

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW

Hernando Vargas-Uricoechea¹,
Carlos Hernán Sierra-Torres², Ivonne Alejandra Meza-Cabrera³

RESUMEN

Se realizó una revisión narrativa rigurosa de la literatura inglesa y en español sobre diferentes aspectos de la Enfermedad de Graves-Basedow e hipertiroidismo. Esta patología –parte de la llamada “enfermedad tiroidea autoinmune”- se produce como consecuencia de la presencia de anticuerpos circulantes que se unen y activan al receptor de tirotropina, desencadenándose generalmente el hipertiroidismo en asociación con un estrés agudo. En este artículo actualizamos tanto el manejo de hipertiroidismo como el de problemas especiales con el que puede estar asociado. La fisiopatología y el diagnóstico de la Enfermedad de Graves-Basedow son motivo de otra publicación.

Palabras clave: Hipertiroidismo, bocio, TSH, oftalmopatía, dermatopatía, yodo radioactivo, tionamidas, tiroides.

TREATMENT OF GRAVES-BASEDOW'S DISEASE

ABSTRACT

A narrative review with systematic methodology of English and Spanish literature on different aspects concerning Graves-Basedow's disease was carried out. This is one of the pathologies seen in the so-called “autoimmune thyroid disease”, it is associated with presence of thyrotropin-receptor antibodies and is usually triggered by an acute stressful event. We update in this paper the management of hyperthyroidism and of some special associated problems, while the subject of physiopathology and diagnosis of Graves-Basedow is a matter of discussion in another publication.

Key words: Hyperthyroidism, goiter, TSH, ophtalmopathy, dermatopathy, radioactive iodine, thyonamides, thyroid.

¹ MD, MSc (Epidemiol), Dr (Hon) Ciencias de la Salud. Doctorante (Ciencias Biomédicas), Profesor Asistente de Medicina Interna y Endocrinología, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán.

² PhD (ciencias biomédicas, Epidemiología Molecular). Profesor Titular. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán.

³ MD. Esp. Profesora de Patología. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán.

INTRODUCCIÓN

En nuestro medio conocemos al bocio difuso hipertiroidico —a menudo asociado a exoftalmos— como la Enfermedad de Graves-Basedow (EGB). Entre el 50 al 80% de todos los casos de hipertiroidismo están asociados a ella y se produce como consecuencia de la presencia de anticuerpos circulantes que se unen y activan al receptor de tirotropina (TSH), generan una hiperplasia e hipertrofia folicular, aumentando la producción de triyodotironina (T3) y levotiroxina (T4), las dos hormonas tiroideas. Este artículo se enfoca en el manejo de la entidad, representado por tres grandes grupos: farmacoterapia con tionamidas, yodo radioactivo y cirugía.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática con rigor metodológico de la literatura médica especializada en inglés expuesta en la base de datos de Medline, utilizando y conjugando los términos MeSH: *“Hyperthyroidism”, “Graves’ disease”, “Graves-Basedow’s disease”, “Toxic Goiter”*, con la característica *“any date”*. La búsqueda fue para humanos adultos mayores de 19 años, independientemente del género. Para la literatura en español se utilizó la base LILACS con los mismos criterios anteriormente mencionados; se realizó además un sobrevuelo individual en *“journals”* de enfermedades tiroideas. La revisión arrojó 872 publicaciones y la de los *“abstracts”* permitió escoger 119 artículos para la selección definitiva: 55 de estos son objeto de esta actualización, mientras que otros 64 sirvieron para la actualización de la fisiopatología, el diagnóstico y pronóstico de la EGB, objeto de otro artículo.

TRATAMIENTO DE LA EGB

Para el tratamiento del hipertiroidismo por EGB hay básicamente tres aproximaciones que son: el

tratamiento farmacológico con el uso de medicamentos antitiroideos, el tratamiento con I-131 y la opción quirúrgica (tiroidectomía total o subtotal). Los factores que determinan la elección del tratamiento son la edad, la preferencia del paciente, la severidad de la enfermedad, el tamaño de la glándula, las tradiciones y los recursos locales.

Medicamentos Antitiroideos

Los medicamentos antitiroideos son moléculas simples conocidas como Tionamidas (Metimazol, Carbimazol y Propiltiouracilo) el Metimazol (MTZ) es el metabolito activo del Carbimazol (CBZ), y dado que la conversión de CBZ en MTZ en el organismo es virtualmente completa, sus efectos y equivalencia de dosis son comparables. Tanto el Propiltiouracilo —PTU— (6 Propil 2 Tiouracil) como el MTZ (1 Metil 2 Mercaptoimidazol) son derivados de la tiourea, ambos medicamentos son atrapados dentro de la glándula tiroidea contra un gradiente de concentración, constituyendo un ejemplo de concentración de la droga en su sitio de acción. El MTZ tiene poca unión a proteínas, mientras que el PTU se une principalmente a la albúmina hasta en un 75%. A pesar de esta circunstancia la vida media del MTZ es de 4-6 horas y la del PTU de 60 minutos. Tanto el PTU como MTZ son rápidamente absorbidos desde el tracto gastrointestinal, alcanzando el pico sérico máximo a las 2 horas después de su ingestión. Sin embargo, los niveles séricos tienen poco que ver con sus acciones antitiroideas, ya que éstas dependen de la concentración intratiroidea. En general, las dosis no requieren ajustes en condiciones de falla renal o hepática, aunque la depuración del MTZ es menor en pacientes con enfermedad hepática (1,2).

Las Tionamidas inhiben la síntesis de hormonas tiroideas, pero no la liberación de las ya preformadas. Actúan como inhibidores de la organificación del yodo, así como de su unión a los radicales tirosina de la Tiroglobulina. También impiden el acoplamiento

de Monoyodotirosinas (MIT) y Diyodotirosinas (DIT) para formar Triyodotironina (T3) y Tetrayodotironina (T4); además provocan interacciones directas con la molécula de Tg, son capaces de inhibir *in vitro* pero no *in vivo* la actividad de la TPO; incluso, el PTU inhibe la conversión periférica de T4 en T3, esta característica puede hacerlo muy útil en el tratamiento agudo de formas graves de hipertiroidismo; estos fármacos también pueden alterar la respuesta linfocitaria a diferentes estímulos *in vitro*, aunque no está claro si las concentraciones que se requieren para que se produzcan estos efectos puedan alcanzarse *in vivo* (1,3).

Dosis y esquemas de seguimiento:

La dosis usual de MTZ es de 15 a 30 mg, aunque a lo largo de la historia se han utilizado dosis de hasta 60 mg/día. La dosis de PTU es de 300 mg al día, dividido en tres dosis. La potencia 10:1 en relación MTZ/PTU es controvertida, e incluso subestimada, ya que dosis bajas de MTZ pueden controlar perfectamente a un número importante de sujetos con EGB. Una vez comenzado el tratamiento se debe evaluar la función tiroidea cada 4 a 6 semanas, al menos hasta alcanzar el estado eutiroideo o hasta que el paciente esté estable; posteriormente es posible controlar el paciente con dosis más bajas de los medicamentos como 5 a 10 mg de MTZ ó 100-200 mg día de PTU. Después de tres a seis meses, los intervalos de seguimiento pueden realizarse cada dos a tres meses y posteriormente cada 4 a 6 meses. Los niveles de TSH pueden permanecer suprimidos aun con niveles de T4 y T3 normales, por lo cual la medición de TSH es de poco valor al inicio del tratamiento. En aquellos sujetos que se presentan con niveles de T3 libre elevada, acompañada de niveles de T4 libre normal ó reducida la conducta a seguir es aumentar la dosis de la Tionamida y no seguir la tendencia de reducir la dosis recibida (3,4). Las Tionamidas han sido evaluadas al ser suministradas en el esquema

“*block-replace regimen*” donde una dosis alta de Tionamida se administra con el fin de bloquear la producción de hormona tiroidea, junto a una dosis de remplazo de tiroxina; el otro esquema evaluado es el “*titration block regimen*” donde la dosis de la Tionamida se ajusta de acuerdo a la concentración de tiroxina sérica. Para ambos esquemas se ha evaluado también la duración de la terapia (6 meses vs 12 meses) y dosis altas (equivalentes a 40 mg o más de CBZ) vs dosis bajas (equivalentes a 30 mg de CBZ o menores) en el “*block-replace regimen*”. Los resultados han demostrado que existe cierta evidencia a favor, pero no estadísticamente significativa para la terapia con una duración de 12-18 meses respecto a aquella terapia con duración de 6 meses; el uso del “*titration block regimen*” produce mejores resultados que el “*block-replace regimen*” y no se ha demostrado que prolongar la terapia con una duración mayor a 18 meses origine mejores resultados que tratamientos con una duración entre 12-18 meses. Las recaídas son similares en los esquemas “*block-replace regimen*” y en el “*titration block regimen*” pero en el primero la tasa de efectos adversos y el riesgo de suspensión de la terapia es mayor que en el segundo, con una mayor tendencia a la presencia de agranulocitosis y rash. La tasa de recurrencia del hipertiroidismo posterior al manejo con Tionamidas es del 50-60%, siendo tal recurrencia más frecuente a los 3-6 meses después de la suspensión de dichos medicamentos (5).

