DE GRAVES EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD EN:

ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. LÍZBETH GARCÍA GARCÍA

TUTORES:

DRA. LETICIA MARGARITA GARCÍA MORALES
DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2010



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.

DRA. LETICIA GARCÍA MORALES

Tutora de Tesis

Departamento de Endocrinología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Endocrinóloga Peditra

DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO

Tutora de Tesis

Departamento de salud comunitaria

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Endocrinóloga Peditra

*“Pongo estos seis versos en mi botella al mar
con el secreto designio de que algún día
llegue a una playa casi desierta
y un niño la encuentre y la destape
y en lugar de versos extraiga piedritas
y socorros y alertas y caracoles”*

Mario Benedetti

Se termina un ciclo más, siempre gracias a la ayuda de Dios, al apoyo incondicional de la familia y amigos.

Para la Maestra Tere, gran ejemplo de tenacidad, valor y amor al entregar toda una vida a la enseñanza de la niñez... gracias por ser mi madre.

Para todos los niños, gracias a ellos es que uno aprende y se forja, porque nos enseñan que una sonrisa es posible a pesar de todas las adversidades.

A las asesoras de este trabajo, sin las cuales no habría sido posible concluirlo, gracias.

A mis compañeros en esta aventura extraordinaria: Mario, Yeni, Mayela.

INDICE	PÁGINA
I. MARCO TEORICO	5
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
III. JUSTIFICACION	21
IV. OBJETIVOS	22
V. VARIABLES	23
VI. MATERIALES Y METODOS	24
VII. RESULTADOS	25
VIII. DISCUSION	29
IX. CONCLUSIONES	31
X. REFERENCIAS	32

I. MARCO TEORICO

DEFINICIÓN:

Hipertiroidismo y tirotoxicosis a menudo se emplean como sinónimos, ya que ambos se refieren a manifestaciones clínicas y bioquímicas resultantes de cantidades excesivas de hormonas tiroideas, sin embargo, el término tirotoxicosis describe el incremento en la circulación de hormonas tiroideas sin distinguir el origen de este exceso, mientras que hipertiroidismo implica que el origen está directamente relacionado con la producción de hormonas por la glándula tiroides. ^(1,2)

La enfermedad de Graves está caracterizada por bocio difuso y tirotoxicosis, que puede estar acompañada por orbitopatía infiltrativa y oftalmopatía, así como dermatopatía. ⁽³⁾

INCIDENCIA Y PREVALENCIA:

La incidencia de hipertiroidismo en niños es menor que en adultos; infrecuente antes de los cinco años de edad, incrementando en la pubertad. Las niñas se afectan hasta cinco veces más que los varones; la enfermedad de Graves es responsable hasta un 95% de los casos de hipertiroidismo en niños. La incidencia en niños y adolescentes varía de 0.8 a 3.8/100,000 según la región. La prevalencia es similar entre blancos y asiáticos y es más baja en negros. ^(1,2,4,5)

CAUSAS DE HIPERTIROIDISMO:

En primer lugar, la enfermedad de Graves, hasta un 95% de los casos. Otras causas son nódulo toxico multinodular, adenoma tóxico solitario, tiroiditis. Causas raras, incluyen adenoma secretor de TSH, cáncer metastásico diseminado, tumores metastásicos de glándula tiroides con destrucción y tirotoxicosis. Los mecanismos que pueden producir tirotoxicosis incluyen hiperfunción de células foliculares con incremento en la síntesis y secreción de T4 y T3, destrucción de células foliculares con liberación de T4 y T3, e ingestión o administración de hormonas tiroideas o preparaciones iodadas. ^(2,3,5)

ENFERMEDAD DE GRAVES:

DEFINICIÓN:

Es una enfermedad inmunogenética caracterizada clínicamente por bocio difuso, hipertiroidismo y oftalmopatía infiltrativa, y puede acompañarse por dermatopatía. ^(5,8)

Inicialmente descrita por Parry en 1825; posteriormente, Robert Graves reporta la asociación de bocio, exoftalmos y palpitaciones; en el mundo de habla inglesa es mejor conocida como enfermedad de Graves, mientras que en el resto de Europa, por las numerosas publicaciones de Carl Von Basedow es nombrada como enfermedad de Basedow. ⁽³⁾

PATOGENESIS:

El descubrimiento de un factor estimulante de tiroides que no fuera tirotrópina en el suero de pacientes con hipertiroidismo fue seguido de identificación de este estimulador como un anticuerpo tipo IgG. En la actualidad es claro que el hipertiroidismo en la enfermedad de Graves es causado por anticuerpos estimuladores de hormonas tiroideas que activan al receptor de tirotrópina en las células de la glándula tiroides. Estos anticuerpos no solo causan hipersecreción tiroidea, incluso hipertrofia e hiperplasia de los folículos tiroideos, lo que da como resultado el bocio característico. ⁽⁴⁾ Una hipótesis propuesta para la patogénesis de la oftalmopatía es que la respuesta inmune a la proteína del receptor like de TSH en tejido conectivo orbitario inicia la formación de citocinas, promoviendo la producción por la órbita de fibroblastos de glucosaminoglucanos hidrofílicos, resultando en incremento de presión osmótica, volumen de músculos extraoculares, acumulación de líquido y oftalmopatía clínica. Sin embargo, antígenos de músculos oculares tales como la flavoproteína subunidad succinato deshidrogenasa mitocondrial, G2s y la proteína FOX P1 han sido descritas y sus respectivos anticuerpos clínicamente utilizados como marcadores de enfermedad. – Figura 1- ⁽⁷⁾

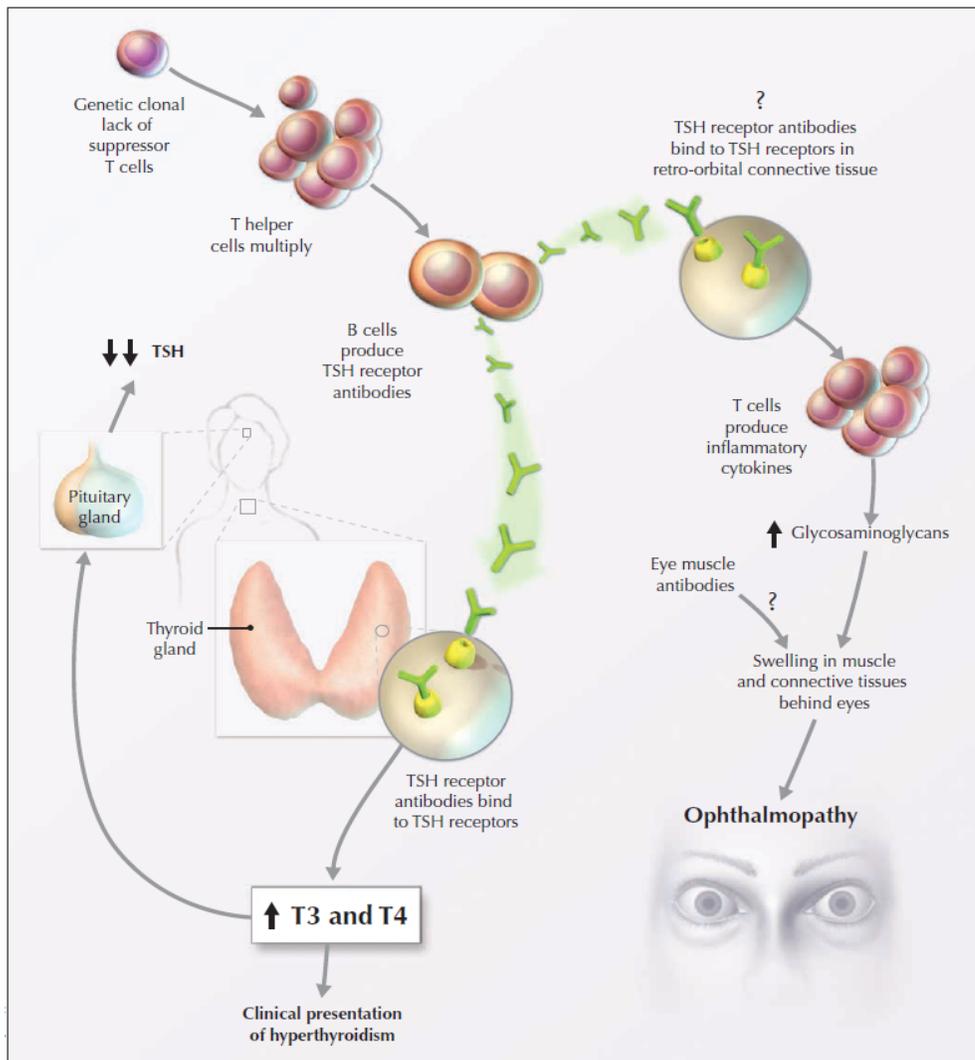


Figura 1: fisiopatología de la enfermedad de Graves.

FACTORES PREDISPONENTES:

La susceptibilidad a la enfermedad de Graves está determinada por factores de origen genético, ambiental y endógeno, responsables del surgimiento de autoreactividad de células T y B al receptor de tirotropina. Los mecanismos desencadenantes son desconocidos.

GENETICOS:

La tasa de concordancia para enfermedad de Graves es alrededor del 20% en gemelos monocigóticos, y esta tasa es mucho más baja en dicigóticos indicando que los genes solo tienen una moderada contribución o susceptibilidad. No es un solo gen el conocido causante de la enfermedad o necesario para su desarrollo. Hay una asociación certera establecida con alelos HLA, que varía según el grupo racial. En blancos HLA-DR3 y HLA-DQAL*0501 son positivamente asociados con enfermedad de Graves, y HLA-DRB*0701 es protector de ésta. El riesgo de enfermedad de Graves en hijos de pacientes HLA idénticos afectados es mucho más bajo que el riesgo en monocigotos, indicando el involucro de genes no HLA.

