

T.D.
A/94

TESIS DOCTORAL

8

92

Juan Carlos Alvarez Benitez

VALORACION DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO MEDICO EN LA
ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW:
ANALISIS DE LAS REMISIONES Y DE LAS RECIDIVAS.

JUAN CARLOS ALVAREZ BENITEZ



a mis padres.

a Mari, Carlos y Javier.

X

R. 19626



Servicio Andaluz de Salud
GERENCIA PROVINCIAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALME

Ctra. de Cádiz, s/n.
41014 SEVILLA

JUNTA DE ANDALUCIA
Consejería de Salud

CATEDRA - SECCION
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
Prof. Dr. S. DURAN GARCIA

Prof. Dr. D. SANTIAGO DURAN GARCIA, Catedrático de Medicina (Endocrinología Médica) de la Facultad de Medicina - de la Universidad de Sevilla

CERTIFICO que D^o Juan Carlos ALVAREZ BENITEZ ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado "Valoración de un protocolo de tratamiento médico en la enfermedad de Graves-Basedow: análisis de las remisiones y de las recidivas", estudio desarrollado desde el curso académico 85-86 a la actualidad, --- trabajando como Becario del Plan de Formación de Personal Investigador de la Consejería de Educación de la Junta de Andalucía, - con dedicación exclusiva a este Proyecto de Investigación. Alcanzados los objetivos inicialmente propuestos, el trabajo realizado reúne las características de rigor y calidad para poder ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que conste, firmo este documento en Sevilla a veintisiete de Julio de mil novecientos noventa y uno

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO
CATEDRA ENDOCRINOLOGIA MEDICA
Prof. SANTIAGO DURAN GARCIA
SEVILLA

Fdo. Prof. Dr. S. Durán García

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. SANTIAGO DURAN GARCIA, quien me ha introducido en el fascinante campo de la investigación. Por el apoyo y dedicación que en todo momento ha prestado como director y maestro, quiero expresarle mi más profundo agradecimiento.

A todos mis compañeros de la Unidad de Investigación Hormonal y especialmente a la Dra. Begoña Duarte y a la Sra. Milagros Sanz, por su inestimable ayuda en las tareas de laboratorio.

A todos los miembros del Servicio de Medicina Nuclear, y muy especialmente a los Dres. Federico Bonilla y Aurora Pineda, por su incondicional apoyo en la realización e interpretación de los ensayos de radio-receptor.

A Manolo, Juan Antonio y Jose, les quedo eternamente agradecido por su colaboración en las tareas informáticas y estadísticas.

A Mari, mi esposa, cuyo cariño y comprensión han hecho mas llevaderos los momentos duros de este trabajo.

INDICE

	Página
INTRODUCCION	9
I. <u>ETIOPATOGENIA</u>	10
A. FACTORES CONSTITUCIONALES	11
1. <u>Herencia</u>	11
2. <u>Género</u>	18
3. <u>Estrés</u>	19
B. ALTERACIONES INMUNOLOGICAS	22
1. <u>Ig Estimulantes del Tiroides</u>	25
2. <u>Otros Anticuerpos Tiroideos</u>	32
3. <u>Inmunidad mediada por células</u>	35
C. PATOGENIA DE OFTALMOPATIA INFILTRATIVA	37
II. <u>TRATAMIENTO</u>	40
A. AGENTES ANTITIROIDEOS	40
1. <u>Tionamidas</u>	41
a. Mecanismo de acción.	41
b. Farmacología.	43
c. Respuesta a la terapia.	44
d. Plan de tratamiento.	46
e. Indicaciones.	51
f. Resultados.	58
g. Complicaciones.	61
2. <u>Otros Medicamentos</u>	64
a. Beta-bloqueantes.	64
b. Yodo estable.	65
c. Litio. Glucocorticoides.	66



	Página
B. RADIOYODO (I^{131})	67
C. TIROIDECTOMIA SUBTOTAL	80
D. ESTRATEGIA TERAPEUTICA	88
1. <u>Enfermedad de Graves Neonatal</u>	89
2. <u>Niños y Adolescentes</u>	92
3. <u>Pacientes Adultos</u>	95
4. <u>Embarazo</u>	97
<u>OBJETIVOS E HIPOTESIS DE TRABAJO</u>	103
<u>PACIENTES Y METODO</u>	105
I. <u>DESCRIPCION DEL GRUPO DE PACIENTES</u>	106
II. <u>DISEÑO DEL ESTUDIO</u>	110
A. PROTOCOLO TERAPEUTICO	110
B. SEGUIMIENTO	111
III. <u>VALORACION CLINICA DEL HIPERTIROIDISMO Y</u>	
<u>CONTROL DE EFECTOS SECUNDARIOS</u>	113
IV. <u>DETERMINACIONES ANALITICAS</u>	116
A. TIROXINA TOTAL (T_4 T)	116
B. TRIYODOTIRONINA LIBRE (T_3 L)	118
C. TIROTROPINA (TSH)	120
D. TIROGLOBULINA (Tg)	121
E. ANTICUERPOS ANTI-Tg	122
V. <u>INMUNOGLOBULINAS DESPLAZADORAS DE TSH (TBI)</u>	123
A. INTRODUCCION Y COMPONENTES DEL <i>kit</i>	123
B. PROCEDIMIENTO	125
C. CALCULO DE RESULTADOS	127

	Página
VI. <u>TRATAMIENTO ESTADISTICO</u>	129
<u>RESULTADOS</u>	130
I. <u>DATOS CLINICO-ANALITICOS EN SITUACION INICIAL</u>	131
A. MANIFESTACIONES CLINICAS	131
B. ESTUDIOS ANALITICOS	141
II. <u>RESPUESTA CLINICA Y HORMONAL AL TRATAMIENTO</u>	143
III. <u>EVOLUCION CLINICA TRAS RETIRAR EL TRATAMIENTO</u>	166
IV. <u>SUJETOS TBI-POSITIVOS Y TBI-NEGATIVOS</u>	187
V. <u>ESTUDIO DE LAS RECIDIVAS A CORTO PLAZO</u>	196
VI. <u>ANALISIS ACTUARIAL DE LAS RECIDIVAS</u>	206
<u>DISCUSION</u>	216
<u>CONCLUSIONES</u>	238
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	242

INTRODUCCION

I. ETIOPATOGENIA

La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo espontáneo en pacientes menores de 40 años. Es una enfermedad multisistémica cuyo espectro abarca, además de enfermedad tiroidea, oftalmopatía infiltrativa, dermopatía infiltrativa, y una variedad de características autoinmunes, y además se solapa clínica e inmunológicamente con otras enfermedades de presumible origen autoinmune.

En un paciente cualquiera, el hipertiroidismo y el fenómeno infiltrativo clínicamente evidente pueden presentarse de forma aislada o conjuntamente y pueden tomar cursos clínicos aparentemente independientes uno del otro.

La verdadera prevalencia de la enfermedad de Graves es incierta, pero se estima que está presente en un 0'4% de la población de U.S.A. Es alrededor de dos veces más común que el hipotiroidismo tiroprivo primario y se aproxima a la tiroiditis de Hashimoto en frecuencia. Así, en la población general, la prevalencia global de estas tres tiroidopatías consideradas de forma colectiva como enfermedad tiroidea autoinmune, se aproxima a la de la diabetes mellitus.

A. FACTORES CONSTITUCIONALES.

Si bien actualmente disponemos de datos convincentes de que la patogenia de la enfermedad de Graves, al menos respecto al hipertiroidismo, es de naturaleza autoinmune, la causa fundamental de la enfermedad se desconoce.

Aunque la frecuente aparición de trastornos tiroideos autoinmunes en pacientes de edad avanzada sugiere un papel de los factores ambientales, parece claro que la aparición de una enfermedad de Graves clínicamente evidente, está condicionada por una predisposición genética. De este modo, la herencia, el género y quizás el estrés psíquico o físico podrían jugar un importante papel en la etiopatogenia de la enfermedad de Graves.

1. El papel de la HERENCIA se ve apoyado por varias líneas de estudios, que incluyen 1) incidencia familiar de enfermedad de Graves, 2) incidencia familiar de anomalías tiroideas, 3) coincidencia con otras enfermedades de origen autoinmune, y 4) determinados HLA se asocian con enfermedad de Graves más frecuentemente.

Está bien reconocido el agrupamiento de sujetos con enfermedad de Graves dentro de una misma familia. Hay una

incidencia elevada en hijos y hermanos de pacientes con enfermedad de Graves, como ya se indicara por la década de los cuarenta. Además, estudios sobre gemelos han revelado que el hermano monocigoto de un paciente, tiene un 50% de posibilidad de desarrollar a la larga la enfermedad, en contraste con el gemelo dicigoto que tiene una probabilidad del 5% sólomente.

Se han observado familias en las que sus componentes se ven afectados por otras tiroidopatías autoinmunes además de enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, sobre todo; y no sólo pueden concurrir ambas enfermedades en una misma familia, sino incluso en una misma glándula. Se han recogido informes de gemelos monocigotos en los que uno padece enfermedad de Graves y otro tiroiditis de Hashimoto (Volpé, 1981) (1).

Por otra parte, casi la mitad de los parientes eutiroideos de pacientes con enfermedad de Graves presentan con mayor frecuencia anomalías tiroideas morfológicas, funcionales, o bien autoinmunes (Kidd y cols, 1980) (2); anomalías morfológicas tales como mayor firmeza de la glándula, agrandamiento o lobulación del tiroides; alteraciones en pruebas de laboratorio, como falta de supresibilidad de la función tiroidea, hiporrespuesta (o hiperrespuesta) al TRH, aumento de la tiroglobulina sérica, etc. También en los familiares se encuentran con mayor frecuencia que en la población general, anticuerpos anti-

tiroglobulina, anti-célula parietal gástrica, etc.

La naturaleza genética de la incidencia familiar es incierta. Se pensó en paso transplacentario de anticuerpos maternos con secuestro de antígeno de alguna forma, pero esto se cuestionó al ver que también se da la transmisión paterna de tendencia a formar anticuerpos.

Otro aspecto a tener en cuenta es la coincidencia con otras enfermedades autoinmunes: la diabetes mellitus tipo I y la enfermedad de Addison, son endocrinopatías autoinmunes que inciden en los pacientes con enfermedad de Graves, y sobre todo en sus familiares, con una mayor frecuencia que en la población general.

Lo mismo sucede con la anemia perniciosa, miastenia gravis, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, vitíligo, púrpura trombocitopénica idiopática y hepatitis crónica activa.

Actualmente se acepta que el vínculo genético común subyacente de estas asociaciones es la existencia de cierto HLA, específicamente de clase D, aunque desde luego esta relación está lejos de ser absoluta; la predisposición genética, obviamente, debe ser un factor en el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune.

No obstante, parece manifiesto que son necesarias influencias distintas de las puramente genéticas antes de que la enfermedad se exprese. Después de todo, hay un 50% de tasa de discordancia en gemelos idénticos. Incluso entre

parejas concordantes, la edad de comienzo varía de forma considerable; estudios referentes a este tema indican que la enfermedad se da aleatoriamente en sujetos predispuestos genéticamente (Volpé, 1985) (3). Así, existe una base genética clara y uno o varios acontecimientos predisponen la expresión de la enfermedad.

El antígeno leucocitario humano (HLA) es un producto del complejo humano de histocompatibilidad mayor (MHC) en el brazo corto del cromosoma 6.

Hay tres clases de factores HLA: clase I, antígenos HLA-ABC presentes en todas las células nucleadas; clase II, antígeno HLA-D/DR presentes en linfocitos B, macrófagos y algunos linfocitos T; y clase III, algunos factores de la vía alternativa del complemento. Los antígenos HLA-D/DR son los que intervienen especialmente en la presentación del antígeno y la cooperación entre células inmunocompetentes.

En fechas recientes, se ha observado el antígeno HLA-DR expresado en la superficie de los "tirocitos de Graves" (Hanafusa y cols., 1983) (4), lo que resulta ser bastante interesante, en términos de una posible presentación del antígeno por los propios tirocitos. También ocurre que determinantes idiotípicos están ligados a alotipos de cadena pesada de inmunoglobulina, que también se hallan determinados genéticamente sin dependencia del sistema HLA.

En el año 1974, Grumet y cols. (5), informaron que

la incidencia del HLA-B8 en pacientes con enfermedad de Graves fue aproximadamente el doble de la observada en la población control, lo que confirmaron más tarde Bech y cols. en 1977 (6) y Farid y Bear en 1983 (7).

Este fue uno de los primeros nexos reconocidos entre enfermedad autoinmune y sistema HLA. Desde entonces, se han extendido considerablemente los estudios en torno a esta relación, si bien el tema no se ha aclarado totalmente.

Datos más recientes indican que, en caucásicos, el antígeno DR3 está más estrechamente ligado a la enfermedad de Graves, con una frecuencia en torno a tres veces mayor a la de la población normal; hay autores que afirman que se trata de un marcador más específico de aquellos casos de enfermedad de Graves persistente que recidivan tras un ciclo de tratamiento con tiamidas (McGregor y cols., 1980) (8), pero no hay experiencia suficiente para poder apoyar esta hipótesis (Schernthaner y cols., 1981) (9); (Dahlberg y cols., 1981) (10).

Estudios realizados sobre sujetos de raza distinta a la caucásica demuestran que, por ejemplo en japoneses el HLA-BW35 se asocia a la enfermedad de Graves con la misma frecuencia que el B8 a blancos, y parece estar relacionado con un incremento en un determinante del locus D distinto del DR3, el DHO (Nakao y cols., 1978) (11).

En una población china de Singapur, el HLA-BW46 se asoció estrechamente con la enfermedad de Graves (Chan y

cols., 1978) (12).

En una población caucásica de Terranova, se observó una mayor frecuencia de pacientes con enfermedad de Graves y HLA-D4 (Farid y cols., 1974) (13).

Además de heredarse estos factores genéticos ligados a las clases I y II de histocompatibilidad, también se ha demostrado la existencia de otro gen capaz de controlar la susceptibilidad para padecer enfermedad de Graves, se trata de un gen que codifica para el alotipo Gm -cadena pesada de IgG- (Uno y cols., 1981) (14); (Tamai y cols., 1985) (15); (Farid, 1987) (16).

Pero no todos los sujetos con el HLA apropiado padecen la enfermedad, y otros con un antígeno HLA diferente pueden desarrollarla. Por eso, los estudios de histocompatibilidad solo pueden sugerir que el riesgo relativo de enfermar es debido a un desequilibrio en la relación entre un marcador HLA y uno no identificado, pero situado en el cromosoma 6, gen de "susceptibilidad".