El uso de altas dosis de Tionamidas se asocia con una mayor incidencia de agranulocitosis (12%). Lo anterior permite concluir que la terapia con Tionamidas para EGB debe realizarse como primera opción por medio del “*titration block regimen*” la cual se debe prolongar por 12-18 meses, debido a los menores efectos adversos que este régimen presenta; las dosis a utilizar deben ser equivalentes a una dosis diaria <30 mg/día de CBZ, puesto que esta dosis se asocia con una menor tasa de efectos adversos y es capaz de controlar el estado

tirotóxico de forma eficaz. El concepto defendido por algunos autores, donde se dice que el uso de tiroxina posterior a la culminación de la terapia con Tionamidas con el fin de evitar recaídas no parece ser real para toda la población y no es reproducible, por lo que no debe generalizarse su uso (5,6).

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas por Tionamidas son el rash y el prurito, las cuales se presentan en el 5% de los pacientes; otros efectos desencadenados por este tipo de medicamentos son: artralgias, fiebre, linfadenopatías cervicales, ictericia con patrón colestásico, síndrome lúpico (Lupus Like Syndrome) e hipergammaglobulinemia. La presencia de artralgias debe originar la suspensión inmediata de la Tionamida, ya que puede ser el proceso inicial de un cuadro conocido como "Síndrome de artralgias inducido por antitiroideos". Las reacciones fatales son raras afortunadamente, e incluyen neutropenia y leucopenia, anemia aplásica, hepatitis, vasculitis, entre otras. La hepatopatía y la vasculitis asociadas a uso de Tionamidas son más frecuentemente asociada al uso de PTU, y pueden manifestarse con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos –Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Positive– (1,2). La incidencia de agranulocitosis inducida por MTZ y PTU es en promedio de 0,36% (aunque puede ser mayor en pacientes de edad avanzada) y la mortalidad secundaria a la agranulocitosis puede ser cercana al 22%, la presencia de fiebre y odinofagia debe hacer sospechar la presencia de agranulocitosis y se debe considerar un signo de alarma. La agranulocitosis inducida por estos fármacos puede ser mediada bien sea por toxicidad directa o por reacción inmunológica (por hipersensibilidad mediada por IgE). La teoría de un fondo alérgico ha sido descrita previamente, de allí que aquellas personas con antecedentes de reacciones previas a las Tionamidas es más

plausible que presenten reacciones severas con exposiciones posteriores, aunque dicha teoría no ha sido totalmente confirmada. La agranulocitosis puede presentarse desde el inicio de la terapia, como después de meses de exposición a la Tionamida (incluso después de un año de uso de la medicación). La recomendación de medir con frecuencia el recuento de leucocitos bajo tratamiento con Tionamidas permanece controversial, aunque ante la presencia de signos de alarma como fiebre y odinofagia tal recomendación prácticamente no se discute. El recuento de granulocitos en aquellos pacientes que han hecho agranulocitosis inducida por Tionamidas tiende a recuperarse después de varios días, pero puede tomar semanas; puede encontrarse también anemia y trombocitopenia, los factores que empeoran el pronóstico son: edad >65 años, sepsis y recuento de neutrófilos <100/mL (7).

El tratamiento de estos pacientes con G-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos) en pacientes con agranulocitosis y asintomáticos mejora la tasa de complicaciones infecciosas y la mortalidad, con una recuperación más rápida del recuento de neutrófilos, pero tales efectos no han sido reproducidos en sujetos con agranulocitosis y sintomáticos. A pesar de lo anterior, la mayor parte de expertos recomiendan utilizar G-CSF en sujetos con agranulocitosis inducida por Tionamidas. El uso de antibióticos con cubrimiento para gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa* es usualmente necesario, al igual que las medidas universales de manejo para pacientes con neutropenia febril (8,9).

Tratamiento con yodo radioactivo

El tratamiento con Yodo Radioactivo es un procedimiento relativamente seguro, efectivo, pero puede asociarse con algún grado de exacerbación de la oftalmopatía y de la autoinmunidad en personas con EGB. Este método de tratamiento puede ser utilizado

como primera opción de manejo, o bien como segunda opción después que el paciente ha recibido manejo con Tionamidas sin respuesta, o cuando persiste el hipertiroidismo posterior a tiroidectomía (cuando esta última ha sido escogida como modalidad de manejo). El Yodo Radioactivo se encuentra disponible en la forma de yoduro de sodio rotulado como I-131 (Na^{131}I) en cápsulas y en solución oral. La eficacia de esta modalidad de tratamiento para hipertiroidismo se debe al daño celular inducido por la radiación, resultado de la emisión beta de alta energía, la magnitud de la cual es directamente proporcional a la dosis de radiación recibida por la tiroides, se considera que el principal efecto de la radiación es la alteración de la capacidad reproductiva de las células foliculares. La dosis de radiación absorbida por la tiroides estimula la formación de radicales libres con daño subsecuente en la estructura del ADN, causando muerte celular ó pérdida de la capacidad de crecimiento y división (10,11).

Mucho se ha escrito acerca de cuál es la mejor forma de administración del I-131, los regímenes que se han aceptado ampliamente en la literatura describen básicamente dos formas de suministro, en la primera se tiene en cuenta el peso estimado glandular –en gramos– y la captación de Yodo Radioactivo en 24 horas (régimen de dosis calculada). Las dosis descritas en este régimen van de 100 a 200 μCi por gramo. El otro régimen establece dosis fijas del I-131 basadas en el tamaño glandular por palpación (5, 10, ó 15 mCi, equivalentes a 185, 370 ó 555 MBq, respectivamente). No existe un acuerdo general acerca de la dosis que se debe administrar para tratar el hipertiroidismo por EGB, ya que los diversos estudios no han demostrado la superioridad de un régimen sobre otro y viceversa; para algunos, el uso del régimen de dosis calculada, debido a que la captación de Yodo Radioactivo también puede ser útil para ayudar a determinar la causa del hipertiroidismo (por ejemplo, en aquellos casos donde se sospecha también un hipotiroi-

dismo por tiroiditis). Por el contrario, aquellos que prefieren el régimen de dosis fijas aducen que dicho método es más simple y más económico que el régimen de dosis calculada (12,13). En general, las dosis utilizadas en el régimen de dosis fijas van de 350-600 MBq (MBq: Megabequerels, es la unidad del Sistema Internacional –SI- para denotar la radioactividad; mCi: Es la otra unidad de medida de la radioactividad, donde 1 mCi=37MBq).

Varias fórmulas han sido descritas para el cálculo de la dosis de I-131 a suministrar; por ejemplo, una de ellas excluye el tamaño de la glándula tiroides del cálculo:

(296 MBq [8 mCi] x100/Porcentaje de captación a las 24 horas).

Otra fórmula, más utilizada se basa en el tamaño tiroideo y en la captación para calcular la dosis a administrar:

(ZxTamaño de la tiroides [en gramos] x100/ Porcentaje de captación a las 24 h).

En esta fórmula, Z es el número deseado de Becquerels administrados por gramo. El rango de Z varía de 3,7 a 7,4 MBq (100-200 mCi). Ambas fórmulas tienen una alta tasa de éxito (definido como hipotiroidismo o eutiroidismo).

Es difícil establecer con precisión la dosis mínima que permita alcanzar un estado de eutiroidismo de forma permanente, el tratar de enfocar los regímenes con el fin de llevar al paciente a un estado de funcionamiento tiroideo normal puede ser engorroso y desalentador, por lo que puede considerarse que el propósito del tratamiento con I-131 es originar un estado de hipotiroidismo crónico, el cual se alcanzaría con dosis relativamente altas de I-131 (550-600 MBq: 15-16 mCi) para glándulas con volumen leve-moderado, y dosis de 800-900

MBq (20-25 mCi) para glándulas con volumen muy aumentado. Los que defienden este esquema de manejo consideran que una dosis fija en una cantidad suficiente para llevar al paciente a hipotiroidismo reduce el riesgo de recaída del hipertiroidismo, y de esta forma el paciente no se expone a dosis posteriores de I-131. En pacientes que no han tenido una respuesta adecuada al manejo con Tionamidas, la carga de radiación originada por el I-131 se reduce en un 30-50%. De una u otra forma, es necesario tener siempre en cuenta el principio de “tan bajo como sea razonablemente factible (As Low As Reasonably Achievable –ALARA-)”. A pesar de ello, cualquier dosis suministrada en cualquiera de los regímenes, puede resultar en un número de pacientes que reciben cantidades de I-131 que excede la dosis mínima requerida para llevar a dichos pacientes a un estado permanente de eutiroidismo (14,15).

