

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
(UNAN –MANAGUA)  
HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS**



**INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA PARA OPTAR AL TÍTULO  
DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**“Eficacia del uso de Yodoterapia versus otras opciones terapéuticas en  
pacientes con hipertiroidismo en el servicio de Medicina Interna del Hospital  
Alejandro Dávila Bolaños, periodo 1 enero – 31 de noviembre del 2018”**

Autor: Dr. Rene Zúñiga Cruz

Médico Residente – Medicina Interna

Tutor:

**Dra. Fátima Esther Gaitán Vallecillo.  
Internista - Endocrinóloga**

**Managua, 2019**

# ÍNDICE

	<b>Paginas</b>
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	2
III. JUSTIFICACIÓN.....	4
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
V. OBJETIVOS.....	6
VI. MARCO TEÓRICO .....	7
VII. DISEÑO METODOLÓGICO.....	65
VIII. RESULTADOS.....	70
IX. DISCUSIÓN .....	72
X. CONCLUSIONES .....	75
XI. RECOMENDACIONES.....	76
XII. BIBLIOGRAFÍA .....	77
XII. ANEXOS.....	79

## Agradecimientos

Quiero agradecer a mis maestros, por su apoyo, esfuerzo y paciencia, quienes me alentaron y compartieron su conocimiento.

## Dedicatoria

Al forjador de mi camino, a mi padre celestial, el que me acompaña y siempre me levanta de mi continuo tropiezo; a mis padres, las personas que más amo, con mi más sincero amor.

## I. INTRODUCCION

Actualmente los trastornos tiroideos son causas de morbilidad y discapacidad en las personas a nivel mundial. Dentro de los trastornos del metabolismo del tiroides más frecuentes se encuentran: hipotiroidismo, tiroiditis, bocio difuso tóxico o enfermedad de Graves Basedow, bocio nodular tóxico o enfermedad de Plummer, bocio multinodular tóxico, tumores tiroideos, y el hipertiroidismo. (1, 2, 3)

El hipertiroidismo es un estado clínico caracterizado por la concentración excesiva de tiroxina (T4), triyodotironina (T3), o ambas en el suero, con la supresión de la hormona estimulante del tiroides (TSH).

El diagnóstico y tratamiento adecuado del hipertiroidismo depende del reconocimiento de los signos y síntomas de la enfermedad y la determinación de la etiología. El estudio diagnóstico comienza determinando los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Cuando los resultados de la prueba son inciertos, la medición de la absorción de radionucleidos ayuda a distinguir entre las posibles causas. Cuando la tiroiditis es la causante, el tratamiento sintomático por lo general es suficiente porque el hipertiroidismo en este caso suele ser transitorio. La enfermedad de Graves, bocio tóxico multinodular y el adenoma tóxico puede tratarse con yodo radiactivo, medicamentos antitiroideos o cirugía. La tiroidectomía es una opción cuando otros tratamientos han fallado o están contraindicados, o cuando un bocio está causando síntomas compresivos.

En el presente estudio se pretende realizar una revisión de la presentación inicial, respuesta al tratamiento farmacológico, momento de decisión de realización del tratamiento definitivo en los pacientes con hipertiroidismo atendidos en la consulta externa de medicina interna del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños con el objetivo de conocer cuáles son las tendencias en el manejo del paciente hipertiroideo y en su respuesta al tratamiento que se le proporcionó.

## II. ANTECEDENTES

En Estados Unidos las causas más frecuentes de hipertiroidismo son la enfermedad de Graves (GD), el bocio multinodular tóxico (TMNG) y adenoma tóxico (TA) (4). Una Encuesta Nacional de Salud en Chile (2009-2010) resalta que el hipertiroidismo es mayor en mujeres que en hombres (2.17 casos versus 0.20 casos x 100.000 habitantes) (1). En Cuba, según estudios realizados, 3 millones de cubanos aproximadamente padecen de tiroideopatías (2).

Las asociaciones de endocrinología en Estados Unidos y Europa disponen de guías para el manejo del hipertiroidismo, las cuales tienen leves diferencias. En Seúl, Korea se publicó en el año 2013 un reporte de consenso donde se expone como es el diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo en ese país. (6)

En el año 2005 la Dra. Claudia Valeria Browne publicó el estudio de complicaciones ocasionadas por el tratamiento quirúrgico de las enfermedades de la glándula tiroides, en pacientes intervenidos en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca entre enero 2001 y Junio 2005, la cual logró determinar que el sexo más afectado por enfermedades de tiroides es el femenino, la frecuencia de complicaciones quirúrgicas fue mayor en nuestro país respecto a la literatura internacional; la lesión unilateral del nervio laríngeo recurrente es la complicación más frecuente, seguida por el hipoparatiroidismo; las indicaciones quirúrgicas establecidas con mayor frecuencia fueron el alivio de síntomas compresivos de la vía aérea, el tratamiento de tirotoxicosis y la extirpación de tumor maligno. Los pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna fueron los más afectados por complicaciones quirúrgicas.

En el año 2007 el Dr. Manuel Gutiérrez Obando y el Dr. Oscar Vázquez Vado, residentes de cirugía general publicaron el estudio Frecuencia de complicaciones postquirúrgicas de la tiroidectomía total, por patología benigna en el Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca. Lograron concluir que la mayoría de los casos estudiados correspondía a pacientes del sexo femenino. La principal indicación para

llevar a cabo tiroidectomía total en pacientes con patología benigna fue el bocio multinodular. La lesión del Nervio Laríngeo recurrente se observó en el 9.1% de los casos estudiados. El 27.3% de los pacientes presentó hipocalcemia en el período postquirúrgico.

En el año 2008 el Dr. Oscar Avilés Corea y el Dr. Indalecio Ríos publicaron el estudio Complicaciones de la cirugía de tiroides en el servicio de Cirugía del Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca en el período de enero de 2008 a 2011. Lograron concluir que el bocio multinodular representó la enfermedad más frecuentemente diagnosticada en los pacientes estudiados. La necesidad de extirpar un tumor benigno o maligno resultó ser la principal indicación para realizar cirugía de tiroides. El porcentaje de pacientes afectados por complicaciones quirúrgicas es muy superior a lo reportado internacionalmente. Las complicaciones quirúrgicas fueron más frecuentes en aquellos pacientes portadores de neoplasias malignas. La cirugía que se complicó con mayor frecuencia fue la tiroidectomía total.

Por lo que este estudio no es el primero que se realiza sobre enfermedades del tiroides, sin embargo, es el primer estudio que se realiza sobre el manejo del hipertiroidismo en la consulta externa del Hospital Militar. Los estudios previos sirvieron como base para demostrar la necesidad de la disponibilidad de I131.

### **III. JUSTIFICACION**

Dependiendo del grado de severidad del hipertiroidismo pueden ser variadas la evolución y complicaciones locales y sistémicas que puedan desarrollar los pacientes afectados por esta enfermedad, dependiendo de su edad y momento de diagnóstico. Esta descrito en la literatura internacional la aparición de enfermedades cardíacas y respiratorias asociadas al hipertiroidismo y el incremento de la mortalidad en pacientes hipertiroides no tratados de hasta el 186% a los 5 años. Por tanto se realizó este estudio con el fin de disponer de estadísticas locales acerca de la evolución clínica, requerimiento de insumos médicos, utilización de los recursos del ministerio de salud en cuanto a medicina nuclear y cirugía general y sobre los posibles fracasos al tratamiento que se pudieran presentar en el manejo de los pacientes con hipertiroidismo que pudieran requerir tratamientos menos comunes tales como uso de sales de litio y corticoides para compensar a los pacientes y poder dar un tratamiento definitivo.

Este estudio muestra el éxito que ha tenido el manejo del hipertiroidismo en la consulta externa del Escuela Antonio Lenín Fonseca, ya sea con el uso de fármacos antitiroideos o con el uso de yodo radiactivo el cual fue introducido en nuestro país en el año 2011, teniendo en cuenta la elevada tasa de complicaciones que conllevaba la realización de cirugías radicales de tiroides.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El hipertiroidismo afecta 1.9% de la población femenina y una décima parte de esa cifra son varones. Ocurre entre la 3a y 4a década de la vida, en mujeres ancianas aumenta hasta un 4-5% (1). La enfermedad de Graves es la forma más frecuente de hipertiroidismo (60 a 85%), afecta principalmente a mujeres entre 40 y 60 años de edad (9). Puede presentarse en el embarazo ocasionando tirotoxicosis fetal hasta en el 1% de los recién nacidos hijos de madres hipertiroideas (1).

La tirotoxicosis además está asociada a complicaciones cardiovasculares, osteoporosis (13), Oftalmopatía tiroidea que constituye la manifestación extratiroidea más frecuente, 90% en pacientes con Graves-Basedow (14), y neuro-psiquiátricas con labilidad emocional, temblor, disminución de la atención, insomnio, delirio y síntomas particularmente similares a los provocados por el consumo de sustancias psicotrópicas (15). Por lo tanto es importante la sospecha diagnóstica, así como la búsqueda de eventuales complicaciones debe ser exhaustiva.

¿Cuáles son las características del manejo del hipertiroidismo en la consulta externa con Yodoterapia versus Tiroidectomía Total del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños durante el periodo comprendido entre el 1 de enero al 31 de noviembre del año 2018?



## **V. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer el manejo del paciente con hipertiroidismo en la consulta externa con Yodoterapia versus otras opciones terapéuticas en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características de la población en estudio de acuerdo a variables, clínicas, analíticas y radiológicas.
2. Determinar la frecuencia con la que se aplican las diferentes modalidades terapéuticas disponibles en el Hospital Militar en el manejo de los pacientes con hipertiroidismo.
3. Identificar la tasa de resolución del cuadro en las diferentes opciones terapéuticas

## VI. MARCO TEORICO

Se denomina hipertiroidismo a un trastorno funcional del tiroides caracterizado por la secreción, y el consiguiente paso a la sangre, de cantidades excesivas de hormonas tiroideas en relación con las necesidades del organismo. El exceso de hormona tiroidea se traduce en un cuadro clínico de gran expresividad. (1, 2) La incidencia anual es del 3%, la prevalencia en varones es del 0,1-0,2% y en mujeres 1,9-2,7%. 1

En ocasiones se utilizan de forma indistinta los términos tirotoxicosis e hipertiroidismo, pero debe reservarse el de hipertiroidismo sólo para la hiperproducción hormonal por la propia glándula tiroidea, mientras que en la tirotoxicosis también se incluyen la ingesta de cantidades excesivas de hormonas tiroideas exógenas y la inflamación tiroidea que libera las hormonas almacenadas. (2)

Desde el punto de vista fisiopatológico, el término tirotoxicosis se refiere a la etiología del aumento de las hormonas tiroideas circulantes y de sus manifestaciones clínicas. Así, desde el punto de vista fisiopatológico, las tirotoxicosis pueden ser debidas a un aumento en la producción, secreción y acción tisular de las hormonas tiroideas o a un incremento de la acción de las mismas, en ausencia de un aumento de su producción e independiente de que la secreción sea baja, normal o alta. Para comprender esta clasificación se define como producción eutópica u ortotópica la que ocurre en la glándula tiroides y como producción ectópica, la que ocurre por fuera de la glándula tiroides. (3)

Teniendo en cuenta estas definiciones, el término tirotoxicosis, desde el punto de vista fisiopatológico, comprende dos grandes categorías, una denominada tirotoxicosis hipertiroides, que es debida a un aumento en la producción ortotópica de las hormonas tiroideas y por consiguiente en la secreción y acción tisular de estas hormonas y otra que se denomina tirotoxicosis no hipertiroides, debida a un

aumento de la acción de las hormonas tiroideas, en ausencia de un aumento de su producción ortotópica ya sea por un aumento en la liberación de las hormonas tiroideas almacenadas en la glándula tiroides, por una producción ectópica o por la administración exógena de hormonas tiroideas. (1, 3)

Ahora bien, desde el punto de vista clínico, no siempre es posible conocer cuál tipo de tirotoxicosis presenta un paciente y por esto es necesario utilizar, como ayuda paraclínica un índice directo de la captación de yodo por la glándula tiroides, lo que indirectamente permite definir si puede o no haber aumento en la producción ortotópica de hormonas tiroideas. En estos casos, es de uso común la gammagrafía de tiroides con porcentaje de captación del yodo radioactivo,  $^{123}\text{I}$  ó  $^{131}\text{I}$ , a las 24 horas. Este estudio mide el porcentaje de yodo radioactivo que, una vez administrado al paciente, es captado y organificado por la glándula tiroides, en un período de tiempo (24 horas). Este porcentaje de captación normal debe ser definido para cada área geográfica, de acuerdo con el estado de suplencia de yodo existente.

Con base en esto, por definición se acepta que en las tirotoxicosis hipertiroideas la RAIU (del inglés radioactiveiodineuptake) se encuentra en un rango superior al 5% o sea no siempre "normal" (15% al 25%) o alto (> 25%). Cuando existe falla o bloqueo en la captación la RAIU debe ser menor del 3% - 5% a las 24 horas. Anotar además que aunque las gammagrafías de captación con tecnecio radioactivo,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , son técnicamente más fáciles de realizar y muestran una imagen más nítida, no están estandarizadas internacionalmente para esta evaluación, puesto que solo evalúan el proceso de captación y no el de organificación; por lo que son informadas como índice de atrapamiento.(3)

Desde el punto de vista de diagnóstico paraclínico en las tirotoxicosis hipertiroideas, la RAIU de la tiroides se encuentra normal o elevada. En las tirotoxicosis hipertiroideas el tratamiento, excepto en los estados de hipersecreción de la TSH, se basa en la disminución de la síntesis de hormonas tiroideas por medio de

fármacos antitiroideos o por medio de la destrucción total o parcial de la glándula tiroides con cirugía o con la administración de yodo radiactivo. (3)

En esta categoría se incluyen:

**a. Por estimulación normal de la producción de hormonas tiroideas:** Se refiere a los estados de hipersecreción de TSH; incluye la hipertirotoxicosis hipertiroidea adenomatosa y no adenomatosa. La adenomatosa se refiere a los tumores benignos de la adenohipófisis, productores y secretores de TSH biológicamente funcionante o sea bioactiva; son poco frecuentes. La no adenomatosa es debida también a otra infrecuente entidad, en la cual existe una resistencia pituitaria a las hormonas tiroideas por una alteración en la D2 pituitaria, lo que no permite que se transforme la T4 pituitaria en T3, conduciendo a una falta de inhibición de la secreción de la TSH. En las dos entidades, la mayoría de la TSH sintetizada es biológicamente activa y se secreta en cantidades suprafisiológicas, por lo que puede estimular la producción y secreción de hormonas tiroideas de manera ortotópica. En las dos entidades, existe un aumento de las concentraciones séricas de la T4 y T3 o ambas, con una concentración de TSH inapropiadamente alta o normal (no suprimida, como era de esperarse). En estas entidades el RAIU a las 24 horas usualmente es mayor del 25%. (3)

**b. Por estimulación anormal de la producción de hormonas tiroideas.** En estas entidades los tirocitos foliculares de la glándula tiroides son activados por un estimulador tiroideo extrahipofisiario, no por la TSH; o sea no regulable fisiológicamente. Existe un aumento de las concentraciones séricas de la T4 y T3, o ambas, con una concentración sérica de TSH suprimida (usualmente menor de 0,100 mUI/L). En estas entidades el RAIU a las 24 horas usualmente se encuentra entre 5% - el 25%, rara vez es mayor del 25%. Incluye 2 subcategorías de estimuladores tiroideos extrahipofisiarios. (3)

**Estimuladores inmunológicos.** Como los que se presentan en las enfermedades autoinmunes contra la glándula tiroides, con inmunoglobulinas estimulantes del receptor de TSH en los tirocitos foliculares (TSI). Incluye las enfermedades de

Graves-Basedow y de Marine Lenhart y las fases tempranas de algunas tiroiditis crónicas autoinmunes tipo enfermedad de Hashimoto (Hashitoxicosis). Estosestimuladores inmunológicos en general son de alta afinidad para el receptor de la TSH en los tirocitos foliculares y compiten con la TSH endógena, la cual es suprimida por las concentraciones circulantes elevadas de las hormonas tiroideas (T4 y/o T3). (3)

**Estimuladores no inmunológicos.** Esta tirotoxicosis es debida a que la molécula de la gonadotropina coriónica humana (hCG), comparte una de las dos subunidades con la TSH, la subunidad alfa, o sea que tiene algún grado de semejanza molecular con ella. Esta semejanza permite la fijación de la hCG al receptor de la TSH en el tirocito folicular, pero con baja afinidad y especificidad. De esta manera, en los estados de hipersecreción de hCG, por un fenómeno conocido como de sobre derramamiento, la hCG puede competir con la TSH por sus receptores, y así estimula la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. Este tipo de tirotoxicosis se asocia a los tumores trofoblásticos (mola hidatiforme, coriocarcinoma de útero o de testículo), al síndrome de hiperémesis gravídica y a la tirotoxicosis gestacional. (1,3)

**c. Autonomía tiroidea en la producción de hormonas tiroideas.** En este caso la tirotoxicosis se debe al desarrollo de una o más áreas autónomas, que no dependen de la TSH para la producción de hormonas tiroideas. En estas tirotoxicosis hay un aumento en la autonomía de los tirocitos foliculares, en sus funciones de captación de yodo, en el crecimiento tisular y en la producción de hormonas tiroideas. Dicha autonomía, en el tejido tiroideo normal, usualmente no sobrepasa el 10% de toda la función tiroidea; pero puede desarrollarse con el paso de los años, a partir de neomutaciones que son heredables por las células foliculares hijas. Desde el punto de vista bioquímico existe un aumento de las concentraciones séricas de la T4 o T3, o ambas, que induce una supresión en la concentración sérica de TSH usualmente menor de 0,400 mUI/L; es menor a 0,100 mUI/mL cuando la T3 y la T4, permanecen elevada(s). Es importante señalar que en pacientes ancianos, en los que cursan con

grandes bocios y en aquellos con una larga evolución de la autonomía, es frecuente que solo se eleve la T3. En este grupo se incluyen el adenoma autónomo tóxico (enfermedad de Cope) y el bocio multinodular o multiadenomatoso tóxico (enfermedad de Plummer). Si solo está suprimida la TSH sérica, se les denomina como adenoma autónomo no tóxicos. (1, 3, 4)

### **Tirotoxicosis no hipertiroideas**

Incluye dos categorías de tirotoxicosis: una por alteración en el almacenamiento de las tironinas, que por lo general es debida a procesos inflamatorios de la glándula tiroides (tiroiditis transitorias); y el otro por un origen no ortotópico de las tironinas u hormonas tiroideas. (3)

**Por alteración en el almacenamiento de las tironinas.** Para entender esta categoría recordar que la glándula tiroides funciona como una fábrica que tiene una bodega de almacenamiento de las hormonas tiroideas. En esta categoría, durante un proceso inflamatorio de la glándula tiroides, se produce un freno en la producción de las hormonas tiroideas y se libera lo que se encuentra almacenado, esto lleva a exceso de hormonas tiroideas en la circulación sistémica y a la supresión de la secreción pituitaria de TSH. De ahí que sea un estado de tirotoxicosis. (3, 4)

Más no de verdadero hipertiroidismo, de esta manera, como consecuencia del estado inflamatorio, la producción hormonal está disminuida y es por ello que se cataloga como una tirotoxicosis no hipertiroidea. Bioquímicamente, existe un aumento de las concentraciones séricas de la T4 o la T3, o ambas, con una concentración sérica de TSH suprimida (usualmente menor de 0,100 mUI/L).