También está asociada con polimorfismos de antígeno T citotóxico linfocítico 4 (CTLA-4). Asimismo, se han identificado locus en cromosomas 14q31, 20q11.2 y Xq21 están asociados con susceptibilidad para enfermedad de Graves⁽⁴⁾

La susceptibilidad genética para esta enfermedad es poligénica; otros reportes de este género incluyen el antígeno citotóxico de linfocitos T en gen 4, cromosoma 2q33 y el gen linfoide tirosina fosfatasa (PTPN22), en el cromosoma 1p13. Datos de estudios en gemelos y la alta prevalencia de enfermedad de Graves en pacientes relacionados en primer grado con esta enfermedad comparados con controles sugieren que alrededor del 80% de la susceptibilidad de enfermedad de Graves está determinada genéticamente por factores genéticos.⁽⁶⁾

AMBIENTALES Y ENDOGENOS:

El riesgo de enfermedad de Graves para sexo femenino es en parte resultado de la modulación de respuesta autoinmune mediada por estrógenos. En algunos pacientes, eventos adversos como divorcio, pérdida de trabajo, preceden al debut de dicha enfermedad, apoyando la posibilidad del papel del estrés como un factor iniciador de la enfermedad por vías neuroendócrinas. Fumar está asociado fuertemente con hipertiroidismo por enfermedad de Graves y con desarrollo de oftalmopatía. Zonas con deficiencia de iodo, al suplementar con este elemento, precipita hipertiroidismo por Graves y fenómeno Jod-Basedow. Terapia con litio es asociada con hipotiroidismo y bocio, pero paradójicamente hipertiroidismo puede ser inducido por este tratamiento, quizá debido a los efectos inmunológicos de la droga. Pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que requieren terapia antirretroviral, han sido asociados con hipertiroidismo y Graves y pueden ser resultado del incremento en el número de cambio de función de las células TCD4+. ⁽⁴⁾

INCIDENCIA:

Ocurre en aproximadamente 0.02% de niños (1/5,000), estadísticamente de 1 a 5% de todos los pacientes con enfermedad de Graves. En adultos y niños, esta enfermedad es mucho más frecuente en el género femenino; puede ocurrir a cualquier edad durante la niñez pero incrementa la frecuencia con la edad, teniendo un pico de incidencia durante la adolescencia. Se piensa que incrementa de 0.1 por 100,000 personas al año en niños a 3 por 100,000 personas al año en adolescentes. Superior a 14 por 100,000 personas al año ha sido reportado en Hong Kong, sin tener relación con estado nutricional ni aporte de yodo. Es más frecuente en niños con otras condiciones autoinmunes y en niños con historia familiar de enfermedad tiroidea autonimune⁽⁶⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Pueden ser divididas en aquellas comunes a cualquier forma de hipertiroidismo y aquellas específicas de la enfermedad de Graves. La severidad y duración de la enfermedad de graves y la edad del paciente determinan las manifestaciones del hipertiroidismo. Los síntomas tempranos frecuentemente son sutiles.

Cuadro 1. Manifestaciones de hipertiroidismo

SINTOMAS	Hiperactividad, irritabilidad, insomnio, alteraciones de comportamiento, disminución de competencia académica y trastornos de atención, intolerancia al calor, diaforesis, palpitaciones, fatiga, debilidad, disnea, pérdida de peso e incremento de apetito con ganancia de peso en 10% de los pacientes, prurito, incremento en frecuencia de evacuaciones, poliuria, oligomenorrea o amenorrea, pérdida de libido.
SIGNOS	Taquicardia sinusal, fibrilación atrial, temblor fino, hiperquinesia, hiperreflexia, calor, piel caliente, eritema palmar, onicolisis, pérdida de cabello, debilidad muscular, falla cardíaca congestiva, corea, parálisis periódica, psicosis.

Cuadro 2. Manifestaciones de enfermedad de Graves

Bocio difuso, oftalmopatía (sensación de cuerpo extraño en el ojo, dolor o presión retrobulbar, retracción palpebral, edema periorbitario, quemosis, inyección escleral, exoftalmos –proptosis-, disfunción de músculos extraoculares, queratitis por exposición, neuropatía óptica). Dermopatía localizada, hiperplasia linfoide, acropaquia tiroidea.

Cuadro 3. Condiciones asociadas con enfermedad de Graves

Diabetes tipo I, enfermedad de Addison, Vitiligo, anemia perniciosa, alopecia areata, miastenia gravis, enfermedad celiaca, enfermedades autoinmunes asociadas con haplotipo HLA-DR3.

Durante la niñez y la adolescencia, muchos pacientes con enfermedad de Graves presentan los signos y síntomas clásicos. Durante el curso temprano de la enfermedad, los signos y síntomas

específicos en niños pueden ser mínimos, se desarrolla de manera insidiosa, durante algunos meses. En niños y adolescentes, las manifestaciones comunes incluyen bocio, taquicardia, nerviosismo, incremento en presión del pulso, proptosis, incremento del apetito, temblor, pérdida de peso e intolerancia al calor. ^(5,10)

Si la enfermedad se desarrolla antes de los tres o cuatro años de edad, pueden presentar diarrea crónica, bradilalia, retraso mental y craneosinostosis. Las anomalías oftalmológicas están presentes en alrededor de la mitad de los pacientes y el bocio está presente invariablemente. De hecho, la ausencia de bocio es un serio debate de diagnóstico de enfermedad de Graves, y otras causas de hipertiroidismo deben ser investigadas⁽⁴⁾

El tamaño de la glándula tiroidea es altamente variable, y puede ser subdiagnosticado en pacientes con una glándula solo levemente aumentada de tamaño. Usualmente el crecimiento es simétrico, firme, suave, uniforme; puede haber soplo palpable, reflejando el incremento de flujo alrededor de la glándula. En niños, también encontramos edad ósea adelantada con incremento de la velocidad de crecimiento relacionado con la duración del hipertiroidismo. ⁽⁶⁾

Uno a 2% de pacientes con oftalmopatía pueden tener dermatopatía localizada, comúnmente alrededor de tobillos y en borde anterior de tibia (mixedema pretibial), consiste en edema blando, con pápulas violáceas; linfedema es muy raramente observado.⁽⁷⁾

CRISIS TIROTOXICA Y PARALISIS TIROTOXICA PERIODICA:

Extremadamente raras, ambas son dos urgencias endocrinológicas reportadas en niños y adolescentes con hipertiroidismo. La crisis tirotóxica se caracteriza por fiebre, generalmente mayor a 38.5°C, taquicardia desproporcional a la fiebre, alto riesgo de falla cardíaca, disfunción gastrointestinal (vómito, diarrea), cambios neurológicos (confusión, obnubilación, crisis convulsivas y coma). Puede ocurrir en pacientes previamente conocidos con un pobre control del hipertiroidismo, o aquellos de primera vez. Algunos factores predisponentes incluyen infección, trauma, cirugía, agentes simpático-miméticos, abandono de terapia antitiroidea, terapia con yodo radiactivo. Las intervenciones terapéuticas incluyen: en urgencias, soporte y mantenimiento de funciones respiratoria y cardiovascular, control de temperatura; manejo de factores precipitantes si está indicado; limitar la conversión periférica de hormonas tiroideas con uso de PTU, bloqueadores B adrenérgicos, glucocorticoides.

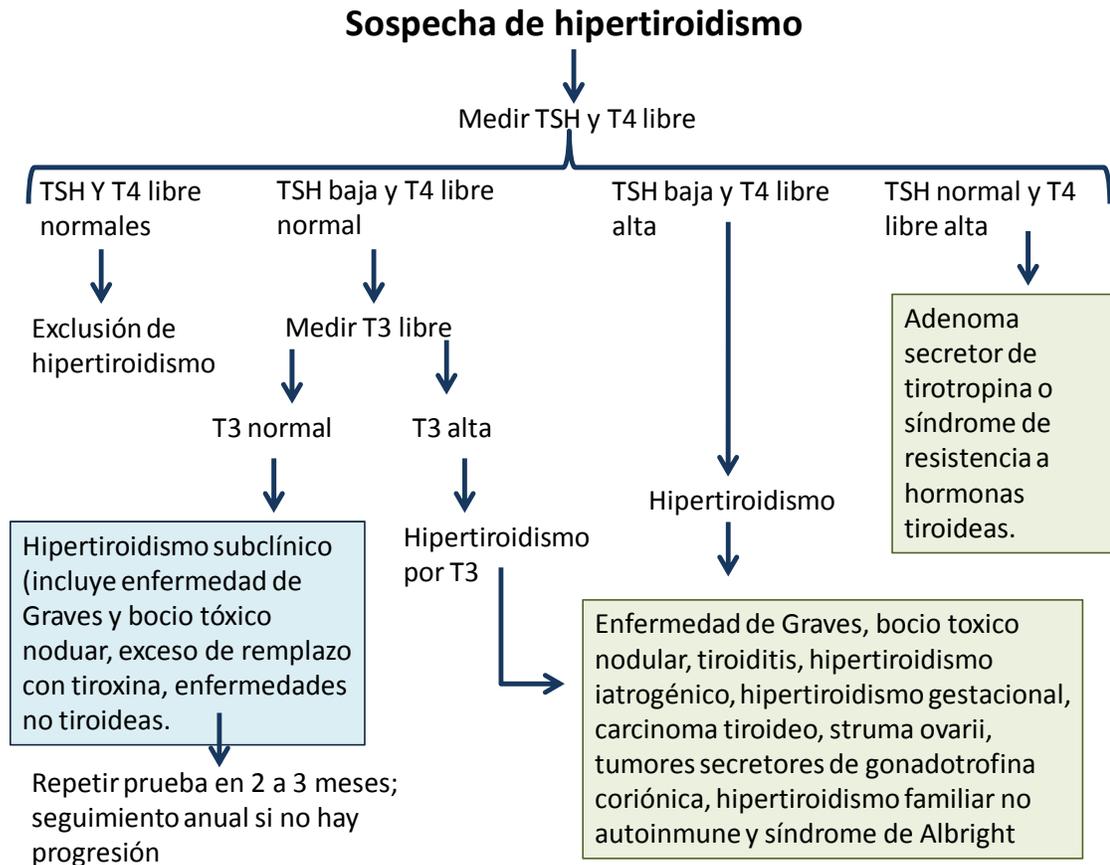
La parálisis tirotóxica periódica es una causa reversible de debilidad muscular, la mayoría de los pacientes se encuentran en edades de 20 a 39 años, algunos adolescentes también han sido reportados. La presentación de signos y síntomas de tirotoxicosis son frecuentes; episodios de debilidad ocurren usualmente de forma precipitada y varían de debilidad media a parálisis total afectando diversos grupos musculares.⁽⁵⁾