La vida media efectiva del Yodo Radioactivo se define como el periodo de tiempo durante el cual la actividad del isótopo suministrado al paciente se reduce a la mitad, y se considera que es aproximadamente de 6 días, con un máximo de 8 días. Cerca del 10-15% de los pacientes experimentan una vida media efectiva muy corta, lo cual indica un rápido recambio del yodo en la tiroides; una forma de extender la vida media efectiva, además de la presencia de yodo al interior de la glándula, es incrementando la vida media biológica –ya que la vida media física tiene un valor constante-, lo anterior puede lograrse utilizando sustancias que inhiban la liberación de hormonas desde la tiroides, y que puedan suprimir la formación de coloide y la proteólisis de Tg, esto puede lograrse por medio del uso del Carbonato de Litio, el cual bloquea la síntesis de T3 y T4. La capacidad del carbonato de litio de suprimir la liberación de yodo se utiliza para pacientes con una corta vida media efectiva del Yodo Radioactivo, por lo que retardaría la liberación del mismo desde la tiroides, poten-

cializando así su efecto terapéutico. Al utilizar el Carbonato de Litio en la terapia de personas con EGB éste debe preceder a la administración del Yodo Radioactivo en 3-4 días, en una dosis promedio de 500-700 mg/día (10 mg/kg) llevando a una concentración sanguínea de 0,4-0,8 nmol/L, la terapia debe mantenerse durante los siete días posteriores al tratamiento con Yodo Radioactivo y con dicho protocolo de manejo y por los días recomendados de uso es poco probable que se manifiesten efectos adversos desencadenados por el Litio (15,16).

La necesidad de considerar un segundo o tercer ciclo de terapia con I-131 implica que la primera dosis fue insuficiente, en general se recomienda dar un compás de espera de 3 a 6 meses después del primer ciclo para determinar la necesidad de una segunda dosis; muchos pacientes a las 12 semanas después de un ciclo inicial con I-131 persisten hipertiroides y muy sintomáticos, aunque algunos tienen una respuesta tardía a este primer ciclo (hasta 6 meses).

El uso de betabloqueadores, antes del uso de Yodo Radioactivo puede reducir y aliviar los síntomas adrenérgicos; el uso de Tionamidas previo al I-131 puede originar que el paciente alcance un estado de menor magnitud del hipertiroidismo e incluso, llegar eutiroides al procedimiento con Yodo Radioactivo; sin embargo, en los casos donde el paciente recibe manejo con Tionamidas es necesario aumentar la dosis de I-131 para reducir el riesgo de falla al tratamiento. El pretratamiento con Tionamidas antes de suministrar el I-131 se reserva para pacientes añosos, con enfermedad cardiovascular de base o Taquiarritmias, y en aquellos con hipertiroidismo severo (17,18). El uso de Tionamidas previo a la administración de I-131 debe suspenderse 2-3 días antes de la terapia, y puede reiniciarse después del tercer día de realizada (y mantenerse hasta 4-6 semanas después de la misma).

Efectos adversos del I-131 y riesgo de malignidad:

El uso del Yodo Radioactivo puede originar tiroiditis por radiación, la cual se presenta en cerca del 1% de los pacientes y puede presentarse con algún grado de empeoramiento de los síntomas del hipertiroidismo, usualmente como consecuencia de la liberación de hormonas tiroideas por la destrucción originada por el I-131. Dicha sintomatología puede ser leve y no necesitar manejo específico de los síntomas de dolor y los desencadenados por el fenómeno adrenérgico, pero con frecuencia se presentan casos que requieren el uso de antiinflamatorios no esteroideos, betabloqueadores y glucocorticoides para aliviar los síntomas. Ocasionalmente los pacientes se presentan con disgeusia y xerostomía, las cuales pueden acompañar a la presencia de dolor y tumefacción en las glándulas submaxilares, sublinguales y parótidas; el manejo con hidratación adecuada y sialagogos comunes (cítricos, goma de mascar) usualmente alivian las molestias.

Varios estudios han evaluado la probabilidad de desarrollar cáncer en pacientes que han recibido manejo con Yodo Radioactivo para tratar el hipertiroidismo; algunos no han encontrado un aumento en el riesgo global de mortalidad por cáncer, otros han encontrado una disminución en la tasa global de muerte por cáncer, y un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de tiroides, en especial entre pacientes con bocio nodular tóxico (18,19); otros estudios reportan una reducción en el riesgo global de cáncer, pero con un incremento leve del riesgo de cáncer de tiroides y de colon; también se reporta un incremento del riesgo de cáncer de riñón, seno y estómago. El riesgo de muerte descrito por enfermedad cardiovascular posterior al uso de Yodo Radioactivo parece ser consecuencia más del estado tirotóxico *per sé* que por el tratamiento mismo.

Finalmente, se consideran contraindicaciones absolutas al uso del Yodo Radioactivo el embarazo y la lactancia, las contraindicaciones relativas son la presencia de nódulos tiroideos con riesgo de malignidad o malignos, y personas menores de 15 años (19,20).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA EGB

Aunque el manejo quirúrgico conlleva a un control rápido de los síntomas, con baja morbilidad (en manos expertas) es una indicación poco recomendada como tratamiento inicial; de hecho, las indicaciones más frecuentes en la práctica clínica son aquellas en donde otras opciones terapéuticas están contraindicadas y en personas con bocio gigante.

A lo largo de la historia dos técnicas han prevalecido (la Tiroidectomía Total –TT- y la Tiroidectomía Subtotal –TST-). Mientras se ha considerado que la TT es el procedimiento de elección en aquellos con cáncer tiroideo asociado, la aproximación quirúrgica óptima para personas con EGB sin cáncer tiroideo sigue siendo motivo de controversias. El uso de la TST origina, al menos teóricamente, un menor riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo; además, de forma implícita origina una mayor probabilidad de conservar un estado eutiroideo posterior, comparativamente a la TT. Sin embargo, también origina un riesgo de persistencia de la enfermedad, ya que el remanente tiroideo puede ser suficiente para mantener el estado de hipertiroidismo posterior a la cirugía (21). Dichas consideraciones son la razón por la que, dependiendo de las series estudiadas aún se recomienda la TST sobre la TT. Se ha considerado que la TT origina un riesgo predecible de hipotiroidismo en prácticamente todos los pacientes, el cual es fácil de manejar y monitorizar bajo suplencia con hormona tiroidea, riesgo que es variable al analizar los resultados obtenidos con la TST (la TT tiene un riesgo de recurrencia o persistencia del hiperti-

roidismo de 0% y la TST de 8% a cinco años). Se considera que la intervención quirúrgica es segura y efectiva como opción terapéutica en pacientes con EGB, con bajas tasas de morbilidad y mortalidad (en especial en aquellos cirujanos que desarrollan al menos 100 cirugías por EGB por año) y con un riesgo predecible de hipotiroidismo virtualmente en todos los pacientes (en especial en la TT) con una presencia muy baja de recurrencias; sin embargo, la evidencia se basa en estudios con bajo número de pacientes, que han utilizado técnicas de medición no estandarizadas o inconsistentes; al parecer, en la aproximación quirúrgica debe preferirse la TT sobre la TST (21,22).

Algunos factores que pueden contraindicar de una u otra forma la elección de la cirugía en EGB son: Cáncer en estado terminal, enfermedad cardiovascular avanzada y enfermedad pulmonar severa. Otros factores que hacen de la cirugía una opción de primera elección son: Contraindicación al manejo con Yodo Radioactivo y/o a las Tionamidas, rápido control de los síntomas, y en algunas mujeres en embarazo (en especial al final del segundo trimestre).

Las complicaciones más frecuentes que se presentan por el manejo quirúrgico en pacientes con EGB –en sitios con gran experiencia y alto flujo de pacientes– son la hipocalcemia (<2%) y la lesión del nervio laríngeo recurrente (<1%). Ambas complicaciones pueden tener un patrón de presentación temporal o permanente (23), también se describe sangrado post-quirúrgico con necesidad de reintervención (<1%), mortalidad desencadenada por el procedimiento (1 en 10.000 a 5 en 1.000.000) y las complicaciones propias de la anestesia general (24,25).

Se recomienda llevar al paciente con EGB lo más eutiroideo posible a la cirugía, por lo que el uso de Tionamidas, en especial con Metimazol y el uso adicional de yoduro de potasio marcan la base de la

preparación preoperatoria (la solución de Lugol tiene 8 mg de yoduro por gota, y se recomienda utilizar 1-2 gotas –0,05-0,1 mL tres veces al día, mezclado con agua por diez días previos a la tiroidectomía-, la Solución Saturada de Yoduro de Potasio contiene 50 mg de yoduro por gota). Los betabloqueadores son claves para el control preoperatorio del paciente (26); en caso de urgencia o de antecedentes de reacciones adversas mayores a los anti-tiroideos, el uso de yoduro de potasio y los betabloqueadores marcan la pauta del tratamiento a seguir. El uso del yoduro de potasio y de la solución saturada de yoduro de potasio disminuye el riesgo de sangrado en la cirugía; ocasionalmente, el uso de esteroides puede ayudar en la preparación preoperatoria de urgencia en personas con EGB. El uso de Metimazol debe ser suspendido al momento de la cirugía, y el uso de betabloqueadores puede disminuirse en los días siguientes, de acuerdo al estado adrenérgico del paciente (27,28).

