



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 20, No. 1 • Enero-Marzo 2012 • pp 7-10

Artículo original

Frecuencia de remisión en enfermedad de Graves con metimazol. Estudio retrospectivo

Claudia Ramírez-Rentería,* Rodolfo Guardado-Mendoza,* Moisés Mercado*

Resumen

Antecedentes: El tratamiento de la enfermedad de Graves continúa siendo controversial. Se reportan frecuencias bajas de curación y altas de recaída al tratarlos con antitiroideos como el metimazol aun a dosis altas. En nuestra población esta respuesta parece ser menor a la reportada en Japón y Europa. **Objetivo:** Conocer la proporción de pacientes que presentan remisión de la enfermedad de Graves tratados con metimazol durante un mínimo de 12 meses. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes con enfermedad de Graves tratados con metimazol en el Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI de marzo de 2006 a mayo de 2007 que no recibieron tratamiento con yodo radiactivo antes de 12 meses. Se utilizó estadística descriptiva paramétrica y no paramétrica. **Resultados:** Setenta y ocho pacientes cumplieron más de 12 meses con metimazol. La población tenía bajo riesgo de recurrencia por sexo, pero alto por edad (54.1% > 40 años de edad), por nivel de TSH (92.7%, TSH < 0.1 μ U/L). El tiempo de tratamiento promedio fue de 29.3 ± 11.8 meses, 33.3% continuó en remisión 12 meses después de suspender el tratamiento. La remisión fue más probable en los pacientes de mayor edad y género femenino (OR 11.36, IC 1.84-70.02, $p = 0.009$). **Conclusiones:** La frecuencia de remisión de enfermedad de Graves con metimazol es similar a la reportada en poblaciones similares de Estados Unidos y México. Es posible que en algunos casos la remisión y la curación farmacológica sean posibles, si el paciente tiene bajo riesgo y toma el fármaco por un tiempo prolongado; sin embargo, es poco frecuente en un hospital de referencia como el nuestro.

Palabras clave: Hipertiroidismo, enfermedad de Graves, metimazol.

Abstract

Background: The treatment algorithm for Graves' disease is still controversial. Low cure and high recurrence rates are reported when these patients are treated with antithyroid drugs alone, even at high doses. **Objective:** To determine the proportion of patients that enter remission when treated with methimazole for at least 12 months. **Material and methods:** Retrospective study in patients with Graves' disease treated with methimazole in the Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI from march 2006 to may 2007 that didn't receive treatment with radioactive iodine. Parametric and non parametric statistic was used as appropriate. **Results:** Seventy-eight patients were treated with methimazole for over 12 months. The population was considered as low-risk because they were mostly women over 40 years old (54.1%), but high-risk because of their low TSH levels (92.7%, TSH < 0.1 μ U/L). The average treatment duration was 29.3 ± 11.8 months. 33.3% remained in remission 12 months after discontinuing treatment. Remission was more likely in women over 40 years old with an OR 11.36, IC 1.84-70.02, $p = 0.009$. **Conclusions:** The frequency of remission in our study was similar to the reported rates Mexican and US populations. Some cases may be amenable to pharmacological treatment if they fulfill a low-risk profile and use the medication for a long period, however, this cases are not common in reference hospitals such as ours.

Key words: Hyperthyroidism, Graves' disease, methimazole.

*Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Recibido: 01-Enero-2012 Aceptado: 10-Enero-2012