Desde el punto de vista de ayudas paraclínicas en estas entidades, la RAIU se encuentra disminuida o ausente (algunos la llaman bloqueada), a las 24 horas; normalmente debería ser menor del 3% - 5%. Como consecuencia de lo anterior, en el tratamiento de estas entidades no son apropiados, ni efectivos, los

fármacos que disminuyan la producción tiroidea de sus hormonas. En esta categoría se incluyen tres subcategorías (3, 4, 5)

1. Tiroiditis transitorias: esporádica, postparto, de Quervain
2. Tiroiditis crónicas autoinmunes: tiroiditis crónica linfocítica tipo Hashimoto con tirotoxicosis de resolución espontánea (Hashitoxicosis) y a veces la fase inicial de una tiroiditis crónica linfocítica con atrofia tiroidea. (3, 5)
3. Tiroiditis necróticas: Inducida por infarto de un adenoma tiroideo y Tiroiditis por irradiación o actínica. (3, 5)

Tirotoxicosis no hipertiroideas de origen no ortotópico (origen ectópico de hormonas tiroideas): Incluye dos categorías en las cuales hay aumento en la circulación sistémica de las tironinas, sin que medie un aumento en la producción ortotópica.

En estas entidades la RAIU a las 24 horas también se encuentra disminuida o ausente. (3, 5)

**-Tiroiditis inducidas por medicamentos no tiroideos:** Como las inducidas por la amiodarona y el interferón  $\alpha$ , los cuales inducen una liberación de las hormonas tiroideas almacenadas. (3, 5)

**-Tirotoxicosis facticia:** Se da por ingesta de hormonas tiroideas, en estos pacientes bioquímicamente, existe un aumento de las concentraciones séricas de la T4 y la T3 o ambas (de origen exógeno), con una concentración sérica de TSH suprimida (usualmente menor de 0,100 mUI/L) y paralelamente hay supresión de las concentraciones séricas de la tiroglobulina, lo que constituye su clave diagnóstica, ya que son las únicas entidades que cursan con tirotoxicosis y tiroglobulina sérica baja o suprimida. (3, 5)

- Ingesta voluntaria de levotiroxina sódica.
- Ingesta inadvertida de tironinas: como en la tirotoxicosis por hamburguesas, donde la carne de ganado vacuno incluía la glándula tiroidea de los animales.

### **Por producción ectópica de las tironinas.**

Incluye dos entidades en las cuales hay tejido tiroideo ectópico. Bioquímicamente se manifiestan con un aumento de las concentraciones séricas de la T4 y la T3, o solo una de ellas, producidas y secretadas por el tejido tiroideo ectópico, con una concentración sérica de TSH fisiopatológicamente suprimida (usualmente menor de 0,400 mUI/L). En estas entidades la RAIU a las 24 horas se encuentra disminuida o ausente, pero hay captación del I<sup>131</sup> o del I<sup>123</sup>, en el tejido ectópico funcionante.

- Estruma ovárica: adenoma tóxico en un tumor dermoide del ovario.
- Carcinoma folicular metastásico con tejido tiroideo funcionante. (3)

De todas las categorías de los estados de tirotoxicosis existen algunas entidades que por su fisiopatología y manejo es necesario conocer más ampliamente. (1, 3)

Ellas son la enfermedad de Graves-Basedow, el bocio nodular tóxico y la hipersecreción adenomatosa pituitaria de TSH. Las tres entidades pertenecen a las tirotoxicosis hipertiroideas. La tirotoxicosis originada en los bocios nodulares es causada por el aumento de la autonomía tiroidea (no dependiente de la TSH), en cambio la tirotoxicosis hipertiroidea por hipersecreción de la TSH se origina en un adenoma pituitario. Esta última entidad es el resultado del desarrollo de técnicas más sensibles para la determinación de la TSH y se sospecha al encontrar pacientes con una TSH sérica normal o elevada en presencia de unas concentraciones séricas de hormonas tiroideas libres y totales altas. Es necesario advertir, que cuando se sospecha una de las dos últimas entidades, que son de muy rara ocurrencia clínica, siempre descartar que el paciente tenga una elevación artificial de la TSH. Esta situación se presenta cuando existen anticuerpos humanos naturales, antiratón o anticuerpos contra la TSH. (1, 3, 5)

### **Enfermedad de Graves**

Según nuestros actuales conocimientos, la enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario frecuente que afecta a numerosos órganos y tejidos y cuyo factor esencial es la autoinmunidad contra el receptor de TSH (TSHR). En la mayoría de



los pacientes, los anticuerpos contra el TSHR (TR-Ab) circulantes estimulan la tiroides tras su unión al receptor, siendo en definitiva el hipertiroidismo la manifestación más común de la enfermedad de Graves. En poblaciones con ingesta adecuada de yodo, esta enfermedad es la causa dominante de hipertiroidismo, representando alrededor de un 80% del total de casos de tirotoxicosis. (1,6)

La enfermedad de Graves afecta a diversos órganos y tejidos, y en cada órgano su presentación es distinta. (1,2)

La glándula tiroidea se ve afectada en casi todos los pacientes, siendo el hipertiroidismo su presentación más común. En torno a la mitad de los afectados presentan hipertrofia tiroidea en la ecografía. La enfermedad tiroidea puede ir acompañada de orbitopatía infiltrante y, ocasionalmente, de dermatopatía infiltrante. La presentación de los signos de la tiroides, los ojos y la piel se denomina tríada de Graves. En cada caso particular, la enfermedad tiroidea y los fenómenos infiltrantes sobrevienen de forma aislada o conjuntamente, pero siguiendo ciclos en buena medida independientes. El aspecto histológico de la tiroides se diferencia del de la tiroiditis autoinmunitaria por la presencia de un infiltrado linfocítico más diseminado. (1)

Sin embargo, en la enfermedad de Graves, el hipertiroidismo se desarrolla en presencia de cierto grado de tiroiditis autoinmunitaria y, en última instancia, puede ser reemplazado a largo plazo por hipofunción tiroidea. En cambio, en ocasiones el hipertiroidismo sobreviene en pacientes con tiroiditis de Hashimoto preexistente. Es posible que ambas enfermedades se den en la misma familia, lo que indica su estrecha interrelación. (1, 3)

La prevalencia del hipertiroidismo varía según el grado de idoneidad del yodo en la población en estudio. Datos de la National Health and Nutrition Examination Survey de EE. UU. y de un detallado estudio epidemiológico desarrollado en el Reino Unido, constataron la preponderancia de las mujeres entre los pacientes tiroideos y la

menor prevalencia del hipertiroidismo respecto al hipotiroidismo. Aunque con potencia estadística relativamente baja, estos estudios determinaron una prevalencia del 1-2% en mujeres y una frecuencia aproximadamente 10 veces menor en hombres. En conjunto, se estimó que, en mujeres, la incidencia era de 1 caso por 1.000/año, con un seguimiento de 20 años. La enfermedad de Graves es inhabitual en niños. Su incidencia comienza a aumentar en torno a la pubertad y continúa creciendo hasta aproximadamente los 30 años. A partir de entonces se mantiene relativamente estable. La dolencia es de cuatro a cinco veces más común en mujeres que en hombres. La prevalencia global de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, incluyendo en ella la enfermedad de Graves y la tiroiditis autoinmunitaria, se aproxima, si no supera, a la de la diabetes tipo 2 y, si se consideran los casos leves, llega a ser mucho mayor. (1, 3)

### **Autoanticuerpos contra el receptor de tirotropina**

En la enfermedad de Graves hipertiroidea, los TR-Ab, descubiertos por Adams y Purves se unen al TSHR, activan los complejos de señalización G $\alpha$  y G $\beta$  e inducen crecimiento tiroideo y aumento de la vascularización acelerando la producción y secreción de hormonas tiroideas. Por el contrario, los anticuerpos del receptor que actúan como antagonistas se designan como TR-Ab bloqueantes, aunque aún pueden activar cierto grado de señalización, actuando como agonistas débiles. Del mismo modo, los denominados anticuerpos neutros presentan grados variables de señalización. Estos diferentes tipos de TR-Ab pueden coincidir con el de tipo generador de estimulación y, en ocasiones, predominan en ciertos pacientes tratados con yodo radiactivo, fármacos antitiroideos o cirugía.1,3,4

Los TR-Ab también se encuentran en aproximadamente un 15% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario. Estos TR-Ab suelen corresponder a la variedad bloqueante y son más comunes en la forma atrófica de la enfermedad. Con los métodos disponibles en la actualidad, los TR-Ab no se detectan en la población normal, siendo marcadores altamente específicos de enfermedad tiroidea autoinmunitaria humana.(1)

La auto infusión de sueros de pacientes con enfermedad de Graves provocó estimulación tiroidea, siendo esta la primera demostración del papel de los TR-Ab en la inducción de hipertiroidismo humano. Otro ejemplo de los efectos in vivo de los TR-Ab procede de estudios realizados en recién nacidos, que revelaron estimulación transplacentaria de la tiroides fetal en madres con títulos elevados de TR-Ab. Los TR-Ab muestran restricción de las cadenas ligeras en muchos pacientes con enfermedad de Graves, y los que presentan bioactividad agonista de la TSH pertenecen a la subclase de las inmunoglobulinas G1 (IgG1); ambas observaciones apuntan a cierta oligoclonalidad lo que indica su destacado papel etiológico en la enfermedad.(1)

### **Prevalencia de los autoanticuerpos contra el receptor de tirotropina en la enfermedad de Graves**

El hecho de que los TR-Ab solo sean detectables en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria indica que los autoanticuerpos son específicos de cada dolencia, en contraste con la elevada prevalencia de los anticuerpos contra Tg y TPO en la población, y su medición continúa siendo de utilidad clínica.(1)

En total, un 90-100% de los pacientes hipertiroideos no tratados con enfermedad de Graves presentan TR-Ab detectables con actividad estimulante de la tiroides, cuando se emplea un análisis sensible. Las concentraciones de TR-Ab disminuyen al tratar la enfermedad y, si persisten, ello puede ser indicio de recidiva. Con el tiempo, los autoanticuerpos bloqueantes del TSHR se convierten en el de tipo más prevalente después de tratar la enfermedad de Graves, siendo posible su asociación a hipotiroidismo. (1)

### **Linfocitos T intratiroideos**

Además de la presencia de TR-Ab, algunos linfocitos T de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria son muy reactivos a los antígenos tiroideos y a los péptidos derivados de ellos, y son también mayoritariamente oligoclonales. Alrededor del 10% de los linfocitos T activados que infiltran la glándula tiroidea en

la enfermedad tiroidea autoinmunitaria proliferan en respuesta a antígenos celulares tiroideos. Los linfocitos T intratiroideos de pacientes con enfermedad de Graves presentan características tanto del subgrupo 1 de linfocitos T cooperadores (Th1) (reconocidos por secretar interleucina 2 [IL-2]) como del subgrupo 2 de linfocitos T cooperadores (Th2) productores de interferón  $\gamma$  (reconocidos por su secreción de IL-4), e incluyen los linfocitos Treg. inmunitario continúa ejerciendo un control periférico global. (1)

Ello se consigue mediante la secreción de citocinas de linfocitos T, por influencia inhibidora de los linfocitos T anergizados y por la presencia de linfocitos reguladores, que conforman un subgrupo de linfocitos T CD4+ (D25+Fox3p+). En la actualidad es notable la evidencia que demuestra que los linfocitos Treg son deficitarios en la enfermedad de Graves, y ello explica, probablemente, la propensión de estos pacientes a la enfermedad autoinmunitaria. (1)

Además de estas potenciales influencias reguladoras, otro importante mecanismo de control es la tolerancia central causada por selección positiva y negativa de linfocitos T y B en el timo, donde se expresan los antígenos tiroideos, incluido el del TSHR. La regulación de la expresión de genes tímicos del TSHR parece ser importante en la propensión a la enfermedad de Graves.

### **Mecanismos de desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmunitaria**

El desarrollo de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria depende de factores ambientales y genéticos. El genoma humano comprende genes de singular sensibilidad, ya que esta modalidad de enfermedad no se ha observado en ninguna otra especie. (1, 3, 4, 6, 12)

No obstante, los factores ambientales que actúan a través de vías epigenéticas ejercen notables influencias, de modo que la enfermedad parece desarrollarse cuando una combinación estocástica de condicionantes genéticos y ambientales

supera un cierto umbral. Por ejemplo, la liberación de antígenos tiroideos tras una agresión puede ser importante, según demuestra el agravamiento de la autoinmunidad ante el TSHR observada tras un tratamiento con yodo radiactivo o tras un ataque directo provocado por un virus o un fármaco, como el interferón  $\alpha$ .<sup>(1)</sup>

### **Consecuencias de una agresión**

Se cree que la enfermedad tiroidea autoinmunitaria se desencadena por una agresión que induce una respuesta inmunitaria. Puede tratarse de un ataque directo contra la glándula tiroidea, por ejemplo, por una infección viral u otra influencia externa, como un traumatismo; este proceso provoca activación de los linfocitos T85,86 presumiblemente de la variedad Th17.87 Como alternativa, cabe la posibilidad de que el proceso se inicie en otra parte del cuerpo. En tal caso, la llegada de linfocitos T activados a la glándula tiroidea activa el proceso. Esa llegada puede ser inespecífica, de modo que los mismos linfocitos T acceden a diferentes glándulas; sin embargo, en este contexto el paciente presenta especial propensión a la enfermedad tiroidea autoinmunitaria. A continuación, el comienzo de la enfermedad es mediado por diferentes mecanismos, como activación inespecífica, mimetismo molecular o presentación de antígenos crípticos, como se comenta a continuación. La importancia relativa de estos mecanismos en la enfermedad de Graves continúa siendo incierta. <sup>(1)</sup>

### **Mecanismo 1: activación inespecífica**

Es creciente la evidencia de que la activación inespecífica de linfocitos T residentes locales, específicos e inespecíficos de los antígenos, desencadena autoinmunidad. La presencia de linfocitos T activados en la glándula tiroidea tras una agresión causa, a través de la secreción de citocinas, activación de linfocitos T locales, específicos e inespecíficos de la tiroides, como se ha constatado en modelos animales de tiroiditis. Esta sucesión de episodios solo se registra en personas propensas con repertorio inmunitario adecuado. La activación inespecífica surge a partir de cualquiera de los linfocitos T presentes en la glándula tiroidea, y estos linfocitos T son activados por diferentes tipos de ataques. El atractivo de este

modelo radica en que diferentes tipos de infecciones/agresiones determinan un mismo fenotipo de enfermedad clínica. Hay múltiples evidencias que indican que los linfocitos T residuales residentes en la tiroides y las células dendríticas de las glándulas de afectados por enfermedad de Graves se activan por este mecanismo al comienzo de la enfermedad. (1)

### **Mecanismo 2: mimetismo molecular (cambio de especificidad)**

Además de los efectos de la liberación directa de citocinas por parte de los linfocitos T activados en otras localizaciones por efecto inespecífico, los linfocitos T intratiroides se activan por otros medios, también inespecíficos. La similitud estructural y conformacional (p. ej., de secuencia, de forma o de ambas) en los diferentes antígenos induce en ocasiones cambio de especificidad (o mimetismo molecular). Por otra parte, es común la semejanza antigénica de bacterias y virus y de ciertas proteínas humanas; en un estudio se determinó que el 4% de los anticuerpos monoclonales generados contra diversos virus experimentaban reacciones cruzadas con los antígenos en los tejidos. Además, ratones infectados con un reovirus de tipo 1 desarrollaron poliendocrinopatía autoinmunitaria con autoanticuerpos dirigidos contra páncreas, hipófisis, tiroides y mucosa gástrica sanos, lo que indicaba mimetismo molecular entre un antígeno viral y un antígeno tisular común. También se refirió mimetismo molecular entre *Yersinia enterocolitica* y TSHR, basándose en la reacción cruzada observada entre sueros de pacientes infectados por *Yersinia* y sueros de pacientes con enfermedad de Graves. Evidencias similares se presentaron basándose en similitudes estructurales entre *Borrelia* y secuencias retrovirales y el TSHR. (1)

### **Mecanismo 3: expresión aberrante de antígenos HLA de clase II**

Las células epiteliales tiroideas normales no expresan antígenos leucocíticos humanos (HLA), que sin embargo están significativamente expresados en tiroides

de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Una agresión local, ya sea un traumatismo o una infección que afecte a la glándula tiroidea, genera infiltrado inflamatorio y producción de interferones u otras citocinas en la tiroides, capaces de inducir expresión de antígeno HLA de clase II. Estos se utilizan para presentar el antígeno al sistema inmunitario y su sobreexpresión en la célula tiroidea da lugar a

presentación incrementada de autoantígenos tiroideos y a activación de linfocitos T específicos de la tiroides autorreactivos, en personas propensas. Este planteamiento se ve avalado por la inducción in vivo de tales moléculas en tirocitos de ratón por medio de interferón  $\gamma$ , que también indujo tiroiditis autoinmunitaria, y por la necesidad de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en el TSHR que expresen los fibroblastos utilizados en la inducción de enfermedad de Graves en ratones. Varios virus también provocan expresión en células tiroideas de tales antígenos, independientemente de la secreción de citosinas celulares inmunitarias; entre ellos se cuentan los reovirus de los tipos 1 y 3 y los citomegalovirus. (1)

#### **Mecanismo 4: antígenos crípticos**

La tolerancia de los linfocitos T depende de la visualización de los autoantígenos por el sistema inmunitario con alcance suficiente como para iniciar la reducción continua de los mismos, la inducción de anergia y la activación de los linfocitos T reguladores. Sin embargo, ciertos antígenos y epítopos antigénicos no alcanzan concentraciones suficientes como para provocar la eliminación de linfocitos T que reaccionen ante ellos. Estas moléculas contienen lo que a veces se denomina epítopos crípticos. Los linfocitos T específicos de estos epítopos pueden estar presentes en el repertorio inmunitario. En tal contexto, es posible que se formen linfocitos T autoagresivos cuando uno de estos epítopos es descubierto, o cuando su concentración aumenta por una agresión local. La expresión de antígenos HLA de clase II en una situación que normalmente no se produce, por ejemplo en una célula epitelial tiroidea, permite la presentación de estos antígenos tiroideos

habitualmente crípticos a los linfocitos T autorreactivos cuando están presentes. No obstante, hasta la fecha, estos potenciales antígenos tiroideos crípticos no se han tipificado. (1)

### **Posibles factores de riesgo de enfermedad de Graves**

Además de los posibles mecanismos correlacionados con la patogenia de la enfermedad, se deben considerar las causas desencadenantes.