ESTUDIOS DIAGNOSTICOS:

CONFIRMACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES

Establecer una historia clínica adecuada, con énfasis en historia familiar de enfermedades tiroideas o de origen autoinmune y en el paciente mismo; correlacionar con el cuadro clínico del paciente y exploración física y finalmente a través de examen bioquímico. Medición en suero de tirotrópina es utilizado como prueba diagnóstica para detectar la presencia de

hipertiroidismo, así como el valor de T4 libre. Puede observarse el curso en el siguiente algoritmo diagnóstico:



PERFIL TIROIDEO:

Niveles de TSH suprimidos (menor 0.05uU/mL) en combinación con T4 libre sérica elevada, ocurre en un 95% de pacientes con evidencia clínica de tirotoxicosis. Debe medirse T3 en caso de que sea sospechado hipertiroidismo sub clínico. La concentración de hormonas libres es preferible en el diagnóstico debido a la posible interferencia de unión a proteínas con respecto a los niveles totales de hormonas tiroideas. ^(4,6)

ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR DE TSH:

Son específicos para la enfermedad de Graves. Son detectados en la mayoría de los pacientes, con alta variabilidad en los resultados. Hay una correlación positiva entre los niveles séricos de anticuerpos y los valores de T4 libre. Los valores séricos de anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) son significativamente más altos en menores de 5 años que en mayores de esta edad, así como en pacientes con una presentación clínica inicial severa en relación a aquellos con evolución más insidiosa. La determinación de los niveles de anticuerpos circulantes contra tiroperoxidasa y en algunos casos contra tiroglobulina pueden ser utilizados para confirmar el origen autoinmune de la enfermedad.

IMAGENOLOGIA DE TIROIDES:

Imagen con radioisótopos no es requerida para el diagnóstico y puede ser reemplazada por ultrasonido. Este generalmente reporta una glándula agrandada de manera difusa y frecuentemente homogénea. La glándula puede tener ecogenicidad normal o bien hipoecogénica como en caso de tiroiditis. Hipervascularidad difusa del parénquima es observada, la cual no está presente en pacientes con tiroiditis crónica autoinmune. El tamaño de la glándula es muy variable, desde normal hasta en un 10% de los casos, a un bocio pequeño, moderado o grande. ⁽⁶⁾

MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES:

El tratamiento óptimo de la enfermedad de Graves en la niñez es motivo de debate. Múltiples estudios se han reportado en la última década acerca de la mejor opción terapéutica.

Las metas del tratamiento de la enfermedad de Graves son el control eficiente de los síntomas y restaurar el eutiroidismo. Medicamentos anti tiroideos, iodo radiactivo y cirugía son efectivos para restaurar el eutiroidismo ^(6,7,8,10). Es importante que los pacientes se encuentren bien informados acerca de las opciones terapéuticas, sus efectos secundarios potenciales sobre su estado de salud a futuro y la decisión de la mejor opción terapéutica. La falla al tratamiento de hipertiroidismo en la enfermedad de Graves definitivamente lleva a mayores eventos de recaída y subsecuente morbilidad. El tratamiento más popular en Norte América es sin duda el iodo radiactivo, aunque las opciones de tratamiento varían considerablemente entre países y depende de tradiciones locales, experiencia médica, la edad y preferencia del paciente, el tamaño de la glándula y la severidad de la enfermedad. ^(6,7)

MEDICAMENTOS ANTI TIROIDEOS:

La terapia anti tiroidea para la enfermedad de Graves fue introducida cerca de 1940 por Astwood. Esta incluye derivados de tionamidas como propiltiuracilo (PTU), metimazol (MMI) y carbimazol (CBI), los cuales reducen la síntesis de hormonas tiroideas por inhibición de la oxidación y unión orgánica de iodo en tiroides. Las características de los medicamentos antitiroideos se enlistan en el cuadro 4.

Las dosis recomendadas para terapia inicial son de 5 a 10mg/kg/día de PTU o de 0.5 a 1mg/kg/día de MMI. La respuesta clínica máxima ocurre después de 4 a 6 semanas de terapia; antes de este tiempo los signos y síntomas de hipertiroidismo pueden ser controlados con β -bloqueadores como propanolol o atenolol, y si existen datos de tirotoxicosis pueden ser controlados más rápidamente utilizando soluciones saturadas de potasio iodado (solución de Lugol), lo cual bloquea la liberación de hormonas tiroideas y reduce la vascularidad de la glándula, siendo particularmente útil como preparación de un paciente tirotóxico a cirugía. ⁽¹⁰⁾

Recuento de leucocitos menor a 4000/mm³ es una complicación común, incluyendo leucopenia severa (recuento menor a 2500/mm³), y granulocitopenia (menor a 1000/mm³) se asocia con riesgo de infecciones por oportunistas y es indicación para retirar la terapia antitiroidea. Muy pocos pacientes desarrollan hepatitis, e incluso desarrollar necrosis hepática, la cual puede ser fatal, y generalmente ocurre en los primeros dos a tres meses de inicio de terapia, de ahí la importancia de seguimiento con pruebas de función hepática

durante el tratamiento con tionamidas. Las lesiones cutáneas son muy comunes, incluyendo lesiones tipo mácula-pápula pruriginosas, urticaria y angioedema; este efecto reduce o desaparece con uso de antihistamínicos de manera simultánea.

Cuadro 4. Características de medicamentos antitiroideos

Características	Propiltiuracilo	Metimazol
Vida media	75 min	4-6hr
Efecto en desyodasa 3	Bloqueador	Ninguno
Tiempo para eutiroidismo	Meses	Semanas
Dosificación	Dos veces al día	Una vez al día
Efectos secundarios:		
Agranulocitosis	Idiosincrática	Dosis dependiente
Hepatitis	Rara	Extremadamente rara
Vasculitis	Rara	Extremadamente rara
Otras	Elevación de enzimas hepáticas, leucopenia, prurito, rash, artritis, náusea, pérdida de apetito, hipotrombinemia, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótico, artralgias, fiebre, náusea, úlceras orales, ictericia.	

El riesgo de cáncer a futuro en estos pacientes es de 1:400 para hombres y 1:300 para mujeres; se ha reportado que la incidencia es mucho mayor que en sujetos normales y que la agresividad con que se presente acompañando a enfermedad de Graves es mayor que en sujetos que no la presentan. El grupo de estudio de colaboración en tirotoxicosis (CISG) revela que la incidencia de carcinoma tiroideo después de 10 a 20 años de seguimiento en adultos con enfermedad de Graves tratados con tionamidas es cinco veces más alto (un caso en 332 seguidos) en comparación con aquellos que recibieron terapia con yodo radiactivo, (un caso en 1783) y 8 veces más que a aquellos tratados quirúrgicamente (uno en 2820). Esto se puede relacionar con la persistencia de tejido tiroideo funcional en aquellos tratados con tionamidas en relación a los que reciben yodo radiactivo y los a los que se extirpa quirúrgicamente la glándula tiroidea. ⁽¹¹⁾

Acerca de la efectividad de esta modalidad de tratamiento, se han reportado tasas de remisión de un 40 a 50% después de terapia prolongada. ^(8/12) En niños, se encuentra reportado que el resultado es favorable de un 50 a 60% , después de años de terapia, y usualmente menor al 30 a 40% ⁽¹³⁾, y más aún, cuando se compara la respuesta a terapia entre pacientes prepuberales y puberales, la remisión a un año es considerablemente menor en prepuberales que en puberales (17% vs 30%). Nedrebo et. al. Reporta que la tasa de recaída posterior a discontinuar el tratamiento con drogas anti tiroideas, es variable desde el 2 al 60%, de manera independiente de la droga utilizada y si es utilizado o no reemplazo con levotiroxina, a largo plazo el tratamiento con medicamentos anti tiroideos es generalmente poco satisfactorio, con recaídas en promedio un 47.7% a dos años y del 60% a 5 años posterior al retiro del tratamiento. Entre los factores que intervienen para recaída incluyen tabaquismo, tamaño de la glándula tiroidea y presencia de anticuerpos contra receptor de TSH positivos al final la terapia anti tiroidea. No fue significativo el tipo de medicamento utilizado (carbimazol o

propiltiuracilo) y si se llevó a cabo reemplazo con levotiroxina durante el tratamiento para mantener eutiroidismo o no, cabe mencionar que este estudio se realizó en pacientes de 16 a 75 años de edad.⁽¹⁴⁾