Esto tiene gran interés en el sentido de que pacientes con enfermedad de Graves y HLA-DRW3, casi siempre recidivan tras la terapia con antitiroideos, mientras que si el HLA no es ese, tiene mas posibilidad de permanecer en remisión (McGregor y cols., 1980) (17), según estos autores, aunque la experiencia en este terreno no es suficiente para poder afirmarlo (Schernthaner y cols., 1981) (9); (Dahlberg y cols., 1981) (10).

En definitiva, es importante tener en cuenta que no se reconoce un antígeno HLA en el 100%, ni casi, de pacientes con enfermedad de Graves ni con cualquier otra enfermedad autoinmune.

La serie DR, y también las DS, DP y DQ, del antígeno HLA son conocidos como productos genéticos de la clase II, funcionalmente relacionados con respuestas inmunológicas.

El antígeno debe ser reconocido por el inmunógeno y por la superficie celular a donde dicho antígeno se une, lo cual conlleva una activación de los linfocitos T auxiliares y la subsiguiente cascada de acontecimientos que concluyen en la producción de anticuerpos.

Hasta hace muy poco, el antígeno DR parecía expresarse solo sobre células ligadas a los linfocitos T auxiliares, es decir sobre macrófagos y linfocitos B. Sin embargo, se ha visto que las moléculas de la clase II pueden ser expresadas ectópicamente (McDevitt, 1985) (18), incluso sobre las células foliculares tiroideas (Bottazzo y cols., 1983) (19).

Estas moléculas de la superficie celular se dan en las enfermedades autoinmunes del tiroides y pueden ser inducidas en células tiroideas normales in vitro mediante la acción, por ejemplo, de lecitinas o gamma-interferon (McDevitt, 1985) (18). Para relacionar estos eventos con la producción de anticuerpos estimulantes del tiroides (TSAb o TSI) y con el hipertiroidismo, se establece la hipótesis

de que la expresión del antígeno de clase II sobre la superficie de la célula folicular del tiroides permite la presentación a los linfocitos del complejo receptor de TSH como antígeno, conduciendo a la inducción de TSAb.

Aunque esta hipótesis es imaginativa y concuerda con los actuales conocimientos, hay que hacer hincapié en que todavía está por demostrar que es así (Davis y Piccinini, 1987) (20).

No está claro por ejemplo, si la expresión antigénica es primaria o consecuente a un proceso autoinmune. Además, incluso si esta teoría, o alguna modificación de la misma, se confirmara, todavía quedarían cuestiones por resolver:

¿cuál es el estímulo inicial para la expresión del antígeno de clase II sobre la célula tiroidea?

¿cuál es la base del proceso por el cual algunos pacientes producen TSI durante años y otros, comportándose igual clínicamente, no poseen actividad medible en la sangre después de varios meses de tratamiento?.

Estas y otras cuestiones deben ser contestadas para poder validar el papel central que algunos adjudican al antígeno DR en la patogenia de la enfermedad de Graves.

2. En cuanto al GENERO, es claramente evidente que la enfermedad de Graves emerge con mucha mayor frecuencia en el sexo femenino, aproximadamente siete u ocho veces más.

Esta preponderancia femenina es acorde a la naturaleza autoinmune de la enfermedad, puesto que las enfermedades autoinmunes en general, son mucho mas común a las mujeres.

Aunque podría pensarse que los estrógenos influyeran en la elevada proporción hembra/varón, si atendemos a la prevalencia sexual de la enfermedad de Graves, tal cociente permanece casi invariable en la prepubertad y después de la menopausia. Se ha sugerido que el cromosoma X podría estar influyendo sobre ese cociente, pero este punto queda por clarificar.

3. ESTRES y patogenia de la enfermedad de Graves:

Parry describió por primera vez un factor psicológico desencadenante de la enfermedad. Decía que inmediatamente antes del inicio de los síntomas "ella cayó de su silla de ruedas cuando iba rápidamente cuesta abajo".

Desde entonces, se han recogido numerosos informes similares, aunque insuficientes como para dar al estrés un papel patogénico. En parte, esta duda surge porque existe una frecuencia similar de episodios estresantes en la población control (Hermann y Quarton, 1965) (21).

Por esto, se reconoce que un efecto estrés capaz de precipitar la enfermedad de Graves, ocurre en personas genéticamente predispuestas. Las interpretaciones que se han dado con el paso del tiempo a las descripciones de factores estresantes, desencadenantes de la enfermedad, han sido:

- No existe una personalidad premórbida típica; las alteraciones psicósomáticas en la enfermedad de Graves reflejan la influencia del hipertiroidismo más que una personalidad de base.

- Aunque algunos informes indican un incremento de la incidencia de enfermedad de Graves en tiempo de guerra, otros no lo confirman. Así, tales datos epidemiológicos no apoyan el papel etiológico del estrés.

- Se ha observado que el estrés agudo puede ocasionar estimulación tiroidea en humanos y en animales superiores (en animales inferiores, el estrés parece tener un papel inhibidor de la función tiroidea).

Por otra parte, se vio que concomitantemente aumentaba la secreción de la médula suprarrenal en humanos. Desde que se conoce el papel de las catecolaminas en el aumento de la tasa de síntesis y secreción de hormonas tiroideas, como indicaron Melander y cols. en 1974 (22), sería posible pues que la estimulación tiroidea que aparece con el estrés esté mediada por catecolaminas.

- Aunque la TSH no se halla involucrada en situación de hipertiroidismo activo por enfermedad de Graves, la posibilidad de que se origine en nuestra mente puede ser un factor de iniciación del desorden. Así, la activación del eje supra-hipotálamo-hipofisario inducida por una emoción, podría ser en este sentido etiológicamente importante.

Para McKenzie y Zakarija (1989) (23), la idea más

persuasiva es la posibilidad de que la emoción tenga un papel importante en la enfermedad de Graves a través de su influencia sobre el sistema inmune.

Hay evidencias de que el estrés emocional puede estar relacionado con una susceptibilidad aumentada para padecer infección y cáncer, reducción de producción de anticuerpos, aumento en el desarrollo de enfermedad autoinmune, menor sensibilidad ante la anafilaxia, disminución en el nivel en suero de interferón, y atrofia del timo y del bazo.

Estudios realizados por los mismos autores sobre ratas mostraron alteraciones (aumento o disminución, según sexo de los animales) de la función linfocitaria relacionadas con el estrés por superpoblación y aislamiento.

Más recientemente, observaron que la tiroidectomía o la hipofisectomía en ratas, puede afectar la respuesta periférica de los linfocitos al estrés. Si tal influencia del estrés sobre la función de los linfocitos está mediada por el sistema nervioso central o autonómico, en qué grado puede estar modulada por el sistema endocrino y qué papel, si lo hay, juega en la enfermedad de Graves, está por determinar.

La teoría expuesta parece un acercamiento prometedor en la conexión entre la clara literatura anecdótica del estrés en la enfermedad de Graves y la actual evidencia de la importancia de la autoinmunidad en su patogénesis.

B. ALTERACIONES INMUNOLOGICAS EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW.

Desde la década de los treinta a la de los cincuenta, la hipófisis se consideraba el órgano causante tanto del hipertiroidismo como de la oftalmopatía en la enfermedad de Graves; se aceptaba, por tanto, que la TSH era el agente ofensivo.

La aplicación de inmunoensayos ultrasensibles ha clarificado definitivamente que la TSH no está incrementada en el hipertiroidismo sino, al contrario, suprimida.

En 1956, se establece la primera clara evidencia de anomalía inmunitaria en la enfermedad de Graves, cuando Adams y Purves (24), utilizando un bioensayo en cobayas, detectaron en el suero de muchos pacientes con enfermedad de Graves una sustancia capaz de estimular el tiroides, pero con una acción más duradera que la TSH, por lo que fue más tarde denominado LATS: long-acting thyroid stimulator (McKenzie, 1960) (25).

Casi de forma simultánea, Roitt y cols. (26), en el año 1956, descubren los anticuerpos antitiroglobulina en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

En 1964, Kriss y cols. (27) observaron que el LATS se trataba de una inmunoglobulina G (IgG).

Con todos estos descubrimientos se inician numerosos

estudios acerca de la naturaleza autoinmune de las dos enfermedades y se identifican muchos anticuerpos dirigidos contra antígenos relacionados con el tejido tiroideo: anti-tiroglobulina (AcTg), anti-microsomas (AcMic), anti-segundo antígeno coloide (Ac2AgC), anti-receptor de TSH (TSI, TBI TSAb, TDA, etc), anticuerpos estimulantes y bloqueantes del crecimiento tiroideo (TGI), anti-T₃, anti-T₄ y anti-TSH.

También se descubren autoanticuerpos contra antígenos no tiroideos, o no específicos de órgano, en trastornos tiroideos autoinmunes, tales como anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-Yersinia enterocolítica, anti-célula parietal gástrica, anti-célula beta pancreática o anti-célula suprarrenal.

Los autoantígenos pueden intervenir en fenómenos de autoinmunidad bien sea de forma natural, sin cambio, o bien después de modificación por virus, bacterias o productos químicos.

Las células B autorreactivas pueden originarse por mutación somática o pueden codificar en forma natural cualquier región variable (v) de anticuerpos autorreactivos en sus DNA (Adams, 1978) (28) y pueden hallarse en un estado sin capacidad de respuesta. En realidad, se ha comprobado que células autorreactivas, sobre todo células B como las fijadoras de tiroglobulina, células fijadoras de antígeno microsómico, y células solubilizadas fijadoras de receptor de TSH (Amino y cols., 1978) (29), pueden

existir circulantes en el suero de individuos normales.

De modo alternativo, el umbral para la ausencia de respuesta de las células B y T puede ser diferente, y la falta de respuesta humoral puede depender de una tolerancia de poblaciones de células B, de poblaciones de células T, o de ambas.

El concepto de "delección" clonal y de aborto clonal explica la autotolerancia como resultado de que clones autorreactivos (o prohibidas) no pueden sobrevivir después de la vida fetal y, por tanto, son eliminadas, destruidas o inactivadas.

Según Volpé (1978) (30), hay un defecto heredado de la vigilancia inmunitaria, probablemente de la función de la célula T supresora específica de antígeno, que permite que una clona específica prohibida mutante de células T auxiliares provoque la aparición de células B productoras de anticuerpos, células pues, autorreactivas.

La teoría de la red de Jerne (1984) (31) indica que la autorregulación de anticuerpo específico tiene lugar por un efecto de cascada: se produciría anticuerpo idiotípico que interactúa con el primer anticuerpo -que es específico-, y controla su síntesis.

Así pues, la capacidad de autorrespuesta en la autoinmunidad, puede depender de varios posibles mecanismos asociados con el fracaso de la tolerancia, y si bien el fenómeno no está totalmente dilucidado, la meta es la

producción de anticuerpos contra antígenos tiroideos que pasamos a comentar más detalladamente, sobre todo aquellos anticuerpos dirigidos contra el receptor tiroideo de TSH, cuyo papel patogénico en la enfermedad de Graves es muy importante.

1. Inmunoglobulinas Estimulantes del Tiroides.

Las investigaciones realizadas acerca del LATS, dieron crédito al concepto de que dicho estimulador tiroideo era la causa del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves.

El LATS comparte muchas características biológicas con la TSH (McKenzie, 1968) (32), incluyendo estimulación de la captación y descarga del radioyodo in vivo e in vitro, formación de gotitas de coloide en células foliculares, oxidación de glucosa, incorporación de P_{32} en las moléculas de fosfolípidos, activación de adenil-ciclasa y acumulación de AMPc (Kendall-Taylor, 1975) (33).

La concurrencia del LATS y de hipertiroidismo neonatal en los recién nacidos de madres con enfermedad de Graves, también sugirió un papel causante (McKenzie y Zakarija, 1978) (34), (Zakarija y McKenzie, 1983) (35).

Cuando se vio que el LATS era una IgG plasmática, la etiología inmunológica de la enfermedad de Graves entró en escena. Sin embargo, el LATS podría ser detectado sólo en el 20% de pacientes con enfermedad de Graves activa no

tratada, y su título no se correlaciona bien con el grado de tirotoxicosis (Solomon y Chopra, 1972) (36).

Este hallazgo puso en duda la importancia del LATS en la patogenia de la enfermedad, pero el descubrimiento del LATS-Protector (LATS-P) por Adams y Kennedy (1971) (37), ayudó a explicar esas discrepancias: cuando los preparados de IgG que contenían LATS se incubaron con una fracción de tiroides humano, la actividad LATS podía ser absorbida de forma reversible por la IgG. Los sueros de aproximadamente el 95% de pacientes con enfermedad de Graves activa eran capaces de prevenir la absorción del LATS por la fracción de tiroides humano, aunque no mostraran actividad LATS (Kendall-Taylor, 1975) (33).

Las IgG responsables de esta actividad fueron denominadas LATS-P, y comprenden un grupo heterogéneo, de las que casi todas interaccionan con el tiroides humano, pero sólo una parte puede estimular tiroides de otras especies animales, bien por reactividad cruzada o bien por sensibilidad aumentada (Zakarija y McKenzie, 1978) (38).

El ensayo del LATS-P es sensible pero muy engorroso. Para deshechar estas dificultades, hace ya algún tiempo que los ensayos con LATS y LATS-P fueron suplantados por otras técnicas.

Aún queda por resolver si las TSI representan un anticuerpo específico del receptor de TSH, si bien los

actuales conocimientos apoyan que así sea. Smith y cols. (1977) (39), sugieren que los efectos de TSI y de TSH sobre la interacción hormona marcada-membrana son aditivos.

Además, los mismos autores estudiaron la interacción de las IgG de pacientes con enfermedad de Graves con los receptores de TSH de afinidad purificada (Smith y cols., 1981) (40). La unión de TSH a receptores purificados, receptores no purificados y membranas tiroideas, era inhibida de forma similar y dosis-dependiente por las IgG de pacientes con enfermedad de Graves.

Smith y Buckland (1982) (41), sugirieron que el anticuerpo se unía directamente al receptor de TSH, aunque ellos indicaron que de una molécula tan grande como el receptor cabía esperar que tuviera múltiples sitios de unión antigénica.

Estudios inmunocitoquímicos señalaron que las TSI interactúan con el mismo sitio de la célula que lo hace la TSH (Fahraeus y Farid, 1983) (42). También hay evidencias de que las TSI afectan la configuración del receptor de TSH y lo protegen contra ciertos agentes reductores (Davies y Platzer, 1983) (43).