Aunque su etiología puede ser aleatoria, asociada a una sucesión de episodios al azar, hay diversos factores específicos que han demostrado que elevan o disminuyen el riesgo de enfermedad de Graves. Además de asociaciones ya conocidas, como los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmunitaria o el sexo femenino, se ha detectado mayor riesgo en las personas que fuman. La enfermedad de Graves es asimismo más habitual durante el posparto y tras el tratamiento del bocio no tóxico con yodo radiactivo. Diversos fármacos inmunomoduladores pueden igualmente incrementar el riesgo, en el que también se ve implicado el estrés psicológico, mientras que el consumo moderado de alcohol lo incrementa varias veces en comparación con el registrado en personas abstemias. Por otra parte, la enfermedad de Graves tiende a la remisión durante la segunda mitad del embarazo. A continuación analizaremos en detalle varias de estas influencias. (1)

### **Factor de riesgo 1: predisposición genética**

El desarrollo y la ulterior evolución de la enfermedad de Graves están influidos sustancialmente por los condicionantes hereditarios.

La función de los factores hereditarios se pone de manifiesto por la notable incidencia en miembros de la familia del paciente de otros trastornos autoinmunitarios, como la enfermedad de Hashimoto, la diabetes insulínica dependiente (tipo 1), la enfermedad celíaca, la enfermedad de Addison y la anemia perniciosa. Además, los autoanticuerpos contra tejidos endocrinos, en especial los anticuerpos tiroideos, los de las células parietales gástricas y, en algunas familias, el factor intrínseco, son indicativos de influencias hereditarias. El



alto riesgo de que un hermano se vea afectado se refleja en un valor de riesgo de recidiva en hermanos. Por otro lado, los gemelos monocigóticos presentan mayor tasa de concordancia para la enfermedad de Graves que los dicigóticos, a pesar del reordenamiento de los genes V de los linfocitos B y T, que hacen que los repertorios inmunitarios de los gemelos idénticos difieran, implicando en la propensión a genes no V. En realidad, también existen evidencias de que la propensión al desarrollo de autoanticuerpos tiroideos parece ser un rasgo autosómico dominante vinculado al gen del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA4), que codifica un modulador de la segunda señal dirigida a los linfocitos T. Dado que hay numerosos locus genéticos que contribuyen a la propensión de padecer enfermedad de Graves, esta se considera un trastorno genético poligénico o complejo. Sin embargo, hasta el momento estos genes y regiones genéticas solo explican una pequeña parte de la propensión, por lo que aún queda mucho por conocer. (1)

Existe una asociación, investigada largamente y a fondo, con la región del gen del HLA (p. ej., con rasgos como una mayor frecuencia de los haplotipos DR3 y DQA10501 del HLA en personas de raza blanca). La región del HLA proporciona aproximadamente un 5% de la predisposición genética a padecer enfermedad de Graves y aumenta el riesgo de sufrirla en un factor de entre dos y cuatro. Además de las contribuciones del HLA y el CTLA4, otros elementos de propensión genética adicionales son los genes de la fosfatasa tirosina linfoide (PTPN22), de la molécula de señalización CD40, del receptor de la IL-2 y del receptor Fc huérfano L3, que proporcionan cierta predisposición a la autoinmunidad de fondo. Por otro lado, diversos estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han localizado sitios adicionales, aunque muchas de estas observaciones difieren según las fuentes y requieren ulterior confirmación. Particular interés presenta la indagación sobre la predisposición genética específica de la tiroides, que revela pequeñas influencias ejercidas por polimorfismos en los genes de la Tg y del TSHR, asociándose este último solamente a la enfermedad de Graves.(1, 3,6)

## Epigenética.

Según se ha determinado en estudios en gemelos idénticos, la contribución genética a la enfermedad de Graves no explica el conjunto de la propensión a padecerla, por lo que hay factores de riesgo adicionales que deben intervenir. Un importante modificador del riesgo añadido son los efectos no codificantes sobre la expresión y la función génicas denominados influencias epigenéticas. Entre tales efectos se cuentan la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la interferencia del ARN. Todas ellas amplifican el riesgo conferido por un polimorfismo heredado. Es aún mucho lo que queda por conocer sobre el modo en el que la especificidad de la enfermedad tiroidea se integra en la predisposición genética a padecer enfermedad de Graves, aunque la asociación al gen del TSHR ha sido claramente demostrada por esos cambios epigenéticos, que influyen en la expresión de TSHR. Dado que los cambios epigenéticos son influenciados por la infección y por el entorno, es necesario profundizar en el conocimiento de estas interacciones epigenético-genéticas. (1)

### **Factor de riesgo 2: infección**

Es mucho lo que se ha escrito sobre la posible función de la infección en el desarrollo de la autoinmunidad, actuando a través de efectos inespecíficos o por mimetismo molecular. No existen evidencias de que una infección específica sea la causante de la enfermedad de Graves. En la mayoría de los pacientes, es preciso un microorganismo identificable, y la transmisión del mismo a receptores predispuestos debe dar lugar a la transmisión de la enfermedad. Como se ha indicado, durante mucho tiempo se ha mantenido que la enfermedad de Graves se asocia a agentes infecciosos (p. ej., *Y. enterocolitica*, *Helicobacter pylori*), aunque no hay estudios que cumplan los criterios necesarios para probarlo, si bien el mimetismo molecular puede constatarse *in vitro*. Las infecciones de la glándula tiroidea en sí mismas (p. ej., tiroiditis subaguda, rubéola congénita, hepatitis C) pueden asociarse a fenómenos autoinmunitarios tiroideos, pero no son iniciadores predecibles de la enfermedad de Graves. No se han podido reproducir los informes

existentes sobre secuencias retrovirales en glándulas tiroideas de pacientes con enfermedad de Graves. (1,3)

Por consiguiente, el papel etiológico de los agentes infecciosos no ha podido contrastarse de manera concluyente en la enfermedad de Graves. Sin embargo, la potencial influencia de diversas infecciones en las características epigenéticas de múltiples genes predisponentes continúa siendo una hipótesis importante en el estudio de las causas de la enfermedad de Graves. (1,3)

### **Factor de riesgo 3: estrés**

Como observó Parry inicialmente, la enfermedad de Graves puede hacerse atente tras un episodio de estrés emocional, como la separación cierta o probable de un ser querido, o por un hecho que suponga temor o turbación, como un accidente de tráfico. Numerosas experiencias e informes clínicos han asociado el estrés importante con el desarrollo de la enfermedad de Graves. Un ejemplo de ello son las elevadas tasas de tirotoxicosis entre los prisioneros supervivientes de los campos de concentración nazis, aunque este ejemplo puede relacionarse con la reposición de sus niveles de yodo tras su liberación. (1,3)

Ciertos datos indican que el estrés induce un estado general de inmunodepresión mediante mecanismos inespecíficos, tal vez secundarios a los efectos del cortisol y a la acción de la hormona liberadora de corticotropina a nivel del inmunocito. (1,3)

Tras una inmunodepresión aguda por estrés, es previsible una sobrecompensación por parte del sistema inmunitario cuando la depresión remite. Esta reacción precipita a menudo la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, como se observa tras la remisión de la inmunodepresión gestacional en el posparto, en el que se puede desarrollar tiroiditis o enfermedad de Graves. El fenómeno de rebote desencadena una actividad inmunitaria superior a la normal, iniciándose la enfermedad, aunque solo en personas genéticamente predispuestas. (1,3)

### **Factor de riesgo 4: sexo**

La enfermedad de Graves es cuatro o cinco veces más frecuente en mujeres que en hombres (aumentando su prevalencia tras la pubertad). La preponderancia

femenina y el hecho de que el trastorno sea inhabitual antes de la pubertad han planteado la hipótesis de que los esteroides sexuales femeninos sean responsables de la diferencia. De hecho, los andrógenos inhiben la tiroiditis autoinmunitaria y favorecen el desarrollo de linfocitos T Th1 y CD8+. Los estrógenos y la progesterona también han demostrado que influyen en el sistema inmunitario, particularmente en el repertorio de linfocitos B, y ello se ha propuesto como posible motivo de la mayor

predisposición femenina, ejerciendo múltiples efectos sobre los linfocitos T Th2 y potenciando la presentación antigénica. No obstante, tras la menopausia, no disminuye la incidencia de la enfermedad de Graves, que, por otro lado, también afecta a muchos hombres. (1,3)

Tales observaciones plantean la posibilidad de que sea el cromosoma X, y no los esteroides sexuales, el responsable de la predisposición femenina. Las mujeres tienen dos cromosomas X y, en consecuencia, presentan una dotación génica de predisposición doble. El gen P3 de la familia forkhead box (FOXP3) es clave para el desarrollo de los linfocitos T reguladores, se localiza en un locus del cromosoma X (Xp11.23) y, en algunos estudios, no en todos, ha mostrado asociación con enfermedades tiroideas autoinmunitarias (ETAI). El fenómeno de la inactivación del cromosoma X (ICX) también se ha vinculado a la enfermedad autoinmunitaria. Las células femeninas inactivan diferentes cromosomas X, en grado variable y en distintos tejidos, dando lugar a diversas respuestas inmunitarias. Reiteradamente se han citado evidencias de la importancia de la ICX en la enfermedad de Graves.

(1,3)

### **Factor de riesgo 5: embarazo**

Los casos graves de enfermedad de Graves son inhabituales durante la gestación, ya que el hipertiroidismo se asocia a la reducción de la fertilidad. En mujeres con formas leves de la dolencia que quedan embarazadas, el hipertiroidismo supone mayor riesgo de muerte fetal y complicaciones gestacionales, según ejemplifica la influencia de las elevadas concentraciones de hormona tiroidea en el embarazo

normal observadas en casos de resistencia a dicha hormona. Tales datos apuntan a que el exceso de hormonas tiroideas ejerce un efecto tóxico directo sobre el feto. No obstante, durante la gestación se registra inmunodepresión, por lo que la enfermedad tiende a mejorar a medida que el embarazo progresa. Las funciones de los linfocitos T y B se atenúan al avanzar la gestación, bajo la influencia de los factores placentarios locales y de los linfocitos T reguladores. El efecto de rebote de esta inmunodepresión tras el parto contribuye al desarrollo de la enfermedad tiroidea posparto. En un estudio retrospectivo sueco, un 30% de las mujeres jóvenes participantes refirieron embarazo en los 12 meses anteriores al inicio de la enfermedad de Graves, lo que indica que los casos posparto de esta dolencia constituyen una presentación sorprendentemente frecuente y que la gestación es un importante factor de riesgo de desarrollo de la patología en mujeres propensas (v. más adelante «Enfermedad de Graves durante el embarazo y en el posparto»). Acorde con esta observación es la mayor incidencia de recidiva de enfermedad de Graves durante el posparto en mujeres que previamente habían experimentado una remisión de la misma. (1,3)

### **Factor de riesgo 6: fármacos**

El yodo y los fármacos que lo contienen, como la amiodarona, así como los medios de contraste yodados, precipitan el desarrollo o la recidiva de enfermedad de Graves en personas predispuestas. Es probable que el yodo provoque tirotoxicosis en una población carente de este elemento, simplemente permitiendo que los TR-Ab estimulen la formación de más hormona tiroidea. (1,3)

La existencia de otros desencadenantes no está clara, aunque el yodo también daña directamente las células tiroideas y libera antígenos tiroideos al sistema inmunitario. Se ha comprobado que el interferón  $\alpha$  induce tanto tiroiditis como enfermedad de Graves. (1,3)

### **Factor de riesgo 7: radiación**

No hay pruebas de que la exposición a radiación sea por sí misma un factor de riesgo de enfermedad de Graves, aunque se sabe que la afección es precipitada en

algunos pacientes a los que se les administra yodo radiactivo para tratar el bocio multinodular. (1,3)

También existen evidencias de que los autoanticuerpos tiroideos presentan mayor prevalencia en la población expuesta a radiación, en la que también se ha apuntado a un posible incremento de los casos de tiroiditis autoinmunitaria. Además, el tratamiento con yodo radiactivo produce en la mayoría de los pacientes un pronunciado aumento de los TR-Ab que vuelven a las concentraciones previas al tratamiento en el plazo de 1 año(1,3). Incluso después de 5 años del tratamiento con yodo radiactivo, las concentraciones de TR-Ab son considerablemente mayores que las registradas en pacientes tratados con fármacos antitiroideos o cirugía. Es posible que esta pauta de autoinmunidad sea la causa del inicio o el agravamiento de la oftalmopatía clínica en alrededor del 15% de los casos. Afortunadamente, dicha pauta es a menudo transitoria.

La evolución del componente tirotóxico de la enfermedad de Graves es variable. En algunos pacientes, la tirotoxicosis persiste, aunque varía en cuanto a gravedad. En otros, el curso es cíclico, con remisiones de frecuencia, intensidad y duración cambiantes. (1,3)

Este patrón cíclico tiene importantes repercusiones en el tratamiento. Con el paso de los meses o los años, la tirotoxicosis tiende a dar paso a eutiroidismo. En un estudio, un tercio de los pacientes participantes pasaron a ser hipotiroideos en un plazo de 20 años de tratamiento con fármacos antitiroideos, lo que atestigua la hipótesis de que la enfermedad de Graves suele ir acompañada de cierto grado de tiroiditis autoinmunitaria.

La OG puede comenzar, o no, junto con un componente tirotóxico. En consecuencia, es posible que, inicialmente, los pacientes tirotóxicos estén libres de afección ocular, pudiendo padecerla meses o años más tarde, o no sufriendola en ningún momento. Al contrario, la orbitopatía es a veces la primera manifestación de una futura enfermedad de Graves, con ulterior desarrollo de hipertiroidismo. En pacientes eutiroides con orbitopatía, cabe la posibilidad de que una anomalía tiroidea solo se manifieste por la presencia de TR-Ab y otros autoanticuerpos tiroideos. Como se ha indicado, algunos de estos pacientes pasan a ser

hipotiroideos en pocos años, otros se hacen hipertiroideos y los menos se mantienen eutiroideos, a pesar de lo cual muchos de estos últimos presentan evidencias de tiroiditis autoinmunitaria. En definitiva, la evolución resulta muchas veces impredecible. (1,3)

## **Histopatología de la enfermedad de Graves**

### **Glándula tiroidea**

La antigua denominación de la enfermedad de Graves, bocio tóxico difuso, alude a que la glándula está hipertrofiada de manera uniforme. Su consistencia puede variar de más blanda de lo normal a firme y elástica, según el grado de tiroiditis, el flujo de sangre y el contenido en coloides de los folículos. La superficie externa suele ser lisa, aunque en ocasiones es relativamente lobular. Con menor frecuencia, la glándula es nodular antes del tratamiento. La superficie de corte es roja y brillante. Al microscopio, los folículos aparecen pequeños y revestidos de epitelio hiperplásico cilíndrico, y contienen escasa cantidad de coloide, con festoneado marginal y vacuolización. (1,3)

Los núcleos son vesiculares y están localizados basalmente, con ocasionales mitosis. Hay proyecciones papilares del epitelio hiperplásico que se extienden a la luz de los folículos. La vascularidad está aumentada y, como se señaló con anterioridad, hay infiltración heterogénea variable de linfocitos y células plasmáticas, formando agregados y que, ocasionalmente, forman centros germinales, muy abundantes en cambio en la enfermedad de Hashimoto. En estas regiones, células epiteliales tiroideas expresan antígenos HLA de clase II, fenómeno que no se observa en las glándulas tiroideas sanas, y son grandes, tal vez por la estimulación de los TR-Ab. Cuando al paciente se le administran yodo o fármacos antitiroideos, la tiroides experimenta en ocasiones involución a medida que disminuyen los TR-Ab. (1,3)

A continuación, la hiperplasia y la vascularidad remiten, las proyecciones papilares retroceden y los folículos aumentan de tamaño y se llenan de nuevo de coloide.