La medición del calcio y de la Hormona Paratiroidea intacta (PTHi) debe ser realizada en las 6-12 horas posteriores al procedimiento quirúrgico (un nivel de PTHi <10-15 pg/mL en el post-operatorio inmediato predice el riesgo de hipocalcemia sintomática y la necesidad de suplemento con calcio y vitamina D). Un nivel de calcio >7,8 mg/dL (1,95 mmol/L) en pacientes asintomáticos debe ser tomado como el límite inferior para considerar el alta en los que fueron sometidos a tiroidectomía; el uso de calcio intravenoso y de magnesio en el post-operatorio debe ser indicado de acuerdo a los protocolos usuales de manejo (24,25). En los pacientes eutiroideos al momento de la cirugía, el uso de levotiroxina puede ser iniciado a las 24-48 horas posteriores a la misma; en los que por indicaciones de urgencia se llevan a tiroidectomía, es prudente esperar unos días para el inicio de la terapia de suplencia, una dosis de inicio de 1,7 µg/kg/día es un parámetro de referencia para el comienzo de la terapia con levotiroxina, el valor de TSH debe ser

medido a las 6-8 semanas posteriores a la cirugía para realizar el ajuste de la terapia.

Algunas indicaciones para tiroidectomía en pacientes con EGB se muestran en la tabla 1.

Tabla1. Indicaciones de cirugía en personas con EGB

Bocio gigante (>80 gm) ó síntomas compresivos.
Malignidad tiroidea, sospechada o documentada.
Nódulos hipocaptantes en la gammagrafía.
Hiperparatiroidismo coexistente.
Planeación de embarazo a corto plazo (por ejemplo, tiempo menor a 6 meses).
Oftalmopatía moderada-severa.
Control rápido de síntomas y del estado hipertiroides.
Efectos adversos con el uso de Tionamidas, o recurrencia después del uso de las mismas.
Contraindicación al uso de Yodo Radioactivo.
Deseo expreso dado por el paciente.

CONDICIONES ESPECIALES

Embarazo:

El hipertiroidismo complica el 0,1 al 0,4% de todos los embarazos, y el 85% de las veces la causa es EGB. El tratamiento de esta condición durante la gestación es complejo por el efecto del embarazo sobre el curso de la enfermedad autoinmune. El hipertiroidismo subclínico en general no se asocia con complicaciones mayores, mientras que el hipertiroidismo florido se relaciona con preclampsia, parto prematuro, falla cardiaca congestiva y aumento en la tasa de abortos. El hipertiroidismo no controlado se relaciona también con bajo peso al nacer y malformaciones congénitas.

El diagnóstico clínico de hipertiroidismo puede ser difícil de realizar durante el embarazo, ya que la paciente embarazada exhibe signos y síntomas

comunes al hipertiroidismo como la taquicardia, presión del pulso alta, piel seca, calor e intolerancia al calor. En las etapas iniciales del embarazo, se presentan cambios fisiológicos que pueden simular un hipertiroidismo bioquímico (el cual no requiere manejo específico). El diagnóstico de hipertiroidismo en el embarazo se realiza con un valor de TSH suprimida, con un valor de T4 y T3 total en un rango de referencia ajustado de 1,5 veces (por encima) con relación al rango de la mujer no embarazada; o bien con valores de T3L y T4L por encima del rango de referencia normal específico para cada trimestre (27). Debe tenerse en cuenta que los rangos de las pruebas de función tiroidea son diferentes a lo largo del embarazo, y para algunos tipos de ensayos de laboratorio puede haber variaciones en la titulación de las hormonas, se recomienda medir los títulos del anti-TSHR en el momento que se documenta el embarazo, si los títulos están elevados deben repetirse a la semana 22-26 de gestación, con el fin de guiar las decisiones de monitoreo fetal. El hipertiroidismo causado por Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) bien sea causado por la presencia de un embarazo molar o por un coriocarcinoma, se puede manifestar como un estado hiperadrenérgico, con hiperactividad tiroidea muy semejante a la EGB, pero en dicho estado la oftalmopatía y la dermatopatía brillan por su ausencia, y los niveles de anti-TSHR son negativos (mientras que en EGB usualmente están elevados); además, los niveles séricos de hCG sobrepasan los rangos usuales presentes durante la gestación. Sin embargo, el embarazo normal también puede originar elevaciones transitorias en el valor de la hCG, con supresión leve en el valor de TSH. Se considera que las dos principales causas de hipertiroidismo bioquímico durante el embarazo son: *El hipertiroidismo gestacional y la EGB*; en el primer caso (mediado por hCG) se documenta un hipertiroidismo bioquímico leve, en una mujer asintomática, y que generalmente se manifiesta en el primer trimestre del embarazo, se considera que los niveles elevados de hCG en el primer trimestre

causa dichos cambios y usualmente no origina resultados fatales, tales cambios ocurren por la acción tirotrópica de la hCG a través de la subunidad alfa durante el final del primer o el comienzo del segundo trimestre (28,29).

Ante la seguridad diagnóstica de EGB durante el embarazo, debe determinarse la necesidad de tratamiento farmacológico, los medicamentos antitiroideos son la terapia de elección, en general se prefiere el PTU sobre el MTZ (por el mayor riesgo de malformaciones congénitas descritas con MTZ –especialmente aplasia cutis, atresia de coanas y esofágica– y por un supuesto menor paso transplacentario, aunque este último atributo se ha desvirtuado, pues ambos medicamentos atraviesan la placenta). Históricamente, el MTZ se ha utilizado a partir del segundo trimestre del embarazo. El PTU debe ser el anti-tiroideo utilizado durante todo el embarazo, aunque dicha recomendación puede ser relativa, ya que las dudas acerca del compromiso hepático (toxicidad) ha conllevado a reevaluar dicha indicación; tal es así, que actualmente se recomienda que el PTU debe ser reservado para pacientes que están en su primer trimestre del embarazo o quienes son intolerantes o alérgicas al MTZ. Las embarazadas que tienen EGB pregestacional, que han recibido manejo con antitiroideos y que están eutiroides antes del embarazo, tienen bajo riesgo de activar su hipertiroidismo, aunque el riesgo de recaídas y de tiroiditis post-parto es elevado. El MTZ y el PTU se eliminan también por leche materna, aunque en pequeñas cantidades que al parecer no afecta ni la función tiroidea ni el desarrollo intelectual en el recién nacido, aunque se prefiere el uso de MTZ en la madre con EGB en periodo de lactancia sobre el PTU (por la toxicidad hepática de éste último).

Por lo anterior, se sugiere que en aquella mujer que recibe MTZ antes del embarazo, una vez se documente el estado gestacional debe cambiarse

el uso de MTZ por el de PTU (tan pronto como sea posible en el primer trimestre) y reiniciar el MTZ (suspendiendo el PTU) al inicio del segundo trimestre; de igual forma, en aquella que recibía PTU antes del embarazo se recomienda mantenerlo hasta el inicio del segundo trimestre, donde se hace el cambio a MTZ.

El fin del tratamiento con antitiroideos es mantener unos niveles de T3 y T4 totales apenas por encima del rango superior normal de la mujer no embarazada, y unos niveles de T3 y T4 libres en el rango superior normal o ligeramente por encima del rango normal con relación a la mujer no embarazada; los valores de TSH deben mantenerse suprimidos y dichas pruebas de función tiroidea (TSH, T3 y T4 en sus fracción libre o total) deben titularse mensualmente durante el transcurso del embarazo, lo anterior debe lograrse con la dosis más baja posible del antitiroideo elegido (29,30).

En aquellas pacientes que no controlan el hipertiroidismo a pesar del manejo con antitiroideos o cuando hay antecedentes de alergias o reacciones severas a los mismos se debe considerar el manejo quirúrgico. La tiroidectomía cuando es necesaria debe idealmente llevarse a cabo durante el segundo trimestre del embarazo, por la teratogenicidad de los anestésicos en el primer trimestre y por el riesgo de parto prematuro en el tercer trimestre. La preparación preoperatoria para la tiroidectomía incluye un curso corto de yoduro de potasio (10 días) junto con antitiroideos y betabloqueadores.

La administración de yodo radioactivo para propósitos diagnósticos ó terapéuticos en EGB está contraindicada durante el embarazo. Después de la semana 12 de gestación, una vez la tiroides fetal tiene la habilidad de concentrar el yodo, el hipotiroidismo congénito puede ocurrir; se ha documentado en aquellos casos donde se ha expuesto inadvertidamente a gestantes durante el primer trimestre

de embarazo una frecuencia de 1,1% de aborto espontáneo, 1,1% de muerte intrauterina, 3,3% de hipotiroidismo en el neonato y 2,2% de retardo mental, demostrando que el hipotiroidismo originado por la exposición a yodo radioactivo durante dicha fase de embarazo es sustancialmente mayor que la incidencia usual de hipotiroidismo congénito (27).