La sugerencia de que las TSI podrían representar anticuerpos anti-idiotipo (anti-anti-TSH), no ha sido verificada (Farid, 1985) (44). El antígeno para TSI es aparentemente el mismo receptor de TSH.

Por otra parte, Pinchera y cols. (1979, 1980) (45)

(46), aportaron pruebas de que la TSI es un anticuerpo no solo antireceptor de TSH, sino también de otros elementos de la membrana celular. Esta observación está apoyada por la frecuente concurrencia, y por la falta de separación, de TSI y anticuerpo anti-microsomal. Además de las TSI, las IgG de pacientes con enfermedad de Graves empleadas en estos estudios, pueden pues haber incluido otros anticuerpos anti-tiroideos. Los métodos desarrollados para demostrar estos anticuerpos miden, o bien la unión de la inmunoglobulina a la membrana celular, o bien valoran la respuesta funcional de las células tiroideas (estimulación, por ejemplo) a las inmunoglobulinas, es decir, métodos de modulación del receptor y métodos de estimulación.

La primera prueba de estimulación fue descrita por Onaya y cols. (1973) (47). Todos estos métodos funcionales necesitan la incubación de tejido tiroideo con suero o IgG de pacientes para medir la estimulación tiroidea.

La estimulación se evalúa, bien contando las gotitas de coloide formadas dentro de las células foliculares de trozos de tiroides (Onaya y cols., 1973) (47), o bien midiendo la generación de AMPc, que se produce a través del estímulo de las IgG sobre la adenilciclase (Sugenoya y cols., 1979) (48).

La primera prueba de modulación del receptor fue realizada por Smith y Hall (1974) (49). Los métodos de

radio-receptor miden si las IgG de pacientes con enfermedad de Graves inhiben la unión de la TSH-I¹²⁵ a la membrana del tirocito (O'Donnell y cols., 1978; Smith y Hall, 1974; Smith y cols., 1977) (50) (49) (39).

Esta inhibición refleja la cantidad de IgG en el suero que se une a la región del receptor de TSH en la membrana de la célula tiroidea.

La denominación de estas IgG ha sido controvertida, pues acrónimos como TSI o TSAb son incorrectos, ya que ello supondría que ejercen un efecto estimulante sobre el tiroides y aunque lo ejerzan, no es eso lo que medimos, se mide el desplazamiento o inhibición de la unión de TSH al receptor.

De este modo se las ha denominado TDA (Thyrotropin Displacement Activity), o bien TBI o TBII (Thyrotropin Binding Inhibitor Inmunoglobulin), siendo esta última una denominación más utilizada y más correcta. Pero con esta técnica de radio-receptor, un porcentaje de sujetos sanos muestra también actividad desplazadora de TSH, a veces en grado considerable.

El límite de confianza para el test de radio-receptor es del 95% aproximadamente. Volpé y cols. encontraron un 75% de muestras de IgG de pacientes con enfermedad de Graves activa y no tratada, que se unían a la membrana por encima del rango normal, considerándose estos valores como positivo para la presencia de TBI sobre las membranas de

los tirocitos (Okita y cols., 1980) (51). Los mismos autores compararon los resultados de los ensayos de radio-receptor con AMPc, usando IgG de pacientes con enfermedad de Graves y otras tiroidopatías. La misma muestra de IgG se utilizaba en ambos ensayos para compararlos. No se halló una correlación significativa entre los dos test, salvo en el subgrupo de pacientes con enfermedad no tratada, quienes mostraron ser positivos para los dos ensayos. Pacientes con otras tiroidopatías mostraron una TBI positiva, a pesar de un test de estimulación negativo.

Estos procedimientos tienen valor al monitorizar la respuesta de los pacientes al tratamiento con tionamidas. Un valor positivo en cualquiera de los dos métodos, después de retirar el tratamiento antitiroideo nos sugiere que la recidiva es inminente. Por el contrario, cuando los valores se han normalizado durante el curso del tratamiento con antitiroideo, una remisión, no necesariamente prolongada, es mas probable (Zakarija y cols., 1980) (52) (Teng y Yeung, 1980) (53), aunque hay pacientes que recidivarán varias semanas o meses mas tarde.

Como ya se ha mencionado, TBI no es sinónimo de estimulación. En 1978, Endo y cols. (54) observaron un hipotiroidismo secundario a la presencia de anticuerpos bloqueantes de la TSH. Se trataba de una chica de 17 años con tasa normal de TBI. Puede ser que estos anticuerpos fueran dirigidos contra alguna región del receptor, con

bloqueo de la unión de TSH a dicho receptor y de su efecto, sin capacidad estimulante del tiroides.

Con los ensayos estimuladores disponibles, es posible detectar los TSAb en aproximadamente el 95% de pacientes con enfermedad de Graves activa no tratada (Volpé, 1985) (3). Salvo el ensayo citoquímico, todos poseen un grado muy aceptable de especificidad y sensibilidad y aunque algunos pacientes con tiroiditis de Hashimoto presentan niveles detectables de estos anticuerpos, indudablemente se trata de pacientes con las dos enfermedades (Graves y Hashimoto).

El ensayo citoquímico, es positivo en el 100% de casos de Graves, pero falla en la especificidad, pues también es positivo en muchos pacientes con bocio nodular no tóxico.

La importancia de los TSAb en el hipertiroidismo fetal y neonatal ha quedado demostrada, sin embargo, hay que subrayar que el hipertiroidismo en estos casos solo ocurre cuando en la madre se detectan concentraciones bastante altas de TSAb (Rapoport y cols., 1984) (55).

Ya que este hipertiroidismo se debe al paso por la placenta de TSAb, el neonato lo padecerá por un tiempo limitado, mientras hay concentraciones significativas de anticuerpos en el suero del niño. Como la IgG tiene una vida media de aproximadamente dos semanas, la remisión del hipertiroidismo infantil ocurre habitualmente en el plazo de dos meses mas o menos (Zakarija y cols., 1986) (56).

Otro punto de interés, es el que relaciona el descenso de TSAb y otros anticuerpos anti-tiroideos, en el tercer trimestre del embarazo, con los cambios inmunitarios que acontecen en ese estado (Zakarija y McKenzie, 1983) (35). Ese descenso se sigue de una elevación de anticuerpos en el período postparto.

2. Otros Anticuerpos Tiroideos.

Además del receptor de TSH o antígenos asociados a él, hay otros constituyentes del tiroides que actúan como inmunógenos. A través de varios métodos se han detectado anticuerpos con especificidad para la tiroglobulina; contra el antígeno microsomal; contra un 2º antígeno coloideo; contra un antígeno de superficie distinto del receptor del TSH; y anti-hormonas tiroideas (Volpé, 1977) (57).

Además, Drexhage y cols. (58), descubrieron en 1980 un anticuerpo capaz de promover el crecimiento del tiroides (TGI), pero sin estimular otros aspectos del metabolismo tiroideo, y la prueba para detectarlo resultó positiva en varios estados bociosos. Para su detección, utilizaron una técnica de biovaloración sobre membranas de tiroides de cobaya. También se detecta valorando la incorporación de timidina- H_3 en células foliculares de rata (Chiovato y cols., 1983) (59) ó en la línea celular FRTL-5 (Valente y cols., 1983) (60).

Estos anticuerpos se buscaron dadas las observaciones clínicas de frecuente discrepancia entre el grado de hipertiroidismo y el volumen del bocio en la enfermedad de Graves.

Los mismos autores, descubrieron unas inmunoglobulinas capaces de impedir el efecto estimulante de la TSH sobre el crecimiento tiroideo en pacientes con mixedema primario (Drexhage y cols., 1981) (61).

Los anticuerpos mas utilizados en la práctica clínica son los dirigidos contra la tiroglobulina (AcTg) y contra proteínas microsomales de las célula tiroidea (AcMic); estas últimas comprenden proteínas relacionadas con la peroxidasa tiroidea y con el propio enzima (Portmann y cols., 1985) (62).

Existe una gran variedad de técnicas disponibles para la medición de AcTg y AcMic. De todas ellas, el RIA parece ser el método mas sensible; sin embargo, la hemaglutinación parece que es la técnica que mejor combina sensibilidad y simplicidad. La presencia de inmunocomplejos, sobre todo en pacientes con niveles altos de Tg sérica, puede enmascarar la presencia de AcTg; se han desarrollado técnicas para medir complejos Tg-AcTg.

Aunque el test de hemaglutinación suele dar negativo, en la población adulta sana se puede observar hasta más del 10% de resultados detectables. Esta positividad aumenta en la mujer y en sujetos de edad avanzada. La presencia de

anticuerpos en una población aparentemente sana responde más a la posible existencia de una tiroidopatía autoinmune subclínica que a una reacción falsamente positiva.

Los AcMic se detectan en el 85% de pacientes con enfermedad de Graves (en el 95% de pacientes con tiroiditis de Hashimoto), independientemente del estado funcional del tiroides. Igualmente, los AcTg se detectan en el 30% de pacientes con enfermedad de Graves (en el 60% de tiroiditis Hashimoto) (Mariotti y cols., 1978; Amino y cols., 1976) (63) (64). En los niños con tiroidopatía autoinmune, la presencia de AcTg es menor.

El test es de espectacular valor a la hora de evaluar aquellos pacientes con manifestaciones seleccionadas o atípicas, p.ej., con oftalmopatía o dermopatía solamente.

Se pueden detectar títulos altos de anticuerpos en algunos pacientes, tras episodio de tiroiditis subaguda (Volpé y cols., 1967) (65). No se observa incidencia de anticuerpos tiroideos en pacientes con bocio multinodular, adenoma tiroideo o hipotiroidismo secundario.

También se han descrito anticuerpos dirigidos contra componentes tiroideos o de otros tejidos en la enfermedad tiroidea autoinmune. Estos son medidos con mucha menos asiduidad y su valor diagnóstico no se ha evaluado de forma completa. También se ha demostrado la existencia de anti-T₃ y anti-T₄ en la enfermedad tiroidea autoinmune, que pueden interferir la medición por RIA de T₃ y T₄ (Ikekubo y cols.,

1978; Staeheli y cols., 1975) (66) (67).

La presencia de anticuerpos anti-nucleares, anti-célula parietal gástrica y otros, confirma la frecuente coexistencia de varias enfermedades autoinmunes en un mismo paciente. La presencia, a veces, de anti-yersinia se debe a una reactividad cruzada entre los antígenos del tiroides y la Y. enterocolítica.

3. Inmunidad Mediada por Células.

Aunque está sobradamente demostrada la importancia de los anticuerpos en la enfermedad tiroidea autoinmune, cada Ig constituye solamente un elemento dentro de la respuesta inmune. Así, la producción de IgG por los linfocitos B ocurre en coordinación con los linfocitos T auxiliares. Parece pues, que cada linfocito T auxiliar podría tener un papel en el inicio de la enfermedad de Graves.

Sin embargo, cada vez hay mas evidencias de que las enfermedades autoinmunes órgano-específicas podrían deberse a defectos en la inmuno-regulación, y hay datos a favor de un defecto en los linfocitos T supresores (Okita y cols. 1980, 1981; Topliss y cols. 1981, 1983; Vento y cols. 1984; Volpé y Row, 1985) (68) (69) (70) (71) (72) (73).

No parece haber un defecto generalizado en los linfocitos T supresores de los pacientes que nos ocupa, ya

que la proporción de linfocitos T en la circulación es normal y no hay pruebas de hipersensibilidad generalizada, por lo que el defecto parece ser específico.

El contacto con un inmunógeno provoca la producción, por los linfocitos T sensibilizados, de linfokinas, que son sustancias de bajo peso molecular que regulan la función del macrófago, linfocito y neutrófilo.

Una de las linfokinas liberadas, el MIF o factor de migración leucocitaria, funciona como un mediador de la inmunidad celular. In vivo, el MIF impide la migración de leucocitos desde el lugar donde se produce la respuesta inmune (Okita y cols., 1981) (74).

In vitro, es analizado recogiendo linfocitos de sangre periférica en un tubo capilar y se mide su dispersión en un medio. Por tanto, la actividad MIF es considerada como una respuesta de los linfocitos T sensibilizados a un antígeno específico, cuando la adición del antígeno al medio inhibe la dispersión linfocitaria desde el tubo capilar.

Sin embargo, el uso de preparaciones "totales" de leucocitos en la prueba de inhibición de la migración leucocitaria, aunque ésta es probablemente positiva en la enfermedad tiroidea autoinmune, ha sido criticado (Okita y cols., 1980) (75). Los complejos inmunes pueden causar inhibición de la migración, si bien la naturaleza exacta de su interacción no está clarificada.

En algunos casos, se ha postulado la participación de

células B en el test de inhibición de la migración. No obstante, recientemente, se determinó que los linfocitos T son esenciales para el test en cuestión. Además, los mismos autores antes mencionados, observaron que preparaciones de linfocitos T "solas", de pacientes con Graves o Hashimoto, muestran una inhibición de la migración en respuesta a una preparación en crudo de antígeno tiroideo o de membrana celular tiroidea; esta sensibilización es específica de órgano.

Además, los linfocitos B no producen MIF en respuesta a este antígeno específico de órgano. Por lo tanto, hay razones convincentes para aceptar la sensibilización de linfocitos T específicos en la enfermedad autoinmune tiroidea y, así, en la enfermedad de Graves (Okita y cols., 1980 y 1981) (68) (69).

C. PATOGENIA DE LA OFTALMOPATIA INFILTRATIVA.

La patogénesis de la oftalmopatía en la enfermedad de Graves, es aún más desconocida que la del hipertiroidismo.

Durante bastante tiempo, la causa de la oftalmopatía se le adjudicó a una sustancia de origen hipofisario productora de exoftalmos (EPS - *exophthalmos-producing substance*). Más recientemente, se relacionan varias hipótesis, ninguna de las cuales permite aclarar el mecanismo de producción, aunque se ven apoyadas por

relevantes experimentos.

1- Un largo fragmento de la molécula de TSH (las cadenas α y β desprovistas de su porción carboxi-terminal), puede originar exoftalmos en animales de experimentación (Kohn y Winand, 1971) (76). La unión de este fragmento a la membrana de las células de la glándula harderiana del cobaya (una especie de glándula lacrimal retrobulbar de roedores) se ve incrementada al añadir IgG de pacientes con oftalmopatía (Winand y Kohn, 1972) (77).