### **Oftalmopatía**

En pacientes con orbitopatía infiltrante, el volumen del contenido orbitario está aumentado, debido al incremento tanto de los tejidos conjuntivo retrobulbar y adiposo como de la masa muscular extraocular total. Parte de esta mayor masa es consecuencia del edema resultante de la acumulación de sustancias fundamentales del ácido hialurónico y los sulfatos de condroitina, que son hidrófilas y resultan de la



acción de las citocinas producidas por los linfocitos activados. Los músculos extraoculares están inflamados, y algunas de sus fibras presentan estriación, fragmentación e infiltración linfocítica. Las glándulas lagrimales también pueden verse implicadas. En última instancia, el tejido se fibrosa. (1,3)

## Piel

La dermatopatía de la enfermedad de Graves es la manifestación menos habitual de la tríada de Graves (también llamada tríada de Merseburg, por el nombre de la ciudad en la que residía von Basedow), constituida por tirotoxicosis y bocio, orbitopatía y dermatopatía. Esta dermatopatía, a veces llamada mixedema pretibial, por ser esa su localización más frecuente, suele ser una manifestación tardía: el 99% de los pacientes con dermatopatía infiltrante presentan OG clínica. El contenido de ácido hialurónico y sulfatos de condroitina en la dermis está probablemente elevado, por activación de los TR-Ab y las citosinas de los fibroblastos, como se observa también detrás del ojo. (1,3)

Ello causa compresión de los vasos linfáticos dérmicos y edema sin fovea: las fibras de colágeno están separadas y fragmentadas y las lesiones iniciales contienen infiltrado linfocítico. Como se ha comentado, la expresión del TSHR puede ponerse de manifiesto en fibroblastos y adipocitos y, en estos casos, las concentraciones de TR-Ab suelen estar extraordinariamente elevadas. En lesiones crónicas, es posible la formación de nódulos y placas, a veces grandes y desfigurantes. (1,3)

## Función tiroidea

En el hipertiroidismo de Graves, los mecanismos reguladores hipofisarios normales son superados por la acción de los TR-Ab de la variedad estimulante. La consiguiente hiperfunción tiroidea provoca inhibición de la secreción de TSH, reflejada en valores indetectables de la TSH sérica. En tal contexto, el término autonomía funcional puede emplearse erróneamente cuando la intención es sugerir que la función tiroidea es independiente de la estimulación de la TSH. La verdadera autonomía funcional se produce cuando la glándula tiroidea funciona a un ritmo normal o acelerado en ausencia de TSH y de los demás estimulantes tiroideos

circulantes (p. ej., en el hipertiroidismo congénito por TSHR activados constitutivamente). 1,3

En la enfermedad de Graves, la tiroides es controlada por un estimulante anómalo, el TR-Ab (como sucede en el embarazo molar, en el que la responsable es la hCG). Cuando ese estimulante retrocede (es decir, cuando la enfermedad entra en remisión), la hiperfunción disminuye y la naturaleza no autónoma de la función tiroidea se refleja en la reanudación de la secreción normal de TSH y en el control de la función tiroidea. (1,3)

El cociente molar de T3 a T4 en la Tg es alrededor de dos veces el normal, lo que indica hiperestimulación crónica de la glándula, que también provoca mayor actividad tiroidea de D1, con desyodación de T4 a T3. El principal producto de secreción glandular continúa siendo la T4, aunque el cociente de T3 a T4 en la secreción tiroidea aumenta en proporción a la sobreproducción de T3. En determinadas circunstancias, especialmente con deficiencia de yodo, la T3 parece ser el principal producto de secreción, de manera que la concentración sérica de T3 está aumentada, mientras que la de T4 se mantiene dentro del intervalo normal (tirotoxicosis por T3). La proporción en plasma total entre T4 y T3 en estado libre (no unido) aumenta, tanto por disminución en la concentración de globulina de unión a tiroxina (TBG) como por aumento de la concentración de T4. (1,3)

## **Cuadro clínico**

### Glándula tiroidea

La incidencia de la enfermedad de Graves es bastante estable después de los 30 años de edad. Es inhabitual antes de los 10 años y sobreviene incluso a edad muy avanzada, en ocasiones de forma apática. Entre sus características se cuentan bocio difuso, tirotoxicosis, orbitopatía infiltrante, ocasionalmente dermatopatía infiltrante y, rara vez, acropaquia con engrosamiento de falanges terminales. Una manifestación especial, abordada más adelante, es el hipertiroidismo fetal y neonatal, causado por el paso transplacentario de TR-Ab. Dado que la orbitopatía y la dermatopatía pueden ser independientes de otras manifestaciones, se tratan por

separado. A otros efectos, los síntomas y signos de la tirotoxicosis son iguales en la enfermedad de Graves que en otras posibles causas de hipertiroidismo. (3)

En la mayoría de los pacientes, la glándula tiroidea está hipertrofiada, si bien en el hipertiroidismo en la enfermedad de Graves también puede manifestarse una tiroides de tamaño normal. En un estudio en pacientes no seleccionados, solo el 50% mostraron una tiroides hipertrofiada en la ecografía. En pacientes con bocio, el tamaño de la glándula suele ser de dos a tres veces el normal, si bien en ocasiones la hipertrofia es masiva. Su consistencia suele ser blanda, aunque puede ser también firme o elástica, generalmente por tiroiditis autoinmunitaria asociada. La hipertrofia suele ser simétrica. La superficie es habitualmente lisa, aunque en ocasiones se percibe como lobular. En casos graves, se nota un frémito, en general en el polo superior o inferior, donde las arterias tiroideas superior e inferior, respectivamente, penetran en la glándula; el frémito va siempre acompañado de soplo audible. No obstante, cuando el soplo se registra en la sístole es difícil de auscultar si existe una pronunciada taquicardia. Dicho soplo no debe confundirse con un zumbido o soplo venoso que proceda de la base del corazón. Para diferenciar un soplo verdadero de un soplo de flujo cardíaco transmitido, el soplo auscultado debe ser más intenso sobre la tiroides que en el área esternal izquierda superior. El prolapso de la válvula mitral es más común que en la población normal y puede producir un soplo cardíaco.(4)

### **Orbitopatía de Graves**

La orbitopatía u oftalmopatía de Graves (OG) se denomina así porque la mayoría de los casos de este trastorno ocular se producen en pacientes con hipertiroidismo de Graves, activo o pasado. No obstante, también se llama enfermedad ocular tiroidea u orbitopatía asociada a la tiroides, con lo que se refleja su vinculación con la propia enfermedad de Graves y con la tiroiditis de Hashimoto. Las manifestaciones oculares de la enfermedad de Graves siguen una evolución básicamente independiente de las manifestaciones tirotóxicas, aunque pueden verse influidas por concentraciones elevadas o bajas de hormonas tiroideas y por la elección del tratamiento del hipertiroidismo. Como se ha comentado, los principales

factores de riesgo de desarrollo de OG comprenden el consumo de tabaco, el tratamiento del hipertiroidismo de Graves con yodo radiactivo y las concentraciones altas de TR-Ab. La evolución natural del proceso se caracteriza por inicio y deterioro rápidos, seguidos de un período de meseta previo a la mejora gradual. La gravedad de la fase dinámica oscila entre un cuadro relativamente leve y uno que suponga una amenaza para la visión, y su duración va de varios meses a 5 años o más. (1,3,4)

La orbitopatía infiltrante es clínicamente evidente en un 25-50% de los casos de hipertiroidismo de Graves, dependiendo de los criterios diagnósticos. Sin embargo, la ecografía, la TC o la resonancia magnética (RM) orbitarias revelan cambios, como inflamación de los músculos extraoculares y aumento del volumen de la grasa retroorbitaria, en una amplia mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves, incluidos aquellos en los que los cambios clínicamente aparentes son mínimos o nulos. (1,3,4)

Signos y síntomas. La retracción de los párpados produce ensanchamiento de las fisuras palpebrales, por lo que las escleróticas quedan expuestas sobre el borde superior del limbo. (1,3)

Cuando el paciente mira hacia abajo, el párpado superior queda atrás en relación con el globo (asinergia oculopalpebral o retraso del párpado), exponiendo más la esclerótica. Cuando mira hacia arriba, a menudo con dificultad, el globo se retrasa en relación con el párpado. La retracción palpebral simple y la asinergia oculopalpebral pueden ser en sí mismas manifestaciones de tirotoxicosis, no indicativas de OG. Tales manifestaciones a menudo remiten al hacer lo contrario de la tirotoxicosis. En cambio, los signos y síntomas inflamatorios iniciales de la OG verdadera comprenden sensación de irritación ocular, similar a la provocada por un cuerpo extraño, y lagrimeo excesivo, a veces intensificado por exposición al aire frío o al viento. En la enfermedad activa, las conjuntivas y los párpados suelen aparecer inyectados en sangre e inflamados, y el paciente refiere dolor asociado al

movimiento ocular. La doble visión puede ser intermitente, inconstante (solo en los extremos de la mirada) o constante, y sobrevenir sola o combinada con otras manifestaciones. (1,3)

Cuando está presente, el exoftalmos (proptosis), es a menudo asimétrico y se asocia a sensación de presión detrás de los globos. Si el exoftalmos es pronunciado, es posible que los ojos no puedan cerrarse por completo durante el sueño, potencial causa de sequedad corneal conocida como lagoftalmía. En casos graves, una córnea expuesta puede ulcerarse o infectarse. (1,3)

La subluxación, o desplazamiento anterior del globo fuera de la órbita es otra manifestación de proptosis extrema que, si no se trata inmediatamente, puede dar lugar a desenlaces catastróficos. (1,3)

La neuropatía óptica distiroidea es una alteración que constituye una potencial amenaza para la visión y se desarrolla cuando el nervio óptico es comprimido por los músculos extraoculares hipertrofiados en la hendidura esfenoidal. Ello sucede con o sin proptosis, registrándose sutiles cambios en la percepción de los colores o síntomas de aumento de presión ocular. Si no se trata adecuadamente, la neuropatía óptica distiroidea provoca pérdida de agudeza visual o incluso de la visión. (1,3)

Valoración objetiva de la enfermedad ocular. La American Thyroid Association y el Grupo Europeo sobre la Orbitopatía de Graves (EUGOGO) recomiendan que el componente inflamatorio de las alteraciones oculares de la enfermedad de Graves se evalúe utilizando una escala de actividad global. (1,3)

#### Dermopatía tiroidea

La dermatopatía afecta a menos del 5% de los pacientes con enfermedad de Graves y va acompañada casi siempre de orbitopatía, habitualmente grave. Produce lesiones que causan induración sin fovea hiperpigmentada de la piel de las piernas, generalmente pretibial (de ahí la denominación de mixedema pretibial) y en el dorso de los pies, a veces en forma de nódulos y placas individuales, que confluyen formando un característico borde u «hombro» uniforme. En ocasiones infrecuentes, las lesiones se desarrollan en otras áreas corporales, como cara, codos o dorso de

las manos, asociándose a traumatismos en esas zonas. La causa de la típica localización pretibial de la dermatopatía no está clara, aunque depende del deterioro del flujo venoso en las extremidades inferiores, por acumulación de glucosaminoglucanos y edema o traumatismo en áreas expuestas. El traumatismo quirúrgico en estos tejidos agrava sustancialmente la enfermedad. La acropaquia de los dedos (acropaquia tiroidea), también está presente en pacientes con enfermedad de Graves de larga duración. <sup>(1)</sup>

En la enfermedad de Graves moderada o grave, los datos de laboratorio son acordes con la fisiopatología anteriormente comentada. La concentración sérica de TSH, medida con inmunoanálisis sensible, es reducida hasta casi desaparecer, mientras que los valores séricos de T4 y T3 están elevados. La T4 y la T3 libres están más aumentadas que las correspondientes concentraciones totales y la T3 sérica están, en proporción, más elevada que la T4. La superior captación de yodo tiroideo y su mayor velocidad de eliminación se ven reflejadas a menudo, aunque no siempre, en un incremento del resultado de la prueba de captación de yodo radiactivo (CYR). La prueba de CYR en 24 h arroja valores anómalamente normales en pacientes con enfermedad leve y TSH sérica reducida y, también, relativamente bajos, en comparación con la captación en 24 h, en pacientes con recambio de yodo muy rápido en una glándula hiperactiva. En casos con enfermedades concomitantes graves, la conversión de T4 en T3 está a veces alterada, permitiendo la recuperación del valor normal de concentración de T3 libre, pero no la de la T4 libre (tirototoxicosis por T4). En ocasiones, generalmente con deficiencia de yodo, la discrepancia entre las concentraciones séricas de T4 y T3 se acentúa, siendo normal la T4 y permaneciendo elevada solo la T3 (tirototoxicosis por T3). <sup>(1)</sup>

Ya que hay otras causas de TSH sérica reducida, como la depresión y la enfermedad hipotalámico-hipofisaria, también es necesario medir la concentración de T4 libre, a fin de descartar la posibilidad de que un aumento de la T4 sérica sea consecuencia de un incremento de la unión hormonal en la sangre. La prueba de CYR no es útil para el diagnóstico cuando la presentación clínica es compatible con enfermedad de Graves clara o en pacientes tirotóxicos TR-Ab-positivos, mientras

que en ocasiones es apropiada para descartar la tirotoxicosis no causada por la enfermedad de Graves. (1,3)

Los valores muy bajos en la prueba de CYR, o la ausencia de captación tiroidea asociada a tirotoxicosis en una gammagrafía de tiroides, indican la presencia de: 1) tiroiditis (enfermedad de Hashimoto indolora, subaguda, aguda o inducida por fármacos); 2) tirotoxicosis provocada (facticia); 3) tejido tiroideo ectópico, o 4) contaminación por yodo debida a la administración reciente de contraste radiográfico yodado, por ejemplo para una TC, o de amiodarona. En algunos países, la gammagrafía tiroidea convencional se utiliza para distinguir las causas, a partir de imágenes uninodulares o multinodulares difusas o que muestren ausencia de captación. (1,3)

### **Medición de autoanticuerpos contra el receptor de TSH**

Para la detección de TR-Ab es posible emplear dos tipos de pruebas, ambas disponibles comercialmente. La primera valora la capacidad del suero o de la IgG del paciente para inhibir la unión de TSH marcada a TSHR solubilizados, o de competir con un anticuerpo monoclonal por el sitio de unión a la TSH en un TSHR. Estos análisis de inhibición de la unión a proteínas son de bajo coste y alto grado de precisión; la frecuencia de resultados positivos en pacientes con enfermedad activa y no tratada ha aumentado a medida que mejoraba la sensibilidad de la prueba, actualmente superior al 95%.<sup>68</sup> (1,3) El segundo tipo de prueba es un

bioanálisis que evalúa la capacidad del suero o de la IgG del paciente para estimular la adenilatociclasa, en células epiteliales tiroideas o en células de mamífero que expresan TSHR recombinante. Las pruebas de esta clase, que miden la acción biológica de los anticuerpos, son más costosas y tienen un nivel de precisión relativamente escaso, aunque son también positivas en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves activa no tratada. Sin embargo, dado que el paciente que es evaluado ya es tiorotóxico, no suele ser necesario un bioanálisis de anticuerpos, requiriéndose solo una valoración cuantitativa. Ante la proliferación de

acrónimos que describen estos anticuerpos, los autores recomiendan la designación de la prueba específica utilizada cuando se comunica su resultado.

Estandarización. Como en todas las pruebas de autoanticuerpos, es importante utilizar un estándar internacionalmente aceptado que permita comparar resultados de diferentes laboratorios. Con frecuencia se utiliza un patrón estándar de TRAb establecido por el Medical Research Council (MRC) del Reino Unido, empleando unidades fijadas por el propio MRC. (1,3,4,6),

Como alternativa, los resultados se notifican usando unidades de TSH equivalentes. Sin embargo, los TR-Ab de diferentes pacientes pueden no registrar resultados paralelos, acordes a los estándares del MRC o a los de TSH, cuando son medidos para diferentes disoluciones. En consecuencia, la conversión de los datos sobre los TR-Ab a unidades MRC o a unidades TSH resulta a veces errónea.

**Indicaciones para la medición de autoanticuerpos contra el receptor de la tirotropina.** La cuantificación de los TR-Ab es un indicador útil del grado de actividad de la enfermedad en un paciente concreto, además de confirmar el diagnóstico de enfermedad de Graves siguiendo criterios científicos. La detección de TR-Ab también es diagnóstica en pacientes eutiroideos con exoftalmos, en particular cuando es unilateral. Las concentraciones altas de TR-Ab en una mujer gestante con enfermedad de Graves elevan la probabilidad de tirotoxicosis fetal o neonatal en su descendencia; en tal situación, un bioanálisis en la fase tardía del embarazo resulta útil cuando la concentración de TR-Ab se mantiene alta. Otra aplicación de las pruebas de TR-Ab es la determinación del pronóstico de pacientes con enfermedad de Graves tratados con antitiroideos. Una concentración elevada de TR-Ab persistente es un útil factor predictivo de recidiva al suspender el fármaco. Desafortunadamente, en pacientes con títulos bajos o negativos, la prueba es de menor ayuda, dado que una parte minoritaria de esos pacientes aún registra recidiva de hipertiroidismo tras la retirada del medicamento. (1,3)



## **Diagnóstico diferencial**

Cuando hay manifestaciones importantes de enfermedad de Graves (tirotoxicosis, bocio con soplo o frémito concurrente y orbitopatía infiltrante), el diagnóstico diferencial no plantea problemas. No obstante, en ciertos casos, una de estas manifestaciones primarias predomina en el cuadro clínico o es, de hecho, la única, por lo que el trastorno puede asemejarse a otra enfermedad.

Cualquier posible duda se resuelve mediante las pertinentes pruebas analíticas.