Hacia la semana 10-12 de gestación, con el incremento en la expresión del gen del Simportador Sodio/Yodo (SNI) la tiroides fetal es capaz de concentrar el yodo, acumular coloide y producir Tiroglobulina; hacia la semana 20 de gestación, el TSHR responde al estímulo de la TSH (y también a los anticuerpos estimuladores tiroideos). La placenta *per sé* no es permeable a la TSH, pero sí al yodo. El transporte activo de yodo a través de la placenta ocurre por la expresión del gen del SNI en trofoblastos. En el segundo trimestre del embarazo, cuando la tiroides fetal produce T4, la ingesta materna de yodo es crucial como sustrato para la síntesis de hormona tiroidea (31). Si bien el paso transplacentario de anticuerpos maternos al feto ocurre en una manera temprana de la gestación, la concentración fetal de tales anticuerpos es realmente baja hasta finales del segundo trimestre; no obstante, la permeabilidad placentaria a los anticuerpos se incrementa notoriamente en el tercer trimestre, por lo que los niveles fetales prácticamente se igualan con los niveles maternos. Dichos cambios en la permeabilidad materna y la capacidad de la tiroides fetal para responder tanto a la TSH como al anti-TSHR explican por qué el hipertiroidismo fetal se manifiesta a partir de la segunda mitad del embarazo.

Se recomienda realizar ecografías obstétricas seriadas con medición del tamaño tiroideo fetal, además de identificar edad gestacional, viabilidad fetal, volumen del líquido amniótico, anatomía fetal, y detección de malformaciones. La taquicardia fetal (más de 170 latidos/minuto, de forma persistente

por más de diez minutos), retardo del crecimiento, bocio fetal (el cual es un signo temprano de disfunción fetal, pero por sí mismo no diferencia la presencia de hipertiroidismo ó hipotiroidismo, ver figura 1) maduración ósea acelerada, signos de falla cardiaca e hidropesía (32,33).

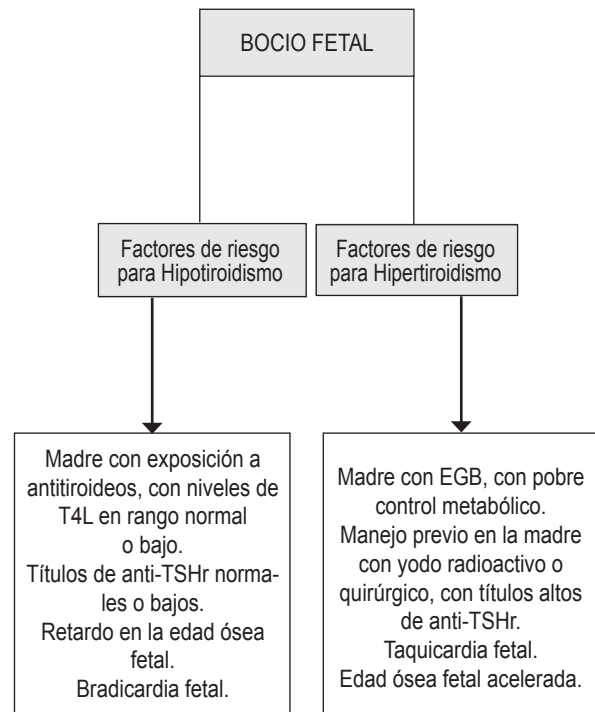


Figura 1. Diferencias entre hipotiroidismo e hipertiroidismo fetal en presencia de bocio fetal.

ENFERMEDAD OCULAR EN EGB:

Muchos de los signos y síntomas clínicos previamente descritos en las manifestaciones oculares de la EGB (GO) pueden explicarse desde una base “mecánica” por el incremento en el volumen de los tejidos intrauterino, característica de la EGB. Aunque la mayoría de los pacientes con GO se evidencia un crecimiento anormal de los músculos extra-oculares y del tejido adiposo orbitario, pudiendo existir un crecimiento predominante de uno u otro tejido, en individuos jóvenes tienen mayor presencia

de expansión del tejido graso orbitario, mientras que en personas de edad avanzada existe mayor predisposición en el crecimiento de músculos extraorbitarios, sin cambios significativos en el tejido adiposo orbitario.

La inflamación de los tejidos retrobulbares es atribuida a la secreción excesiva de glucosaminoglicanos (GAG), especialmente condroitín sulfato y ácido hialurónico por parte de los fibroblastos de la órbita; debido a su gran carga polianiónica, los GAG atraen osmóticamente grandes cantidades de agua, contribuyendo al incremento en el volumen de los tejidos afectados (34,35). La infiltración linfocítica presente en los tejidos orbitarios denota una predominancia de linfocitos T CD4+ y CD8+, con pocas células B. Las células T retrobulbares de pacientes con OG reconocen fibroblastos autólogos, pero no reconocen los extractos de músculos oculares en una manera restringida al HLA clase I. La expresión de HLA-DR y moléculas de adhesión en las células endoteliales y fibroblastos de la órbita se realiza por citoquinas como Interleuquinas (IL), en especial la IL-1 α , Factor de Necrosis Tumoral (TNF) como el TNF α , e Interferón γ . Lo anterior ha llevado a plantear que el fibroblasto de la órbita es el blanco del ataque autoinmune. Como el TSHr se expresa en el ARN mensajero (ARNm) y en títulos altos en las proteínas del tejido conectivo y adiposo de la órbita de pacientes con OG, con relación a sujetos sanos, se considera que el TSHr es funcional, como se evidencia por el incremento del AMPc en respuesta a la TSH; de hecho, la diferenciación de preadipocitos de fibroblastos oculares en adipocitos se asocia con un marcado realce en la expresión funcional del TSHr. El concepto surge de una subpoblación de fibroblastos oculares que pueden ser las células “blanco” en GO –llamadas pre-adipocitos- que, si se estimulan para diferenciarse en adipocitos maduros, expresan niveles elevados de TSHr (36,37). La GO se desencadena por linfocitos T autorreactivos, que reaccionan con

uno o más antígenos compartidos por la órbita y la tiroides, una vez se reconoce el antígeno, una cascada de eventos lleva a la secreción de citoquinas que estimulan la proliferación de fibroblastos, la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos y la secreción de GAG a partir de los fibroblastos, originando retención de agua y edema periorcular (ver figura 2).

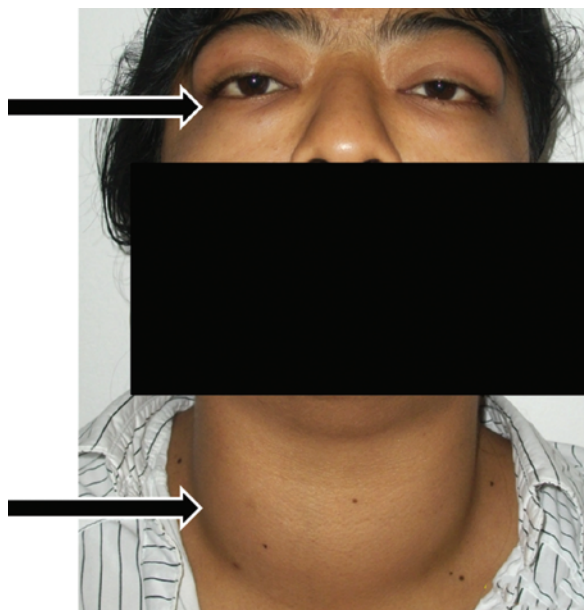


Figura 2. Se muestra el edema bipalpebral, con tumefacción periorcular, el bocio es difuso, visible y palpable

El incremento del contenido orbitario explica mecánicamente la mayor parte de las manifestaciones clínicas de la GO (38). Durante el curso de la GO, la enfermedad pasa por varias fases; desde un comienzo, se puede documentar un empeoramiento de los signos y síntomas en la fase inflamatoria. Las fases del empeoramiento gradual en el proceso inflamatorio pueden progresar hasta originar anomalías permanentes en la función y en la apariencia.

La “actividad” de la enfermedad ocular se refiere a la presencia de inflamación, mientras que

“severidad” describe el grado de déficit funcional o cosmético en cualquier grado. Es importante determinar la fase presente en GO para poder determinar el tratamiento apropiado, ya que la terapia inmunomoduladora puede ser efectiva mientras exista inflamación activa (27,39). Existen varias clasificaciones y puntajes que intentan clasificar adecuadamente la “actividad” y la “severidad” de la enfermedad ocular en EGB, la mayoría evalúa varios aspectos y se conoce con el epónimo **VISA**:

Visión (cuyo objetivo principal es excluir la presencia de neuropatía óptica).

Inflamación (incluye aspectos como dolor, enrojecimiento, hinchazón, y compromiso de la función visual).