2- La glándula harderiana del mono capta activamente el sulfato radiactivo. La captación de S^{35} se ve estimulada por IgG de pacientes con oftalmopatía. También se observó que el suero de esos pacientes provoca un agrandamiento harderiano cuando se inyecta al cobaya. De forma similar, aunque con técnicas más sofisticadas, tres grupos de investigadores describieron anticuerpos que se unían específicamente a antígenos músculo-oculares de pacientes oftalmopáticos (Kodama y cols., 1982; Atkinson y cols., 1984; Mengistu y cols., 1986) (78) (79) (80).

También se ha visto reacción cruzada entre antígenos músculo-oculares y células tiroideas (Hiromatsu y cols., 1987) (81). Se ha informado, asimismo, de que las TBI estimulan la síntesis de colágeno por los fibroblastos y que esta actividad se correlaciona con la aparición de exoftalmos en pacientes con enfermedad de Graves (Rotella y cols. 1986) (82).

3- Como en la enfermedad de Graves, en la oftalmopatía también parece estar implicada la inmunidad mediada por células (Volpé, 1985) (3). Se han señalado evidencias de presencia en suero de linfocitos sensibilizados a algún antígeno extraocular, todavía no identificado, pero que no corresponde a antígenos de otros tejidos. Hay hallazgos de presuntos anticuerpos citotóxicos que actuarían contra las células tiroideas y los músculos oculares (Hiromatsu y cols., 1987) (81).

4- En el suero de pacientes con enfermedad de Graves, se han encontrado complejos Tg-AcTg. Estos complejos se unen específicamente a los músculos externos de la órbita y no a otros tejidos. Quizás está relacionado con esta observación el hallazgo de la conexión linfática entre órbita y tiroides.

Está claro que hay una gran brecha entre todas estas observaciones experimentales y la comprensión de la patogenia de la oftalmopatía infiltrativa. El tema básico, sin embargo, parece ser el fenómeno autoinmune (Bahn y Gorman, 1987) (83), y en vista de que la infiltración linfocítica de los músculos extraoculares es la principal característica patológica de esta enfermedad, es en este área donde más aclaraciones se pueden esperar.

II. TRATAMIENTO

Aunque hay un gran progreso en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad de Graves, esto no ha permitido establecer medidas terapéuticas con base patogenética.

Concretamente, los diferentes tipos de tratamientos usados para combatir la clínica de la tirotoxicosis y la oftalmopatía, son meramente paliativos y la prueba más fehaciente de este hecho es la falta de acuerdo sobre cuál es el tratamiento de elección, ya que aunque casi todos son satisfactorios, ninguno es ideal.

Como las medidas terapéuticas de la tirotoxicosis y de la oftalmopatía son diferentes, y además suelen seguir cursos separados, en este trabajo no haremos referencia al tratamiento del trastorno ocular.

A. AGENTES ANTITIROIDEOS.

Las tionamidas constituyen el pilar del tratamiento; inhiben la producción de hormonas tiroideas. Las sales de litio y de yodo, reducen la tasa de liberación hormonal desde la glándula; los yoduros además, reducen la producción hormonal, usualmente de forma transitoria.

Varios agentes combaten la tirotoxicosis reduciendo la tasa de conversión de T_4 a T_3 . Una tionamida, el PTU, y los beta-bloqueantes, lo ejercen como lugar de acción secundario. Los medios de contraste para colecistografía

oral se han utilizado por ejercer específicamente este efecto. Los esteroides adrenales a dosis altas, también inhiben esta conversión, pero su uso no debe ser rutinario dada la insatisfactoria relación entre beneficios y efectos adversos. Por último, los beta-bloqueantes reducen los síntomas y signos de tirotoxicosis por interferencia con el sinergismo entre hormonas tiroideas y agonistas beta-adrenérgicos.

Otra clase de agentes, tuvo su papel en el pasado. Algunos aniones monovalentes, como el perclorato, fueron utilizados por su capacidad de competir con el yoduro en su acumulación dentro de la célula. El perclorato inhibe la producción de hormona tiroidea al reducir la concentración intracelular de yoduro. Esto es así siempre que no exista un nivel excesivo de yoduro extracelular; además, el perclorato puede provocar molestias gástricas y complicaciones más serias, tales como anemia aplásica y síndrome nefrótico, por lo que su uso quedó descartado. Curiosamente, todavía hay algún fundamento para volver a usar el perclorato (Wenzel y Lente, 1984) (84).

1. Tionamidas.

a. Mecanismo de acción.

Las tionamidas, Metimazol, Carbimazol y Propiltiouracilo, son derivados tiouréicos, cuya estructura se

liga a un anillo heterocíclico de cinco o seis elementos.

Estos compuestos antitiroideos se concentran de manera activa a nivel de la glándula tiroidea (Marchant y cols., 1972) (85).

Actúan primariamente bloqueando la síntesis hormonal, y no afectan la capacidad tiroidea para captar yoduro inorgánico ni de liberar hormona a la circulación.

Las acciones principales son inhibir la oxidación del yoduro, es decir, la fijación de éste a la molécula de tiroglobulina para formar MIT y DIT, y evitar la síntesis de T_4 y T_3 a partir de MIT y DIT, o sea, suprimiendo la reacción de acoplamiento; estos fueron los motivos para que Astwood, en 1943, incluyera estos agentes en la terapia del hipertiroidismo.

Además, el Propil-tiouracilo (PTU), actuando sobre la monodesyodación de la tiroxina, es un potente inhibidor de la conversión periférica de T_4 en T_3 .

Por otra parte, los tres agentes antitiroideos han mostrado tener un efecto inmunosupresor (McGregor y cols., 1980) (17). En efecto, como se ha comentado antes, la enfermedad de Graves resulta de un trastorno inmunitario, con anticuerpos circulantes que estimulan el receptor de TSH (Strakosch y cols., 1980) (86), y una población de linfocitos T supresores anormalmente baja (Aoki y cols., 1979) (87).

Los pacientes tratados con estos medicamentos, experimentan una disminución en el título de anticuerpos estimulantes del tiroides y un restablecimiento de la actividad normal de células supresoras (Ludgate y cols., 1984) (88).

b. Farmacología.

Los tres compuestos más ampliamente utilizados en la actualidad son: Propil-tiouracilo (6-n-propil-2-tiouracil; PTU), el Metimazol (1-metil-2-mercaptoimidazol; MMI) y el Carbimazol (1-metil-2-tio-3-carbetoxiimidazol; CBZ). El CBZ es rápidamente metabolizado a MMI, por lo que se le puede considerar esencialmente idéntico a éste.

La elección de cualquiera de los tres depende de varios factores. Uno de ellos es la incidencia de efectos secundarios a dosis terapéuticas. Otro, la rapidez en la respuesta terapéutica; el PTU disminuye la tasa de T3 sérica más rápidamente que los otros dos. El tercer factor estriba en las diferencias farmacocinéticas.

Los antitiroideos son absorbidos casi por completo en el tubo digestivo, aproximadamente un 75%, y se alcanzan valores máximos séricos en una hora para el PTU, y dos horas para el MMI, después de su ingestión.

Las semidesintegraciones séricas de PTU y MMI son de unos 75 y 360 minutos respectivamente, y no se modifican ostensiblemente en el hipertiroidismo.

Estos antitiroideos se acumulan preferentemente en las células foliculares del tiroides y la vida media de ambos es allí mucho mayor que la del suero. Sin embargo, el MMI bloquea la formación de hormonas tiroideas durante un tiempo considerablemente mayor que el PTU. Esto ha llevado a la utilización por muchos autores de una sola dosis diaria de MMI (Barnes, 1972; Greer, 1977; Bouma, 1980) (89) (90) (91).

El PTU se fija intensamente (60-80%) a la albúmina sérica, mientras que el MMI no se fija en absoluto a la proteína. Este hecho, junto a que el PTU está ionizado a pH neutro, limita el paso de PTU a través de las membranas.

Por lo tanto, en comparación con el MMI que atraviesa libremente la barrera placentaria y aparece libre en la leche materna, el PTU solo cruza las membranas plasmáticas en grado diez veces menor.

El cuarto y último factor, sería tener en cuenta la disponibilidad de uno u otro medicamento en el mercado farmacéutico. En España, está comercializado el carbimazol y el metimazol en asociación a otras sustancias.

c. Respuesta a la terapia.

La respuesta inicial al tratamiento se ve mediante la clínica solamente, pero la medición de hormonas tiroideas aporta interesantes observaciones. El PTU provoca un descenso de T_4 sérica del 10% a los dos días de tratamiento



y otro 10% a la semana. La T_3 desciende un 50% a los dos días y un 20% más, siete días mas tarde. La rT_3 se eleva repentinamente a las 24 horas de tratamiento para después descender gradualmente a valores iniciales. Estos hallazgos reflejan el efecto del PTU sobre la tiroxina-desyodinasas, así como la inhibición de síntesis hormonal intratiroidea. Si al PTU se le añade un inhibidor de la desyodinasas más potente, como la dexametasona, el nivel de T_3 en suero desciende mas rápidamente, mientras que la T_4 sigue su habitual descenso gradual.

De cualquier forma, la T_4 sérica alcanza niveles normales entre los 14 y 60 días de iniciado el tratamiento.

En pacientes que reciben tratamiento con CBZ o MMI, la tasa de metabolismo basal (BMR) no disminuye hasta varios días de iniciado el tratamiento, ya que el coloide formado dentro del tiroides continúa la descarga hormonal. Sin embargo, la secreción hormonal empieza a declinar a la vez, pero al principio, la diferencia es imperceptible en términos de signos periféricos de hipertiroidismo. El BMR desciende de forma exponencial, 2 a 5% por día.

La oftalmopatía y la dermopatía siguen su curso sin afectarse por el tratamiento médico antitiroideo. Solo mejoran algunos signos oculares, los relacionados con el espasmo y retracción del párpado superior.

Los factores que influyen en el tiempo de inicio de evidente mejoría clínica incluyen la cantidad de hormona

almacenada en la glándula, su tasa de secreción, el nivel inicial de T_4 y T_3 en suero y la cantidad de inhibición de síntesis hormonal -esto depende de la frecuencia y dosis de tionamida administrada-. Cuando la cantidad de hormona almacenada dentro del tiroides es muy grande, como ocurre en el bocio multinodular o en pacientes tratados con yodo, la respuesta al tratamiento puede demorarse varias semanas o incluso meses. Por el contrario, en la enfermedad de Graves, que suele cursar con un bocio relativamente pequeño, la tasa de secreción hormonal es tan rápida que la mejoría clínica se puede notar en tres o cuatro días.

El resultado de la influencia de estos factores es que el tiempo medio en alcanzar el estado eutiroides es de seis a siete semanas, aunque pueden haber grandes variaciones.

Dosis altas de tionamidas acelerarán la mejoría en los síntomas, ya que la inhibición de la síntesis hormonal es incompleta a dosis usuales. Los síntomas relacionados con el incremento de actividad simpática regresan rápidamente, mientras que los síntomas derivados de la acción catabólica (disminución de peso, hipercalcemia, miopatía, etc.) tardan en mejorar (Solomon, 1986) (92).

d. Plan de tratamiento.

Habitualmente, se suele comenzar el tratamiento del hipertiroidismo con una dosis alta de derivados tiouréicos, que se continúa hasta alcanzar el eutiroidismo. Luego, se

reduce la dosis al 50% para mantener la terapia.

El MMI y el CBZ son 10 veces más potente que el PTU; las dosis recomendadas reflejan esta diferencia. En el mercado internacional se dispone de PTU en tabletas de 50 mg. y de MMI y CBZ en tabletas de 5 y 10 mg. El MMI también se puede administrar vía rectal.

La dosis habitual de comienzo para MMI y CBZ es de 30 a 60 mg. por día, mientras que la de PTU es de 300 a 600 mg. Generalmente, se inicia con la dosis más baja del rango, porque con ella se obtiene un satisfactorio progreso hacia el eutiroidismo y evitamos al máximo la aparición de los efectos tóxicos.

Las dosis mas altas se utilizan si la situación lo requiere, por ejemplo, cuando coexiste una cardiopatía o se trata de un hipertiroidismo muy severo. La dosis media de mantenimiento, una vez conseguida la normofunción tiroidea, es de 5 a 20 mg. diarios de MMI ó CBZ y de 50 a 200 mg. por día de PTU.

Deben ser evitados, tanto la sobredosificación como el tratamiento deficiente. El agrandamiento de la glándula, secundario a la hipersecreción de TSH, es un indicio precoz de sobredosificación. El tiroides duplica o triplica su tamaño, a lo que se asocia la auscultación de un soplo tiroideo que reflejaría el aumento de vascularización. El agrandamiento tiroideo comienza a regresar cuando disminuimos la dosis de tionamida o asociamos hormona

tiroidea al tratamiento. Por otra parte, una reducción en la dosis de tioureas demasiado precoz o demasiado brusca puede conllevar la reactivación del hipertiroidismo.

Por todo ello, los pacientes que experimentan este ir y venir de hiper a hipotiroidismo y viceversa, a menudo rechazan el tratamiento medicamentoso y solicitan terapias alternativas.

Tradicionalmente, tanto PTU, MMI como CBZ, han sido administrados diariamente en tomas cada 6 a 8 horas. Esta pauta fue desarrollada empíricamente en los primeros años de la introducción de agentes antitiroideos, fundamentada en los estudios farmacocinéticos que mostraron una corta vida media plasmática de estas drogas. Sin embargo, como se ha reseñado antes, es la vida media intratiroidea la que determina los efectos biológicos de los antitiroideos.

Estudios llevados a cabo utilizando descarga con perclorato han puesto de manifiesto que estos agentes están ejerciendo su efecto dentro del tiroides a las 12 horas de su administración en la mayoría de los pacientes (Barnes, 1972) (89), lo que apoyaba los estudios realizados por los sesentas, los cuales observaban de forma empírica los efectos de la administración de una sola toma por día (Greer y cols., 1965; Kammer y Srinivásan, 1969) (93) (94), demostrando que la mayoría de los pacientes conseguían el estado eutiroideo satisfactoriamente con una sola dosis.

Los pacientes que no se controlaban con este esquema terapéutico necesitaban varias dosis diarias al inicio del tratamiento para seguir con una sola dosis de mantenimiento después de alcanzado el eutiroidismo. Otros autores (Barnes, 1972; Gwinup, 1978; Bouma, 1980) (89) (95) (91), encontraban una mala respuesta a la dosis única diaria con PTU, mientras que los resultados eran mejores cuando se empleaba el MMI.