### **Enfermedades tiroideas**

El bocio difuso de la enfermedad de Graves en pacientes con hipertiroidismo grave rara vez se confunde con otra enfermedad tiroidea. En la tiroiditis subaguda, la asimetría de la glándula, el dolor a la palpación y las evidencias sistémicas de inflamación ayudan a precisar el diagnóstico. Cuando la enfermedad de Graves se halla en fase latente o inactiva o no hay tirotoxicosis, o en pacientes con hipertiroidismo extremadamente leve, el bocio puede requerir diferenciación de la tiroiditis de Hashimoto o el bocio no tóxico simple. El bocio de la enfermedad de Hashimoto es en cierta medida lobulado y más firme y elástico que el de la enfermedad de Graves. Las concentraciones séricas de anticuerpos anti-TPO son generalmente superiores en la enfermedad de Hashimoto, mientras que es característico que los pacientes con enfermedad de Graves presenten TR-Ab, aunque es posible que ambas patologías se solapen y que las mediciones de anticuerpos no siempre sean adecuadas como factor diferenciador. Los resultados muy bajos en las pruebas de CYR distinguen la tirotoxicosis causada por tiroiditis indolora o subaguda de la enfermedad de Graves en ausencia de exceso de yodo.

(1,3)

### **Enfermedades oculares**

Cuando es bilateral y asociada a tirotoxicosis pasada o presente, la orbitopatía de Graves no precisa diferenciación del exoftalmos de cualquier otro origen, como el observado en la obesidad mórbida.

Sin embargo, el exoftalmos unilateral, aun cuando se relacione con tirotoxicosis, ha de alertar al médico sobre la posibilidad de que se deba a una causa local. Entre las

enfermedades infrecuentes que producen exoftalmos unilateral o bilateral se cuentan neoplasias malignas orbitarias, fístulas carotídeo-cavernosas, trombosis del seno cavernoso, trastornos infiltrantes que afectan a la órbita y pseudotumor orbitario. El exoftalmos unilateral leve, sin signos infiltrantes, se registra a menudo en la obesidad mórbida y ocasionalmente presenta un patrón familiar; a veces también afecta a pacientes con síndrome de Cushing, cirrosis, uremia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de la vena cava superior. (1,3)

La motilidad ocular reducida en la OG es provocada de modo característico por la restricción y la rigidez de los músculos extraoculares. La oftalmoplejía como única manifestación de una posible orbitopatía de Graves obliga a descartar el diagnóstico de diabetes mellitus y otros trastornos que afectan al tronco del encéfalo y a sus conexiones, así como el de miastenia grave. La observación de la característica inflamación de los músculos extraoculares (con preservación de los tendones musculares del recto lateral del ojo, menos habitualmente afectados), por ecografía, TC o RM orbitarias, es diagnóstica de OG cuando pueden descartarse otras causas de miositis u otros trastornos infiltrantes. La detección de TR-Ab séricos o la constatación de una TSH reducida son altamente indicativas del diagnóstico.

No es posible tratar los factores patógenos básicos de la enfermedad de Graves sin asumir ciertos riesgos. Los tratamientos existentes para sus manifestaciones, tanto tiorotóxicas como oftálmicas, tienen todos ellos efectos secundarios significativos. La ausencia de acuerdo en qué tratamiento es preferible se debe al hecho de que ninguno de ellos resulta ideal.

El tratamiento del hipertiroidismo está diseñado para limitar la secreción hormonal, bien mediante compuestos químicos inhibidores de la síntesis o la liberación de hormonas, bien disminuyendo la cantidad de tejido tiroideo. Hay tres opciones eficaces y la elección de la más adecuada está determinada por las preferencias del médico y del paciente. En EE. UU. El tratamiento de mayor aceptación es el yodo radiactivo, mientras que en Europa la preferencia se orienta a los fármacos

antitiroideos. La cirugía primaria se utiliza menos en general, y depende de la capacidad y la experiencia de los profesionales disponibles. (1,3)

### **Fármacos antitiroideos**

Tionamidas. Los principales fármacos para tratar la tirotoxicosis son tionamidas, como metimazol, PTU y carbimazol. Unos 10 mg de carbimazol se metabolizan con rapidez a 6 mg de metimazol. Cuando esto se tiene en cuenta, los dos fármacos son intercambiables. Estos medicamentos inhiben la oxidación y la unión orgánica del yoduro y, en consecuencia, producen deficiencia de yodo intratiroideo que, a continuación, eleva la relación de T3 a T4 en la secreción tiroidea, según se refleja en el alto cociente sérico T3/T4. Además, las dosis altas de PTU (400 mg) –no así las de metimazol– alteran la conversión de T4 en T3 por la D1 en tejidos tiroideos y periféricos. La D1 sensible a PTU es la principal fuente de producción de T3 en pacientes hipertiroideos. Debido a esta acción adicional, dosis altas de PTU proporcionan un alivio más rápido de la tirotoxicosis muy grave.1,6,7,8

La semivida plasmática del metimazol es de unas 6 h, mientras que la del PTU es de alrededor de 1,5 h, siendo acumulados ambos fármacos por la glándula tiroidea. Una única dosis de metimazol puede no ejercer efecto antitiroideo durante un período completo de 24 h. Por consiguiente, es posible que, en el hipertiroidismo grave, sea más eficaz dividir la dosis de metimazol a lo largo del día. Por otro lado, el bloqueo parcial de una sola dosis diaria de metimazol suele bastar para tratar los casos leves, y es útil durante el tratamiento prolongado cuando los pacientes son ya eutiroideos. La dosis única diaria mejora el cumplimiento terapéutico, por lo que se utilizará siempre que sea posible. Ambos fármacos atraviesan la placenta e inhiben la función placentaria en el feto, aunque también los dos se han empleado con eficacia satisfactoria durante el embarazo. (1),

Acción de las tionamidas sobre el sistema inmunitario. Las tionamidas influyen directamente en la respuesta inmunitaria en pacientes con ETAI.185 Estas acciones pueden producirse en la glándula tiroidea, donde los fármacos se concentran. El efecto sobre las células tiroideas reduce la expresión de antígenos tiroideos y la liberación de prostaglandinas y citocinas por parte de estas células. Las tionamidas también inhiben la generación de radicales de oxígeno en los linfocitos T y B y,

particularmente, en las células presentadoras de antígeno y, en consecuencia, provocan ulterior disminución de la presentación de antígenos.<sup>(12, 13, 15)</sup>

Asimismo se ha demostrado que el metimazol induce expresión de ligando Fas en la célula epitelial tiroidea, causando apoptosis de linfocitos infiltrantes, como los linfocitos T, que expresan el ligando Fas, y reduciendo la infiltración linfocítica.<sup>186</sup> La importancia clínica de la inmunodepresión y de la inducción de apoptosis, en comparación con la inhibición de la formación de hormona tiroidea, no está clara. Algunos investigadores sostienen que una potencial causa de la caída de la autoinmunidad en pacientes tratados con antitiroideos es el hecho de que tales pacientes pasen a ser eutiroideos. Las hormonas tiroideas ejercen múltiples efectos sobre el sistema inmunitario, algunos de los cuales parecen no genómicos, y el estado tirotóxico puede empeorar la autoinmunidad. El círculo se interrumpe cuando los pacientes se tornan eutiroideos a raíz del tratamiento farmacológico. <sup>(12, 13, 15)</sup>

Efectos adversos de las tionamidas. Las reacciones adversas tienen lugar solo en un reducido número de pacientes que toman tionamidas, aunque algunas son muy graves si no se abordan adecuadamente. Los efectos secundarios leves afectan hasta a un 20% de los casos, e incluyen reacciones cutáneas, artralgias, síntomas digestivos, anomalías en el sentido del gusto y ocasionalmente sialoadenitis. Otros efectos son trombocitopenia, hipertrofia de los ganglios linfáticos, síndromeseudolúpico, que comprende el desarrollo de vasculitis positiva para anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), y psicosis tóxica. Los mecanismos que subyacen a estas reacciones no se conocen, aunque algunas desaparecen al interrumpir el tratamiento. Entre los efectos secundarios más graves, el mejor analizado es la agranulocitosis, que afecta al 0,1-0,3% de los pacientes, generalmente durante las primeras semanas o los primeros meses de tratamiento. Los pacientes de edad avanzada y los que toman dosis elevadas de antitiroideos están expuestos a mayor riesgo de padecerla. Va acompañada de fiebre y dolor de garganta. Cuando se inicia el tratamiento con una tionamida, es necesario indicar al paciente que lo suspenda de inmediato si se presentan estos síntomas, poniéndolo en conocimiento del facultativo. Esta precaución es más importante que la medición reiterada de los recuentos de leucocitos, puesto que la agranulocitosis se desarrolla

en apenas 1 o 2 días. Dada la elevada frecuencia de la linfopenia en el hipertiroidismo, antes de instaurar un tratamiento con antitiroideos se recomienda obtener un hemograma completo con fórmula leucocítica. Si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1.500 células/ $\mu$ l, el fármaco debe retirarse. Otro tanto sucede en caso de aparición de agranulocitosis, debiéndose tratar al paciente con el antibiótico oportuno. El factor estimulador de colonias de granulocitos puede acelerar la recuperación que, en cualquier caso, sobreviene de modo invariable. Los linfocitos de los pacientes que han desarrollado agranulocitosis mientras tomaban PTU experimentan una transformación de blastos, según se ha demostrado en la exposición in vitro a PTU o metimazol y, por consiguiente, no deben volver a ser tratados con una tionamida de nuevo. La granulocitopenia se produce durante el tratamiento antitiroideo y a veces es un indicador previo de posible agranulocitosis, aunque, como se ha dicho, también es en ocasiones una manifestación específica de tirotoxicosis. La granulocitopenia que se desarrolla durante las primeras semanas de tratamiento puede resultar de difícil interpretación. En estas circunstancias, es aconsejable obtener recuentos leucocíticos seriados. Si estos muestran tendencia a la baja, los fármacos antitiroideos deben retirarse. (12, 13, 15)

Cuando los valores de leucocitos se mantienen constantes o recuperan valores normales no es necesario interrumpir la farmacoterapia. (1, 12, 13, 15)

Aunque solo de manera ocasional, el propiltiouracilo (PTU) se asocia a la necrosis hepática fulminante, siendo la tercera causa más común de insuficiencia hepática relacionada con fármacos y del 10% de los trasplantes hepáticos vinculados a causas farmacológicas. Los niños están expuestos a mayor riesgo que los adultos. Afortunadamente, en la mayoría de los casos la interrupción del tratamiento determina la recuperación del paciente. Esta insuficiencia hepática asociada al PTU puede aparecer en cualquier fase del tratamiento, por lo que, en ocasiones, el control de rutina de la función hepática no resulta eficaz.<sup>190</sup> El metimazol se asocia a la colestasis más que a la necrosis hepática; el riesgo de aquella aumenta cuando se administran dosis altas a pacientes de edad avanzada. No se han comunicado

casos de trasplante hepático atribuibles a metimazol. Debido a este contrastado efecto inductor de insuficiencia hepática del PTU, infrecuente pero grave y que a veces requiere trasplante hepático, en junio de 2009 la Food and Drug Administration (FDA) hizo pública la recomendación de no utilizar el PTU como primera opción en el hipertiroidismo, ni en adultos ni en niños. Sin embargo, el uso del PTU continúa aconsejándose durante el primer trimestre de embarazo (v. más adelante) o en casos potencialmente mortales de tirotoxicosis o tormenta tiroidea (crisis hipertiroidea), con objeto de aprovechar su capacidad de inhibir la conversión periférica de T4 en T3, o en los que se han experimentado reacciones menores al metimazol y no se puede o no se desea aplicar tratamiento con I131 o tiroidectomía. Para todos los casos en los que se instaura un tratamiento con tionamidas, las directrices sobre tratamiento del hipertiroidismo, publicadas en 2010 por la American Thyroid Association, indican que los pacientes deben ser informados por escrito de los efectos secundarios, y que han de interrumpir la medicación e informar a su médico si desarrollan exantema pruriginoso, ictericia, heces acólicas (blanquecinas) u orina oscura, artralgias, dolor abdominal, náuseas, fiebre o faringitis. Además, en todos los pacientes se obtiene un hemograma completo con fórmula leucocítica y deben realizarse pruebas de función hepática, incluyendo valores de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina. Personalmente, consideramos que la sospecha de cualquier manifestación grave es indicación para el abandono del tratamiento antitiroideo y para recurrir a cirugía o tratamiento con I131. (1, 12, 13, 15)

**Uso práctico de las tionamidas.** En función de su semivida, el metimazol puede casi siempre recetarse con una posología de una dosis al día. No obstante, la dosis inicial de metimazol habitualmente empleada en la tirotoxicosis moderada es de 20-30 mg/día (o la equivalente de carbimazol), hasta alcanzar el eutiroidismo, utilizándose después una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día. Para pacientes con hipertiroidismo significativo, un ensayo controlado aleatorizado notificó que la normalización de T4 libre a 3 meses se registró en un mayor número de pacientes tratados con dosis altas de metimazol (30 mg/día) que en los tratados con dosis bajas (15 mg/día). En un extenso estudio multicéntrico prospectivo, el tiempo de normalización de T4 dependió de la dosis de metimazol (40 o 10 mg/día), del

tamaño del bocio, la anomalía bioquímica inicial y el nivel de captación de yodo del paciente. La respuesta terapéutica a un tratamiento antitiroideo eficaz se registra invariablemente, tras un período de latencia, ya que los fármacos inhiben la síntesis de la hormona, pero no su liberación, y dado que, en casos de enfermedad muy activa, el bloqueo de la producción de hormona tiroidea puede no ser completo. En tales circunstancias, la disminución del aporte hormonal a los tejidos no sobreviene hasta que las reservas de hormona glandular se agotan. En un pequeño porcentaje de pacientes, la estimulación de la tiroides por los TR-Ab se mantiene muy activa y la respuesta a los fármacos antitiroideos puede ser insatisfactoria, con aumento del tamaño del bocio altamente vascular, concentración sérica de T3 inapropiadamente elevada a pesar de las altas dosis de fármacos y situación clínica inestable. Transcurrido un tiempo, la mejor solución ante esta respuesta inadecuada es a menudo la tiroidectomía.<sup>(1,14)</sup>

Cuando se utiliza PTU, es importante recordar que la actividad biológica del fármaco es de alrededor de 1:20 en relación con la del metimazol. Como la acción del PTU es más breve, la dosis total debe dividirse a lo largo del día. Una dosis de PTU inicial equivalente es de 100 a 200 mg cada 8 h, dependiendo de la gravedad del hipertiroidismo. La dosis puede reducirse hasta un nivel de mantenimiento, de 50 a 100 mg dos o tres veces/día, a medida que el cuadro mejora. Cuando se precisan cantidades mayores, el PTU se administra a intervalos de 4-6 h. Aunque el PTU se distingue del metimazol en lo que respecta a ejercer un efecto adicional de inhibición de la conversión periférica de T4 en T3, parece que la diferencia en la duración del período latente es escasa cuando se utiliza cualquiera de estos fármacos solo, en las dosis habituales. Ello se debe a que el efecto tiroideo y extratiroideo del PTU sobre la conversión de T4 en T3 es más claro con dosis mayores de 600 mg/día. Este efecto resulta ventajoso en el tratamiento agudo del hipertiroidismo grave. <sup>(12, 13, 15)</sup>

En general, la mejora durante las 2-4 primeras semanas comprende disminución del nerviosismo y las palpitaciones, aumento de la fuerza y ganancia de peso. Habitualmente el estado metabólico se normaliza en unas 6 semanas. Cuando ello sucede, es posible reducir sustancialmente la dosis, manteniendo un estado

metabólico normal. Durante el tratamiento, el tamaño de la glándula tiroidea disminuye en un tercio o la mitad de los pacientes. En el resto, permanece inalterado o incluso aumenta. En este último caso, el cambio indica intensificación del proceso patológico, que a menudo requiere un nuevo aumento de la dosis, o bien instauración de un cuadro de hipotiroidismo con incremento de la secreción de TSH, motivado por el excesivo tratamiento. Es importante diferenciar estas causas. Los criterios clínicos no son las directrices principales para evaluar la idoneidad del abordaje. Esta se valora, en cambio, por medición de la T4 libre en los primeros meses, cuando la concentración de TSH sérica suele mantenerse inhibida y, a continuación, por medición de la propia TSH. La tirotoxicosis leve persiste en ocasiones, aunque la T4 sérica se mantenga dentro del intervalo normal, dado que la T3 sérica puede aún estar elevada, habitualmente por deficiencia de yodo intratiroideo y por elevación de la relación T3/T4 en la tirotoxicosis de Graves. Es posible que este último fenómeno sea también responsable de la conservación de un estado metabólico normal en un contexto de concentración subóptima de T4 sérica. Cabe reseñar que la TSH sérica permanece a menudo en niveles inferiores a los normales durante muchos meses. La glándula tiroidea con tendencia a la hipertrofia en pacientes tratados con enfermedad de Graves es asimismo indicativa de una posible neoplasia maligna, que debe ser oportunamente investigada.<sup>(1, 12, 13, 15)</sup>

Los antitiroideos pueden causar hipotiroidismo cuando se administran en exceso sin control bioquímico adecuado de la función tiroidea. En estos casos, el paciente desarrolla signos y síntomas de hipotiroidismo, en tanto que la glándula tiroidea aumenta de tamaño por el incremento de la TSH. El hipotiroidismo se corrige reduciendo la dosis de fármaco antitiroideo o administrando hormona tiroidea suplementaria.<sup>(1)</sup>