Estrabismo: (Por la presencia de diplopía.)

Apariencia/exposición: (La apariencia evalúa la presencia de retracción palpebral, proptosis, piel redundante y prolapso de grasa; la exposición evalúa la presencia de opacificación y ulceración corneal).

Los signos oculares de la EGB se han descrito por medio de una clasificación conocida con el epónimo NONSPECS, la cual describe la extensión de la enfermedad ocular, basada en la presencia específica de signos y síntomas oculares, pero no es útil para vigilar el proceso de la enfermedad, puesto que, una clase en particular no necesariamente progresa hacia la siguiente; es decir, asume unas categorías en sus características clínicas que no siempre están presentes (Ver tabla 2).

La historia natural de la GO es la de un deterioro rápido, seguido de una mejoría gradual en el tiempo. La fase activa se describe de buena manera por medio del puntaje ó Score de Actividad Clínica (CAS), el cual se genera por la adición de un punto por cada una de las características clínicas pre-

sentes (descritas en la tabla 3). El score va de un rango de 0 a 10 y predice la respuesta a las terapias anti-inflamatorias. Una escala de siete puntos obvia los últimos tres elementos del score original, y se utiliza cuando no hay disponibilidad de evaluaciones previas. De esta forma, la GO se considera activa cuando existe un puntaje ≥ 3 . Por lo que, aquellos pacientes hipertiroideos que se manifiestan únicamente con retracción palpebral, o en conjunto con eritema conjuntival leve y edema palpebral, no son considerados con GO activa (40,41).

Tabla 2. Clasificación de los cambios oculares en la EGB (NONSPECS)

Clase	Definición
0	Ningún signo ó síntoma
1	Sólo signos, sin síntomas (limitada a retracción palpebral superior, mirada fija)
2	Con síntomas y signos (afección de tejidos blandos)
3	Proptosis
4	Afección de músculo extra-ocular
5	Compromiso corneal
6	Pérdida de la visión (compromiso del nervio óptico)

La severidad de la enfermedad se evalúa mejor utilizando parámetros objetivos y cuantificables, los cuales son útiles para direccionar la terapia, los elementos a tener en cuenta al evaluar la severidad se resume en el Consenso del Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO), ver tabla 4.

Las imágenes diagnósticas en la OG se centran en la Ultrasonografía, la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM). La ultrasonografía es un método no invasivo válido para descartar la presencia de tumores orbitarios y para evaluar la ecogenicidad interna de los músculos extra oculares y la grasa orbitarias; puede detectarse un engrosamiento en la parte ventral del músculo, mientras que la inserción escleral apenas se modifica.

Tabla 3. Evaluación de la GO: Elementos del CAS, una escala con los primeros 7 elementos (excluyendo los últimos 3) se utiliza cuando no se dispone de evaluaciones previas. La GO se considera activa en una persona con un CAS ≥ 3 .

Elementos	Cada visita	Comparación con visitas previas	Score (puntaje)
Dolor opresivo sobre o detrás del globo ocular en las últimas 4 semanas.	X		
Dolor con los movimientos oculares en las últimas 4 semanas.	X		
Enrojecimiento palpebral.	X		
Enrojecimiento de la conjuntiva.	X		
Inflamación palpebral.	X		
Quemosis (edema conjuntival).	X		
Inflamación de la carúncula.	X		
Incremento en la proptosis ≥ 2 mm.		X	
Disminución del movimiento ocular $\geq 5^\circ$ en cualquier dirección.		X	
Disminución de la agudeza visual ≥ 1 línea en la carta de Snellen.		X	

Tabla 4. Evaluación de la severidad en GO. En el grado leve existe un impacto menor en la vida diaria, generalmente no se justifica el uso de inmunosupresores ó manejo quirúrgico. En el grado moderado a severo están los pacientes sin GO que amenace la visión, cuya enfermedad ocular tiene un impacto importante en la vida cotidiana para justificar el uso de inmunosupresores (si está activa) o cirugía (si está inactiva). En aquellos con GO con amenaza visual (neuropatía óptica, por ejemplo) se requiere intervención inmediata

Grado	Retracción palpebral	Tejidos Blandos	Proptosis	Diplopía	Exposición corneal	Nervio óptico (estado)
Leve	< 2 mm	Compromiso leve	< 3 mm	Ausente o transitoria	Ausente	Normal
Moderado	≥ 2 mm	Compromiso moderado	≥ 3 mm	Inconstante	Leve	Normal
Severo	≥ 2 mm	Compromiso severo	≥ 3 mm	Constante	Leve	Normal
Amenaza visual	–	–	–	–	Severa	Compresión
Límite superior de lo normal						
Afro-Americanos		M/H=23/24mm				
Blancos		M/H=19/21mm				
Asiáticos		M/H = 16/17 mm ó 18,6mm en Chinos				

La principal ventaja de la ultrasonografía modo-A es que es una técnica no invasiva y accesible; no obstante, no es tan efectiva como la TAC en la evaluación del tercio posterior de la órbita, por la pérdida de respuesta ecogénica que se va produciendo a través de los tejidos (atenuación), así como su

difícil acceso para evaluar el músculo recto inferior (el más frecuentemente afectado) y por su escasa reproducibilidad. Las imágenes ultrasonográficas de la OG con componente muscular muestran un engrosamiento marcado de los músculos rectos inferiores, internos y superiores y del elevador del

párpado, y con menor frecuencia la de los músculos oblicuos y rectos laterales (42,43).

La TAC y la ecografía son técnicas complementarias, al considerarse la TAC hay que tener en cuenta que la grasa orbitaria tiene densidad negativa, mientras que los músculos y el nervio óptico tienen densidad positiva; por lo tanto, no es necesario utilizar habitualmente medios de contraste en la exploración de la OG, ya que la aplicación del mismo sólo será capaz de mostrar hipervascularización muscular.

Los hallazgos característicos en la TAC en OG son: Exoftalmos, engrosamiento del vientre muscular, compresión del nervio óptico a nivel del vértice orbitario por músculos engrosados que originan neuropatía, abombamiento óseo de las paredes etmoidales, imágenes pseudotumorales en el tercio posterior de la órbita producidas por el músculo recto inferior engrosado; en los cortes axiales puede encontrarse un incremento en el volumen de la grasa e imágenes de atrofia dentro del músculo.

Las indicaciones de solicitud de TAC en OG dependen del juicio clínico, de la actividad y de la severidad de la enfermedad, así como en el proceso de toma de decisiones para el manejo farmacológico y/o quirúrgico. Las imágenes de Resonancia Nuclear Magnética (RNM) no presentan ventajas importantes frente a la TAC para el diagnóstico de OG, aunque permite diferenciar entre edema y fibrosis, debido al alto contenido de agua de los tejidos que se diferencian de mejor manera en la RNM. Se considera, asimismo, que la RMN presenta mayor sensibilidad para el diagnóstico en las fases inactivas de la enfermedad. Entre sus ventajas están la ausencia de radiación ionizante y la capacidad para delimitar estructuras orbitarias. Sus principales desventajas son el elevado coste, así como una menor disponibilidad y la mala calidad de imágenes

para el estudio de la pared ósea etmoidal, ya que la RNM no define de buena forma el hueso (43,44).

Las aproximaciones terapéuticas actuales para GO incluyen, medidas locales, glucocorticoides, radiación a la órbita y cirugía. Independiente de las opciones de manejo, el mayor esfuerzo debe dirigirse en lo posible, a la prevención y a evitar el deterioro progresivo de la enfermedad. Los principales factores de riesgo para GO son: Uso previo de yodo radioactivo (como terapia para hipertiroidismo), tabaquismo, títulos elevados de anti-TSHr, títulos elevados de T3 previos al tratamiento e hipotiroidismo descontrolado posterior al manejo con yodo radioactivo. Siempre debe mantenerse el estado “eutiroides” en todo paciente con EGB y GO o con factores de riesgo para presentar GO.

En aquellos pacientes con EGB que no tienen GO clínicamente aparente, el manejo de su hipertiroidismo de base puede realizarse con cualquiera de las modalidades universales de manejo para EGB previamente descritas. Debe tenerse en cuenta que, el tabaquismo es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de GO, por lo que se prohíbe la exposición al mismo desde el momento del diagnóstico. Aquellos pacientes que se manifiestan con GO con actividad leve, sin otros factores de riesgo, en los que se ha determinado que el tratamiento de su hipertiroidismo de base se realizará con yodo radioactivo, debe considerarse el uso de glucocorticoides; de igual forma, aquellos con GO leve y tabaquismo u otros factores de riesgo asociados, también debe considerarse el uso concomitante de glucocorticoides si van a recibir manejo con yodo radioactivo. Aquellos pacientes con EGB y GO moderada-severa, el hipertiroidismo debe ser manejado con MTZ o cirugía; ahora bien, en personas con oftalmopatía inactiva el manejo del hipertiroidismo puede realizarse con Tionamidas, yodo radioactivo ó cirugía, sin necesidad de adicionar glucocorticoides (27,45).