Se han estudiado predictores de recaída de enfermedad de Graves después de discontinuar la terapia anti tiroidea; un estudio multicéntrico, prospectivo, realizado en el departamento de endocrinología pediátrica en el hospital Robert Debré en París, Francia, se analizaron 154 niños con enfermedad de Graves tratados con carbimazol por 24 (+/-) 3 meses, al finalizar el tratamiento, se siguieron por 2 años más. La tasa estimada de recaída fue de 59% a un año y 68% a dos años. Entre los factores estudiados que resultaron significativamente estadísticos se encontraron títulos altos de T4 libre y de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH; entre otros factores, se encontró la raza (mayor riesgo en no caucásicos), inicio con presentación clínica severa al diagnóstico, y género femenino; éste riesgo disminuye conforme incrementa la edad y el tiempo de uso de hormonas anti tiroideas.^(7,19) Un meta-análisis de 18 estudios entre 1975 y 1991 confirma la asociación entre la ausencia de anticuerpos contra el receptor de TSH al final del tratamiento y el incremento de la tasa de remisión a largo plazo. Esto incluso sugiere que la tasa de remisión a largo plazo podría predecir la respuesta a corto plazo de los medicamentos anti tiroideos; la remisión a largo plazo es menos efectiva si títulos altos de TSAb están presentes o si el hipertiroidismo persiste después de un corto plazo de tratamiento anti tiroideo.⁽⁹⁾

En muchos países, incluyendo el nuestro, la primera línea de tratamiento para enfermedad de Graves consiste en medicamentos anti tiroideos. Sin embargo, los estudios publicados de seguimiento a largo plazo indican que la tasa de recaída es alta; asimismo, en algunos casos para conseguir el control de la enfermedad se recurre a iodo radiactivo y cirugía. En un reporte de la Universidad de Montreal, Quebec, se evaluó la eficacia de medicamentos anti tiroideos, y la frecuencia de uso de iodo radiactivo como segunda línea terapéutica. Se incluyeron 33 pacientes (29 mujeres, 4 hombres), con media de edad de 12.7 años, quienes iniciaron tratamiento para hipertiroidismo entre el 1º de enero de 1990 y 31 de diciembre de 1994. El tratamiento inicial fue PTU o MMI, adicionando levotiroxina si era necesario para mantener eutiroidismo, así como iodo radiactivo como segunda línea terapéutica. Todos los pacientes fueron inicialmente tratados con medicamentos anti tiroideos y levotiroxina fue sumada al tratamiento en 16 pacientes para mantener eutiroidismo. La duración media de tratamiento fue 21 meses. Veinticuatro de 33 pacientes recibieron iodo radiactivo por las siguientes causas: tres por efectos secundarios, respuesta inadecuada al tratamiento en 8 pacientes y recaída en 13 pacientes, ésta en una media de 6 meses (uno a 16 meses) después de discontinuar tratamiento anti tiroideo. Cinco pacientes de los que recibieron iodo radiactivo requirieron una segunda dosis y dos más, tres dosis. Como conclusión de este estudio, los medicamentos anti tiroideos frecuentemente presentan efectos secundarios, respuesta inadecuada al tratamiento con recaída subsecuente y que requiere terapia definitiva con iodo radiactivo, por lo que debe considerarse a éste como primera opción terapéutica en niños y adolescentes con hipertiroidismo.⁽¹⁸⁾ Este hallazgo también fue encontrado en otro estudio retrospectivo realizado en Estambul, donde además se correlacionó con el estado puberal de los pacientes, se evaluaron 143 pacientes de los cuales el 88% fueron puberales y 32% prepuberales, recibieron drogas anti tiroideas como primer línea de tratamiento, sin diferencia significativa clínica ni bioquímica de características al diagnóstico, durante tratamiento y efectos adversos

del mismo respecto a estadio puberal; sin embargo, la remisión requirió más tiempo de anti tiroideos en pacientes prepuberales que en los puberales, lo que concluye únicamente que ante una menor tasa de remisión y mayor tiempo de tratamiento con esta opción, debería emplearse I131 de forma temprana como primera opción terapéutica.⁽²¹⁾ También en relación al estadio puberal, en Londres en un análisis de 14 pacientes con enfermedad de Graves con edad de 3.4 a 7.5 años de edad (prepuberales), el tiempo de tratamiento con anti tiroideos (carbimazol o propiltiuracilo) registró una media de 58 meses para conseguir eutiroidismo y posterior a vigilancia, 9 pacientes presentaron recaída y necesitaron tratamiento definitivo con iodo radiactivo y otros casos cirugía, lo cual también apoya el hecho de que en etapa prepuberal la remisión es menor con antitiroideos y el tiempo de tratamiento por lo regular más prolongado.⁽²⁹⁾

CIRUGIA:

Tiroidectomía subtotal es la más vieja forma de terapia para enfermedad de Graves, valiéndole el premio Nobel a Kocker en 1909 por innovaciones en ésta área ⁽⁸⁾. Tiroidectomía podría ser considerada en las siguientes circunstancias: cuando los pacientes cursan con bocio muy grande, si el paciente es intolerante a medicamentos anti tiroideos y/o por preferencia del paciente si rehúsa la terapia con iodo radiactivo, durante el segundo trimestre de gestación después de falla con drogas anti tiroideas, si existe riesgo de empeorar oftalmopatía con iodo radiactivo. Debería incluso considerarse en pacientes en quienes coexiste un nódulo frío y todo aquel con sospecha de cáncer, por características clínicas, radiológicas y/o reporte de biopsia. ⁽⁷⁾ Tiroidectomía total o cercana a total es preferida a la parcial o subtotal, para reducir el riesgo de hipertiroidismo, la vascularidad de la glándula se reduce con solución de lugol una semana previa a la cirugía. La opción radical es recomendada en pacientes con bocios muy grandes o con oftalmopatía. ⁽⁶⁾ Después de tiroidectomía subtotal, la resolución de hipertiroidismo es observada en alrededor de 80% de niños y adultos. Hipotiroidismo se desarrolla en alrededor del 60% de individuos tratados. Recaída con hipertiroidismo ocurre en 10 a 15% de pacientes después de tiroidectomía subtotal en comparación con 3% de recurrencia tanto en niños como en adultos con tiroidectomía total.⁽¹⁹⁾ Complicaciones relacionadas al evento quirúrgico se encuentran enumeradas en la tabla 5, de acuerdo a un análisis realizado en más de 2000 niños sometidos a tiroidectomía ⁽¹⁰⁾:

Cuadro 5. Complicaciones post resección de tiroides

COMPLICACION	INCIDENCIA (%)
Dolor	100
Hipocalcemia transitoria (1-7 días)	10
Cicatriz keloide	2.8
Hipoparatiroidismo permanente	2
Parálisis de cuerdas vocales	2
Ronquera transitoria	1
Traqueostomía temporal	0.7
Hemorragia/hematoma	0.2
Muerte	0.08

iodo radiactivo (I^{131}):

Esta modalidad terapéutica fue introducida en el Hospital General de Massachusetts hace aproximadamente 60 años. A partir de esta fecha, más de 2 millones de pacientes han recibido I^{131} por enfermedad de Graves.⁽²⁰⁾ En niños han sido descritos más de 1200 con este tratamiento. Pacientes tan pequeños como de un año de edad han recibido esta terapéutica con buenos resultados. Se reportan tasas de remisión que exceden el 95% con muy raras complicaciones.

Este método terapéutico es especialmente efectivo en niños con hipertiroidismo por enfermedad de Graves, la gran mayoría de los pacientes son tratados con una dosis oral, teniendo como resultado destrucción de la glándula mediada por el radiofármaco. Después de la administración, la gran mayoría de la radiación es captada por la glándula tiroides, a través de radiación β y γ , produce destrucción de las células foliculares (especialmente la radiación β). Los hallazgos histológicos posteriores a la administración de I^{131} incluyen inflamación celular, necrosis, edema, infiltración leucocitaria; la inflamación aguda es seguida de fibrosis de la glándula.^(8,10) Si el paciente se encuentra recibiendo drogas antitiroideas, estas deben retirarse de 3 a 5 días previos a la administración de I^{131} .⁽²⁰⁾ Entre cuatro y 10 días después de la administración de I^{131} , pueden incrementar los niveles circulantes de hormonas tiroideas, debido a destrucción folicular, por lo que deberán controlarse los síntomas de hipertiroidismo con β -bloqueador; solución de Lugol o potasio iodado pueden atenuar el hipertiroidismo bioquímico durante este periodo que dura aproximadamente entre seis y ocho semanas, tiempo en que la glándula pierde su función y se instala hipotiroidismo, aunque hasta en un 20% de pacientes esto puede instalarse hasta después de 8 semanas del tratamiento, los cuales deberán recibir una segunda dosis de I^{131} habitualmente a los 6 meses de la primera dosis. La vida media del I^{131} es de 7 días, por lo que a las 5 semanas de tratamiento, menos del 1% de la administración hay restos de actividad en la glándula tiroides, si la dosis fue efectiva.^(8,10)