Quizás, una pauta razonable de tratamiento sería iniciar con MMI a dosis única en hipertiroidismos moderados o leves, y con PTU en tres tomas diarias en casos más severos, y una vez frenado el hipertiroidismo, se deja la dosis única con PTU.

Otros autores opinan de modo claramente distinto a cerca de la dosis a emplear en el tratamiento con derivados tiouréicos (Greer, 1980) (96).

El fracaso en la respuesta a las tionamidas es, a menudo, el resultado de una pobre *compliance*; sin embargo, algunos pacientes requieren dosis inusualmente grandes, como ocurre en los grandes bocios multinodulares o en los pacientes tratados con yodo previamente.

Aunque se han postulado mecanismos que se refieren a alteraciones farmacocinéticas, o bien a resistencia del fármaco a nivel celular en algunos casos de respuesta pobre, no hay pruebas que lo demuestren. Es infrecuente la ausencia de respuesta a tionamidas.

Algunos autores sugirieron la adición de tiroxina al tratamiento con tionamidas, basándose en tres razones: proteger contra el hipotiroidismo, valorar el grado de supresibilidad tiroidea y suprimir el estímulo hipofisario sobre el tiroides. Hay escasos fundamentos para justificar las dos últimas razones.

En la mayoría de los casos no hay motivo para añadir tiroxina mientras el paciente está hipertiroideo, ello solamente aumentaría el requerimiento de tionamidas para alcanzar el eutiroidismo. Si decidimos usar la combinación terapéutica en todos los casos, la tiroxina debe añadirse solo después de haber frenado la función tiroidea.

Muchos pacientes sufren periodos de hipotiroidismo durante el tratamiento con tionamidas, manifestado por síntomas, signos y descenso de hormonas tiroideas en el suero. Estos episodios son transitorios y se corrigen disminuyendo la dosis de tionamida. La administración de tiroxina a bajas dosis puede prevenir este evento y mejorar la sensación de bienestar del paciente en el curso de la terapia medicamentosa.

Como suele hacerse en la práctica, el curso clínico y nivel de hormonas en suero deben valorarse a los tres o cuatro meses de tratamiento. Si el paciente va alcanzando el eutiroidismo de forma suave, no es necesario añadir tiroxina. En caso contrario, si el curso ha estado marcado por labilidad con periodos de hipotiroidismo sintomático,

se añadirá una baja dosis de L-tiroxina -0'1 mg. por día-.

e. Indicaciones.

Desde que las las tionamidas fueron introducidas en la terapéutica clínica hace 47 años, estos compuestos sólo se aplican en el tratamiento del hipertiroidismo: a) como terapia definitiva, con objeto de inducir una remisión prolongada o permanente; b) como método de preparación a la tiroidectomía; c) como coadyuvante en el tratamiento con radioyodo -antes y/o durante-; y d) como test terapéutico en el diagnóstico del hipertiroidismo.

a) TERAPIA DEFINITIVA.

Muchos médicos emplean antitiroideos inicialmente, sin asociar otro tratamiento, en la mayoría de pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves. Esta actuación está basada en la tendencia de la enfermedad a la remisión; la meta es el control del hipertiroidismo hasta que ocurra la remisión.

Normalmente, el tratamiento se inicia según comentamos en el apartado anterior hasta que la T_4 se sitúa por el límite inferior del rango normal; en ese momento, la dosis se reduce a la mitad y se continúa así hasta 12 ó 18 meses.

Debemos hacer todo esfuerzo por mantener al paciente en estado eutiroideo, midiendo T_3 , T_4 y TSH en suero tantas veces como sean necesarias, ajustando la dosis de tionamida

o bien, añadiendo una pequeña dosis de L-tiroxina sódica.

El momento de retirar el tratamiento se determina arbitrariamente o en base a varios métodos que intentan identificar quiénes han entrado en remisión.

Dado que el 40-50% de pacientes con enfermedad de Graves no tratada previamente entran en una remisión prolongada mientras toman antitiroideos, se plantea el problema de si estos agentes alteran el proceso autoinmune.

Está claro que los niveles de Ac-antitiroideos y los de TSI disminuyen durante el tratamiento con antitiroideos (Pinchera y cols., 1969) (97), pero no en pacientes en tratamiento con placebo o con propanolol (McGregor y cols., 1980) (17); sin embargo, también disminuyen el nivel de inmunoglobulinas tiroreactivas en tratados con anión perclorato (Wenzel y Lente, 1984) (84).

Hallazgos de este tipo han conducido a la hipótesis de que cualquier tratamiento que restablezca el eutiroidismo, manteniendo una concentración normal de hormonas tiroideas en suero, puede normalizar los mecanismos inmunológicos y por tanto, disminuir la producción de inmunoglobulinas tiroreactivas.

Por otra parte, estos hallazgos podrían reflejar una acción inmunosupresora de los antitiroideos -y perclorato- específicamente localizada en los linfocitos intratiroides como resultado de la acumulación de estos agentes dentro del tiroides.

La evidencia de la especificidad de esta acción inmunosupresora, estriba en la observación de que pacientes con enfermedad de Graves y Ac-anticélula parietal gástrica, experimentan un decremento en los Ac-antitiroideos, pero no en los gástricos, después de un ciclo terapéutico con MMI (McGregor y cols., 1982) (98).

En contra de la tesis de la especificidad, también hay evidencias de que el PTU y el CBZ tienen una acción inmunosupresora directa sobre linfocitos normales in vitro (Weetman y cols., 1983) (99) y en sujetos eutiroideos in vivo (Teuber y cols., 1980) (100).

Desde los años cuarenta hasta los setenta, se trató con tionamidas arbitrariamente durante un año o más y, aproximadamente la mitad de los pacientes así tratados, se hacían eutiroideos indefinidamente (Solomon y cols., 1953; Hershman y cols., 1966) (101) (102).

Posteriormente, se desarrollaron nuevas tendencias; se reconoció que la tasa de remisión prolongada disminuye gradualmente (Greer, 1980) (96). Por el mismo tiempo, se informaba de que la tasa de remisión no se afectaba de forma inversa por limitar el tiempo de tratamiento al tiempo requerido para alcanzar los estados de eutiroidismo ó hipotiroidismo (Greer y cols., 1977) (90); sin embargo, otros estudios no confirmaron este hecho (Burr y cols., 1979; Tamai y cols., 1980) (103) (104).

Se ha barajado un gran número de criterios como

posibles predictores de qué pacientes entrarán en remisión prolongada y cuáles no.

No existe un criterio clínico suficientemente seguro para ser utilizado a la hora de tomar una decisión sobre el tratamiento a seguir, pero en general, se puede decir que un primer episodio de hipertiroidismo -y no una recidiva-, un tamaño tiroideo pequeño, un hipertiroidismo leve, y un tiempo de evolución corto, inclinan a favor de la remisión.

Durante el tratamiento, la desaparición completa o una considerable reducción en el tamaño del bocio, es un buen marcador de remisión, mientras que si el tiroides aumenta o permanece en su tamaño, la probabilidad de recidiva sube hasta el 70% (Solomon y cols., 1953) (101).

La supresibilidad tiroidea después de seis meses de tratamiento con antitiroideos se propuso como un criterio útil en la selección de terapia. Se determina la captación a los 20 minutos, a las 24 horas o la T_4 sérica mientras se administra T_3 continuamente o durante una o dos semanas.

Si durante el tratamiento aparece un test de supresión normal, el 70% remitirá al dejar la terapia. Si no ocurre la supresión, la probabilidad de recidiva es similar en porcentaje (Alexander y cols, 1970) (105). Basándose en estos hechos, algunos aconsejaban tratamientos ablativos para los casos de no supresión y antitiroideos de forma prolongada para los casos de supresión positiva.

Un énfasis similar ha tomado en los últimos años el estudio de alotipos HLA. McGregor y cols. (1980) (17) observaron que 27 de 29 pacientes tratados con CBZ durante seis meses, recidivaron en los doce meses siguientes y tenían antígeno DRW3 positivo. Además, pacientes DRW3 negativos y TBI positivos después de seis meses de tratamiento, también recidivaban en gran porcentaje (14 de 15). Por otro lado, los 21 pacientes DRW3 y TBI negativos al final del tratamiento, permanecían eutiroides.

Según estas observaciones, los autores propusieron aconsejar terapia ablativa inicial en los DRW3 positivos y en los que al final del tratamiento antitiroideo eran DRW3 positivo y TBI negativo. La terapia medicamentosa se continuaría en los casos DRW3 negativo, TBI negativo a los seis meses de tratamiento.

Sin embargo, un estudio prospectivo a largo plazo, en el que los pacientes fueron tratados con CBZ durante 18 meses y seguimiento de dos años, mostró idéntica tasa de recidiva en pacientes tanto DRW3 positivo como negativo (Allannic y cols., 1983) (106).

Los niveles de TSAb séricos tienden a declinar durante el tratamiento, junto con los Ac-antitiroideos. Esto no ocurre en todos los casos; sin embargo, los pacientes se pueden clasificar en dos grupos o clases, los que tienen y los que no tienen niveles detectables de TSI al final del tratamiento con tiamidas.

Cuando no es posible tipificar el HLA y cuando la medición de TSI se determina por radioreceptor ensayo, la predicción de remisión o recidiva es más bien insegura, aproximadamente de la misma confianza que el test de supresión. Si se utiliza un ensayo de actividad estimulante del tiroides, la asociación de ensayo positivo con recidiva y negativo con remisión parece ser bastante más fuerte; la exactitud de predicción es aproximadamente del 90% (Zakarija y cols., 1980) (52).

Si estos resultados son ampliamente confirmados, sería posible utilizar el test de TSAb como indicador para continuar el tratamiento antitiroideo o, por el contrario, detenerlo y quedar a la espera de la recidiva para tratar mediante radioyodo o cirugía.

La tiroglobulina sérica al final del tratamiento con tionamidas, se ha propuesto como marcador de resultado del tratamiento a largo plazo (Uller y cols., 1978) (107). Sin embargo, hay pocos datos más en este sentido, por lo que no debe emplearse aún como predictor fidedigno de remisión.

No existe un criterio detectable al comienzo del tratamiento, de valor clínico real, que permita decidir si se trata con antitiroideos o con terapia ablativa (McGregor y cols., 1982) (108).

b) PREPARACION PARA LA TIROIDECTOMIA.

Los antitiroideos constituyen el tratamiento principal para preparar al paciente antes de la intervención quirúrgica. Se le suelen asociar otros medicamentos, como el yodo, en forma de solución saturada de yoduro potásico (SSKI) o solución de Lugol, o los beta-bloqueantes. Se verá este tema con más detalle en el apartado sobre tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo.

c) COADYUVANTE DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO.

Aunque se verá también, con más detenimiento, este tema en su correspondiente apartado, sí avanzamos que las tionamidas pueden ser necesariamente utilizadas por largos periodos, cuando se ha administrado una dosis pequeña de radioyodo intentando prevenir un posterior hipotiroidismo.

Un lugar crucial tienen los agentes antitiroideos en el tratamiento con radioyodo del hipertiroidismo severo. Pueden ser administrados, bien solamente después del I^{131} , o bien antes y después, con la idea de frenar previamente el hipertiroidismo y prevenir de las grandes sueltas de hormona que se producen desde la glándula dañada.

d) USO DIAGNOSTICO.

Con los test de que se disponen en la actualidad, el diagnóstico de hipertiroidismo no suele plantear problemas. Este test terapéutico está indicado para casos de dudas, y

especialmente para diferenciar entre hipertiroxinemia eutiroidica y T_4 -toxicosis, discrepancia que suele darse en pacientes psiquiátricos con grave conducta psicótica. Si después de haber dado todos los pasos en el diagnóstico la decisión terapéutica sigue incierta, podemos tomar una actitud expectante, o bien ver la respuesta al tratamiento con propósito de diagnóstico. La ventaja del empleo de tionamidas con estos fines estriba en la alta especificidad y sensibilidad de la respuesta, y el inconveniente es que hacen falta tres meses para ver si los antitiroideos están actuando. Un ensayo terapéutico con yodo revela una respuesta mucho más rápida, sin embargo su sensibilidad es baja, ya que alrededor del 20% de pacientes hipertiroideos muestran una respuesta nula o incompleta al yodo.

f. Resultados.

Un 95% de pacientes consigue el eutiroidismo con el tratamiento médico, y el 100% permanece en dicho estado mientras recibe antitiroideos, con o sin suplemento de tiroxina.

Aunque la mayoría de respuestas pobres se deben a irregular o insuficiente dosificación, se ha descrito un grupo especial de pobres respondedores (Wenzel y cols., 1983) (109) que, a pesar de una correcta dosificación antitiroidea, muestran niveles altos de TSI y crecimiento del bocio asociado a niveles bajos de T_4 y altos de T_3 .

El porcentaje de remisiones tras el tratamiento es ampliamente variable. La media en todo el mundo parece estar en torno al 50%, pero la tasa de remisión en U.S.A., por ejemplo, es algo más baja -35 a 40%- (Greer, 1980) (96). La causa parece ser que es el aumento en el consumo de yodo en la dieta. Esta explicación está basada en un estudio llevado a cabo en Escocia, en el que un grupo de pacientes recibían 200 mg/día de suplemento de yodo después de un ciclo de tratamiento con tionamidas, mientras que el grupo control no lo recibió. La tasa de remisión fue del 73% en los controles y del 44% en el grupo tratado con yodo (Alexander y cols., 1965) (110).

Estudios similares en Japón e Inglaterra, no hallaron diferencias en la tasa de remisión. La diferencia estriba en la baja ingesta de yodo en Escocia y la alta ingesta en Japón. Estos hallazgos han servido para concluir que la baja ingesta de yodo puede prevenir o retardar la recidiva, y que la adición de yodo puede ser importante en áreas pobres en yodo, pero no en áreas donde su ingesta ya era elevada. Pero en general, no es necesario hacer dietas especiales tras un ciclo de tratamiento antitiroideo.

El hipertiroidismo puede recurrir en cualquier momento después del tratamiento, pero las recidivas ocurren con más frecuencia a los dos o tres meses y son raras después de cinco años.

El comienzo de la reactivación del hipertiroidismo a

menudo se precede de una elevación en suero de T_3 y, con menor frecuencia de T_4 . A veces, se perciben síntomas varias semanas antes. Se puede apreciar una ligera subida de T_3 y T_4 justo después de abandonar el tratamiento, sin que ello signifique una inminente recidiva.