El tratamiento del hipertiroidismo con Tionamidas tiene un efecto neutro sobre la progresión de la GO, aunque tiene un efecto indirecto positivo sobre la disminución gradual del anti-TSHr. Por otra parte, el yodo radioactivo se asocia con el empeoramiento y la progresión de la GO, mientras que la cirugía tiene un efecto neutro o de mejoría leve sobre la progresión de la GO. Aquellos pacientes con GO activa leve, se recomienda una estrategia de “observar-esperar” en donde el uso sistemático de glucocorticoides no es aceptado, excepto para aquellos pacientes que serán sometidos a manejo con yodo radioactivo. En la GO inactiva leve, la cirugía de rehabilitación con un propósito cosmético o por razones funcionales (descompresión de la órbita por exoftalmos, retracción palpebral) puede ser requerida. En este estado el uso de glucocorticoides no está indicado, ya que no son efectivos, de hecho, la profilaxis con tales medicamentos no está indicada si no existen otros factores de riesgo para el desarrollo de GO inducida por el uso de yodo radioactivo.

En la GO moderada-severa, la elección del tratamiento puede ser controversial, dichos pacientes deben recibir manejo inmediato para su GO, los glucocorticoides son los medicamentos de elección, preferiblemente por vía endovenosa, con o sin radioterapia dirigida a la órbita. Todos los pacientes en esta categoría deben estar en estado eutiroideo como requisito para su evolución favorable en el manejo de la GO.

En los pacientes con GO moderada-severa inactiva, el tratamiento de base de su hipertiroidismo se establece de acuerdo a los criterios individuales del paciente comprometido. Si se decide el uso de yodo radioactivo, el manejo con glucocorticoides sólo debe iniciarse ante la presencia de factores de riesgo para GO, particularmente en los que tienen antecedentes de tabaquismo.

En aquellas personas con GO que amenaza la visión, deben enfocarse como una emergencia endocrina, y se debe iniciar de manera urgente glucocorticoides por vía endovenosa en dosis altas, con descompresión orbitaria subsecuente si la respuesta a los glucocorticoides es pobre (42,46).

Varios esquemas con dosis variables de glucocorticoides endovenosos han sido utilizados, la tasa de respuesta puede ser del 63-77% y existe mayor eficacia con el uso del glucocorticoide endovenoso (metilprednisolona) respecto al fármaco por vía oral. La dosis acumulativa del glucocorticoide endovenoso no debe ser mayor a 6-8 gramos en un lapso de tiempo de 6-16 semanas.

El uso de Ciclosporina, de bloqueadores del TNF- α (Etanercept) y de inmunoglobulina endovenosa, al igual que el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 como el Rituximab, pueden afectar positivamente los mecanismos patogénicos de la GO, al modular la gran carga inmunológica de la enfermedad; sin embargo, hasta el momento no existen recomendaciones definitivas para su uso en GO (35,42).

La radioterapia retrobulbar puede ser una alternativa al manejo de la GO moderada-severa, con beneficio significativo sobre la movilidad ocular y la diplopía, usualmente se utilizan dosis bajas como 1 Gy por semana (comparada con 1 ó 2 Gy día) las cuales muestran igual eficacia en pacientes con GO moderada-severa. Aquellos con diabetes mellitus e hipertensión arterial, tienen contraindicación relativa a tal procedimiento por el alto riesgo de retinopatía posradioterapia (47,48). Una aproximación al manejo del hipertiroidismo y GO en diferentes escenarios clínicos se muestra en la figura 3.

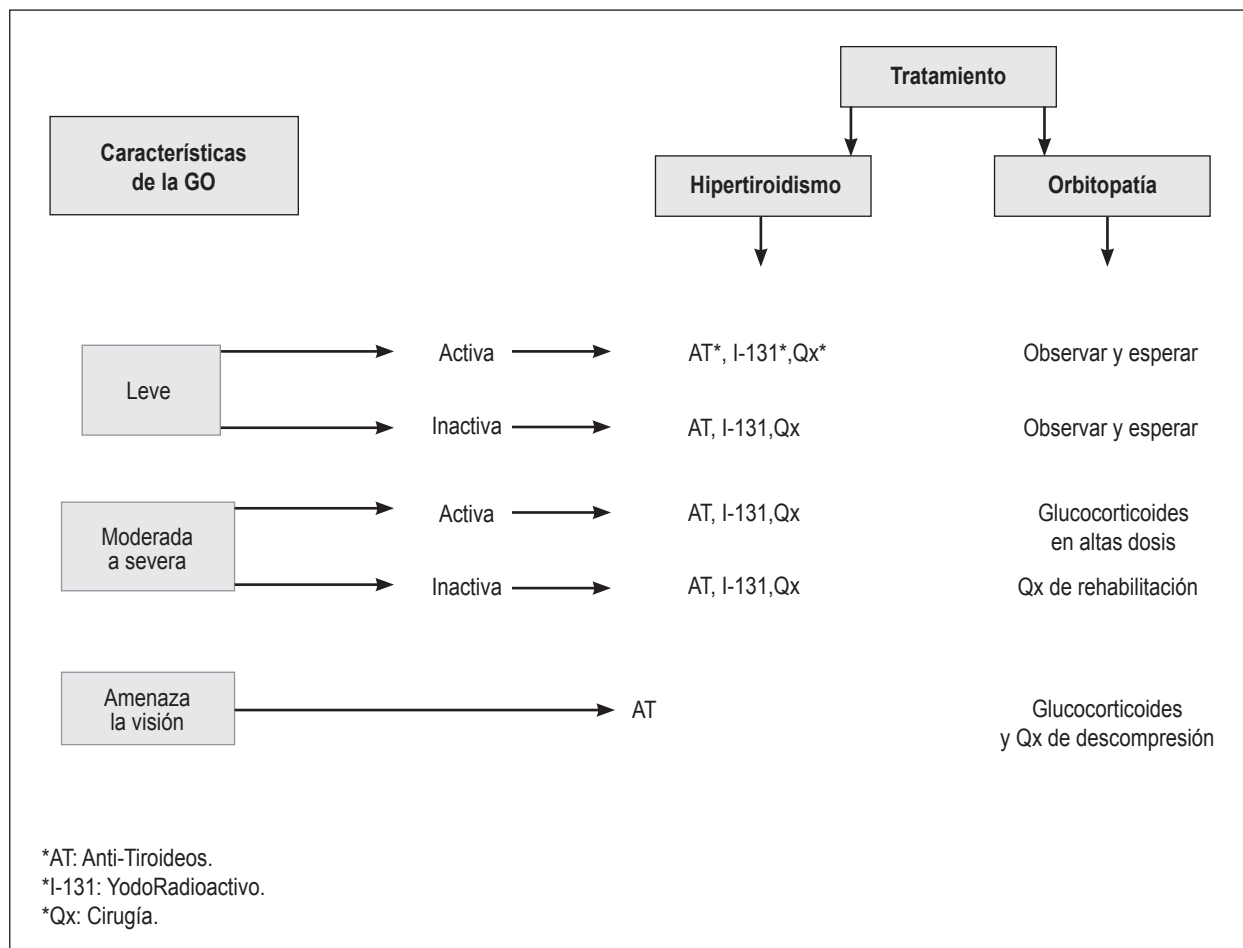


Figura 3. Manejo del hipertiroidismo y GO en diversos escenarios clínicos

Mixedema pretibial:

El mixedema localizado, o dermopatía tiroidea (DT), es una manifestación infrecuente de la EGB, su característica clínica principal es el engrosamiento localizado de la piel, localizado especialmente en el área pretibial –de ahí que sea más conocido como mixedema pretibial–. La característica histológica principal es la acumulación de GAG en la dermis reticular, con una exagerada concentración de ácido hialurónico, lo cual ocurre como consecuencia de

la estimulación de fibroblastos, aunque el motivo de su estimulación y su origen autoinmune no es totalmente entendido, en especial el por qué afecta casi predominantemente el área pretibial, quizás por la estasis venosa y la mayor probabilidad de micro traumas en miembros inferiores induce un mayor depósito de mucina, o bien porque los fibroblastos de la economía corporal tienen diversos patrones de mecanismos de regulación, otra opción es el edema local, que puede aumentar la secreción de citoquinas que empeoran la concentración de GAG (49). Varias modalidades terapéuticas han sido empleadas, desde vendas compresivas y aplicaciones tópicas

de esteroides hasta terapia sistémica con esteroides y aplicaciones intradérmicas. La DT puede tener característicamente cuatro formas de presentación:

- a) La forma edematosa, indurada, sin fóvea, que se acompaña con cambios en la coloración de la piel.
- b) La forma de presentación en “placas”.
- c) La forma nodular.
- d) La forma elefantiásica.