Regímenes de bloqueo y reemplazo. El fundamento lógico que subyace a la prescripción de una dosis completa de tiamida añadiendo suplementos de T4, para evitar que el paciente se torne hipotiroideo, presenta una doble vertiente. En primer lugar, a una minoría de pacientes les resulta difícil mantener un estado eutiroideo solo con tratamiento a base de tiamidas, por lo que la pauta de bloqueo



y reemplazo resulta útil y requiere un menor número de visitas. En segundo término, se ha especulado con la posibilidad de que la acción inmunodepresora de las tionamidas ayude a moderar directamente la evolución natural de las ETAI. Sin embargo, una serie de ensayos clínicos controlados ha demostrado que las dosis de antitiroideos mayores de lo necesario para hacer que los pacientes pasen a ser eutiroideos no mejoran la tendencia a la remisión de la anomalía autoinmunitaria, ya que solo aumentan el riesgo de efectos secundarios de dichos fármacos. Por tanto, el tratamiento de bloqueo y reemplazo con dosis altas de antitiroideos no suele recomendarse.<sup>(8,9,10)</sup>

### **Predicción de la respuesta a la retirada del tratamiento.**

Una interrogante fundamental en el tratamiento de la enfermedad de Graves con fármacos antitiroideos es la referida a la determinación de la duración adecuada del régimen terapéutico. La remisión tras la retirada del tratamiento solo persiste si el trastorno ha entrado en fase inactiva. Esta última transición, junto con la natural reducción de las concentraciones de TR-Ab, es más probable que ocurra cuanto más largo sea el ciclo terapéutico. <sup>(1, 8, 9,10)</sup>

En consecuencia, se ha constatado que el riesgo de recidiva es mayor si los fármacos son retirados después de 6 meses que si lo son después de 18 meses. Además, en el único estudio realizado a este respecto, no se apreció ulterior disminución del riesgo tras un tratamiento más prolongado. Ello constituye la base para recomendar la continuación de la administración de antitiroideos durante entre 12 y 18 meses. Una notable ventaja de los tratamientos más largos es que casi todos los pacientes permanecen eutiroideos mientras se administran, aun en dosis bajas.<sup>(1, 10, 11,12)</sup>

Hasta el 50% de los casos experimentan remisión tras un ciclo de fármacos antitiroideos. Se ha notificado que las tasas de remisión son menores en hombres, pacientes de edad avanzada fumadores y casos con enfermedad de Graves más activa (incluidos los que presentan títulos altos de TR-Ab y bocios más grandes). Entre los factores que previenen la recidiva cabe citar también: 1) cambio de la estimulación de TR-Ab al de anticuerpos bloqueantes, que rara vez se produce; 2)

progresión de tiroiditis autoinmunitaria concomitante, y 3) la propia deficiencia de yodo. (1, 10, 11,12)

La persistencia de concentraciones elevadas de TR-Ab circulantes durante el tratamiento de la enfermedad de Graves pronostica una probable recidiva tras la suspensión de los antitiroideos. El hecho de que ello resulte útil en el abordaje de los pacientes individuales ha sido objeto de controversia, dado que el criterio puede no ser fiable en un contexto de deficiencia de yodo. En cualquier caso, la mayoría de los pacientes no presentan concentraciones altas de TR-Ab persistentes, por lo que la predicción de su pronóstico resulta incluso más compleja. La genotipificación utilizando, por ejemplo, HLA, tampoco sirve de ayuda en tales predicciones cuando se examina a un paciente en particular. 1, 10, 11,12

En general, el tratamiento antitiroideo se mantiene durante 12-18 meses, transcurridos los cuales se retira si la TSH sérica recupera su valor normal. Los abordajes de más de 18 meses no mejoran los índices de remisión. La tasa promedio de remisión, definida como concentración normal de TSH sérica tras la retirada del tratamiento antitiroideo, es de entre el 30 y el 50%. Por consiguiente, alrededor del 50% de los casos experimentan recidiva o no pueden abandonar el tratamiento. En torno al 75% de las recidivas sobrevienen en los 3 primeros meses tras retirar la farmacoterapia. La disminución de la concentración de TSH por debajo de los valores normales es la primera señal de recidiva, aun con T4 sérica normal. No obstante, alrededor de un tercio de los pacientes experimenta una remisión duradera. Por sí mismo, este hecho indica que los fármacos antitiroideos desempeñan un papel significativo como monoterapia inicial de la enfermedad de Graves hipertiroidea. (1, 10, 11,12)

### **Inhibidores del transporte de yoduro.**

Tanto el tiocianato como el perclorato de potasio inhiben el transporte de yoduro tiroideo y se han empleado para tratar el hipertiroidismo. Inconvenientes teóricos y prácticos, como sus frecuentes efectos secundarios, descartan su uso, salvo en

circunstancias especiales. El perclorato se ha empleado en el hipertiroidismo inducido por amiodarona.<sup>(1)</sup>

### **Yodo y fármacos que lo contienen.**

El yodo puede administrarse directamente o estar contenido en medios de contraste de uso terapéutico. Sin embargo, en la actualidad, rara vez se emplea como monoterapia. Su mecanismo de acción en el control de la tirotoxicosis es distinto del de las tionamidas. Aunque un exceso de varios miligramos de yodo inhibe de forma aguda la unión orgánica (efecto Wolff-Chaikoff agudo), probablemente este fenómeno transitorio no contribuye a lograr una acción terapéutica. En cambio, el principal mecanismo de actuación del yodo es la inhibición de la liberación de hormonas. La administración de yodo incrementa las reservas glandulares de yodo orgánico, si bien su acción beneficiosa se hace evidente más rápidamente que los efectos de dosis mayores de fármacos que inhiben la síntesis hormonal. En la enfermedad de Graves, el yodo retarda de forma aguda la velocidad de secreción de T4, un efecto que desaparece de inmediato cuando se suspende su administración. Estas características de la acción del yodo implican tanto inconvenientes como ventajas. El enriquecimiento de las reservas de yodo orgánico glandular, que se produce cuando este se administra solo, retrasa la respuesta clínica a las tionamidas aplicadas posteriormente, en tanto que la reducción de la CYR originada por el yodo retrasa varias semanas el uso terapéutico de yodo radiactivo. Además si el yodo se suspende, es posible que la reanudación de la liberación acelerada de hormona debida a la reserva hormonal glandular enriquecida reagudice el trastorno.<sup>(1,3)</sup>

Otro motivo para no emplear yodo solo es que la respuesta terapéutica al mismo en ocasiones es incompleta o nula. Aun siendo inicialmente eficaz, el tratamiento con yodo puede perder efecto con el tiempo. Este fenómeno, al que se designa como escape de yodo, no debe confundirse con el escape del efecto Wolff-Chaikoff agudo. De cualquier modo, la rápida ralentización de la liberación de hormona inducida por el yodo hace que este sea más eficaz que las tionamidas en la mejora inmediata de la tirotoxicosis. Por consiguiente, además de su uso en la preparación para la cirugía tiroidea, el yodo resulta sobre todo útil en crisis tirotóxicas en curso o

inminentes, enfermedad tirocardíaca grave o urgencias quirúrgicas agudas. Cuando el yodo se emplea en estas circunstancias, ha de administrarse con dosis altas de tionamidas. (1, 10),

La dosis de yodo más baja requerida para controlar la tirotoxicosis es de aproximadamente 6 mg/día, aunque en general se utilizan cantidades muy inferiores. El equivalente a 6 mg de yodo está presente en una octava parte de 1 gota de solución saturada de yoduro de potasio (SSKI) o en aproximadamente 1 gota de solución de Lugol; no obstante, muchos médicos recetan de 5 a 10 gotas de una de estas preparaciones tres veces/día. Aunque se aconsejan cantidades superiores a la dosis eficaz mínima sugerida, las cantidades masivas de yodo

implican mayor probabilidad de reacciones adversas. Nosotros recomendamos usar un máximo de 2 o 3 gotas de SSKI dos veces/día.(1, 3)

En pacientes cuyo estado les impide tomar medicamentos por boca, los antitiroideos pueden ser triturados y administrados por sonda gástrica. El yodo se administra por la misma vía o es absorbido por la mucosa oral. Cuando está contraindicado el uso de sondas gástricas, las tionamidas se han administrado por vía rectal, si bien no se dispone de preparaciones parenterales de las mismas. En este caso, el yodo puede administrarse con dosis altas de corticoesteroides. El yodo parece particularmente eficaz cuando se emplea una dosis terapéutica de  $^{131}\text{I}$  para corregir rápidamente la tirotoxicosis.(1,3)

### **Reacciones al yodo.**

Las reacciones adversas al yodo son inhabituales y, en general, no importantes; cabe citar entre ellas exantema, ocasionalmente acneiforme, fiebre medicamentosa, sialoadenitis, conjuntivitis y rinitis, vasculitis y granulocitosis eosinófila leucemoide. La sialoadenitis responde a la disminución de la dosis y a la utilización de caramelos de limón/lima para favorecer el flujo salival; en las demás reacciones, es conveniente suspender el uso de yodo.(1,3)

### **Otros antitiroideos**

Medios colecistográficos. En dosis diarias de 1 g, el medio de contraste colecistográfico con contenido de yodo ipodato (o iopanoato) sódico causa una

brusca caída de las concentraciones séricas de T4 y T3 en pacientes con hipertiroidismo. (1,3)

En cualquier caso, estos medios de contraste ya no suelen emplearse.(1)

Colestiramina.

La colestiramina también es un tratamiento complementario, eficaz y bien tolerado en pacientes hipertiroides con enfermedad de Graves, e induce una rápida y sustancial disminución. (1,3)

Dexametasona. La dexametasona, en dosis de 2 mg cada 6 h, inhibe la conversión periférica de T4 en T3 y tiene conocidos efectos inmunodepresores. La acción inhibidora de la dexametasona sobre la conversión de T4 en T3 es aditiva a la del PTU, lo que apunta a distintos mecanismos de acción de ambos fármacos. La administración concurrente de PTU, SSKI y dexametasona en la tirotoxicosis grave de riesgo vital induce reducción rápida de la T3 sérica que, con frecuencia, alcanza el intervalo de normalidad en 24-48 h. (1,3)

$\beta$ -bloqueantes. Los fármacos que bloquean la respuesta a las catecolaminas en el sitio receptor (p. ej., propranolol) mejoran algunas de las manifestaciones de la tirotoxicosis y, frecuentemente, se utilizan como complementos del tratamiento. El temblor, las palpitaciones, la sudoración excesiva, la retracción palpebral y la frecuencia cardíaca se reducen. Sus efectos se manifiestan con rapidez y parecen ser mediados en parte por la modulación del aumento de la sensibilidad del sistema nervioso inducido por exceso de hormonas tiroideas. El propranolol, a diferencia de los demás bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, también bloquea débilmente la conversión de T4 en T3 mediante un mecanismo independiente de su efecto sobre la señalización de las catecolaminas. Los antagonistas adrenérgicos resultan de gran utilidad en el intervalo previo a la respuesta al tratamiento con tionamida o yodo radiactivo. Resultan adecuados en pacientes con síntomas tirotóxicos y, sobre todo, en los que presentan crisis tirotóxica en curso o inminente. Los antagonistas adrenérgicos son de especial utilidad cuando la taquicardia contribuye a la insuficiencia cardíaca. No obstante, el hecho de que el bloqueo  $\beta$ -adrenérgico pueda reducir el gasto cardíaco sin modificar el consumo de oxígeno causa a veces efectos adversos en diversos órganos, como el hígado, en los que la diferencia de

oxígeno arteriovenoso ya está elevada en el estado hipertiroideo. Las hormonas tiroideas ejercen también un efecto estimulante directo sobre el miocardio, independiente del sistema nervioso adrenérgico. (1,3)

El propranolol ha sido el fármaco más empleado en este contexto, por estar relativamente libre de efectos secundarios y por su breve semivida, que en teoría permite un mejor control. (1, 3, 8,10)

Puede administrarse por vía oral, en dosis de 10 a 60 mg, cada 6 u 8 h. Para uso intravenoso es preferible un fármaco de acción más corta. En ocasiones, el propranolol está contraindicado en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por agravar el broncoespasmo. Dada su acción depresora del miocardio, está también contraindicado en pacientes con bloqueo cardíaco o con insuficiencia congestiva, salvo que la taquicardia grave sea uno de los factores que contribuyen al proceso. Los  $\beta$ -bloqueantes como el atenolol o el metoprolol son de acción más prolongada y permiten una pauta de administración de una sola vez al día, generalmente preferida por los pacientes. . (1, 3, 8,10)

## **Cirugía**

La cirugía fue originalmente el primer tratamiento de la enfermedad de Graves, antes de la introducción del yodo radiactivo y de las tionamidas. Debido a la ocasional recidiva del hipertiroidismo registrada tras la otrora difundida técnica de la tiroidectomía subtotal, la actual intervención quirúrgica de elección para esta dolencia es la tiroidectomía casi total.(1,14)

Complicaciones de la cirugía. Los riesgos de la tiroidectomía son inversamente proporcionales a la experiencia y la capacidad del equipo quirúrgico. Salvo que no haya otra opción, la tiroidectomía no debe ser practicada por cirujanos que solo realizan la intervención ocasionalmente. En manos expertas, la frecuencia de complicaciones, como el hipoparatiroidismo permanente y la lesión del nervio laríngeo recurrente, son bastante bajas. La hemorragia en el sitio quirúrgico, que es la complicación postoperatoria más importante, puede causar rápidamente muerte

por asfixia y obliga a evacuar de inmediato la sangre y a proceder a la ligadura del vaso sangrante. . (1, 14)

Aun con cirugía subtotal, el nervio laríngeo recurrente resulta a veces dañado. Si la lesión es unilateral, causa disfonía, que, aunque suele mejorar en pocas semanas, puede hacer que el paciente quede con una leve ronquera, en especial si es de edad avanzada. No obstante, el control intraoperatorio del nervio laríngeo recurrente no necesariamente mejora los resultados a largo plazo. (1,3, 14)

El hipoparatiroidismo es transitorio o permanente. El transitorio es consecuencia de la retirada inadvertida de parte de las paratiroides y de la afectación del riego sanguíneo de las que permanecen. Dependiendo de la gravedad de estas lesiones, es posible que aparezcan síntomas y signos de hipocalcemia, habitualmente entre 1 y 7 días después de la cirugía. El hipoparatiroidismo grave se trata con gluconato cálcico intravenoso. Los casos más leves se abordan con carbonato cálcico y colecalciferol, en dosis de 1 g de calcio elemental y 1.000 U de vitamina D tres veces/día. Sin embargo, es posible que la hipocalcemia que se produce inmediatamente después de la cirugía por tirotoxicosis no sea originada por el hipoparatiroidismo transitorio, ya que es más frecuente en pacientes con enfermedad de Graves que tras una cirugía por otros trastornos tiroideos. Puede, por ejemplo, relacionarse con los denominados «huesos hambrientos», provocados por la desmineralización ósea propia del hipertiroidismo. Este proceso comienza a revertirse tras la curación del estado hipertiroideo, pudiendo contribuir a la modesta elevación de la fosfatasa alcalina durante la recuperación, a no ser que se haya restaurado durante algún tiempo el estado eutiroideo antes de la cirugía. En cualquier caso, cabe puntualizar que numerosos cirujanos que temen haber dañado las glándulas paratiroides en la tiroidectomía total pueden reimplantar el tejido paratiroideo aparente en los músculos locales. (1,3, 14)

#### Tratamiento con yodo radiactivo

El yodo radiactivo induce ablación de la tiroides sin las complicaciones propias de la cirugía. Se ha objetado que esta forma de tratamiento puede provocar leucemia

o incremento de las tasas de mutación celular, habiéndose estimado un riesgo adicional hipotético de 0,8% de desarrollo de cáncer a lo largo de la vida, atribuible a una dosis de 15-mCi de <sup>131</sup>I a los 20 años de edad.<sup>(1,7,8)</sup>

No obstante, ello supone solamente un 3% de aumento en el valor basal de riesgo de cáncer y, a lo largo del medio siglo en el que se ha venido utilizando el yodo radiactivo, la mayor parte de los estudios no han observado aumento significativo de la prevalencia de los carcinomas tiroideos o de otras localizaciones en adultos tratados con yodo radiactivo. <sup>(1,7,8)</sup>

La prevalencia de la leucemia no es tampoco mayor, y la frecuencia de la alteración genética en la descendencia de pacientes tratados con yodo radiactivo no parece verse aumentada. Si el hipotiroidismo es tratado de manera apropiada, es posible que no aumente la tasa de mortalidad o que esta sea similar a la observada después del tratamiento con antitiroideos. Ante la falta de evidencias de efectos tóxicos importantes por el uso de yodo radiactivo en las dosis habitualmente empleadas para tratar a adultos con hipertiroidismo, en oposición a las utilizadas en el cáncer de tiroides, la edad límite para el uso de yodo radiactivo ha sido reducida progresivamente por algunos médicos, pasando de 40 años a 10 o incluso menos. Sin embargo, en un niño de 5 años de edad, el riesgo de desarrollo de cáncer a lo largo de la vida tras una dosis de 15 mCi de <sup>131</sup>I es del 4%, por lo que durante la infancia los fármacos antitiroideos continúan siendo la primera opción terapéutica. El empleo de yodo radiactivo en mujeres en edad reproductiva continúa estando poco aceptado y está contraindicado durante el embarazo. Los fetos expuestos a <sup>131</sup>I tras 10 semanas de gestación pueden nacer atiróticos. <sup>(1,7,8)</sup>

Por otro lado, el <sup>131</sup>I no debe administrarse durante al menos 8 semanas tras la suspensión de la lactancia, ya que se concentra en la leche materna. <sup>(1)</sup>

Preparación para el tratamiento con yodo radiactivo. Los fármacos antitiroideos se utilizan con profusión antes del tratamiento con yodo radiactivo para, en teoría, aminorar el incremento posterior a este de la liberación de hormonas tiroideas. Ese aumento se considera especialmente peligroso en grupos de edad avanzada con cardiopatía isquémica, en los que se han notificado casos de muerte por causas cardíacas. Los antitiroideos también pueden prevenir la elevación de los



autoanticuerpos tiroideos, inducida por el tratamiento con yodo radiactivo, que puede afectar a la oftalmopatía. Normalmente, el uso de estos fármacos se suspende de 3 a 7 días antes del tratamiento: cuando es necesario, se reintroducen 7 días después del mismo.<sup>(1,7,8)</sup>

Dosificación del yodo radiactivo. Las diferencias nacionales en cuanto a normativa sobre radiación tienen importantes repercusiones en la aplicación del tratamiento con yodo radiactivo en los distintos países. Se ha intentado estandarizar la radiación aplicada a la glándula tiroidea variando la dosis de yodo radiactivo en función del tamaño glandular, la captación de <sup>131</sup>I y la ulterior velocidad de liberación (en la denominada dosimetría). No obstante, tales cálculos no ofrecen resultados uniformes, sobre todo porque el volumen de la tiroides es difícil de precisar. Así pues, en general, conseguir que los pacientes con enfermedad de Graves se tornen eutiroideos tratándolos con yodo radiactivo resulta difícil. Tales pacientes pasan a ser hipotiroideos o continúan siendo hipertiroideos, con eventuales reagudizaciones debidas a la elevación de TR-Ab inducida por el yodo radiactivo. En consecuencia, en la mayoría de los centros se ha redefinido el objetivo del uso del yodo radiactivo, pasando de ser la consecución de un estado eutiroideo a la de la ablación de la tiroides, con necesidad permanente de sustitución de hormonas tiroideas. <sup>(1,7)</sup>

Una dosis de 20 mCi mitiga el hipertiroidismo en casi todos los pacientes y produce hipotiroidismo en alrededor del 90% de ellos. Algunos médicos han establecido de modo arbitrario una dosis estimada para generar la producción de 300 MBq (~8 mCi) de <sup>131</sup>I en la glándula tiroidea 24 h después de la radioterapia. Otros abogan por la aplicación de 50 a 100 Gy (de 5.000 a 10.000 rad) a la glándula. No se dispone de datos que avalen un mejor rendimiento de la dosimetría en comparación con un régimen de dosis fija. Por otra parte, la radiorresistencia inducida por fármacos ha sido objeto de debate, en particular en lo que se refiere al PTU, aunque no es una cuestión primordial, y un metaanálisis ha notificado que el metimazol puede asociarse a una reducción similar de la eficacia del yodo radiactivo, sin repercusiones a efectos prácticos. Dado que la administración de <sup>131</sup>I está

contraindicada durante la gestación, antes de comenzar un tratamiento es necesario realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil. (1, 3, 7,8)

Tratamiento después de la radioterapia con yodo radiactivo.