En pacientes que entran en remisión, hay una tendencia a volver a la normal supresibilidad tiroidea, a la normal respuesta a la TRH y a la desaparición de TSI en suero (Werner, 1956; Hooper y cols., 1975; Zakarija y cols., 1980) (111) (112) (52). La prevalencia de normalización de estos tres fenómenos aumenta con el tiempo que transcurre desde la retirada del tratamiento; sin embargo, hay sujetos con TSI detectables mientras persisten eutiroides.

Se asume que estos pacientes tienen una tiroiditis autoinmune, que coexiste con la enfermedad de Graves con más frecuencia que de forma casual, y que el daño provocado por la tiroiditis previene al tiroides de la respuesta completa a las TSI.

Esta teoría se fortalece por el hecho de que algunos pacientes desarrollan hipotiroidismo varios años después de un ciclo con tratamiento antitiroideo (Wood e Ingbar, 1979) (113). Como la evolución hacia la recaída o incluso el hipotiroidismo se pueden presentar años mas tarde, es aconsejable una revisión periódica de todos los pacientes con historia de hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

g. Complicaciones.

Las reacciones tóxicas de las tionamidas se pueden clasificar en tres grupos: reacción de hipersensibilidad, granulocitopenia y complicaciones misceláneas. Todos, y especialmente el primero de los grupos, parecen ser de naturaleza alérgica y la incidencia de estas reacciones están relacionadas con la dosis, al menos parcialmente (Romaldini y cols., 1983) (114), lo cual sugeriría un mecanismo tóxico directo.

Los estudios realizados a cerca de la patogénesis de los efectos secundarios se han hecho en fases tempranas y solamente relacionados con la granulocitopenia. Es muy interesante el hecho de que los pacientes con enfermedad de Graves no tratada, muestren alteraciones granulopoyéticas.

En el único estudio realizado sobre inmunoreactividad in vitro, se demuestra una transformación linfocítica como respuesta a los antitiroideos y la presencia de anticuerpos aglutinantes de neutrófilos en pacientes que no sufrieron agranulocitosis previamente. Esto no se observó en los que la habían padecido (Wall y cols., 1984) (115).

Por tanto, debido a su alteración inmunológica, los pacientes con enfermedad de Graves tienen una particular predisposición a desarrollar reacción granulocitopénica cuando se tratan con tionamidas.

Las reacciones de hipersensibilidad que mas a menudo se observan son: prurito, rash o fiebre, mientras que

artralgias y enfermedad del suero son menos común. La mayoría de estas reacciones suelen acontecer en las tres primeras semanas de tratamiento, y aunque muchas de estas reacciones se puedan resolver aún continuando el mismo tratamiento, es habitual aconsejar el cambio por otra tionamida, a pesar del riesgo de que se pueda fenómeno de toxicidad por reacción cruzada entre dos tionamidas diferentes. El riesgo de granulocitopenia no es mayor en los que experimentan reacción de hipersensibilidad.

La granulocitopenia es la complicación mas seria del tratamiento antitiroideo. En su forma mas severa puede ser letal, si bien habitualmente se suele resolver retirando la droga. El término "agranulocitosis" se aplica generalmente cuando el recuento total de granulocitos desciende por debajo de 500; esto indicaría peligro elevado. de forma mas rara, pueden ocurrir otras formas de depresión medular, tales como la trombocitopenia o la anemia aplástica.

La granulocitopenia aparece con mayor probabilidad a las 4 a 8 semanas de tratamiento; para detectarla precozmente, lo más indicado no es hacer hemogramas periódicos, esto es precipitarse demasiado. Lo mejor es indicar al paciente que acuda urgentemente al médico si presenta síntomas como dolor de garganta y fiebre, estomatitis u otros síntomas de infección, entonces se practicaría un recuento sanguíneo.

Si se demuestra la agranulocitosis o granulocitopenia

-leucocitos $< 1500/\text{mm}^3$ -, el tratamiento debe ser suspendido y se administrará un antibiótico de forma preventiva y relativo aislamiento. La recuperación es la norma, incluso con agranulocitosis completa.

La mielopoyesis se hace evidente en dos semanas de hospitalización. La frecuencia de agranulocitosis es difícil de establecer debido a la variabilidad en cuanto a la terminología aplicada, pero se estima alrededor de 0'2 a 0'3% de pacientes tratados con PTU ó MMI.

El manejo de estos pacientes tras la recuperación de la mielopoyesis es controvertido. En general, se ha establecido que tanto la agranulocitosis como la ictericia, artritis y vasculitis, constituyen contraindicación absoluta para tratar con tionamidas. Se debe recurrir a un medicamento de "segunda línea", radioyodo o cirugía (previa preparación quirúrgica con droga de "segunda línea").

Las reacciones tóxicas misceláneas a las tionamidas incluyen rinitis, conjuntivitis, edema, linfadenopatías, hipoprotrombinemia, diarrea, ictericia -colestática o hepatocelular-, vasculitis, artritis, síndrome lupus-like, síndrome de Mikulicz -inflamación y agrandamiento de las glándulas salivares y lacrimales-, alopecia, y pérdida del gusto. Salvo las artralgiyas y artritis, todas las demás reacciones adversas son raras.

En resumen, exantemas, artralgiyas y fiebre, se presentan hasta en un 5% de pacientes. Mayor incidencia en

pacientes pediátricos y a dosis elevadas. Quizás, el efecto secundario mas común es una leucopenia benigna pasajera, que se presenta en cerca del 10%, cura espontáneamente, no se acompaña de infección ni presagia una agranulocitosis.

La agranulocitosis se presenta con mas frecuencia en pacientes mayores de 40 años y con dosis de MMI superiores a 40 mg/día (Cooper y cols., 1983) (116). Aunque la agranulocitosis suele ceder espontáneamente, algunos autores sostienen que la recuperación se acelera empleando terapia con glucocorticoides.

2. Otros medicamentos. (117) (118)

a. BETA-BLOQUEANTES.

El modelo de beta-bloqueante empleado en la mayoría de los estudios es el propranolol; este medicamento, a dosis de 40-120 mg/día, alivia la mayoría de las manifestaciones simpaticomiméticas del hipertiroidismo. Se ha utilizado y se utiliza ampliamente en combinación a otros tipos de tratamiento, e incluso como único tratamiento, si bien este último esquema no es aconsejable.

El mecanismo de acción de los beta-bloqueantes no se efectúa a través del tiroides, sino del metabolismo hormonal, inhibiendo la conversión periférica de T_4 en T_3 . Además, parece ser que ejercen una acción moduladora sobre los receptores beta-adrenérgicos, de forma que un exceso de

hormona tiroidea provoca un aumento en el número de receptores, no afectando la afinidad de los mismos por los agonistas y antagonistas beta-adrenérgicos.

Las indicaciones para el uso del propanolol se limitan casi siempre a su uso como tratamiento coadyuvante de otro de primer orden. Suele utilizarse, junto con tiamidas, en el control del hipertiroidismo post-radioyodo. Se puede usar en el tratamiento de preparación para la cirugía, si bien no parece tener mayor ventaja sobre el tratamiento tradicional de tiamida más yodo. Otras indicaciones serían la crisis tirotóxica (junto a otros fármacos y en ausencia de insuficiencia cardíaca) y para controlar el hipertiroidismo en espera de confirmación del diagnóstico de enfermedad de Graves.

Las contraindicaciones deben ser tenidas en cuenta, sobre todo en caso de concurrir insuficiencia cardíaca o broncoespasmo.

b. YODO ESTABLE.

También constituye, en la actualidad, un tratamiento de segundo orden. Se puede administrar como solución de lugol o como solución saturada de yoduro potásico, vía oral, o bien, en administración intravenosa en forma de yoduro potásico. Su principal mecanismo de acción a dosis farmacológica, estriba en la inhibición de la secreción de hormonas tiroideas, aunque también disminuye la síntesis

hormonal.

La principal indicación del yodo se encuentra en la preparación del paciente para la tiroidectomía. También se utiliza, junto a otras medidas terapéuticas, en la crisis tirotóxica.

En ambas indicaciones, el yodo se administra asociado a tionamidas para inhibir la síntesis (y liberación, por supuesto) y evitar así el almacenamiento hormonal.

El Ipodato, un agente yodado empleado habitualmente como medio de contraste radiológico vía oral, provoca una inhibición de la conversión periférica de tiroxina, reduciendo en un 70% en 48 horas el nivel plasmático de T_3 . Puede ser un medio prometedor para el tratamiento del hipertiroidismo a corto plazo; se ha utilizado hasta ahora solamente de forma experimental.

c. LITIO. GLUCOCORTICOIDES.

El primero es un potente inhibidor de la liberación hormonal, no afectando para nada la síntesis, por lo que de utilizarse, debe ser previa administración de antitiroideos. Su toxicidad y escasas ventajas frente a otros medicamentos, no lo hacen recomendable para uso habitual.

Los glucocorticoides reducen la secreción de hormonas tiroideas e inhiben la conversión periférica de tiroxina. Sin embargo, su utilidad terapéutica en el hipertiroidismo

es muy limitada porque son más los inconvenientes que las ventajas. No obstante, se aplican junto a otros fármacos en el tratamiento de la crisis tirotóxica. Su mejor utilidad radica en el tratamiento de la oftalmopatía de Graves.

B. RADIOYODO (I^{131}).

La introducción del yodo radiactivo (I^{130} y I^{131}) para el tratamiento del hipertiroidismo constituyó un acontecimiento histórico en medicina (Hamilton y cols., 1942; Hertz y cols., 1942) (119) (120). Marcó la era de los radionúclidos en la medicina y condujo al nacimiento del campo de la medicina nuclear.

Cuando la Comisión para la Energía Atómica de los Estados Unidos permitió el suministro de productos de fisión para utilidad pacífica, el I^{131} estaba disponible.

Su vida media de 8 días, comparadas con las doce horas de vida media del I^{130} , hicieron de él un tratamiento mas aplicable y su uso se desarrolló con rapidez.

Desde entonces, y a pesar de algunas importantes desventajas, el I^{131} es uno de los tratamientos mas usados en el hipertiroidismo, hasta el punto de que hoy se le considera el tratamiento de elección en adultos con enfermedad de Graves.

La finalidad de la administración del radioyodo es producir una tiroiditis por radiación. En el mejor de los

casos, el daño glandular puede ser lo bastante justo como para reducir la función tiroidea hasta la normalidad, sin provocar hipotiroidismo.

El radioyodo daña la glándula tiroidea a través de dos mecanismos: tiroiditis aguda por radiación y tiroiditis crónica por atrofia gradual. Los efectos de la radiación de I^{131} se reparten desigualmente, ya que los folículos tiroideos no captan el yodo uniformemente. Por lo tanto, algunas células se someten a una intensa radiación y mueren inmediatamente, mientras que otras sufren el daño en grado variable.

La muerte celular de forma aguda origina una respuesta inflamatoria con infiltración de granulocitos y células mononucleadas, resultando en una hinchazón y ablandamiento glandular. Puede ocurrir una tirotoxicosis debida a la suelta hormonal desde los folículos dañados. Esta respuesta aguda aparece habitualmente entre el tercer y décimo día de la administración del radioyodo.

El resultado definitivo de la radiación tiroidea es la atrofia progresiva asociada a endarteritis obliterante y fibrosis intersticial que ocurren durante años. Estos cambios son similares a los que experimentan otros tejidos irradiados.

En los tiroides examinados tras la administración de radioyodo, hay una marcada irregularidad en el tamaño y morfología del núcleo celular, indicando el daño genético,

a pesar de la continuada supervivencia de células. Se observa también un grado variable de infiltración linfocítica.

Estos factores son los considerados responsables de la pérdida progresiva de función tiroidea y de la elevada incidencia de hipotiroidismo con el paso del tiempo.

Existe una gran cantidad de trabajos en la literatura mundial persiguiendo ver la dosis adecuada de radioyodo para el tratamiento del hipertiroidismo.

Hay cuatro formas básicas de abordar el tema:

1) administrar la misma dosis de milicurios (mCi) a todos los pacientes -raramente usada-, 2) dosis variable de acuerdo al tamaño de la glándula y a la severidad del hipertiroidismo, 3) administrar una dosis calculada de microcurios (μ Ci) por gramos, en base al peso estimado del tiroides -por captación del trazador- y 4) estimar la dosis en términos de rads repartidos -igual que con la radiación externa-, basado en la vida media intraglandular del I^{131} , peso del tiroides y captación del radioyodo a las 24 horas.

Este método, aunque teóricamente es más válido, resulta ser inseguro, ya que la vida media de la dosis terapéutica del I^{131} es a menudo, diferente de la del trazador y tiene más inconvenientes que precisión, por lo que raramente se usa en la actualidad.

La precisión en el cálculo de la dosis de I^{131} marca las diferencias individuales en cuanto a los resultados.

Con muy baja dosis puede aparecer hipotiroidismo, mientras que el hipertiroidismo puede ocurrir con dosis altas. La sensibilidad a la radiación inherente a la glándula parece variar ampliamente por razones desconocidas; como ya se comentó, la variabilidad en la captación de I^{131} de folículo a folículo dentro de la misma glándula es grande, haciendo imposible administrar la dosis calculada de manera uniforme.

Sin embargo, cuando estudiamos grandes grupos de pacientes, se puede concluir que la incidencia de hipo e hipertiroidismo está inversamente relacionada con la dosis de radioyodo administrada. Aunque hay controversias en cuanto a la relación entre dosis de I^{131} e incidencia de hipotiroidismo, el peso de las pruebas favorece la tesis de que bajas dosis solo retrasan su comienzo pero no disminuye la prevalencia final (Becker, 1979) (121).

Según estos datos, cabe distinguir dos corrientes de abordamiento de la radioterapia. Según la primera, podemos administrar I^{131} para producir hipotiroidismo, la mayoría recibiendo 200 ó más $\mu\text{Ci}/\text{gr}$ de tiroides -normalmente requieren 10 a 12 mCi de I^{131} - y después prescribir hormona tiroidea sustitutiva de forma indefinida.

Según la otra, se administra una dosis calculada con la finalidad de curar con la menor incidencia posible de disfunción tiroidea permanente. Es una dosis que suele oscilar entre 50 y 80 $\mu\text{Ci}/\text{gr}$. de tiroides, que requiere

habitualmente una dosis de 3 a 5 mCi de I^{131} . Después se sigue al paciente hasta cerrar el diagnóstico, y se puede asistir a la aparición de hipotiroidismo.