El tratamiento de la DT es sintomático; en general, la forma edematosa y en placas puede ser leve y no molesta para el paciente, la mayor parte de las veces no requiere tratamiento, pero cuando se decide manejo específico, el uso de esteroides tópicos es suficiente (50,51). Las formas nodular y elefantiásica responden al manejo con vendas compresivas nocturnas (en sitios de afección en el área del tobillo o rodilla, las vendas deportivas, con una presión de compresión de 20-40 mm Hg pueden ser útiles (ver figura 4); en otras áreas de presentación, el uso de vendas de compresión media ayudan al manejo) y los esteroides tópicos (por ejemplo, acetato de triamcinolona al 0.05-0,1% en crema (52,53).



Figura 4. Dermopatía tiroidea, variedad elefantiásica. Se evidencia el edema difuso, de aspecto linfático y la gran xerodermia acompañante, además de la pérdida de vello cutáneo.

El acetónido de fluocinolona y el propionato de clobetasol también se han utilizado en algunos protocolos) con una frecuencia de aplicación de tres veces al día, acompañado de un vendaje suave con papel plástico en el área afectada, en protocolos de seguimiento entre 4-8 semanas tienen buena respuesta, con mejoría notoria en los hallazgos cutáneos de la DT (en casos selectos, la terapia con dicho protocolo puede mantenerse durante otras semanas, incluso meses, teniendo en cuenta que, al prolongar la terapia se corre el riesgo de presentar telangiectasias, equimosis y atrofia cutánea). El uso de esteroides intralesión puede causar degeneración nodular de la piel debido a la atrofia del tejido graso cuando se utilizan agujas estándar, aunque es probable que el uso de agujas de menor calibre (como las utilizadas en “mesoterapia”) no origine los resultados desfavorables descritos con las agujas normales; en general, el uso de esteroides intra-lesión y los sistémicos van perdiendo más adeptos cada día, tanto por los resultados desfavorables, como por el impacto local y sistémico de los mismos; el uso de terapias inmunomoduladoras como octreótide, azatioprina y ciclosporina, entre otros, no tienen aún una evidencia real que apoye su utilización. La cirugía para DT es poco utilizada, de hecho el trauma quirúrgico predispone a la recurrencia de la misma, por lo que sólo para casos con presentaciones estéticamente “inaceptables” podría estar indicada, junto al uso de terapia tópica con esteroides (54,55).

Como decíamos, los temas de fisiopatología y diagnóstico han sido materia de otro artículo (56).

REFERENCIAS

1. Cooper DS. Antithyroid Drugs. N Engl J Med. 2005; 352:905-917.
2. Nygaard B. Hyperthyroidism (primary). ClinEvid (Online). 2010 Jul 19; 2010. pii: 0611.
3. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' Hyperthyroidism. Therap Clin Risk Manag. 2010; 6:29-40.

4. Bartalena L, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, Martino E. An update on the pharmacological management of hyperthyroidism due to Graves' disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6:851-861.
5. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003420. DOI: 10.1002/14651858.CD003420.pub4.
6. Iagaru A, McDougall IR. Treatment of Thyrotoxicosis. *J Nucl Med*. 2007; 48:379-389.
7. Andre's E, Maloisel F, Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. *Brit J Haematol*. 2010; 150:3-8.
8. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, Kunii Y, Mukasa K, Ito K, Ito K. Antithyroid Drug-Induced Hematopoietic Damage: A Retrospective Cohort Study of Agranulocytosis and Pancytopenia Involving 50,385 Patients with Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:E49-E53.
9. Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Chin Med Assoc*. 2009; 72:438-441.
10. Nwatsck JF, Taieb D, Tessonier L, Mancini J, Dong-A-Zok F, Mundler O. Radioiodine thyroid ablation in Grave's Hyperthyroidism: Merits and pitfalls. *World J Nucl Med*. 2012; 11:7-11.
11. Ross DS. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011; 364:542-550.
12. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43:325-329.
13. Van Isselt JW, de Klerk JMH, Lips CJM. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34:1883-1884.
14. Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1489-1495.
15. Grosso M, Traino A, Boni G, Banti E, Della Porta M, Manca G, et al. Comparison of different thyroid committed doses in radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005; 20:218-223.
16. Oszkowska L, Knapska-Kucharska M, Lewiski A. Effects of drugs on the efficacy of radioiodine (131I) therapy in hyperthyroid patients. *Arch Med Sci*. 2010; 6(1):4-10.
17. deRoos A, Vandenbroucke JP, Smit JWA, Stokkel MPM, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 161:771-777.
18. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*. 2012; 33(6):920-980.
19. Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H, Jaatinen P. Increased Cancer Incidence After Radioiodine Treatment for Hyperthyroidism. *CANCER*. 2007; 109(10):1972-1979.
20. Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med*. 2000; 41:1006-1009.
21. Thyroid Function after Subtotal Thyroidectomy in Patients with Graves' Hyperthyroidism. E. J. Limonard EJ, Bisschop PH, Fliers E, Nieveen van Dijkum EJ. *Scient World J*. Volume 2012, Article ID 548796, doi:10.1100/2012/548796.
22. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res*. 2000; 90:161-165.
23. Kaplan EL, Angelos P. Surgery of the Thyroid Gland. *Thyroid Disease Manager*. Available at: www.thyroidmanager.org/Chapter21/21-frame.htm.
24. Stalberg P, Svensson A, Hessman O, Akerstrom GA, Hellman P, "Surgical treatment of Graves' disease: evidence based approach," *World J Surg*. 2008; 32(7):1269-1277.
25. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ito K. "Surgical management of Graves' disease—10-year prospective trial at a single institution," *Endocrine Journal*. 2008; 55(1):161-167.
26. Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Duh QY, Clark OH, "Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' Disease?" *Thyroid*. 2005; 15(6):569-574.
27. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. "Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists". *Thyroid*. 2011; 21(6):593-646.
28. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, Tufano RP, Kandil E. What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. *Ann Surg Oncol*. 2012 DOI 10.1245/s10434-012-2606-x.
29. Marx H, Amin P, Lazarus JH. PREGNANCY PLUS. Hyperthyroidism and pregnancy. *Brit Med J*. 2008; 336: 663-667.
30. Laurberg P, Bornaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and

- caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Europ J Endocrinol*. 2009;160:1-8.
31. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(8) Suppl: S1-47.
32. Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3:470-478.
33. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' Disease during Pregnancy: The Key Role of Fetal Thyroid Gland Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:6093-6098.
34. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *New Engl J Med*. 2010; 362:726-738.
35. Soeters MR, van Zeijl CJJ, Boelen A, Kloos R, Saeed P, Vriesendorp TM, Mourits P. Optimal management of Graves's orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Netherl J Med*. 2011; 69(7/8):302-308.
36. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Potgieser P, Mourits MP. Do subtypes of Graves' orbitopathy exist? *Ophthalmol*. 2011; 118(1):191-196.
37. Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A, Amirzargar A. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics. *Curr Genomics*. 2011; 12(8):564-575.
38. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2012; 60(2):87-93.
39. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000; 21:168-199.
40. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26(3):371-379.
41. Hegedüs L, Bonnema SJ, Smith TJ, Brix TH. Treating the thyroid in the presence of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 26(3):313-324.
42. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26(3):325-337.
43. Müller-Forell W, Kahaly GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26(3):259-271.
44. Kirsch E, Hammer B, von Arx G. Graves' orbitopathy: current imaging procedures. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139(43/44):618-623.
45. Yang M, Perros P. Management plan and delivery of care in Graves' ophthalmopathy patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26(3):303-311.
46. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun; 26(3):229-248.
47. Rajendram R, Bunce C, Lee RW, Morley AM. Orbital radiotherapy for adult thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11; 7:CD007114. doi: 10.1002/14651858.CD007114.pub2.
48. Sabih DE, Inayatullah M. Managing thyroid dysfunction in selected special situations. *Thyroid Res*. 2013; 6:2 doi: 10.1186/1756-6614-6-2.
49. Li H, Want T. The autoimmunity in Graves' disease. *Front Biosci*. 2013; 1(18):782-787.
50. Fatourechi V, Pajouhi M, Fransway AF. Dermopathy of Graves disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73:1-7.
51. Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26(4):553-565.
52. Fatourechi V. options. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6(5):295-309.
53. Reddy SV, Gupta SK, Jain M. Dermopathy of Graves' disease: Clinico-pathological correlation. *Indian Med J* 2012; 16(3):460-462.
54. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Forzenigo L, Beck-Peccoz P, Salvi M. Treatment of pretibial myxedema with dexamethasone injected subcutaneously by mesotherapy needles. *Thyroid*. 2013 Feb 11. [Epub ahead of print].
55. Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD, Pond GR. Dermopathy of Graves' disease (Pretibial myxedema): Long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:438-446.
56. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH, Meza-Cabrera I: Enfermedad de Graves Basedow, Fisiopatología y Diagnóstico. *Medicina* 2013; 35(1): 41-66 .

Fecha de recibido: Febrero 20 de 2013

Fecha de aprobado: Marzo 4 de 2013

Dirección para correspondencia:

Hernando Vargas U.

hernandovargasu10@yahoo.com