

CONVERSIÓN A HIPOTIROIDISMO EN TRATAMIENTO CON I¹³¹* POR HIPERTIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD DE GRAVES

HOSPITAL DE SAN JOSÉ, ENERO 2005 - DICIEMBRE 2008

Leonardo Cadavid MD**, John Jairo Vivas MD***, Ronald Medina MD***

Resumen

El hipertiroidismo tiene alta prevalencia e incidencia en Colombia y requiere diagnóstico y tratamiento adecuados por los riesgos cardiovasculares y oftalmológicos que conlleva. Debido a los diferentes resultados el tiempo de conversión a hipotiroidismo posadministración de I¹³¹ hallados en la literatura, se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con enfermedad de Graves que recibieron I¹³¹ en los servicios de endocrinología, medicina interna y medicina nuclear del Hospital de San José, de enero de 2005 a diciembre de 2008. El objetivo principal fue establecer el tiempo mediano de conversión a hipotiroidismo y el secundario fue determinar si la edad tiene influencia. Se revisaron diez referencias bibliográficas, catorce revistas y tres textos guía. El análisis de sobrevida se basó en curvas de Kaplan-Meier mediante el empleo del programa estadístico *STATA 10*; 89 historias clínicas cumplieron con los criterios de inclusión. El 76% de los pacientes con enfermedad de Graves manejados con I¹³¹ presentaron conversión a hipotiroidismo en los primeros seis meses, el resto en el curso de los seis meses siguientes con un pico a los nueve. El tiempo mediano fue de seis meses. La eficacia se registra a los seis meses y es un marcador de eficacia terapéutica para hipotiroidismo por enfermedad de Graves. Cuando no hay conversión, se recomienda el seguimiento estricto de los pacientes con el fin de elegir la terapéutica apropiada.

Palabras clave: enfermedad de Graves, hipertiroidismo terapia, 3-Yodobencilguanidina, radioisótopos del yodo.

TIME TO DEVELOPMENT OF HYPOTHYROIDISM FOLLOWING I¹³¹* THERAPY FOR HYPERTHYROIDISM DUE TO GRAVES DISEASE

SAN JOSÉ HOSPITAL, JANUARY 2005 - DECEMBER 2008

Abstract

Hyperthyroidism has a high prevalence and incidence in Colombian population and require diagnostic tools and adequate treatment for it carries risks for cardiovascular problems and ophthalmopathy. A retrospective cohort study was conducted due to the different results found in literature on the time at which hypothyroidism occurred following I¹³¹ therapy in patients with Graves Disease who received this treatment at the Endocrinology, Internal Medicine and Nuclear Medicine departments at the San José Hospital, from January, 2005 to December, 2008. The primary objective was to establish the median time to hypothyroidism development and the secondary

Fecha recibido: agosto 6 de 2009 - Fecha aceptado: septiembre 7 de 2009

* Yodo radioactivo.

** Jefe del Servicio de Medicina Nuclear, Hospital de San José, Profesor

Asociado Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

*** Residente III de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

objective was to determine if it is age-related. Ten bibliographic references were reviewed, 14 journals and three guide texts. The survival analysis was based on the Kaplan-Meier curves using the *STATA 10* statistical program. Eighty-nine of the reviewed clinical records met the inclusion criteria. It was found that 76% of patients with Graves Disease who received I¹³¹ therapy developed hypothyroidism during the first six months and the remaining patients within the following six months with a peak at nine months. The median time to hypothyroidism development was six months. These findings allows us to state that therapy efficacy may be registered at six months and that it is a marker of therapeutic efficacy for hypothyroidism due to Graves Disease. A strict follow-up is recommended in patients in whom hypothyroidism does not occur in order to select the appropriate treatment regime.

Key words: Graves Disease, hyperthyroidism therapy, 3 -iodobenzylguanidine, iodine radioisotopes.