Se han llevado a cabo estudios con dosis bajas de I^{131} , siendo la incidencia de hipotiroidismo permanente demasiado alta. El esquema de tratamiento con régimen de dosis altas, tiene los inconvenientes de que tratamos una enfermedad a sabiendas de que provocamos otra y que todavía existen riesgos, al menos teóricos, de malignización y daño genético por dosis altas de radiación.

Las ventajas del tratamiento son la rápida acción, la efectividad, que es pronosticable y no es caro. La otra alternativa terapéutica, aunque mas aceptable en teoría, requiere cuidadosa observación del paciente a largo plazo y, muy posiblemente, mas cuidados médicos. Además, pueden requerirse múltiples dosis de I^{131} y tratamiento intermedio con tionamidas.

Con bajas dosis de radioyodo, el hipotiroidismo incide en un 10% al año de tratamiento, y tiene una incidencia posterior acumulativa de 1'5 a 2% cada año. Esto sería comparable a la incidencia de hipotiroidismo tardío del 6% anual al utilizar dosis ablativas (Becker, 1979) (121).

Según un trabajo del Estudio para el Seguimiento de la Tirotoxicosis del Servicio de Salud Pública de USA sobre 11000 pacientes, que incluye un amplio rango tanto en cantidad como en número de dosis de I^{131} , el 59% de los

pacientes permanecen eutiroides, el 35% hipotiroides y el 6% en hipertiroidismo recurrente, tras un seguimiento de 7'5 años de media (Becker, 1979) (121).

La prevalencia total de eutiroidismo sin medicación es difícil de estimar. Con dosis de 6000 a 10000 rads, es quizás sólo de un 30% (Holm y cols., 1982) (122). Esta es superior a la de pacientes que reciben una sola dosis, a pesar de que la incidencia de hipotiroidismo de comienzo precoz es mayor en este grupo. Con dosis medias de 16700 rads, el 100% llegan a ser hipotiroides (Nofal y cols., 1966) (123).

Cualquier plan que no persiga deliberadamente producir hipotiroidismo, requiere una estrecha observación de todos los pacientes para asegurar que no pasa inadvertido. Durante el primer año, los pacientes deben ser examinados y se determinarán hormonas tiroideas cada 2 ó 3 meses.

Si a los doce meses el paciente permanece eutiroides, se determinará TSH en suero; si es normal, la posibilidad de desarrollar hipotiroidismo existe, aunque lo haría de forma mas lenta, por lo que el seguimiento en adelante sería en visitas mas espaciadas en el tiempo.

Si la TSH está elevada, a pesar de existir una T_4 normal, la incidencia de hipotiroidismo sube hasta un 5% por año (Toft y cols., 1975) (124). El paciente requiere entonces visitas frecuentes para detectar precozmente un hipotiroidismo, o bien para tratamiento

sustitutivo con hormona tiroidea.

Si el hipotiroidismo se presenta al año o más después de una sola dosis de I^{131} , se puede considerar como permanente y se debe iniciar un tratamiento sustitutivo de por vida; pero si el hipotiroidismo aparece poco después del radioyodo, debe ser transitorio.

Además de variaciones individuales o institucionales, hay una serie de factores que van a influir en la elección de la dosis de I^{131} para el tratamiento:

1) Tamaño glandular: se ha propuesto una dosis pequeña en $\mu\text{Ci}/\text{gr}$ de tiroides en pacientes con glándula pequeña (Roudebush y cols., 1977) (125). El tamaño del tiroides actuaría como un factor doble, primero porque parece afectar la sensibilidad de respuesta al I^{131} , y segundo por la obvia razón de ajustar la dosis a la cantidad de tejido presente.

2) Grado de hipertiroidismo: la dosis de radioyodo requerida aumenta si el hipertiroidismo es severo. En teoría, esto es así porque el turnover de yodo es más rápido.

3) Terapia previa con tionamidas: estos agentes bloquean la captación, por lo que la dosis a administrar debe ser mayor, sobre todo si la captación se ha realizado una semana antes o menos. Además, hay pruebas sugerentes de la resistencia al I^{131} del tiroides tratado con tionamidas.

4) Terapia previa con yodo: por el mismo mecanismo de

antes, la captación disminuye y la dosis requerida aumenta. Sin embargo, si se piensa administrar yodo por un periodo prolongado tras la administración del radioyodo, la dosis requerida de éste disminuye, tal vez por disminuir la tasa de liberación del radioyodo capturado (Cevallos y cols., 1974) (126).

En general, se ha establecido que el hipertiroidismo persistente durante cuatro meses después, significa que la dosis inicial de radioyodo fue insuficiente -o que el tiroides captó insuficientemente-. Aunque en última instancia los efectos posteriores de la radiación pueden llevar a veces al eutiroidismo, el plan de actuación generalizado es administrar una segunda dosis de radioyodo, con reevaluación y administración de posteriores dosis, si son necesarias, con intervalos de 4 a 6 meses.

La dosis será calculada de igual modo que la inicial, teniendo en cuenta por un lado la disminución del tamaño glandular provocado por la primera dosis y, por otro, la disminución de captación que suele ocurrir. Debe añadirse una pequeña cantidad a la calculada debido a la resistencia a la radiación que suele tener el tejido tiroideo residual.

Si elegimos el I^{131} para tratar a un paciente con hipertiroidismo severo, el papel de las tionamidas en el tratamiento coadyuvante es crucial. Las tionamidas se pueden emplear, a este efecto, de dos formas: primero damos radioyodo y 2 a 7 días después, tionamidas; o primero

controlamos el hipertiroidismo con tionamidas y luego administramos el I^{131} .

El primer plan tiene el peligro potencial de que el hipertiroidismo subsiguiente sea severo, debido a la descarga de los depósitos hormonales desde la glándula dañada por la radiación, antes de su destrucción. El propanolol podría ser utilizado durante ese intervalo para atenuar los síntomas. En caso de hipertiroidismo moderado, el propanolol podría ser usado como único coadyuvante de la radioyodoterapia.

Muchos autores prefieren dar primero tionamidas, ya que estas deplecionan los depósitos hormonales antes del tratamiento con I^{131} , evitando así la exacerbación del hipertiroidismo durante la fase aguda de tiroiditis por radiación. Esta tentativa también resulta en una posible recuperación precoz del eutiroidismo.

Las tionamidas se dan a dosis terapéuticas altas hasta que el paciente se hace eutiroides o casi, luego se retira este tratamiento los tres días previos a la administración del I^{131} . Con frecuencia, se practica un estudio con trazador para asegurarnos de que la captación no está bloqueada y al día siguiente se le da la dosis terapéutica de I^{131} .

Si es necesario, se reinstaura la tionamida elegida 2 a 7 días después; no obstante, el paciente que ha normalizado su estado funcional tiroideo antes de la

administración de radioyodo y no se teme una brusca descarga hormonal, el tratamiento con propanolol o con yodo puede ser suficiente en estas fase. Si se ha optado por el tratamiento con tionamida tras la radioyodoterapia, este se mantiene durante varios meses y después se suspende, evaluando un mes mas tarde el estado funcional del tiroides para ver si se necesita una segunda dosis de yodo radiactivo.

Algunos de los efectos del tratamiento con I^{131} son reales y otros, aunque hipotéticos, muy importantes; incluyen hipotiroidismo, hipertiroidismo refractario o recurrente, exacerbación del hipertiroidismo, tiroiditis por radiación, hipo- o hiperparatiroidismo, malignización, y riesgo genético. No entraremos en más detalle acerca de los cuatro primeros.

HIPO/HIPERPARATIROIDISMO:

Aunque el franco hipoparatiroidismo post- I^{131} se ha descrito, esto es muy poco frecuente. Es mas común el hipoparatiroidismo subclínico; se demuestra un empeoramiento de la respuesta al hipoparatiroidismo inducido en 10 a 40% de los pacientes. Aunque el hiperparatiroidismo por adenoma o hiperplasia se informa que ocurre en un 11% de personas, supuestamente eutiroides, que han recibido de 300 a 2200 rads de radiación externa 30 a 45 años antes, los estudios en este sentido sobre pacientes hipertiroideos tratados con

radioyodo dan todavía resultados conflictivos (Esselstyn y cols., 1982; Fjalling y cols., 1983) (127) (128).

Una dosis habitual de I^{131} se estima que proporciona a las paratiroides unos 400 a 500 rads, asumiendo que exista una relación anatómica normal. Los fallos que hacen no detectar un hiperparatiroidismo en pacientes que han recibido dosis sospechosa, están en que el seguimiento es demasiado corto, la calcemia no se mide de forma rutinaria, hay factores desconocidos que protegen las paratiroides o porque la radiación interna no es superponible a la externa.

MALIGNIZACION:

Durante mucho tiempo ha existido el temor de que dosis terapéuticas de I^{131} pudiera conllevar la inducción de leucemia, cáncer de tiroides u otras malignopatías. Los resultados de aparición de leucemia se apoyan en los estudios realizados por Pochin y los del Servicio de Salud Pública de USA (Pochin, 1960; Saenger y cols., 1968) (129) (130).

El primer estudio se realizó sobre 119000 pacientes años después del I^{131} , y mostró una incidencia de leucemia aguda o crónica 1'5 superior a la población general, a los 8 años de seguimiento; sin embargo, encontraron la misma incidencia en un grupo control tratado quirúrgicamente.

Por tanto, no es la dosis terapéutica de radioyodo la que incrementa el riesgo de leucemia, sino el hecho de

padecer una enfermedad de Graves. También, varios estudios con seguimiento medio de 8 a 12 años, han demostrado que no aumenta el riesgo de cáncer de tiroides en hipertiroideos tratados con radioyodo (Becker, 1979) (121).

El estudio norteamericano encuentra en la actualidad una incidencia significativamente inferior tras el I^{131} que después de la cirugía. Esto no es un hallazgo inesperado; la cantidad de radiación en el tratamiento con radioyodo es casi siempre mucho mayor que el rango carcinogénico de la radiación externa.

Por lo tanto, estas dosis pueden esterilizar las células tiroideas de tal forma que causen un menor grado de daño como para fomentar el crecimiento y replicación celular, como se supone que existe en caso de irradiación externa. Sin embargo, no se pueden garantizar conclusiones definitivas a cerca de la carcinogénesis, pues el periodo de latencia es tan prolongado que podría exceder la longitud de los cuidadosos estudios de seguimiento que disponemos.

El contraste entre el efecto de la irradiación externa y el I^{131} , sugiere tomar una precaución adicional al usar dosis muy bajas de I^{131} , ya que estas pueden inducir carcinogénesis debido al daño de material nuclear, sin destruir la capacidad reproductiva de la célula.

Basado en cálculos de irradiación externa sobre el tiroides, una dosis superior a 2000 rads puede disminuir el

riesgo de una enfermedad maligna secundaria. La edad del irradiado influye en el desarrollo de malignización. En el caso de irradiación externa del tiroides, los pacientes suelen ser jóvenes, mientras que la mayoría de tratados con I^{131} son adultos. Estudios en animales han demostrado que el tiroides joven es más sensible a la carcinogénesis inducida por I^{131} , tal vez en virtud de una actividad mitótica incrementada.

En pacientes menores de veinte años hay una asociación entre neoplasia benigna del tiroides y administración previa de I^{131} . El potencial de malignización de estas neoplasias es incierto.

Por estas razones, en muchos centros, la terapia con radioyodo no se usa en niños ni adultos jóvenes a pesar de la ausencia de riesgos claramente documentados. En el modelo animal también se ha demostrado que niveles elevados de TSH fomenta el carcinoma tiroideo inducido por radiación. Esto sienta las bases para recomendar que incluso en hipotiroidismos leves secundarios al I^{131} , el tratamiento sustitutivo se prescriba con prontitud.

RIESGOS GENETICOS (Becker, 1979; Beierwaltes, 1978; Halnan, 1983) (121) (131) (132).

La dosis media de radiación que sufre el ovario durante el tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo se ha estimado ser, de forma aproximada, equivalente a la dosis recibida durante un enema baritado, y por tanto, ser

un riesgo aceptable para mujeres en edad reproductiva. La dosis sobre el testículo es algo similar.

Los datos obtenidos de varias fuentes, que incluyen la Atomic Bomb Casualty Commission y estudios sobre niños tratados con I^{131} por carcinoma tiroideo, han demostrado que dosis de irradiación gonadal mucho mayores no causan infertilidad ni un aumento en la incidencia de anomalías congénitas en la primera generación de descendientes, si la fertilización no tuvo lugar durante los tres meses siguientes a la exposición radiactiva.

Sin embargo, es demasiado pronto para excluir la posibilidad de un daño genético mas fino, que pudiera llegar a manifestarse solo en la segunda o subsiguientes generaciones. Por lo tanto, todavía se recomienda guardarse de tratar con radioyodo a niños hipertiroideos, y muchos autores extienden esta prohibición a mujeres en edad reproductiva. En cualquier caso, es esencial asegurarse de que la mujer no está embarazada cuando recibe I^{131} , de que no va a quedar embarazada durante al menos seis meses mas adelante y de que no va a concebir un hijo de un hombre que algunos meses antes había sido tratado con I^{131} .

C. TIROIDECTOMIA SUBTOTAL.

Desde la antigüedad, las tiroidectomías se realizaban para extirpar bocios, pero la distinción entre bocios tóxico y no tóxico no se hizo hasta la década de 1880,

cuando se apreció la relación existente entre tiroidectomía y resolución de hipertiroidismo.

Al mismo tiempo, la imponente mortalidad de las tiroidectomías empezó a disminuir debido al uso de la antisepsia, la hemostasia y la brillantez quirúrgica de Kocher. En el primer cuarto de este siglo, la mortalidad residual era todavía considerable y derivada principalmente de crisis tirotóxicas. La introducción de una medicación preoperatoria eficaz, yodo, y luego tionamida mas yodo, marcó la era dorada de la cirugía en el hipertiroidismo.

Después de la II Guerra Mundial, el radioyodo y el tratamiento prolongado con tionamidas, llegaron a ser mas populares, sobre todo en USA. En los últimos años, muchos médicos se han decepcionado por la alta incidencia de recidivas tras el tratamiento con tionamidas y la elevada de hipotiroidismo tras el I^{131} ; el resultado de todo esto es que el tratamiento quirúrgico ha recobrado un importante lugar en la enfermedad de Graves (Klementsichitsch y cols., 1979) (133).

La tiroidectomía subtotal es el método quirúrgico mas comunmente utilizado; consiste en la extirpación de todo el tejido tiroideo salvo la cápsula posterior y pequeñas porciones del polo inferior de uno o de ambos lóbulos. Las razones por las que se deja un resto tiroideo son: evitar el daño del nervio laríngeo, el hipoparatiroidismo y el hipotiroidismo permanente.