El tratamiento con fármacos antitiroideos tras la aplicación de yodo radiactivo debe evitarse durante al menos 1 semana, ya que es posible que condicione los resultados satisfactorios, en particular si se emplean dosis no ablativas, al acelerar la liberación de <sup>131</sup>I. Aunque la reagudización de la tirotoxicosis después del tratamiento con yodo radiactivo es infrecuente, la administración de metimazol tras este último siempre se considera en pacientes con hipertiroidismo grave y otras enfermedades concomitantes. Es importante controlar las concentraciones de T4 y T3 en pacientes de riesgo y considerar el bloqueo  $\beta$ -adrenérgico, con independencia de que los fármacos antitiroideos se empleen antes o después del tratamiento con yodo radiactivo. Tras la administración del <sup>131</sup>I, los pacientes son examinados a intervalos de 4 semanas sometidos a control de las concentraciones séricas de T4 y TSH y, eventualmente, a tratamiento del hipotiroidismo. A las mujeres que planean quedarse embarazadas se les debe aconsejar que esperen al menos 6 meses para hacerlo tras recibir tratamiento con <sup>131</sup>I, a fin de permitir la resolución de cualquier posible efecto transitorio de la radiación gonadal y la estabilización de la función tiroidea. Si, tras un período de 6 meses, el hipertiroidismo aún está presente y el paciente está sintomático, el tratamiento se repite, generalmente con una dosis equivalente a 1,5 veces la inicial de <sup>131</sup>I o, en cualquier caso, ablativa.

(1,7,8)

### **Complicaciones de la radioterapia con yodo radiactivo**

*1. Hipotiroidismo tras radioterapia con yodo radiactivo.* En teoría, el objetivo terapéutico de la administración de <sup>131</sup>I es inducir eutiroidismo para que la enfermedad de Graves no recidive. Sin embargo, la incidencia del hipotiroidismo es significativa durante el primer o el segundo año siguiente al tratamiento con yodo radiactivo, con independencia de la dosis; con dosis ablativas, lo normal es que el hipotiroidismo se desarrolle con rapidez. Posteriormente las tasas de hipotiroidismo continúan aumentando alrededor de un 5% al año, incluso con dosis no ablativas. La incidencia real depende de la dosis de yodo radiactivo indicada mediante

dosimetría o del uso de una dosis estándar. Cuando la dosis es ablativa, en 6 meses se desarrollará hipotiroidismo permanente en un 80% de los casos. Numerosos facultativos prefieren la certeza del hipotiroidismo inducido a la estrategia de espera y observación. (1,7,8)

*2. Tiroiditis por radiación.* La inducción temprana de eutiroidismo y el ulterior desarrollo de hipotiroidismo son sendas consecuencias de la destrucción del parénquima tiroideo inducida por radiación. Con dosis altas de yodo radiactivo, en ocasiones se desarrolla una tiroiditis por radiación dolorosa a la palpación en la primera semana de tratamiento, manifestada por inflamación epitelial y necrosis, alteración de la arquitectura folicular, edema e infiltración con células mononucleares. La resolución de la fase aguda va seguida de fibrosis, estenosis vascular y más infiltración linfocítica. La tiroiditis por radiación origina a veces una reagudización de la tirotoxicosis de 10 a 14 días después de la administración de yodo radiactivo, con ocasionales consecuencias graves, como precipitación de una crisis tirotóxica o empeoramiento de los pacientes con tirotoxicosis grave o insuficiencia cardíaca. En consecuencia, en la enfermedad tirocardíaca, han de administrarse fármacos antitiroideos varios meses antes del uso del yodo radiactivo, con objeto de reducir las reservas de hormonas glandulares, debiendo asimismo instaurarse un régimen de bloqueo adrenérgico, si procede, para limitar las potenciales arritmias. (1,7,8)

Los antitiroideos evitan el flujo de hormonas en la tiroiditis por radiación grave. El antitiroideo correspondiente debe suspenderse de 3 a 7 días antes de la administración de yodo radiactivo. Si la situación clínica lo justifica, el uso del fármaco puede reanudarse 1 semana después. (1,7,8)

### *3. Orbitopatía y radioterapia con yodo radiactivo.*

Como se ha indicado, la orbitopatía de Graves (OG) obedece probablemente a una relación de especificidad cruzada entre los antígenos retroorbitarios y tiroideos, incluido el TSHR. Cualquier agravamiento de la respuesta tiroidea autoinmunitaria repercute, pues, en la respuesta inmunitaria orbitaria. Tras la radioterapia con yodo, las concentraciones de TR-Ab circulantes están sorprendentemente elevadas, tal

vez por la restricción inmunitaria causada por la radiación intratiroidea, que sensibiliza las células reguladoras. (1,7,8)

Este cambio es acorde con el agravamiento del mixedema pretibial tras administración de yodo radiactivo. De modo similar, estudios pormenorizados indican que la enfermedad ocular significativa empeora en alrededor del 10% de los pacientes con OG tratados con yodo radiactivo aunque ello puede no suceder en casos leves. El deterioro, si se produce, suele ser escaso y transitorio, aunque se registran ocasionales casos de pronunciado agravamiento. El hipotiroidismo subsiguiente a tratamiento con yodo radiactivo eleva el riesgo de desarrollo o reagudización de la orbitopatía. En consecuencia, las concentraciones de hormonas tiroideas se miden inicialmente de 6 a 8 semanas después del tratamiento, de manera que la sustitución de T4 puede comenzarse antes de que se desarrolle un hipotiroidismo manifiesto. (1)

Algunos médicos abogan por el uso de glucocorticoides con la radioterapia con yodo para evitar tales efectos. Una de las pautas propuestas consta de prednisona, 0,4-0,5 mg/kg 1 mes antes de la administración del <sup>131</sup>I, con reducción gradual de la dosis durante 3 o 4 meses. Recursos como el control cuidadoso de la función tiroidea antes y después del tratamiento, o como el abandono del consumo de tabaco por parte del paciente, también contribuyen a minimizar las alteraciones oculares. (1,3)

Nosotros no recomendamos el uso de yodo radiactivo en casos graves de oftalmopatía de Graves, a no ser que se administren esteroides. (1,3)

*6. Neoplasias malignas secundarias.* Se ha observado que el riesgo a largo plazo de desarrollo de neoplasia maligna tras radioterapia con yodo está ligeramente aumentado en pacientes que reciben dosis altas como tratamiento del cáncer tiroideo, aunque ello no se ha notificado en pacientes con enfermedad de Graves. (1,3)

## **Elección del tratamiento**

La elección del tratamiento de la tirotoxicosis se ve condicionada por la experiencia del médico, la disposición emocional, las consideraciones económicas y los factores familiares y personales. (1,3)

Nuestra elección tiene en cuenta la evolución natural de la enfermedad, las ventajas e inconvenientes de los tratamientos disponibles y las características del grupo poblacional al que el paciente pertenece. Además de evaluar a los pacientes que directamente solicitan cirugía, esta opción solo se aconseja cuando las carencias de la demás modalidades terapéuticas son particularmente importantes (p. ej., pacientes con alergia a fármacos antitiroideos, con un nódulo frío concomitante, con bocios grandes o con necesidad de recuperar rápidamente la normalidad). En ocasiones, en adultos jóvenes, es preciso extirpar un bocio tóxico difuso, por síntomas obstructivos o por desfiguración cosmética. Sin embargo, en EE. UU. actualmente solo se recomienda la cirugía para abordar la enfermedad de Graves en un pequeño porcentaje de pacientes. La elección, pues, se centra en los fármacos antitiroideos, el tratamiento con yodo radiactivo, o una combinación de ambos. (1,3)

En un enfoque terapéutico común para los adultos, el médico inicia el tratamiento con antitiroideos en todos los pacientes, para generar un estado eutiroides antes de tomar una decisión final sobre la estrategia terapéutica definitiva. Este paso permite que el paciente alcance el eutiroidismo lo antes posible y la estimación de los requerimientos relativos a la dosis del fármaco antitiroideo. La magnitud de dichos requerimientos y el tamaño de la glándula tiroidea son dos de los múltiples factores a considerar y debe explicarse al paciente durante los primeros meses de contacto. De este modo se facilita el establecimiento de una relación médico-paciente fructífera, especialmente importante al abordar aspectos como la posible ansiedad ante el uso de yodo radiactivo. Este tipo de condicionantes hacen que muchos pacientes, sobre todo menores de 50 años, elijan un ciclo prolongado de antitiroideos antes del tratamiento definitivo con  $^{131}\text{I}$ . (1,3)

La farmacoterapia con antitiroideos es especialmente aconsejable en pacientes en los que se prevé una alta tasa de remisión. Es probable que los pacientes con una

glándula tiroidea grande, con requerimiento de dosis de mantenimiento de tionamida de 10 mg o más de metimazol (o su equivalente de carbimazol) o títulos elevados de TR-Ab, necesiten ciclos de antitiroideos prolongados, por lo que debe advertírseles que la posibilidad de remisión espontánea es muy inferior al 30%.<sup>1,3</sup> Cuando se opta por un tratamiento con tionamidas a largo plazo, suele plantearse un ciclo terapéutico de 12 meses. En teoría, el tratamiento puede ser permanente, si no hay efectos secundarios. <sup>(1,3)</sup>

Cuando se opta por el yodo radiactivo, el <sup>131</sup>I se receta en una dosis diseñada para originar una retención de unos 300 MBq (8 mCi) de <sup>131</sup>I en la glándula tiroidea en 24 h, o bien en dosis ablativa (20 mCi). La radioterapia con yodo es aplicable a mujeres jóvenes que desean quedarse embarazadas, aunque deben esperar 6 meses para ello desde la administración del <sup>131</sup>I. Por otro lado, la persistencia a largo plazo de TR-Ab después del yodo radiactivo, habitual en muchas pacientes,<sup>146</sup> aumenta la posibilidad de paso transplacentario, lo que complica un embarazo que de por sí requiere ajuste de las dosis de levotiroxina. <sup>(1,3)</sup>

Hipotiroidismo en el paciente recientemente hipertiroideo

El inicio temprano del hipotiroidismo provoca diversos síntomas en un paciente previamente tirotóxico tras tratamiento con <sup>131</sup>I o quirúrgico, o incluso con dosis altas de tionamidas. <sup>(1,3)</sup>

Estos pacientes desarrollan en ocasiones calambres musculares intensos, con frecuencia en grandes grupos musculares, como el trapecio o el dorsal ancho, o en los músculos proximales de las extremidades. Tales síntomas aparecen incluso con concentraciones séricas hormonales bajas-normales o ligeramente reducidas, y antes de que aumente la TSH sérica. Es posible que este síntoma se confunda con un dolor lumbar o de cadera asociado a otra enfermedad, por lo que el paciente debe ser advertido con anticipación al respecto. Tampoco es infrecuente que los pacientes refieran síntomas hipotiroideos cuando los resultados de las pruebas de función tiroidea se reincorporan al intervalo de normalidad. En tales casos parece haber problemas en el ajuste de las concentraciones de hormonas tiroideas a los valores normales, tras haber estado expuestos durante períodos prolongados a cantidades excesivas. La ganancia de peso es un síntoma habitual después de

recuperarse de una tirotoxicosis crónica, por lo que es preciso indicar a los pacientes que adopten las pertinentes precauciones dietéticas. Efecto del tratamiento de la tiroides sobre la orbitopatía. La primera pregunta que se plantea es si tratamientos diferentes de la tirotoxicosis afectan a la evolución de la enfermedad ocular también de modo diferente. (1,3)

La tiroidectomía subtotal o total y la farmacoterapia con tionamidas no influyen a menudo en la orbitopatía, salvo que induzcan desarrollo de hipotiroidismo, aunque algunos investigadores experimentados han notificado que la tiroidectomía total seguida de ablación tiroidea de cualquier remanente tiene mejor pronóstico a largo plazo. Sin embargo, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo por cualquier causa ejercen un efecto adverso sobre el trastorno y, cuando se presentan, obligan a alcanzar el estado eutiroideo sin demora. Con ya se indicó, estudios minuciosamente controlados apuntan que la radioterapia con yodo radiactivo puede causar un agravamiento, menor pero significativo, de la orbitopatía (v. análisis anterior), por lo que es preferible evitarla en la enfermedad ocular activa, moderada o grave. Alternativamente, como también se ha puntualizado, el tratamiento concurrente con glucocorticoides reduce el deterioro de la orbitopatía leve tras uso de yodo radiactivo, aunque puede provocar significativos efectos secundarios. (1,3)

## VII. DISEÑO METODOLOGICO

- 1- **Tipo de estudio:** Serie de casos, observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal
- 2- **Área de estudio:** Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, consulta externa de Medicina Interna.
- 3- **Universo:** 120 pacientes con hipertiroidismo que fueron atendidos durante el año 2018.
- 4- **Muestra en estudio:** Se realizó un muestreo intencional, de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de inclusión:**

- Paciente mayor de 15 años.
- Paciente con diagnóstico de hipertiroidismo con seguimiento en consulta externa de Medicina Interna.
- Paciente con hipertiroidismo, el cual está bajo tratamiento con fármacos antitiroideos o el cual ha sido sometido a terapia con yodo radiactivo, ya sea que en los controles subsecuentes continúe hipertiroidismo, eutiroidismo o hipotiroidismo, siendo este último resultado considerado como éxito del tratamiento radical.
- Paciente con hipertiroidismo el cual ha sido sometido a tiroidectomía en este año, independientemente que se hubiese resuelto el hipertiroidismo o que continuara con datos clínicos y de laboratorio de hipertiroidismo.

### **Criterios de exclusión:**

- Aquellos cuyos expedientes no contaran con los datos necesarios para la investigación.

### **Definición de caso:**

- Paciente con síntomas de hipertiroidismo, oftalmopatía, dermopatía, cardiopatía asociada a hipertiroidismo.
- Paciente con datos de laboratorio que muestren TSH normal o suprimida, con elevación de las cifras de T4 libre, T3 o ambas.

- 5- **Instrumento de recolección de datos:** Se utilizará una ficha de recolección de datos previamente elaborada, que contendrá preguntas cerradas y abiertas.



- 6- Fuente de información:** la fuente es secundaria, la información se obtuvo a través de la revisión de expedientes clínicos.
- 7- Procedimiento de recolección de información:** Se visitó la sección de estadística del HEADB, donde se solicitó el número de expediente de todos los pacientes bajo seguimiento de consulta externa de Medicina Interna, con el diagnóstico de hipertiroidismo. Posteriormente se visitó el área de archivo donde se solicitaron dichos expedientes se procedió a revisarlos uno a uno para ver si cumplían con los criterios de inclusión y así se procedió a recolectar los datos.
- 8- Aspectos éticos:** Se solicitó autorización a la subdirección docente del hospital para la revisión de expedientes. Toda la información que se obtuvo de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes es conocida únicamente por el autor y se utilizó únicamente para fines de estudio, no se publicaron los nombre, ni la dirección de los pacientes.
- 9- Procesamiento y análisis de los datos:** Los datos obtenidos fueron procesados de manera automatizada en el programa SPSS. Versión 20.0.0.0. para 64 bits.