DOSIS I^{131} :

Esta puede ser calculada a través de fórmulas establecidas, tomando en cuenta diferentes variables, y principalmente, el tamaño de la glándula tiroides y la captación de iodo por ésta. La fórmula es la siguiente:

$$\text{Dosis (mCi)} = (\mu\text{Ci de } I^{131} / \text{gr de tiroides} \times \text{peso estimado de tiroides}) / \text{captación en 24hr de radio iodo por la glándula}$$

El tamaño de la glándula puede ser medido a través de ultrasonido y calculado con la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen de glándula tiroides} = 0.48 \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{alto}$$

Este método en conjunto, implica realizar previo a la dosis de I^{131} : ultrasonido de tiroides, captación de radio yodo por la misma, y posteriormente, programación para recibir el radiofármaco, lo cual en tiempo real, retrasa la administración del mismo y por tanto el tratamiento definitivo.⁽¹⁷⁾

Estudios publicados con método que implica captación de yodo de 24hr y tamaño de la glándula, reportan que la eficacia del tratamiento si depende tanto del tamaño de la glándula como de la dosis administrada, teniendo como meta hipotiroidismo al administrar una sola dosis de I^{131} , explicando esto como menor riesgo de recaída de hipertiroidismo al quedar eutiroides y con esto menor riesgo de neoplasia a largo plazo por recibir dosis pequeñas de I^{131} que no consiguen el control de la enfermedad.^(21,28) Encontramos en la literatura dosis variables de 13.8 a 15.6mCi, en las que todos los pacientes desarrollaron hipotiroidismo en una media de 77 días, solo realizando captación de I^{131} de 24hrs, declarándose como efectiva la dosis de I^{131} administrada.⁽²⁴⁾

A pesar de esto, no es un solo factor el que contribuye al desarrollo de hipotiroidismo de manera temprana (primeras 6 a 8 semanas pos tratamiento), entre los factores descritos para lograr el éxito del tratamiento están la dosis de I^{131} administrada, edad del paciente, tamaño de la glándula tiroidea, captación de yodo de 24hrs, duración de la enfermedad, perfil tiroideo inicial y anticuerpos contra el receptor de TSH. Entre otros predictores de pobre respuesta al tratamiento están oftalmopatía, intervalo mayor a 12 meses entre el diagnóstico y la administración de I^{131} ,^(22,23) uso previo de drogas anti tiroideas.⁽²⁶⁾

Actualmente en muchas instituciones se utilizan dosis fijas para administración de I^{131} , independiente de captación y tamaño de la glándula. Estudios recientes reportan que este método es seguro y efectivo. Publicaciones acerca de dosis fijas, encontramos aquellas de 10 y 15mCi en 164 pacientes entre 20 y 60 años, de los cuales 132 no recibieron tratamiento previo con antitiroideos, 61 recibieron 10mCi y 103 15mCi, obteniendo una remisión adecuada de la enfermedad después de 12 meses de haber recibido tratamiento, solo más rápida en los pacientes con dosis de 15mCi (6 meses en promedio) en comparación con los de 10 mCi (12 meses en promedio), sin tener relación con edad, género, o terapia antitiroidea previa.⁽²⁷⁾

La dosis “fija” puede ser ajustada empíricamente (ya que no existen ensayos clínicos acerca de estas dosis) si ha recibido drogas antitiroideas previamente, si es su segunda dosis de I^{131} para enfermedad de Graves, si el bocio de forma inicial se explora clínicamente “voluminoso” sin realizar ultrasonografía previa, hasta un 25% más, partiendo de una dosis de 15mCi promedio, es decir, hasta 18.75mCi.⁽³⁰⁾

RESPUESTA A TRATAMIENTO:

Se obtiene una mejor respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que han recibido dosis relativamente altas en comparación con los que han recibido dosis bajas, reflejándose en una tasa de recaída de 5 a 20% con dosis altas y de 25 a 40% con dosis bajas, aunque cada reporte consta de diferente definición de dosis baja y alta. El hipotiroidismo se observa en relación directa con el porcentaje de remisión, lo cual, finalmente, es el objetivo del tratamiento. Entre algunos factores relacionados con el éxito o no del tratamiento, están glándulas con tamaño mayor a 80gr, títulos altos de TSAbs, tratamiento a largo plazo con anti tiroideos sin buena respuesta al mismo, dosis de I^{131} administrada.^(8,10) Se han publicado incluso tasas de remisión mayores al 95% con muy raras complicaciones, así como también con el uso de dosis fijas de 200 a 250Gy, reflejándose hipotiroidismo en un porcentaje cercano al 95%.⁽²⁰⁾

COMPLICACIONES:

Son muy raras, tanto en niños como en adultos, principalmente figuran el empeoramiento de oftalmopatía preexistente, sialoadenitis, dolor en glándula tiroideas, y más raras aún: náusea, tormenta tiroidea, hipocalcemia transitoria e hiperparatiroidismo. Estas complicaciones responden adecuadamente a tratamiento con drogas anti tiroideas y generalmente se autolimitan. También pueden utilizarse agentes anti inflamatorios no esteroideos, β -bloqueadores y esteroide en caso de oftalmopatía. ^(8,10,20)

Quizá el mayor temor a utilizar I^{131} en niños ha sido el riesgo de desarrollar cáncer tiroideo o a algún otro tipo de padecimiento maligno. Acerca de la eficacia y seguridad del uso de este tratamiento, encontramos un seguimiento a 36 años de pacientes que recibieron I^{131} en la infancia, un total de 109 pacientes, con un primer corte de seguimiento a los 26 años y a los 36 años de haber recibido I^{131} . La edad media fue 15 años 8 meses para los 27 pacientes masculinos y 14 años 9 meses para las 82 pacientes femeninas. Durante el periodo de 1953 a 1973 en que se administró I^{131} el objetivo terapéutico era eutiroidismo, por lo que se administraron dosis de I^{131} de 5.3mCi, lo cual llevó en un 36% de los pacientes a recaída en menos de 6 meses, requiriendo una segunda dosis de I^{131} , similar o mayor a la primera recibida. En este reporte, de 109 niños y adolescentes con seguimiento a 26 años no tuvieron complicaciones, y 98 con seguimiento a 36 años, se encontraron libres de problemas tiroideos a excepción de hipotiroidismo. No hubo casos de cáncer de tiroides, leucemia o algún otro padecimiento cancerígeno. ⁽³¹⁾

Otro seguimiento a 20 años, demuestra que el uso de drogas anti tiroideas tiene una baja tasa de remisión de enfermedad y que el uso de I^{131} aún como segunda opción terapéutica es efectivo, y no tiene relación con desarrollo de cáncer tiroideo, leucemia o daño genético en hijos de pacientes que han recibido tal tratamiento ⁽³²⁾ Las dosis empleadas para el tratamiento de la enfermedad de Graves son relativamente bajas y seguras en niños; aún así, en adultos, se expone el hecho de que la exposición a una mayor cantidad de dosis bajas de I^{131} como tratamiento de enfermedad de Graves, si incrementa el riesgo de nódulos y adenomas tiroideos, hecho no demostrado al 100% en niños, donde el riesgo de leucemia o alguna otra neoplasia no es mayor con respecto a la población general. Tampoco está comprobado riesgo de esterilidad, dado que la dosis de radiación es similar a la empleada en una pielografía o un enema con bario; no debe ser utilizado durante la gestación, y antes de emplearse, en mujeres en edad fértil, se debe asegurar ausencia de embarazo y que este no exista en los próximos 6 meses posterior a recibir el tratamiento; a largo plazo, no hay reportes de malformaciones congénitas en hijos de madres que han recibido I^{131} mayor a la incidencia de la población general. ^(8,10,20) El riesgo de mortalidad por evento cardiovascular y cáncer (principalmente de origen gastroesofágico) a largo plazo en cuanto a tratamiento recibido con yodo radiactivo por enfermedad de Graves no es significativamente mayor que en el resto de la población, no así si es utilizado esta terapéutica en casos de adenoma tiroideo, bocio multinodular, pacientes mayores de 60 años, con tiroidectomía parcial previa y uso de drogas anti tiroideas, en los cuales, el riesgo de mortalidad es significativamente mayor comparado con pacientes que no han recibido yodo radiactivo. ⁽³³⁾

Actualmente es considerado como seguro, efectivo y de bajo costo, y por los últimos estudios realizados, el incremento de riesgo de malignidad en las dosis utilizadas como tratamiento de la enfermedad de Graves, no incrementan con respecto a la población general. ⁽³⁰⁾

BETA BLOQUEADORES:

Son utilizados para disminuir síntomas como palpitaciones, temblor fino, ansiedad, en tanto se resuelve o se controla el estado de hipertiroidismo; la dosis debe ser ajustada gradualmente, según sea controlado el hipertiroidismo y disminuyan los síntomas. La dosis inicial es de 0.5 y puede llegar a 1mg/kg/día en pacientes pediátricos, dividido en tres tomas. ^(11/34)

OFTALMOPATIA DE GRAVES:

Se caracteriza por inflamación y edema de tejidos retro orbitarios (músculos extra oculares y grasa), causando protrusión del globo ocular (proptosis y exoftalmos).⁽³⁴⁾ Su presentación clínica es muy variada y puede causar alteraciones significativas de la visión y de la arquitectura orbitaria, lo que se traduce en una disminución importante de la calidad de vida de los pacientes y muchas veces provoca una severa afectación de la personalidad. ⁽³⁵⁾

Sólo entre el 10-25% de los casos la oftalmopatía tiroidea se produce sin evidencia clínica o bioquímica de disfunción tiroidea, siendo en estos casos denominada enfermedad de Graves oftálmica. Los pacientes con enfermedad de Graves sólo presentan en un 35% de los casos manifestaciones oftálmicas clínicas pero hasta el 65% restante tiene manifestaciones sub clínicas. Cuando disfunción tiroidea y oftalmopatía se producen simultáneamente suele existir un retraso de 18 meses entre ambas, manifestándose primero la disfunción tiroidea.