Introducción

El hipertiroidismo es una patología endocrinológica de gran relevancia por su impacto en la homeostasis normal del individuo. Hoy se diagnostica y se trata con mayor frecuencia dadas las mejores oportunidades de salud de la población colombiana. Basados en este hecho, nos vemos afrontados a un creciente número de pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo, de los cuales entre 60 y 80% corresponde a enfermedad de Graves (Tabla 1).^{1,2,3} La gran importancia del diagnóstico oportuno aunado al manejo eficaz ha marcado la pauta en la prevención de complicaciones, en especial oftalmológicas y cardiovasculares (Figura 1). Respecto a la etiología, encontra-

mos factores autoinmunes de tipo celular en linfocitos B, los cuales pierden su mecanismo genético de autorregulación⁴ y producen mediadores inflamatorios que actúan activando al receptor de TSH en la glándula tiroidea, haciendo que aumente su actividad metabólica al igual que su tamaño. Este factor autoinmune también puede presentarse en otros tejidos como el retroorbitario, explicando así la oftalmopatía característica de esta enfermedad.^{3,4} También se han propuesto en la etiología factores infecciosos de tipo viral o bacteriano, y situaciones especiales como el puerperio y el estrés emocional,^{1,3} los cuales producen la alteración inmunológica descrita. Es más frecuente en mujeres entre la tercera y cuarta décadas de la vida, caracterizándose por aumen-

Tabla 1. Causas de hipertiroidismo

Trastornos asociados con hiperfunción tiroidea	
•	Enfermedad de Graves.
•	Bocio tóxico multinodular.
•	Adenoma tóxico.
•	Hipertiroidismo inducido por yodo.
•	Tumor trofoblástico.
•	Aumento de la producción de TSH.
Trastornos no asociados con hiperfunción tiroidea	
•	Tirotoxicosis facticia.
•	Tiroiditis subaguda.
•	Tiroiditis indolora con tirotoxicosis transitoria.
•	Tejido tiroideo ectópico.

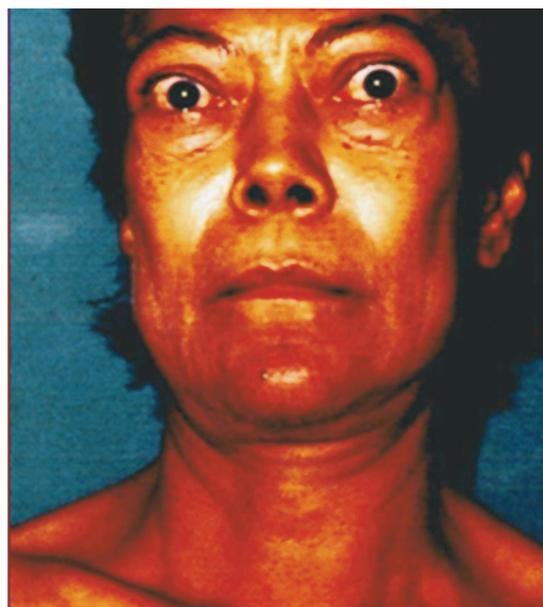


Figura 1. Enfermedad de Graves con orbitopatía.

to de tamaño (hipertrofia e hiperplasia), vasculatura y función de glándula tiroidea (**Figura 2**) además de una serie de manifestaciones clínicas multisistémicas de rápida instauración (**Tabla 2**).

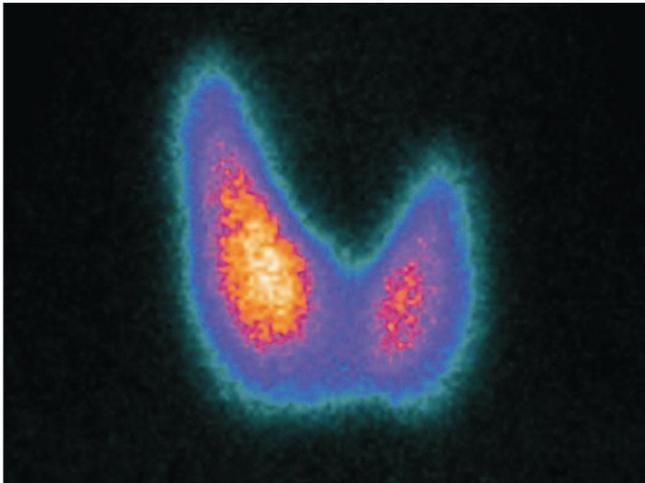


Figura 2. Bocio difuso, gamagrafía de tiroides, 99mTc04.