Introducción

La enfermedad de Graves-Basedow es la forma más frecuente de hipertiroidismo.¹ Su incidencia es de 70 a 100 casos por 100,000 habitantes al año y predomina en las mujeres, con una proporción 10:1.¹ Se trata de una condición autoinmune en la que la desregulación en la presentación y procesamiento antigénicos trae como consecuencia la generación de anticuerpos contra el receptor de TSH.^{2,3} Estos autoanticuerpos son capaces de activar dicho receptor y se conocen como TSI (del inglés *Thyroid Stimulating Immunoglobulin*).^{2,3} Entre el 50 y 90% de los pacientes con enfermedad de Graves presentan en suero no sólo TSI sino también otros autoanticuerpos contra otros antígenos tiroideos como la tiroglobulina y la tiroperoxidasa.^{2,3} Las enfermedades tiroideas autoinmunes poseen una fuerte predisposición genética y están estrechamente ligadas al complejo mayor de histocompatibilidad. En cuanto a cuál es el desencadenante de la respuesta inmune anómala, se han postulado factores infecciosos (bacterias como *Yersinia enterocolitica*), ambientales (radiaciones ionizantes, exposición a yodo inorgánico) y farmacológicos (medicamentos como la amiodarona).^{2,3}

El tratamiento de la enfermedad de Graves incluye la ablación con radioyodo, el uso de medicamentos antitiroideos y menos frecuentemente la tiroidectomía. En los Estados Unidos de Norteamérica y Canadá, la mayoría de los endocrinólogos favorecen al tratamiento ablativo con radioyodo, mientras que en Asia, particularmente en Japón, el tratamiento con fármacos antitiroideos es más frecuentemente indicado como terapia inicial.^{4,5} En Europa, la frecuencia con la que se administra radioyodo primariamente es intermedia y algo similar a lo que ocurre en México, donde la única tionamida disponible es el metimazol.^{4,6} La ablación con radioyodo ofrece una resolución rápida y eficaz del hipertiroidismo; sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrollan hipotiroidismo y requieren tratamiento sustitutivo con levotiroxina de por vida.⁷ El tratamiento farmacológico con tionámidas como el metimazol y el propiltiouracilo, además de tener un efecto inmunomodulador, ofrece la posibilidad de remisión del hipertiroidismo y el mantenimiento del eutiroidismo sin la necesidad de reemplazo a largo plazo.^{7,8} Las tasas de remisión del hipertiroidismo tratado con medicamentos antitiroideos varían ampliamente en el mundo (del 15 al 80%) y dependen no so-

lamente de la tionamida elegida (metimazol o propiltiouracilo), la duración (12 a 18 meses) y la dosis utilizada, sino probablemente también de factores farmacogenéticos difíciles de controlar.⁹⁻¹² Tradicionalmente se ha considerado que pacientes con bocios pequeños (> 40 g), con hipertiroidismo leve o moderado, con una relación T3/T4 < 20 y con niveles bajos de TSI tienen mayores probabilidades de remisión.¹¹⁻¹³

El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de remisión del hipertiroidismo de Graves después de la terapia con metimazol en una población de pacientes de alto riesgo atendidos en un Hospital de Tercer Nivel.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con enfermedad de Graves atendidos en el Servicio de Endocrinología de Especialidades UMAE Siglo XXI del IMSS entre marzo de 2006 y mayo de 2007. Se indicó tratamiento con metimazol a dosis iniciales de 15-30 mg/día y propranolol de 80-260 mg/día, de manera que los pacientes tuvieran una frecuencia cardíaca entre 60 y 90 latidos por minuto sin datos severos de hipotensión. Los pacientes debieron cumplir un mínimo de 12 meses para ser considerados y tener resultados de TSH, T4L y gammagrama al momento del diagnóstico. Se excluyó del análisis final a los pacientes que recibieron yodo en este período, a los que suspendieron el tratamiento por cualquier motivo, a los que presentaron efectos adversos que requirieran suspensión del fármaco y también a aquéllos con tratamientos médicos o condiciones clínicas que alteren la determinación de hormonas tiroideas o que no tuvieran seguimiento completo.

Se utilizó estadística descriptiva paramétrica y no paramétrica según las características de los datos. De manera secundaria se analizó la frecuencia de pacientes que presentaban de nuevo elevación de las cifras de T4 libre al suspender el tratamiento.