Existen dos fases en el desarrollo de la enfermedad:

1. Estadio de inflamación activa: El paciente presenta los ojos enrojecidos y dolorosos, es una fase que remite en 3 años. Sólo el 10% de los pacientes presentará problemas oculares graves a largo plazo.
2. Estadio quiescente: El paciente tiene los ojos blancos, aunque puede haber un defecto indoloro de la motilidad. La gravedad de la enfermedad es variable.

Es importante la distinción de ambas fases, ya que según los estudios la enfermedad sólo responde a tratamiento inmunosupresor en fase activa mientras que en fase inactiva, tendremos que plantearnos cirugías rehabilitadoras. Los objetivos del tratamiento de la oftalmopatía tiroidea son aliviar los síntomas y reducir las complicaciones, sobre todo, limitación de la motilidad extrínseca, queratopatía por exposición o neuropatía compresiva que pueden comprometer la visión. ⁽³⁶⁾ Para esto, se utiliza de forma local, lubricación adecuada, con lágrimas artificiales o gel; la parte angular del tratamiento de la oftalmopatía de Graves, consiste en cortico esteroides, específicamente en etapa aguda de la enfermedad, disminuyendo de forma rápida y eficaz el proceso inflamatorio; las dosis deben iniciar convenientemente altas, a 1mg/kg/día en niños, y para adultos de 60 a 100mg/día en adultos, algunos centros prefieren dosis fraccionadas más que una dosis al día; cabe mencionar que se

tiene un efecto de mejoría relativamente rápido, de 3 a 7 días de inicio de terapia, por lo que vale la pena considerar solo cursos cortos de tratamiento, ya que el beneficio a más de un año, lleva al paciente a presentar efectos secundarios por esteroide exógeno. Es principalmente útil en pacientes que serán sometidos a cirugía, aquellos que recibirán yodo radiactivo, y en conjunto con anti tiroideos en tanto la oftalmopatía se encuentra activa. ⁽³⁷⁾

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Existe evidencia actual de la efectividad de la administración de I^{131} como tratamiento para enfermedad de Graves en niños; en diferentes publicaciones, las dosis administradas a los pacientes son variables, reportándose muy buenos resultados tanto con dosis calculadas en base al peso de la glándula, al peso del paciente, como con dosis fijas. Sin embargo, quizá debido al tiempo que ha transcurrido desde que se autorizó el tratamiento con I radioactivo para la Enfermedad de Graves en niños no existe aún un consenso en cuál es la mejor estrategia para calcular la dosis del mismo, o más aun, cual es la dosis mínima efectiva para estos pacientes. Por lo anterior nos planteamos las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Son efectivas las dosis de I^{131} administradas en el HIM FG para el control de hipertiroidismo con Enfermedad de Graves?
- ¿Existe correlación entre los valores de perfil tiroideo, signos clínicos, tratamiento médico del hipertiroidismo previo a dosis de I^{131} y la dosis administrada de éste para tratamiento exitoso de la enfermedad de Graves en niños?

III. JUSTIFICACION:

Desconocemos actualmente la dosis mínima efectiva de I ¹³¹ para control de enfermedad de graves en niños, con el menor riesgo de recaídas y efectos adversos.

En este estudio, tratamos de conocer si existe alguna correlación entre la dosis administrada de I ¹³¹ como tratamiento para enfermedad de Graves en niños y los niveles de perfil tiroideo con el que son enviados a dicho tratamiento, los signos clínicos del paciente previo al tratamiento, la administración de antitiroideos, β-bloqueador o esterode antes de recibir el radiofármaco, el tiempo con dicho tratamiento y la administración de I ¹³¹ y la presencia de anticuerpos anti receptor de TSH y anti tiroperoxidasa, en función de que alguno de estos factores influya en el éxito del tratamiento, o bien, independientemente de ellos, el factor determinante sea únicamente la dosis de I ¹³¹ al que son sometidos.

IV. OBJETIVOS:

GENERAL:

- Analizar si las dosis de I^{131} administradas como tratamiento para enfermedad de Graves en niños son exitosas derivando en eutiroidismo o hipotiroidismo del paciente.

ESPECIFICOS:

- Establecer si existe correlación entre la dosis administrada de I^{131} con:
 - Valores de perfil tiroideo (T3, T4, TSH y T4 libre) previos a la dosis de I^{131}
 - Edad y género
 - Peso e índice de masa corporal
 - Tratamiento con medicamentos antitiroideos (metimazol), B-bloqueador (propranolol) y esteroide (prednisona)
 - Tiempo de tratamiento médico con antitiroideos previo a dosis de I^{131}
 - Presencia de anticuerpos antireceptor de TSH y antitiroperoxidasa previos a dosis de I^{131} .

V. VARIABLES:

INDEPENDIENTE:

- DOSIS DE I¹³¹: definida en milicuris (mCi), menor o igual a 15mCi y mayor a 15 mCi.

DEPENDIENTES:

- EDAD: definida en años cumplidos al momento del diagnóstico.
- SEXO: masculino y femenino
- PERFIL TIROIDEO: determinación de T3 medida en ng/dl, T4 medida en µg/dl, TSH con reporte en µUI/ml y T4 libre en ng/dl.
- HIPERTIROIDISMO: definido bioquímicamente con supresión de TSH, con hormonas totales T3 y T4, y T4 libre por arriba del valor normal para edad.
- ENFERMEDAD DE GRAVES: definida con hipertiroidismo bioquímico, y signos clínicos: bocio de cualquier grado, exoftalmos de cualquier grado.
- TRATAMIENTO MEDICO PREVIO A DOSIS DE I¹³¹: fármacos que el paciente previo a la dosis de I¹³¹ haya recibido, clasificado en tiempo menor a 6 meses de duración y mayor a 6 meses del mismo. Pudo incluir: antitiroideos, propanolol y/o esteroide, independiente de la dosis de cada uno de ellos.
- ANTICUERPOS ANTI RECEPTOR DE TSH: definidos como positivos o negativos.
- ANTICUERPOS ANTI TIROPEROXIDASA: definidos como positivos o negativos.
- RESPUESTA EXITOSA A I¹³¹: el reporte de eutiroidismo o hipotiroidismo posterior a la administración de I¹³¹ en un máximo de tiempo de 6 meses.

VI. MATERIALES Y METODOS:

Es un estudio retrospectivo, transversal, se revisaron los expedientes de archivo clínico de pacientes con enfermedad de Graves del Hospital Infantil de México Federico Gómez comprendidos de enero del 2004 a diciembre del 2008. Se obtuvieron registros tanto de archivo clínico como del departamento de medicina nuclear.

Se establecieron dos grupos comparativos respecto a la dosis de I¹³¹ que recibieron: aquellos con dosis menor o igual a 15mCi y mayor a 15mCi. Se utilizaron medias de comparación para edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tiempo de evolución de enfermedad, valores de perfil tiroideo, y en porcentaje los antecedentes de enfermedad autoinmune, características clínicas (taquicardia, bocio, exoftalmos), tratamiento médico, tiempo de evolución de la enfermedad y tiempo entre diagnóstico y administración de I¹³¹.

Se utilizó prueba de X² para variables de distribución normal expresadas en media, Prueba U de Mann-Whitney para aquellas de distribución anormal y expresadas en porcentaje, y regresión logística para establecer relación entre las diferentes variables y la dosis administrada de I¹³¹.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de enfermedad de Graves.
- Todos deben haber recibido como tratamiento I¹³¹.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con otras causas de hipertiroidismo que no sean enfermedad de Graves.
- Que durante la evolución haya remitido hipertiroidismo sin requerir I¹³¹.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

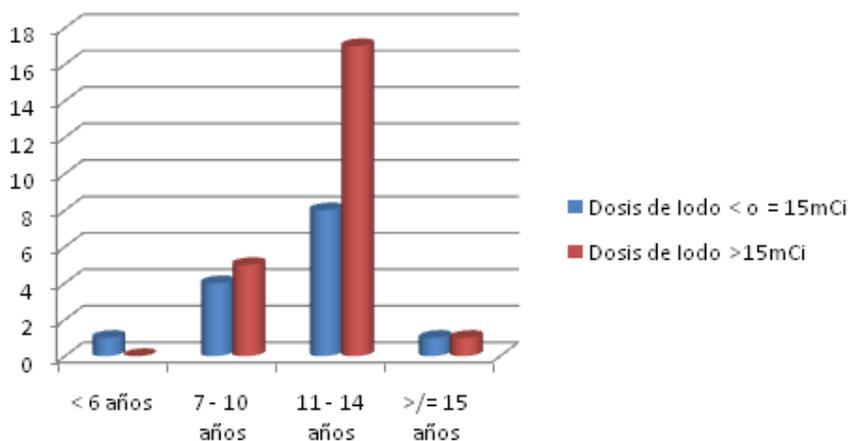
- Inasistencia a consulta externa en los seis meses posteriores a la dosis de I¹³¹.