Tabla 2. Consecuencias de hipertiroidismo

Generales: nerviosismo, insomnio, fatiga, temblor, pérdida de peso.

Piel: calor, hiperhidrosis, alopecia, hiperpigmentación, onicolisis, mixedema pretibial preradial, urticaria, prurigo, vitiligo.

Ojos: exoftalmos, conjuntivitis, quemosis, oftalmoplejía, alteraciones del nervio óptico.

Cardiovascular: taquicardia, palpitaciones, fibrilación auricular, bloqueos cardíacos, falla cardíaca, angina, incrementos de presión y de pulso, soplo sistólico.

Osteomuscular: osteoporosis, temblor fino en manos, miopatía, atrofia muscular, creatinuria, parálisis periódica.

Gastrointestinal: tremor en lengua, hiperfagia, sed, diarrea, lesión hepática, hepatomegalia.

Metabólico: hipercalcemia, hipomagnesemia, hipercalciuria, aumento de fosfatasa alcalina.

Neurológico: delirio, estupor, síncope, coreoatetosis.

Reproductivo y sexual: ciclos irregulares, ginecomastia, reducción de fertilidad.

Hematopoyético: anemia, linfocitosis, linfadenopatías, esplenomegalia.

Mental: irritabilidad, ansiedad, incapacidad para concentración, depresión, reacciones psiquiátricas.

Metabólico: reducción de vitamina A prealbúmina, incremento de piridoxina y tiamina, reducción sérica de vitamina D.

En cuanto al diagnóstico, además de los hallazgos clínicos encontramos títulos séricos de TSH por debajo del límite inferior (0.4 mUI/dl), T3 muy alta con T4 poco elevada o normal. La determinación de niveles de anticuerpos por método de ELISA permite realizar el rastreo de anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antiperoxidasa, los cuales en este caso serán positivos. En el hemograma algunas veces encontramos anemia normocrómica, neutropenia, linfocitosis, a veces trombocitopenia, hipocolesterolemia, elevación mínima de aminotransferasas e hipercalcemia por reabsorción ósea. En el tratamiento de esta condición el uso de yodoterapia se indica en recaída posterior a empleo de antitiroideos de primera línea: propiltiuracilo y metimazol, que ayudan a regular la respuesta inmune y reducen la capacidad de empleo de yodo proveniente de la dieta por parte de la glándula para la producción de hormona tiroidea, con el fin de inducir eutiroidismo antes de cirugía y yodoterapia.^{5,6,7} Esta última también se indica en casos como recaída posterior a tiroidectomía en mayores de 20 años con prueba de embarazo negativa.^{5,6,8}

Los reductores de respuesta simpática como agentes betabloqueadores se emplean sobre todo en crisis agudas de tirotoxicosis, puesto que esta condición puede poner en peligro la vida del paciente cuando no hay manejo oportuno. Dentro de los criterios de mala respuesta a tratamiento farmacológico se encuentran: incremento progresivo de la dosis de medicamentos, aumento del tamaño glandular y persistentes niveles séricos elevados de T3 - T4 a pesar del tratamiento con dosis y horarios adecuados. Entre las complicaciones se encuentran tormenta tiroidea, dolor en la base del cuello, sialoadenitis, hipotiroidismo fetal o malformaciones (en caso de mujer en estado de embarazo), hipotiroidismo y efectos carcinogénicos (complicación aun no comprobada).^{7,9}