## OPERATIVIZACION DE LAS VARIABLES

Para el Objetivo N° 1				
Variables	Definición Operacional	Indicador	Valor	Escala de Medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Según la información recopilada en la encuesta	15 a 20 años 21 a 30 años 31 a 40 años 41 a 50 años 51 a 60 años 61 a 70 años 71 o más años	Cuantitativa
Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer	Según la información recopilada en la encuesta	Masculino Femenino	Cualitativa
Procedencia	Lugar donde el reside el paciente en cuanto a características de urbanización	Según la información recopilada en la encuesta	- Urbano - Rural	Cualitativa
Enfermedad causal del Hipertiroidismo	Proceso patológico causante del aumento de los niveles circulantes de hormonas tiroideas y el subsecuente desarrollo de hipertiroidismo	Según la información recopilada en la encuesta	-Tiroiditis autoinmune - Enfermedad de Graves Basedow - Enfermedad de Plummer o Adenoma tiroideo tóxico - Bocio toxico multinodular.	Cualitativa
Niveles de hormonas tiroideas y TSH en el momento del debut.	Niveles de T4 libre y TSH en la primera valoración de consulta externa de endocrino del HEALF, ya fuera con tratamiento de base o sin este	Según la información recopilada en la encuesta	TSH:0.00 -10μU/ml T4L:0.8 - 60ng/ dL	Cuantitativa
Niveles de hormonas tiroideas en la primer consulta del año 2018	Primer control de TSH y T4L realizado en el año 2018, como referencia para seguimiento y decisión sobre terapia definitiva	Según la información recopilada en la encuesta	TSH:0.00 -10μU/ml T4L:0.8 - 60ng/ dL	Cuantitativa
Niveles de hormonas tiroideas y TSH en el último control del año	Niveles de TSH y T4 Libre que se encuentran en la última consulta del año como indicador de la respuesta al tratamiento instaurado en la cita o citas previas	Según la información recopilada en la encuesta	TSH:0.00 -10μU/ml T4L:0.8 - 60ng/ dL	Cuantitativa
Años de diagnóstico de hipertiroidismo	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de hipertiroidismo hasta el año 2018	Según la información recopilada en la encuesta	0 - 40 Años	Cuantitativa
Años de seguimiento en consulta externa de Medicina Interna	Tiempo desde la primera valoración en consulta externa de Medicina Interna en el HMEADB	Según la información recopilada en la encuesta	0 - 40 Años	Cuantitativa
Hallazgos ultrasonográficos	Hallazgos de ultrasonido encontrados durante la evaluación del paciente.	Según la información recopilada en la encuesta	- Nódulo tiroideo tirads 2 - Nódulo tiroideo tirads 3 - Nódulo tiroideo tirads 4 - Nódulo quístico - Bocio multinodular - Bocio difuso - Usg sin alteraciones -Tiroiditis	Cualitativa

<b>Para el Objetivo N° 2</b>				
<b>Variables</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valor</b>	<b>Escala de Medición</b>
Dosis diaria mínima de metimazol utilizada	Cantidad mínima de fármaco antitiroideo utilizado por día medida en mg en el año	Según la información recopilada en la encuesta	2.5 - 40mg día	Cuantitativa
Dosis máxima diaria de metimazol utilizada	Cantidad máxima de fármaco antitiroideo utilizado por día medida en mg en el año	Según la información recopilada en la encuesta	2,5 mg – 80 mg día	Cuantitativa
Omisión del tratamiento antitiroideo	Omisión del tratamiento antitiroideo en el curso del tratamiento por aparición de RAM, hipotiroidismo secundario o remisión	Según la información recopilada en la encuesta	Si No	Cualitativa
Tiempo desde el diagnóstico de hipertiroidismo hasta el tratamiento radical	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de hipertiroidismo hasta que se realizó tratamiento radical del hipertiroidismo	Según la información recopilada en la encuesta	Meses Años	Cuantitativa
Modalidad terapéutica utilizada para compensar al paciente	Opción terapéutica que se ofreció al paciente hipertiroidico a lo largo del 2017	Según la información recopilada en la encuesta	Fármacos antitiroideos Yodo Radiactivo Cirugía de tiroides Corticoides Sales de Litio	Cualitativa

<b>Para el Objetivo N° 3</b>				
<b>Variables</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valor</b>	<b>Escala de Medición</b>
Fracaso al uso de yodoterapia	Paciente el cual tras 6 meses de aplicación de yodoterapia permanece hipertiroides	Según la información recopilada en la encuesta	Si No	Cualitativa
Requerimiento de una segunda sesión de yodoterapia	Necesidad de realizar una segunda sesión de yodoterapia por fracaso de la primera sesión en logro objetivo deseado	Según la información recopilada en la encuesta	Si No	Cualitativa
Requerimiento de una intervención quirúrgica	Realización de una intervención quirúrgica ante persistencia de hipertiroidismo	Según la información recopilada en la encuesta	Si No	Cualitativa
Requerimiento de una segunda intervención quirúrgica	Necesidad de una segunda intervención quirúrgica por presencia de tejido tiroideo residual o persistencia de hipertiroidismo	Según la información recopilada en la encuesta	Si No	Cualitativa
Uso de sales de litio	Aplicación de sales de litio como coadyuvante para lograr compensación bioquímica y clínica antes de la realización de terapia radical	Según la información recopilada en la encuesta	Si No	Cuantitativa
Dosis de sales de litio utilizadas	Cantidad de sales de litio medidas en mg, prescritas para lograr compensar clínica y bioquímicamente al paciente previo a la administración de terapia definitiva	Según la información recopilada en la encuesta	900 - 1350 mg/día	Cualitativa
Uso de corticoides	Necesidad de utilización de corticoide como terapia coadyuvante en pacientes hipertiroides con difícil control de su enfermedad de base.	Según la información recopilada en la encuesta	Si No	Cualitativa

## VIII. RESULTADOS

Se revisó un total de 120 expedientes que constituye el total de pacientes hipertiroideos bajo seguimiento en consulta externa de Medicina Interna según los registros de estadísticas del Hospital Militar. El grupo etario en donde predominaron los pacientes con hipertiroidismo fue el comprendido entre los 41 y 50 años, seguido del grupo de entre 51 a 60 años. El 83.0 % de los pacientes son del sexo femenino y 17.0 % de pacientes son masculino. (ver tablas 1 y 2)

El 81.6 % de los pacientes pertenecen a la categoría de asegurado INSS, el 6.6% son pensionados, 5.8% militares activos y el 3.3% son pacientes PAME. (Ver tabla N°3)

El 50% de la población tiene como patología de base la enfermedad de Grave Basedow, el 32.5% padece de Bocio nodular, el 12,5% Multinodular y el 5% de Tiroiditis de Hashimoto. (Ver tabla N°4)

El 50% de los afectados tiene de 2 a 5 años de padecer la afectación, seguido del 29.1% los cuales tienen hasta un año de haber sido diagnosticados de hipertiroidismo. (Ver tabla N°5)

Se observa que el 60% de los pacientes se le llevo un seguimiento de 1 a 5 años y al 20% durante 5 a 10 años (Ver tabla N°6)

Se encontró que el bocio difuso es prevalente en un 50% de la población, seguido por el bocio multinodular con el 17% de los casos. (Ver tabla N° 7)

Durante la cohorte, el 31% de los casos cursaron con niveles de TSH menores de 0.1, entre 0.1 y 4 en el 45% y mayores de 4 en el 23%. (ver tabla N° 8)

Los niveles de T4 libre se encontraban en el rango de 0.7 a2.7 en el 47% de los casos. (ver tabla N° 9)

El manejo final de los pacientes con hipertiroidismo fue con fármacos anti tiroideos en el 51.6% de los pacientes, se prefirió tiroidectomía en el 23%, seguido del uso de yodoterapia en el 21.6%. (ver tabla N°10)

No se reportó fracaso del tratamiento con yodoterapia en el 100% de la población estudiada (ver tabla N° 11)

La dosis de metimazol utilizada fue menor de 15mg en el 50% de los casos, y entre 15 y 40mg en el 46%: (ver tabla N° 12)

## IX. DISCUSION

La literatura internacional consultada reporta que esta enfermedad es de 4-5 veces más frecuente en el sexo femenino en cuanto a incidencia y en cuanto a prevalencia es 10 veces más frecuente en mujeres, en este estudio la relación mujer hombre es aproximadamente 10:1, por lo que coincide con la bibliografía revisada. (Melmed, S; Vélez)

La mayoría de los pacientes son asegurados INSS, y son muy pocos los pacientes militares activos lo que presentan esta afectación. Esto puede ser debido a los programas de atención medica establecidos por el Cuerpo Médico Militar, los cuales se encargan de llevar chequeo médico periódico a todos los militares del país, acompañado de programas de adiestramiento y jornadas deportivas que se desarrollan en las unidades militares y a la promoción de hábitos saludables de manera supervisada.

El hallazgo ultrasonográfico que se encontró con mayor frecuencia fue la presencia de bocio difuso, lo cual constituye el 50% de la población lo cual se corresponde con la frecuencia de pacientes con enfermedad de Graves Basedow que ocupa el primer lugar como causa de hipertiroidismo en la población en estudio. (Melmed S; Diéguez) A nivel mundial la enfermedad de Graves ocupa el primer lugar como causa de hipertiroidismo con una frecuencia del 60-80 % de los casos, en el estudio realizado en la consulta externa del hospital militar constituye la primera causa de hipertiroidismo, coincidiendo esta con el 50% de los pacientes que tienen enfermedad de Graves; en segundo lugar se encuentra el Bocio multinodular tóxico con un 12.5% de los casos, el cual puede ser causa de hipertiroidismo en hasta el 60% de la población según la epidemiología local. No podemos establecer las razones por las que la enfermedad de Grave tiene una menor incidencia en la población estudiada respecto a otros países, sin embargo, resta decir que en cuanto a frecuencia si ocupa el primer lugar. (Vélez)

Este mismo hecho de prevalencia de los pacientes con enfermedad de Graves Basedow explica porque una gran parte de los casos estudiados no requirió de la

realización de BAAF, pues es el bocio difuso la forma de prestación más frecuentemente encontrada en esta entidad, por otra parte es posible que solo una parte de los pacientes con bocio toxico multinodular requiriera de BAAF por las características ultrasonograficas de los nódulos.(Vélez)

Los resultados de TSH encontrados se corresponden a valores normales y bajos 31.6% y 45%. Un patrón similar se observó en cuanto a los valores de T4L, con un 55% de la población con niveles normales o bajos de T4L al momento del estudio, por tal motivo se logró compensar a la mayoría de la población y un porcentaje importante de la población pudo someterse a tratamiento radical con yodo radiactivo o tiroidectomía, lográndose brindar tratamiento definitivo en el 58 % de la población. En relación con esta terapia se puede afirmar que es de administración simple y efectiva, sin los riesgos anestésicos e iatrogénicos de la cirugía y que produce efectos ablativos tiroideos similares a los obtenidos con esta última. (Azizi,2005)

La población en estudio logró en su mayoría un buen control de su enfermedad de base con el uso de Metimazol, de tal forma que solamente cinco pacientes necesitaron dosis mayores a 1mg/kg/día de metimazol, lo cual constituye un 4% de la población y solo 55 necesitaron dosis de 60mg/día lo cual constituye el 46% de la población. A pesar de que en nuestro país solo disponemos de metimazol, debido a las reacciones adversas importantes del propiltiuracilo, más del 90% de los pacientes lograron la respuesta esperada, no tuvimos pacientes embarazadas con hipertiroidismo en nuestro estudio, no se ingresaron en sala pacientes con datos de tormenta tiroidea que requirieran de forma aguda disminuir la transformación de T4 a T3. (Codaccioni)

El uso de sales de litio y corticoides resulta una terapia documentada por varios autores en aquellos casos donde resulta muy difícil el control hormonal a pesar de altas dosis de antitiroideos de síntesis y beta bloqueadores, por tanto, es esperado encontrar un mínimo de pacientes que requieren de estos fármacos, pues la mayoría de los pacientes logran controlar las cifras de hormonas tiroideas solo con la terapia convencional.



Este resultado coincide con la mayoría de estudios revisados.(McGregor; Cooper; Laurberg) Sobre la opción elegida como tratamiento definitivo ante los pacientes con hipertiroidismo, la mayoría fue sometida a terapia con yodo radiactivo, sin embargo la diferencia de frecuencia respecto a los pacientes sometidos a tiroidectomía fue poca, dado que 26 pacientes fueron sometidos a terapia con yodo radiactivo, 28 fueron sometidos a tiroidectomía, y 62 pacientes están siendo manejados con fármacos antitiroideos en espera de lograr niveles hormonales óptimos para realizarse procedimiento radical. Debido a los potenciales riesgo de realizar cirugía de tiroides (hipoparatiroidismo, lesión de nervio laríngeo recurrente, sangrado) el yodo radiactivo constituye la primera opción en cuanto terapia radical del hipertiroidismo. En relación con esta terapia se puede afirmar que es de administración simple y efectiva, sin los riesgos anestésicos e iatrogénicos de la cirugía y que produce efectos ablativos tiroideos similares a los obtenidos con esta última. Tiene una alta tendencia a producir hipotiroidismo definitivo con el paso del tiempo luego de su administración (40% - 70% a los 10 años); que no está asociada a carcinogénesis o efectos leucemogénicos en los adultos y que con ella no se han documentado efectos mutagénicos. Un efecto desagradable pero prevenible y manejable es la tiroiditis actínica que ocurre 7 a 10 días postterapia con yodo<sup>131m</sup>, se manifiesta como una exacerbación de la tirotoxicosis con o sin sensibilidad o dolor; y con aumento de tamaño y de consistencia de la glándula tiroides. (Ferozi; McGregor, Cooper, Laurerberg)

## **X. CONCLUSIONES**

1. La mayoría de la población estudiada está constituida por mujeres, aseguradas INSS, con diagnóstico de enfermedad de Graves Basedow, cuyos hallazgos ultrasonográficos más frecuentes fueron el bocio difuso y bocio multinodular; un porcentaje considerable de los pacientes con hipertiroidismo no requirieron la realización de BAAF, lo cual es debido a que la enfermedad causal de hipertiroidismo que se encontró con mayor frecuencia fue la enfermedad de Graves Basedow.
2. De las modalidades terapéutica utilizadas por los pacientes, el 100% de los pacientes utilizó fármacos antitiroideos de síntesis, siendo el metimazol el de elección. Casi la mitad de los pacientes (48.9%) lograron ser sometidos a una terapia definitiva, el resto de los pacientes continúa tratamiento con fármacos antitiroideos en espera de lograr compensación de su enfermedad. La modalidad terapéutica definitiva utilizada con mayor frecuencia fue la yodoterapia seguida de la tiroidectomía, sin embargo, la diferencia entre ambas no fue significativa.
3. La tasa de resolución del cuadro manejados de yodo radiactivo fue efectiva para todos los pacientes tratados, llegando al eutiroidismo en un corto periodo de tiempo, generando un costo mas bajo a largo plazo, respecto a otras opciones terapéuticas, y menos complicaciones en comparación con la tiroidectomía.

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Sugerir a la dirección superior del Hospital Militar el rescate de los expedientes clínicos de los pacientes que aún no han sido incluidos en el Fleming para que de esta forma se siga profundizando en el estudio del hipertiroidismo.
2. Solicitar la implementación de un programa de Yodoterapia en las instalaciones del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños a las autoridades correspondientes.
3. Ampliar el inventario de fármacos antitiroideos, de tal manera que dispongamos de más opciones en el manejo de los pacientes que no logran un adecuado control, con los fármacos antitiroideos de síntesis ya mencionados.
4. Mejorar la comunicación y coordinación entre el personal de consulta externa, laboratorio, radiología y patología, para evitar la pérdida de resultados de laboratorio de los expedientes clínicos y garantizar la disponibilidad de los resultados en tiempo y forma.
5. Aplicar en cada expediente clínico un anexo de índice de tirotoxicosis como soporte al diagnóstico en la primera consulta del paciente hipertiroides

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. Harrison Principios de Medicina Interna 17va edición (2006). «Capítulo 335. Trastornos de la glándula tiroides». Harrison online en español. McGraw-Hill. Archivado desde el original el 9 de agosto de 2011.
2. Reid, Jeri R.; Stephen F. Wheeler (2005). «Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment». *Am Fam Physician* 72: 623-30, 635-6.
3. Sopena Monforte, Ramón; Luis Martí-Bonmatí y José Vilar Samper (2006). *Algoritmos en diagnóstico por la imagen (2da edición)*. Elsevier, España. p. 9. ISBN 8445815733
4. Melmed, S et al; Williams, Tratado de endocrinología; Editorial Elsevier; Treceava edición; España 2017.
5. Herrera Fernández, F; Historia natural de 78 enfermedades; Manual Moderno; Mexico DF; Mexico; 2016.
6. Vélez A, H et al; Fundamentos de medicina/ Endocrinología; Séptima edición; Corporación para investigaciones biológicas; Colombia; 2012.
7. Diéguez González, C; Yturriaga Matarranz, R; Actualizaciones en Endocrinología, Tiroides; Segunda edición; Editorial Mc-Graw Hill; España, 2007
8. Infante Amorós, A. et al; Hipertiroidismo; Instituto Nacional de Endocrinología; La Habana, Cuba; 2012.
9. Hoon Moon H.; Hee Ya, K; The Diagnosis and Management of Hyperthyroidism in Korea: Consensus Report of the Korean Thyroid Association; Seoul National University Bundang Hospital, 2013.
10. Azizi F. et Al; Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine; *European Journal of Endocrinology*, 2005.
11. Nakamura H. et Al; Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in Patients with Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism by The Endocrine Society*; 2007.

12. Lillevang-Johansen, Mads et al, Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH; University of Southern Denmark, 2017.
13. McGregor, Allan et al; Carbamazepine and the autoimmune response in Graves Disease; New England Journal of Medicine; United States; 1980.
14. Codaccioni, J.L.; Lasting Remissions in Patients Treated for Graves' Hyperthyroidism With Propranolol Alone: A Pattern of Spontaneous Evolution of the Disease; Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Hôpital de la Conception; Lyon, France; 1988.
15. Cooper, David S; Antithyroid Drugs; The new england journal of medicine; United States; 2003.
16. Abraham, P. et Al; Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism (Review); The Cochrane Collaboration; Wiley; England; 2009.
17. Feroci, F. et Al; A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease; Universidad de Florencia, Italia; 2014.
18. Laurberg, Peter; Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. ¿Time to reconsider the mechanism?; European Journal of Endocrinology; 2006.

### **XIII. ANEXOS**