VII. RESULTADOS:

Se revisaron un total de 70 expedientes los cuales contaban con diagnóstico de Hipertiroidismo. De estos, solo 41 correspondieron con enfermedad de Graves que recibieron I¹³¹ como tratamiento. Dado que la población analizada respondió favorablemente ante una sola dosis de I¹³¹ en 37 pacientes de los 41 analizados, (90.2%), únicamente analizaremos el grupo de éxito a tratamiento con una sola dosis de I¹³¹, ya que no podemos establecer comparación entre grupos con un número de pacientes tan desigual.

Dividimos la población en dos grupos de estudio para comparación: aquellos con dosis de I¹³¹ menor o igual a 15mCi (n=14) y mayor a 15mCi (n=23). La distribución de la edad en ambos grupos fue homogénea, 11.5 años como media para el grupo de dosis ≤15 mCi y de 12 años para >15mCi (gráfica 1).

Gráfica 1. Distribución de edad de acuerdo a grupos de estudio



En cuanto a género, el predominio femenino es franco e igualmente distribuido en ambos grupos: 3 masculinos (21.4%) contra 11 femeninos (78.5%), que refleja una relación 1:3.6 en el primer grupo y 4 masculinos (17.3%) contra 19 femeninos (82.6%), con una relación 1:4.7 (gráfica 2).

La media de peso para el primer grupo (≤15 mCi) fue de 31.5kg con media de talla de 1.40mt, y en el grupo de dosis >15mCi fue de 39kg, con media de talla de 1.52mg. Si bien el análisis de estas dos variables es muy cercano a tener un significado estadístico, (principalmente talla), al realizar el análisis con índice de masa corporal en relación a las dosis de I¹³¹ administradas, el reporte es no significativo, por lo que no podemos establecer que el éxito de la dosis dependa de estas variables. Asimismo, el antecedente de enfermedad autoinmune en familiar de

primero o segundo grado y las características clínicas, no fueron significativamente estadísticas. Las características de la población se encuentran en la tabla 1.

Gráfica 2. Distribución por género en grupos de estudio.

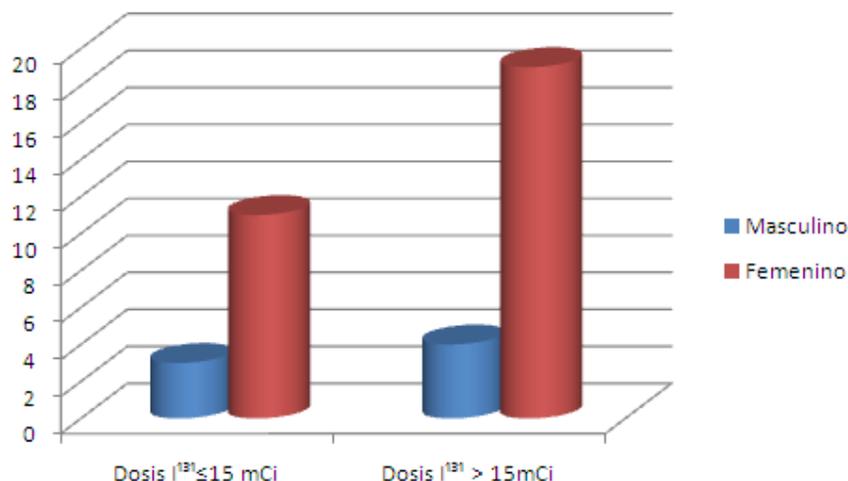


Tabla 1. Características clínicas de niños con Enfermedad de Graves, de acuerdo a dosis de Iodo¹³¹ recibida

	Dosis de Yodo ≤15 mCi (n=14)	Dosis de Yodo >15 mCi (n=23)	<i>p</i>
Edad (años)	11.5 (4.0-15.0)	12 (7-15)	0.699
Sexo (M/F)	3 / 11	4 /19	0.761
Peso (Kg)	31.5 (16-75)	39 (27-83)	0.049
Talla (m)	1.40 (1.06-1.66)	1.52 (1.36-1.73)	0.011
IMC (kg/m ²)	16.0 (10-27.0)	16.0 (13-31)	0.632
Tiempo de evolución (meses)	4.50 (1-24)	4.00 (2-15)	0.865
Antecedentes enfermedad autoinmune (%)	28.5	39.1	0.514
Taquicardia (FC >p90) (%)	92.8	95.6	0.715
Exoftalmos (%)	92.8	73.9	0.154
Bocio (%)	92.8	100	0.194

No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de hormonas tiroideas en ambos grupos; TSH se encontró suprimida en ambos grupos, y que el reporte de anticuerpos anti tiroperoxidasa positivos se acerca más a un valor estadísticamente significativo que los anticuerpos anti receptor de TSH, situación que no podemos valorar adecuadamente debido al número de pacientes en los cuales estos anticuerpos no fueron determinados por situaciones económicas primordialmente. En el grupo de dosis ≤15 mCi, se tomaron anticuerpos anti receptor de TSH en 6 pacientes (42.8%) siendo positivo tal resultado en el 100% de las determinaciones, en el grupo de >15mCi, fueron positivos en 11 pacientes en quienes se realizó la determinación (47.8%), ambos grupos muy similares en cuanto a

porcentaje, lo que refleja la ausencia de significado estadístico de esta variable en cuanto a que ejerza influencia en la dosis de I¹³¹ aplicada. Estos datos podemos observarlos en la tabla 2.

Tabla 2. Características bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Graves, de acuerdo a la dosis de Iodo recibida

	Dosis de Iodo ≤15 mCi (n=14)	Dosis de Iodo >15 mCi (n=23)	p
T3 total (ng/dl)	267(167-854)	354 (116-782)	0.467
T4 total (µg/dl)	17.5 (8-38)	18 (6-38)	0.889
TSH (mUI/ml)	0.00 (0.0-2.0)	0	0.722
T4 libre (ng/dl)	3 (1-9)	3 (0-132)	0.938
Anticuerpos antireceptor de TSH positivos (%)	57.1	52.2	0.525
Anticuerpos antiTPO positivos (%)	35.70	30.4	0.072

Los pacientes diagnosticados, tuvieron como primera línea de tratamiento medicamentos anti tiroideos, específicamente metimazol, así como β-bloqueador y esteroide (propranolol y prednisona respectivamente). El reporte fue expresado en el porcentaje de pacientes a quienes fue administrado respecto al número total de cada grupo, estas variables no mostraron tampoco diferencias significativas en ambos grupos de comparación. Al analizar el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la administración de I¹³¹, se observa que en aquellos pacientes en quienes habían transcurrido más de 6 meses del diagnóstico respondieron adecuadamente con dosis más bajas de yodo, lo cual muestra una diferencia significativa. Esto puede estar en relación a que aquellos pacientes con más de seis meses de tiempo entre diagnóstico y administración de I¹³¹, recibieron también más de seis meses con tratamiento anti tiroideo, variable que en su caso es muy cercana a la significancia estadística. (Tabla 3).

Tabla 3. Características del tratamiento previo de los pacientes con enfermedad de Graves, de acuerdo a la dosis de Iodo recibida

	Dosis de Iodo ≤15 mCi (n=14)	Dosis de Yodo >15 mCi (n=23)	p
Tratamiento con antitiroideos (%)	100	91.3	0.357
Tratamiento con β-bloqueador (%)	100	91.3	0.257
Tratamiento con esteroide (%)	14.2	13.04	0.915
Tratamiento previo con antitiroideos >6 meses (%)	64.3	34.8	0.081
Pacientes con >6 meses entre el diagnóstico y la dosis de I ¹³¹ (%)	71.40	34.8	0.031

Se realizó análisis de regresión logística para evaluar si existían factores asociados con el requerimiento de dosis mayor de I^{131} , que corrobora que la variable con valor significativamente estadístico asociada a buena respuesta con menores dosis de I^{131} fue el tiempo mayor a seis meses entre el diagnóstico y la administración de dosis de I^{131} , influido también con más de seis meses de tratamiento anti tiroideo previo al I^{131} , con regresión de 0.23.

Tabla 4. Análisis de regresión logística para evaluar los factores asociados al requerimiento de dosis mayores de I^{131} en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves

Dosis de Iodo¹³¹ ≥15 mCi				
	OR	p	IC al 95%	R²
Sexo (femenino)	2.24	0.539	(0.16- 34.15)	0.23
Peso (kg)	1.04	0.128	(0.98-1.11)	
Evolución (meses)	0.98	0.884	(0.81- 1.19)	
Tratamiento previo con antitiroideos	0.63	0.780	(0.02-14.80)	
Tiempo > 6 meses entre el diagnóstico y dosis I^{131}	0.20	0.055	(0.04-1.03)	
T4libre	1.01	0.845	(0.89-1.15)	

VIII. DISCUSION

El tratamiento con I^{131} es seguro y eficaz, como pudimos comprobarlo en ese análisis realizado en el cual solo 9.7% de la población requirió una segunda dosis de I^{131} , para lograr el control bioquímico; en este pequeño grupo de pacientes, tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a dosis de I^{131} y las diferentes variables, únicamente la segunda dosis de I^{131} fue en todos los casos mayor a 15mCi, logrando remisión en el 100% de casos. Es posible que el diagnóstico durante la pubertad influya en esta resultado de manera negativa, sin embargo, en nuestro análisis no ocurrió de esta manera; existe un reporte de 143 pacientes pediátricos de un estudio multicéntrico, donde el 62% de los pacientes se encontraba en este estadio de desarrollo, sin diferencia en la remisión de la enfermedad en cuanto al estadio puberal ante tratamiento con I^{131} , pero si se requirió mayor tiempo con anti tiroideos en estadio puberal para lograr remisión.⁽²⁵⁾ La media de edad de nuestra población corresponde a estadio puberal y no prepuberal, con buena respuesta a tratamiento con radioyodo, independiente de la dosis del mismo.