Algunos autores en especial norteamericanos, refieren que después de la administración de la primera dosis de yodo radioactivo desarrollan hipotiroidismo entre 10 y 15% de los pacientes durante los primeros seis a doce meses. Algunas veces la respuesta puede llegar hasta el 50% durante el primer año, dependiendo de la edad o de tratamientos previos.¹ Para otros autores como los suramericanos y europeos, el 50% de los pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo durante los primeros 6 meses.^{2,10} Independiente de la medida terapéutica

empleada se recomienda realizar seguimiento regular de los enfermos de forma indefinida, dado por la posibilidad de recurrencia de los síntomas a pesar del tratamiento.^{2,3} Se ha descrito resolución espontánea de la enfermedad o conversión a hipotiroidismo después de 20 ó 30 años,⁶ entre 10 y 50% de los casos. Teniendo en cuenta esta información, podemos ver que la estimación del tiempo de seguimiento en el cual se registra la efectividad terapéutica del yodo radioactivo permanece sin resolver. Pueden surgir diferencias en estos indicadores si se toman pacientes de diferentes regiones. Como en nuestro país los datos no son claros, se decidió realizar el presente estudio para determinar el tiempo mediano para conversión a hipotiroidismo en pacientes con enfermedad de Graves que consultaron a nuestro hospital entre 2005 y 2008.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte observacional retrospectiva de pacientes que ingresaron en el período enero 2005 a diciembre 2008 con diagnóstico confirmado de enfermedad de Graves a los servicios de medicina interna, endocrinología y medicina nuclear del Hospital de San José, para la administración de I¹³¹ con fines terapéuticos a dosis fija de 30 mCi, con único tratamiento farmacológico previo para el control de la respuesta adrenérgica con betabloqueadores. Los datos fueron obtenidos de los reportes de las historias clínicas en los controles posteriores a la administración del I¹³¹, al igual que comunicaciones telefónicas con pacientes que por razones administrativas del sistema de salud continuaran sus controles en otras instituciones. Se logró revisar en promedio 200 historias clínicas de las cuales 89 cumplían criterios de inclusión y se les evaluó la respuesta de conversión a hipotiroidismo en los meses correspondientes a los controles, con el fin de ubicar los pacientes en estos intervalos; después se realizaron cruces de respuestas al I¹³¹ y su relación con la edad del paciente tratado.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de la consulta externa con diagnóstico de hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves, con títulos de TSH menores de 0.4 mUI/dl y hallazgos del examen físico (manifestaciones dermatológicas, visuales, cardiopulmonares, gastrointestinales o crecimiento glandular), tratados con

I¹³¹ en el servicio de medicina nuclear de Hospital de San José. Se excluyeron aquellos con antecedente quirúrgico de tiroidectomía subtotal para el manejo de hipertiroidismo por enfermedad de Graves. Para el análisis de los datos se usó estadística descriptiva, así como análisis de sobrevida por medio de curvas de Kaplan-Meyer; se estimó el tiempo mediano de sobrevida para el grupo en general y se observó si el tiempo de respuesta se veía afectado por la edad del paciente al momento del inicio de la terapia. En todos los casos se empleó el programa estadístico *STATA 10*. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, y siguió las reglamentaciones vigentes correspondientes al manejo ético y confidencial de la información recolectada en la historia clínica de los pacientes (Resolución 8430 de 1993).

Resultados

El estudio incluyó 89 pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Graves que ingresaron durante el período de estudio. La edad promedio fue 40.1 años (DE: 13.8; rango: 13-70). Todos recibieron información respecto a la TSH y T4 libre hasta el control donde se confirmaba el cambio a hipotiroidismo. A los doce meses todos cambiaron a hipotiroidismo. La información por meses acerca del número de pacientes que tuvieron el evento hipotiroideo puede verse en la **Tabla 3**. Se puede observar que la mayor cantidad de eventos ocurrieron a los tres y seis meses de la administración del yodo radioactivo. Los que llegaron al resultado esperado se encontraban en una edad mediana entre 40 y 50 años,

Tabla 3. Tiempo en meses para llegar a hipotiroidismo

Tiempo- meses	Número de pacientes	Porcentaje
1	7	7,87
3	29	32,5
6	32	35,9
9	3	3,37
12	18	20,2

con un percentil entre 25 y 75, hallando así una posible relación entre una menor edad de nuestra población observada y la instauración temprana del evento buscado (**Gráfica 1**).