Resultados

Se encontraron 109 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves que acudieron a consulta entre marzo de 2006 y mayo 2007, de los cuales 72 fueron mujeres (66.1%). Cuarenta y siete pacientes (45.9%) eran menores de 40 años, y uno (0.9%) tenía antecedente de nódulo tiroideo

y los demás no tuvieron enfermedades tiroideas previas. Doce pacientes (11%) tuvieron diagnóstico de otra enfermedad autoinmune previa: cirrosis biliar primaria (0.9%), diabetes mellitus tipo 1 (2.7%), psoriasis (2.7%), vitíligo (1.8%) y síndrome antifosfolípido (0.9%). En 28 pacientes (25.7%) se documentó tabaquismo activo.

Al momento del diagnóstico los síntomas más frecuentes fueron pérdida de peso (83.5%) con un promedio de pérdida ponderal de 8.8 ± 6.3 kg, temblor (80.7%) y bocio (69.7%). Otros síntomas que se presentaron comunes fueron palpitaciones (67.9%), ansiedad (66.1%), intolerancia al calor (65.1%), exoftalmopatía (57.8%), diaforesis (43.1%), hiperdefecación (35.8%) e insomnio (33.9%). Se registraron 13 hombres cuya primera manifestación fue parálisis tirotóxica (11.9%). El nivel de TSH era menor de $0.1 \mu\text{U/L}$ en el 92.7% y el promedio de T4 libre al diagnóstico fue de 4.93 ± 2.76 ng/dL. En ningún caso se obtuvo un registro fidedigno del tamaño inicial de las glándulas tiroideas.

Del total de pacientes se eliminaron 31, dos por no poder determinar con exactitud el tiempo de tratamiento y 29 porque tuvieron un tratamiento menor de 12 meses. Los 78 pacientes que cumplieron el tiempo de tratamiento recibieron metimazol por un tiempo promedio de 29.3 ± 11.8 meses, la dosis media de metimazol fue de 15-40 mg/día y la de propranolol osciló entre 40 y 160 mg/día.

El 33% de los pacientes tratados con metimazol durante por lo menos 12 meses lograron la remisión del hipertiroidismo (26 de 78). Los otros pacientes permanecieron sintomáticos o presentaron alteraciones bioquímicas a pesar de la mejoría de los parámetros. De los 26 pacientes en remisión, el 66.2% permaneció eutiroides y el 33.8% desarrolló hipotiroidismo durante todo el seguimiento; el tiempo promedio para desarrollar hipotiroidismo fue de 20.4 ± 12.5 meses. El 70% de las recurrencias se presentó durante los primeros 12 meses de seguimiento. No se encontraron diferencias significativas al comparar los pacientes que lograron la remisión con los que no la lograron, excepto por una mayor probabilidad de resolución en mujeres (OR 11.36, IC 1.84-70.02, $p = 0.009$) y en aquellos sujetos tratados durante más de 18 meses (OR 1.47, IC 1.11-1.86, $p = 0.03$) (Cuadro I).

Discusión

El tratamiento óptimo del hipertiroidismo autoinmune continúa siendo motivo de discusión entre los expertos. Algunos grupos favorecen el trata-

Cuadro I. Comparación de los pacientes que lograron la remisión después del tratamiento con metimazol con los no que la lograron.

	Con remisión (n = 26)	Sin remisión (n = 52)	p
Edad (años)	49.0 ± 12.2	40.4 ± 13.7	0.080
T4 libre (ng/mL)	4.77 ± 2.37	4.54 ± 2.40	0.530
TSH ($\mu\text{U/L}$)	0.024 ± 0.020	0.036 ± 0.09	0.290
Género femenino	84.0%	61.7%	0.009
Dosis de máxima de metimazol (mg/día)	30.2 ± 8.84	31.0 ± 12.8	0.900
Tiempo de tratamiento con metimazol (meses)	27.2 ± 10.4	24.0 ± 13.3	0.060