Nuestro análisis está enfocado hacia descubrir si existen factores predictores de éxito de tratamiento con I^{131} que nos permitan analizar mejor la dosis a administrar en cada paciente, dependiendo de las características encontradas.

Encontramos reportes en la literatura acerca del tamaño de la glándula tiroides como factor para éxito de tratamiento con I^{131} , donde glándulas de 60 a 80 gr requieren dosis mayores de radiofármaco en comparación con aquellas menores de 60gr; ^(20,8) así mismo y en comparación con estudios realizados en adultos, la edad es importante, ya que la glándula tiroides de niños y adolescentes es más sensible a destrucción por iodo radiactivo, lo que hace factible que la dosis requerida para tratamiento definitivo sea menor.⁽²¹⁾ Esto lo corroboramos al encontrar misma respuesta a dosis menores o iguales a 15mCi que dosis mayores a ésta, e incidencia de hipotiroidismo a seis meses de tratamiento en ambos grupos del 100% de casos, en la literatura se encuentra reportado éste como principal complicación con una incidencia del 60 al 90%. ^(8,32)

En los estudios realizados en niños respecto al resultado de tratamiento con I^{131} , el número de muestra son variables, no existen referencias como tales en las que se analice el éxito del tratamiento en cuanto a dosis de I^{131} , y factores asociados a ésta, sino describen los factores asociados a la falta de respuesta al mismo. Tratamos de realizar un enfoque diferente, donde al encontrar que la respuesta al tratamiento en nuestra Institución es favorable, las variables que incluimos para tratar de explicar este resultado favorable tuvieran alguna significancia estadística.

En comparación con estudios realizados en adultos, el reporte realizado por Alfadda A. et.al,⁽³⁸⁾ reporta un número de 194 pacientes árabes con una edad promedio de 32 años de edad, con enfermedad de Graves en un estudio retrospectivo a 10 años, en el cual una dosis de I^{131} entre 10 y 15 mCi mostró efectividad en el 83% de los pacientes, y la falla a dicho tratamiento se relacionó con niveles elevados de T3 y oftalmopatía al diagnóstico, a pesar de que solo requirieron una segunda dosis de I^{131} el 17% de los pacientes.

Otro estudio realizado por Amit Allahabadia et.al,⁽³⁹⁾ en el año 2000, en Birminhgam, Reino Unido, reportó el resultado de 536 pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves, presentando éste de forma más severa aquellos con edad menor a 40 años al momento del diagnóstico y más baja tasa de remisión con anti tiroideos que los mayores de 40 años, el género masculino se encontró con tasa de remisión significativamente más baja que las mujeres con drogas antitiroideas. Posteriormente, al ser sometidos a tratamiento definitivo con I^{131} , se relacionó estos mismos factores al número de dosis requeridas del radiofármaco sin especificarse las dosis de éste, encontrando que el género masculino (53%) en comparación con el femenino (26%) requirió una segunda dosis de I^{131} más aún si la edad era menor a 40 años; entre otros factores que influyen para una dosis mayor de I^{131} describe fumar, antecedente de familiar autoinmunidad, bocio difuso, anticuerpos positivos, T3 libre alta al diagnóstico. Incluso, este mismo autor para el 2001⁽⁴⁰⁾ reporta que el uso de anti tiroideos por más de dos meses, tiene resistencia a tratamiento con una dosis estándar de I^{131} y que la mayoría de los pacientes requiere una segunda dosis del radiofármaco para controlar la enfermedad, motivo por el cual se ha utilizado a ultimas fechas como primera línea de tratamiento.

IX. CONCLUSIONES:

El tratamiento con I^{131} en niños es seguro y eficaz. La falta de respuesta al mismo en esta remisión es muy baja comparada con los pacientes que requirieron una segunda dosis del radiofármaco.

Las dosis administradas son efectivas, incluso a partir de 10 a 15 mCi, por lo tanto, y al no existir una diferencia estadísticamente significativa con dosis mayores a ésta, este estudio podría servir como base para que en futuro, la dosis máxima de I^{131} para tratamiento de enfermedad de Graves sea de 15mCi, sin exponer al paciente a dosis mayores.

No se demostró que exista algún factor pronóstico en cuanto al éxito de la dosis. Si bien el hecho de administrar I^{131} a más de 6 meses de haber realizado el diagnóstico tiene significancia estadística, esto puede estar directamente relacionado con tratamiento con medicamentos anti tiroideos por más de seis meses, que si bien en adultos se relacionan con cierta resistencia al éxito de una dosis relativamente baja de I^{131} , en pacientes pediátricos esto no tiene una base sustentable, ni en este, ni en otros estudios realizados.

X. REFERENCIAS.

1. Sandrini R. Hipertiroidismo. Tratado de endocrinología Pediátrica. Pombo M (ed) McGraw Hill Interamericana 2002;557-561
2. Bindu Nayac, Steven P. Hodak. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:617-656
3. Terry F et.al. Graves' disease. *Textbook of endocrinology*. Williams (ed) Saunders Elsevier 2008; 337-359
4. Anthony P. Weetman. Graves' Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:1236-48
5. William W. Autoimmune endocrinopathies. Lifshitz (ed) Fima Lifshitz 2007; 603-606
6. Kaguelidou F. Carel JC. Leger J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009;71:310-317
7. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves Disease. *CMAJ* 2003;168:575-585
8. Huen KF. Management of Graves' disease in children and adolescents: should radioiodine treatment be given? *HK J Paediatr (New Series)*2004;9:213-222
9. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:98-102.
10. Rivkees S. Sklar Ch. Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3767-3776
11. Brown M. et.al. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *JCE&M* 1974;38:976-998
12. Braverman LE Treatment of thyrotoxicosis. Utiger RD Eds. *The thyroid: a fundamental and clinical text*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott;887-916
13. Shulman DI et.al. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid*. 1997; 7:755-760.
14. Nedrebo B, et.al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *European Journal of Endocrinology* 2002;147:583-589.
15. Ching T, et.al. Thyroid surgery in children and teenagers. *Arch Otolaryngol*. 1977; 103:544-546.
16. Chapman EM. History of the discovery and early use of radioactive iodine. *JAMA*. 1983;250:2042-204
17. De Bruin TW, et.al. Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Intern Med*. 1994;236:507-513.
18. Ward L et.al. Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. *Clin Invest Med* 1999;22:132-139
19. Kaguelidou F. et.al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3817-3826

20. Rivkees S. and Dinauer C. Controversy in clinical endocrinology. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin endocrinol Metab* 2007;92:797-800
21. Rivkees S. and Cornelius E. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics* 2003;111:745-749
22. Vijayakumar V. et.al. What influences early hypothyroidism after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism? *Clinical Nuclear Medicine*. 2006;31:688-689
23. McCormack S. et.al. Radioactive iodine form hyperthyroidism in children and adolescents: referral rate and response to treatment. *Clin endocrinol*. 2009;9999:1325-1333
24. Bergman. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2001;37:176-182
25. Povrazoglu S et.al. Evaluation of diagnosis and treatment results in children with Graves' disease with emphasis on the pubertal status of patients. *J Pediatr endocrinol Metab* 2008;21:745-751
26. Calegario JU et.al. One year follow-up of Graves' disease treatment by four different protocols of radioiodine administration. *Panminerva Med* 2000;42:241-245
27. Canadas V. Evaluation of radioiodine therapy with fixed doses of 10 and 15 mCi in patients with Graves' Disease. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:1069-1076
28. Pinto T. Clinical course of pediatric and adolescent Graves' disease treated with radioactive iodine. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:973-980
29. Bossowski AT, et.al. Clinical and endocrine features and long-term outcome of Graves' disease in early childhood. *J Endocrinol Invest* 2007;30:388-392
30. Kraiem Z. Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr endocrinol Metab* 2001; 14:229-43
31. Read Ch. Tansey M. Menda Y. A 36- Year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4229-4233
32. Barrio R. et.al. Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment. *Acta Pediátrica*. 2005;94:1583-1589
33. Metso S. et.al. Increased Cardiovascular and Cancer Mortality after Radioiodine Treatment for Hyperthyroidism. *JEC&M* 2007;92:2190-2196
34. Clutter W. Hyperthyroidism. *Endocrinology subspecialty consult*. Henderson K, Baranski T, Bickel P, clutter W, McGill J. Lippincott Williams & Wilkins (ed) 2009;49-57
35. Perez M. Coloma B, Prada S. Orbitopatía tiroidea, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;8:407-432
36. Belzunce M et.al. Oftalmopatía tiroidea: determinación de parámetros de actividad clínica de la oftalmopatía tiroidea como factor pronóstico de respuesta al tratamiento inmunosupresor. *Arc soc Esp Oftalmol* 2005;80:335-357
37. Lee HB, Rodgers IR, Woog JJ. Evaluation and Management of Graves' Orbitopathy. *Otolaryngol clin North Am* 2006;39:923-942
38. Alfadda A et.al. Treatment of Graves' hyperthyroidism prognostic factors for outcome. *Saudi Med* 2007;28:225-230
39. Allahabadia A. et.al. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *JCE & M* 2000;85:1038-1042

40. Allahabadia A. et.al. Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism prognostic Factors for Outcome. JCE&M 2001;86:3611-3617