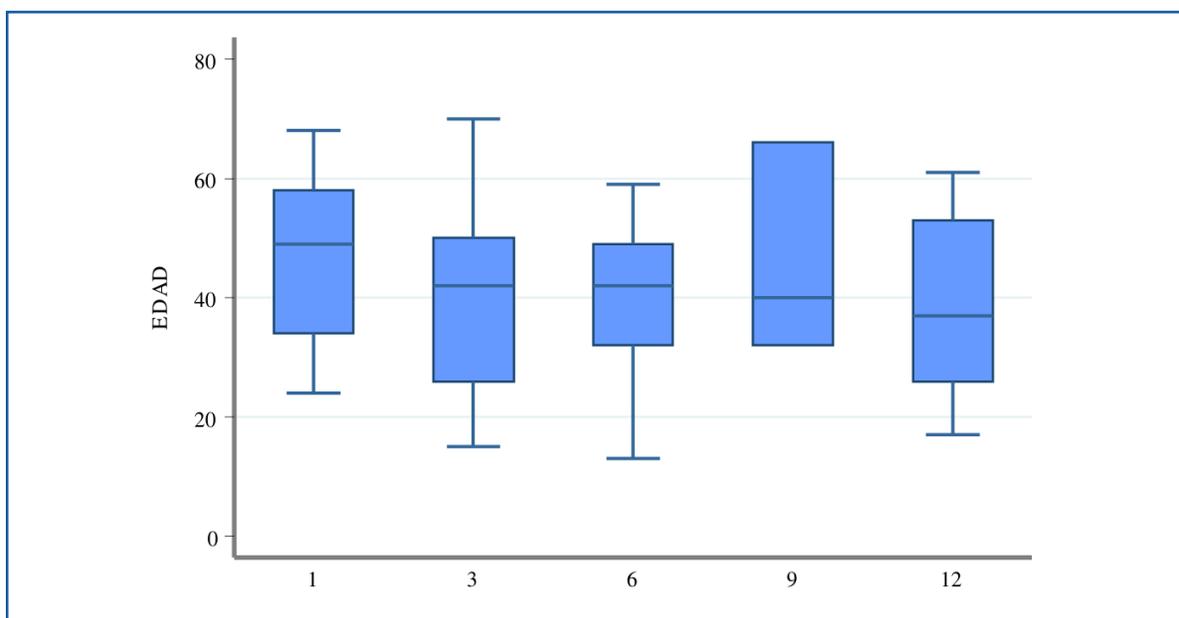
El análisis de supervivencia por medio de curvas de Kaplan-Meier para evaluar el tiempo para llegar a hipotiroidismo, mostró que la totalidad de los pacientes se convirtieron a la hora de la sumatoria de los porcentajes obtenidos durante cada período de observación. Se encontró que la mediana de presentación del evento en estos pacientes, es decir, el mes en el cual la mitad (50%) de los pacientes se les confirma su cambio a hipotiroidismo, fue de seis meses. Esta información puede verse en la **Gráfica 2**. Todos tuvieron el evento al final de los doce meses de acción del yodo radioactivo.