miento farmacológico debido a la posibilidad de curación y la baja frecuencia de efectos adversos sin el riesgo teórico de la exposición a radiación. Otros grupos prefieren el tratamiento con yodo radiactivo debido a que ofrece un control rápido y definitivo de la enfermedad; además, en la mayoría de los casos, presenta poca frecuencia de efectos secundarios adicionales al hipotiroidismo permanente. En nuestro hospital se ha favorecido el uso del yodo radiactivo debido a que la población se considera de alto riesgo. Por ser un hospital de referencia los casos tienden a ser más severos y muchos han sido tratados previamente con respuestas no del todo satisfactorias. En estos casos, se prefiere un tratamiento definitivo ya que el manejo del hipotiroidismo postablato es mucho más sencillo. Sin embargo, en algunos casos el tratamiento farmacológico es una mejor opción, siempre y cuando el paciente cumpla con un tiempo mínimo de medicamento antitiroideo y se le monitoree frecuentemente. Nuestros resultados sugieren que hay una similitud con los reportes internacionales en cuanto a que los pacientes del género femenino de edad mayor a 40 años tienen mayor probabilidad de entrar y continuar en remisión, sin embargo no se encontraron otras diferencias en los otros factores de riesgo. Si bien la tasa de remisión que encontramos es similar a la reportada previamente en series mexicanas y de Estados Unidos,⁶⁻⁹ es considerablemente menor a la descrita en series japonesas y europeas.^{14,15}

El tratamiento a largo plazo con metimazol en pacientes con enfermedad de Graves en hospitales de referencia pudiera considerarse como una opción viable en pacientes del género femenino mayores de 40 años con hipertiroidismo leve, siempre y cuando este tratamiento sea indicado

por un tiempo prolongado y monitoreado de manera estrecha. Si estas condiciones no se cumplen, existe un alto riesgo de recurrencia por lo que se deberá considerar un tratamiento definitivo como el yodo-radiactivo o cirugía según sea el caso.^{16,17}

Bibliografía

1. Mc Grogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: A systematic review of the literature. *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 687-696.
2. Watson PF, Saeed N. Thyroid Autoantigens. In: Weetman AP, editor. *Autoimmune diseases in endocrinology*. New Jersey: Humana Press; 2008: 95-116.
3. Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R. Thyrotropin receptor-associated diseases: From adenoma to Graves disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1972-1983.
4. Wartofsky L, Glinioer D, Salomon D, Nagataki S, Lagasse R, Nagayuma Y, Izumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment Of Graves disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid* 1991; 1: 129-135.
5. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593-646.
6. Bolaños F, González-Ortiz M, Durón H, Sánchez C. Remission of Graves hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 307-310.
7. Todd H. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J* 2009; 85: 655-659.
8. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3474-3481.
9. Emiliano AB, Governale L, Parks M, Cooper DS. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2227-2233.
10. Leech N, Colin D. Controversies in the management of graves disease. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 273-280.
11. Nadrebo BJ, Holm PI, Uhiving S. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Grave's Disease. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 583-589.
12. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan. Antithyroid regimen for treating Graves hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD003420.
13. Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Tapliss D, Colman D. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease. *Thyroid* 1998; 8: 119-124.
14. Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, Fukuda Y, Harusato I, Tsukamoto Y, Hamada N. Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. *Endocrine Journal* 2011; 58: 95-100.
15. Mazza E, Carlini M, Flecchia D, Zuccarini O, Gamba S, Beninati S, Messina M. Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 866-872.
16. Franklin JA. Thyroid gland: Antithyroid therapy-best choice of drug and dose. *Nature Reviews Endocrinol* 2009; 5: 592-594.
17. In H, Pearce EN, Wong AK, Burgess JF, McAneny DB, Rosen JE. Treatment options for Graves disease: A cost-effectiveness analysis. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 170-179.

Correspondencia:

Dra. Claudia Ramírez-Rentería

Amores Núm. 942-21,

Col. Del Valle, 03100, México, D.F.

Tel 5559-5252

E-mail: clau_ramirez@hotmail.com