Discusión

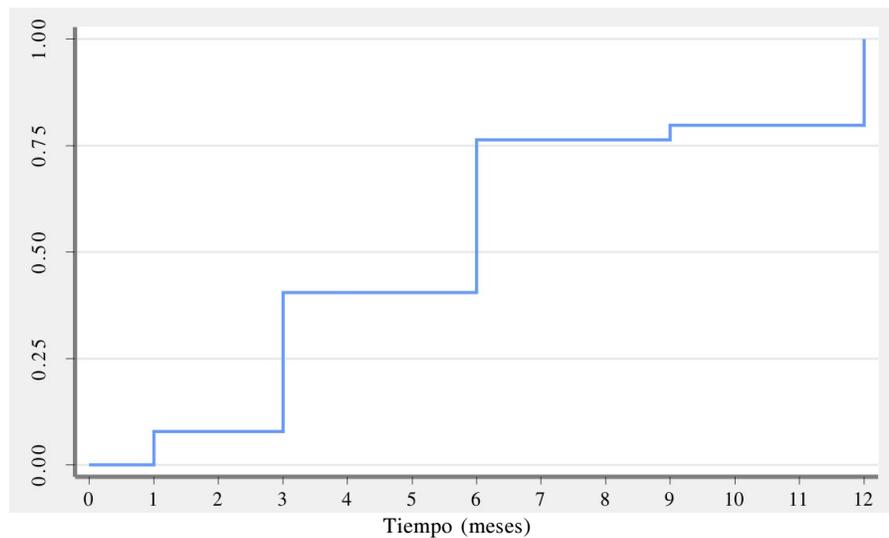
Los resultados revelaron que el momento de mayor conversión a hipotiroidismo fue en los primeros seis meses después de la administración de yodo radioactivo (76%), siendo similar a los estudios suramericanos (peruanos y mexicanos)^{7,9} con variaciones de alrededor del 2%. Esto nos indica que el seguimiento de los pacientes debe ser una prioridad, ya que el oportuno diagnóstico de hipotiroidismo posterior a yodoterapia lleva a la rápida

instauración de la terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina. Además, la oportuna intervención disminuye las morbilidades asociadas al hipotiroidismo no tratado, las cuales tienen tanto impacto como el del hipertiroidismo sin terapia. Así se logra un manejo integral del paciente y a su vez plantea nuevos temas de investigación relacionados a yodoterapia y enfermedad de Graves. Con los resultados obtenidos decimos que la terapia con yodo radioactivo en nuestra población fue muy efectiva en el manejo definitivo de la enfermedad de Graves, puesto que la totalidad de los pacientes observados al cabo de un año se convirtieron a hipotiroidismo con aparente baja probabilidad de recurrencia, pues no se administró una nueva terapia ablativa o tratamiento de segunda línea.

Es posible que, como se ha encontrado en revisiones en otros países, la respuesta terapéutica de la población puede ser influenciada por condiciones como nutrición, raza y espacio demográfico. En el caso de la enfermedad de Graves se deben considerar en los próximos proyectos variables como la condición étnica, la edad de los pacientes al ingreso a esta terapia, el estado cardiovascular basal, el tratamiento previo y su adherencia al mismo. Esta información puede ser útil para el tratamiento local de estos enfermos y nos permite una conducta clínica adecuada en nuestro hospital.



Gráfica 1. Edad vs. tiempo de respuesta en meses.



	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
Sujetos a riesgo	89	82	53	21	18
No. de eventos	7	29	32	3	18

Gráfica 2. Curva de Kaplan-Meier para hipotiroidismo en pacientes con enfermedad de Graves. HSJ 2005-2008.

Referencias

- Greenspan F. Endocrinología básica y clínica. Manual Moderno. 2003, capítulo 7: p. 268 – 278.
- Jara Albarram A. Endocrinología. Editorial Médica Panamericana. 2001, capítulo 17 p. 131-138, capítulo 20 p. 154.
- Bennet J. Tratado de Medicina Interna de Cecil. McGraw Hill Interamericana. 20 ed. Enfermedad de Graves p. 1419- 1423.
- Bernal MM, et al. Secreción de TSH en hipertiroidismo subclínico. Corporación Editora Médica del Valle. 2003 p. 173-8.
- Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Jun; 66(6):757-64.
- Torrington O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine—a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Aug; 81(8): 2986-93.
- Zúñiga S. Tratamiento de la Enfermedad de Graves con radioyodo. Influencia del pretratamiento con metimazol. Revista de Endocrinología y Nutrición. 2003; 11(4): 171-74.
- Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torrington O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. Eur J Endocrinol. 2008 Jan; 158(1): 69-75.
- Sánchez J. Tratamiento de la Enfermedad de Graves con I 131. Revista médica Hered. 2006; 17(1): 8-13.
- Abos D. Tratamiento de la Enfermedad de Graves-Basedow con I131. Valoración de un protocolo de actividades fijas moduladas. Revista Española de Medicina Nuclear. 2007; 26(1): 3-10.