Que la función tiroidea inicial disminuya al extirpar mas del 90 a 95% del tiroides cae por su propio peso, pero no es tan obvio el porqué el hipertiroidismo recidiva en menos del 10% de los casos, en la mayoría de las series.

Una explicación es que en algunos casos la enfermedad de base entra en remisión. Otra posibilidad es que coexista una tiroiditis crónica -quizás más probable- con la enfermedad de Graves; esto podría reducir la capacidad funcional del tejido remanente.

Alternativamente, la capacidad de regeneración tiroidea puede ser limitada, incluso en caso de un estímulo continuado para sobreproducir hormona tiroidea. Se ha observado que el resto tiroideo mas pequeño supone el menor riesgo de recidiva del hipertiroidismo, lo cual implica que el potencial de regeneración es limitado y proporcional al tamaño del resto tiroideo.

Aunque uno o varios de estos factores podrían ser importantes en un caso concreto, no se conoce la razón precisa de porqué la tiroidectomía cura el hipertiroidismo.

PREPARACION PREOPERATORIA: Es esencial una adecuada preparación previa para disminuir el riesgo quirúrgico. Como se ha comentado anteriormente, las tionamidas, el propanolol y el yodo son los tres agentes utilizados para este fin. Se pueden hacer muchas combinaciones con estos tres compuestos, pero existen algunos estudios clínicos

randomizados que permiten a los médicos sacar conclusiones de cual es mejor (Klementsichitsch, 1979) (133).

Un modelo terapéutico bastante empleado, utiliza:

1) Antitiroideo, hasta conseguir el eutiroidismo (4-6 semanas); por ejemplo, Carbimazol 30-45 mg ó PTU 300-400 mg al día en 3 ó 4 tomas, y 2) Yodo, la semana previa a la cirugía, con el fin de disminuir la vascularización y liberar las hormonas almacenadas dentro del tiroides, por ejemplo, 5 gotas de SSKI dos veces al día. Solo se administrarían beta-bloqueantes, 15 días antes de la cirugía, cuando el paciente no pudiera tomar antitiroideos o en caso de embarazo, situación en la que está contraindicado el uso de antitiroideos a dosis altas.

Estudios hechos sobre los resultados postoperatorios a corto plazo, revelan un 85% de pacientes eutiroides y un 15% de pacientes hipo o hipertiroideos. En contraste, estudios de seguimiento a largo plazo revelan que casi 2/3 de los pacientes eutiroides, sufren tanto hipo como hipertiroidismo con el tiempo (Blichert-Toft y cols., 1977) (134). Hay gran variabilidad en estas cifras medias.

Los factores que favorecen el desarrollo de HIPOTIROIDISMO incluyen un alto grado de infiltración linfocítica de la glándula tiroidea, pequeño tamaño del resto tiroideo, baja captación de yodo y un seguimiento muy prolongado.

Los criterios utilizados para diagnosticar el

hipotiroidismo son críticos; los signos y síntomas clínicos son bastante insensibles, sin embargo, el nivel de TSH, la respuesta al TRH y el nivel de T_4 en suero pueden ser suficientemente sensibles, dependiendo del tiempo transcurrido desde la cirugía. Entre seis semanas y seis meses posttiroidectomía, muchos pacientes tienen un nivel bajo de T_4 o alto de TSH en suero, pero este hipotiroidismo es frecuentemente transitorio.

Por otra parte, una TSH elevada en algún momento después de los seis meses postcirugía, es un seguro indicador de reserva tiroidea disminuida, un alto riesgo de hipotiroidismo y una necesidad definitiva de exámenes regulares. Si la TSH es normal entre la 6ª semana y el 6º mes, el riesgo de hipotiroidismo es mínimo y no requiere un seguimiento especial (Lundstrom y cols., 1981) (135).

Durante las cuatro a seis semanas siguientes a la tiroidectomía, la hipófisis parece estar suprimida, la TSH no se eleva aunque la T_3 o T_4 estén disminuidas y la respuesta de la TSH al TRH es pobre. Entre la sexta semana y los tres meses después de la intervención quirúrgica, la respuesta hipofisaria vuelve a la normalidad.

La fase de función tiroidea mas disminuida a corto plazo tras la cirugía, antes referida, parece coincidir con el tiempo de desaparición de los TSAb (Bech y cols., 1982) (136), con incompleta respuesta de la TSH a la disminución sérica de hormonas tiroideas.

A menos que estén presentes los signos y síntomas clínicos de hipotiroidismo poco después de la cirugía, es mejor no comenzar una terapia sustitutiva, ya que no van a permanecer hipotiroideos la mayoría de estos pacientes.

Pero si se inicia tratamiento con tiroxina, en base a un nivel descendido de tiroxinemia, debe retirarse mas tarde y valorar TSH y T_4 un mes después de abandonado el tratamiento sustitutivo, para comprobar si el paciente efectivamente permanece hipotiroideo.

El tiempo en que acontece el hipotiroidismo es bimodal. La mayoría de los autores han observado un hipotiroidismo de comienzo tardío. Su tasa varía ampliamente debido a los factores ya citados, pero la mínima es de un 1% anual (Hedley y cols., 1983) (137).

El hipertiroidismo recurrente o persistente representa el lado opuesto del espectro posttiroidectomía subtotal. En primer lugar, debemos distinguir el hipertiroidismo recurrente del persistente.

El persistente siempre refleja una extirpación insuficiente de tejido tiroideo y requiere un posterior tratamiento. Si el paciente había sido preparado para la cirugía con tionamidas, puede necesitar algunas semanas para su reaparición; esto es, a pesar de todo, un hipertiroidismo persistente. Una ventaja de la preparación operatoria con propanolol es la inmediata detección del hipertiroidismo persistente.

Aunque el hipertiroidismo recurrente se correlaciona con el tamaño del resto tiroideo, lo es mas probable si el paciente es joven o con dieta rica en yodo.

El hipertiroidismo puede recidivar en cualquier momento después de la tiroidectomía. A menudo se ha dicho que la recurrencia es rara después de transcurrido cinco años; no obstante, un cuidadoso estudio mostró que un 43% de las recidivas ocurrían después de ese tiempo, con un 8% entre los 21 y 30 años postoperatorios y otro 8% después de los 30 años (Kalk y cols., 1978) (138).

Existe un acuerdo general de que el I^{131} es el tratamiento de elección para el hipertiroidismo recidivante postoperatorio. La reintervención se contempla, como último recurso, ya que la fase de complicaciones de una segunda operación es, al menos, doble que la de la primera.

El hipotiroidismo es muy común después de tratar con I^{131} los restos de tejido tiroideo, aún ajustando la dosis a la disminuida masa tisular (Kalk y cols., 1978) (138).

La destreza y la experiencia de cada cirujano son factores críticos en las complicaciones postoperatorias: incluyen el daño del nervio recurrente, hipoparatiroidismo y hemorragia local. En series recientes, la tasa de mortalidad es cero o cercana al cero, y la incidencia de complicaciones significativas fueron inferiores al 4% (Klementschtch y cols., 1979) (133).

La crisis tirotóxica, el riesgo mas temido, ha sido

virtualmente eliminada desde que se prepara adecuadamente al paciente para la intervención.

Según un detallado estudio llevado a cabo por Michie y cols. (1971) (139), la hipocalcemia transitoria se da en un 18% de pacientes tratados con tiroidectomía subtotal. Algunos asumen que la causa sería el daño traumático o isquémico provocado en las paratiroides. Se ha postulado que la causa sería la liberación de calcitonina en grandes cantidades durante la cirugía, pero esta parece poco probable ya que ese efecto es demasiado breve como para provocar hipocalcemia durante varios días.

Otra hipótesis sería la que relaciona la hipocalcemia postoperatoria con los cambios hormonales que ocurren a consecuencia de la osteodistrofia tirotóxica o "síndrome del hambre óseo"; esta hipótesis se ve apoyada por varios hechos: 1) la calcemia y la fosfata alcalina sérica están elevadas en la tirotoxicosis y disminuyen durante 4 o 5 meses tras la tiroidectomía hasta la normalidad; 2) la hipocalcemia transitoria no suele darse en los bocios no tóxicos tras la tiroidectomía; 3) después de la deliberada extirpación de las cuatro paratiroides, la calcemia disminuye mas lentamente que tras la tiroidectomía subtotal por hipertiroidismo.

Una última hipótesis considera que la temporal mejoría de la función tiroidea tras la intervención quirúrgica inhibe la acción de la PTH sobre los huesos. Ninguna de

estas hipótesis están totalmente confirmadas y es bastante posible que la hipocalcemia transitoria se deba a la combinación de varias de ellas. La frecuencia con que ocurre el hipoparatiroidismo permanente que requiere tratamiento, es muy baja, habitualmente inferior al 1%. Aunque se observe reserva paratiroidea como mucho en un 25% de pacientes (Davis y cols., 1961) (140), su significado clínico no es importante.

También es bastante rara en la actualidad, la temida parálisis bilateral de las cuerdas vocales; la parálisis unilateral acompañada de ronquera se da en 1 de cada 200 operaciones. La frecuencia de daño a la rama externa del nervio laríngeo superior es incierta, ya que la sintomatología es indetectable en la mayoría de los pacientes.

D. ESTRATEGIA TERAPEUTICA.

Está claro que de todo el arsenal terapéutico descrito anteriormente, prácticamente se pueden reducir a tres, por ser los mas utilizados en todo el mundo: tionamidas, I^{131} y cirugía.

Afirmar que el tratamiento de elección es uno u otro es erróneo. No hay tratamiento "mejor" para la enfermedad de Graves, y las opiniones varían mucho acerca de la terapéutica, aún entre expertos (Dunn, 1984) (141).

Cada paciente necesitará una cuidadosa valoración para adjudicarle el tratamiento mas conveniente, pero quizás el factor mas crítico que rige la decisión terapéutica es la EDAD, por tanto consideraremos este dato clínico particular.

1. Enfermedad de Graves neonatal.

Se distinguen dos clases de enfermedad de Graves neonatal. La primera, ocurre en niños nacidos de madres con enfermedad de Graves activa o recientemente activa. Estos niños presentan hipertiroidismo desde el nacimiento.

Casi siempre se detectan títulos altos de TSI en el suero materno cuando se dosifican en un momento cercano al parto. Estas TSI cruzan la placenta y estimulan el tiroides fetal, provocando el hipertiroidismo. Esta forma de enfermedad es autolimitada, persistiendo hasta que las TSI maternas desaparecen del suero del niño, aproximadamente en 5 ó 6 semanas.

Hollingsworth y Mabry (1976) (142) han definido un segundo tipo de enfermedad de Graves neonatal que puede o no ocurrir al nacer, pero que se presenta en la primera infancia y tiene un curso prolongado, superior a un año; por tanto, no sería atribuible a las TSI maternas.

Generalmente, hay una historia familiar de enfermedad de Graves, pero las madres de estos niños pueden no

presentarla. Al principio es imposible distinguir entre una enfermedad de Graves persistente y una transitoria, ya que las manifestaciones clínicas son idénticas; estas incluyen prematuridad, neonato de bajo peso, taquicardia y signos oculares (edema periorbitario, retracción palpebral, exoftalmos, etc.). El bocio suele aparecer, pero rara vez su tamaño provoca obstrucción respiratoria.

Cuando una madre tiene o ha tenido enfermedad de Graves, el recién nacido debe ser cuidadosamente observado. Una vez diagnosticada la enfermedad de Graves neonatal, el tratamiento debe instaurarse inmediatamente para reducir la elevada mortalidad de que se informa, en torno al 16%.

El tratamiento se comenzará con tionamidas. Aunque la T3 es característicamente baja en el feto, hay un marcado incremento de la conversión de T4 a T3, inmediatamente después del nacimiento; por lo tanto, se prefiere el PTU para evitar los efectos extratiroideos de dicha conversión. La dosis de PTU es de $150 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, o bien $5\text{-}10 \text{ mg/kg/día}$, en dosis repartidas cada ocho horas.

A la vez, se debe administrar yoduro para inhibir la liberación hormonal desde el tiroides. Se administra de forma oral -1 gota de sol. de Lugol c/8-12 horas-, o bien intravenoso, como yoduro sódico. A menudo es necesario administrar propanolol, 2 mg/Kg/día en dosis repartidas, para contrarrestar la taquicardia.

Si a las 24-48 horas no se obtiene una respuesta

adecuada, debemos incrementar la dosis de tionamida hasta que los síntomas estén controlados.

El hipertiroidismo en los niños con enfermedad de Graves puede ser extremadamente grave, requiriendo terapia de soporte con alimentación parenteral y fluidoterapia, sedación, manta refrigerante y oxígeno. A veces se administran corticoides. El yoduro se puede retirar una vez alcanzado el eutiroidismo, sin embargo, el PTU se continúa administrando a dosis bajas, para retirarlo gradualmente a las 6-8 semanas, con la esperanza de que el hipertiroidismo sea de la variedad autolimitada.

Si el hipertiroidismo recidiva, debemos reiniciar la terapia antitiroidea y mantenerla a dosis mínima eficaz durante al menos un año, teniendo sumo cuidado de evitar la aparición de hipotiroidismo y los riesgos que comporta en el desarrollo del niño.

A las madres eutiroides con enfermedad de Graves conocida, se les debe dosificar las TSI durante el 7-8 mes de gestación y, si da positivo, se las tratará con tionamida + tiroxina (para prevenir el hipotiroidismo materno). Así, el neonato será eutiroides y, además, se puede mantener a la madre en tratamiento con tionamidas bajo monitorización de hormonas tiroideas en suero.

2. Niños y Adolescentes.

Aunque el radioyodo se ha utilizado en niños con buen resultado (Hayek y cols., 1970; Safa y cols. 1975; Becker, 1979) (143) (144) (145), la mayoría de los médicos prefieren los antitiroideos como tratamiento de elección para jóvenes; si la terapia medicamentosa fracasa, se ofrecen alternativamente la cirugía o el I^{131} .

El motivo por el que se evita el radioyodo en estos pacientes se basa en varios factores, incluyendo el desarrollo de nódulos benignos, la posibilidad de tener que administrar suplemento hormonal toda la vida y, sobre todo, la incertidumbre sobre posible carcinogénesis y lesión genética causada por el yodo radiactivo. En la actualidad no disponemos de datos que confirmen tal idea, pero el número de pacientes tratados durante la infancia o la adolescencia es pequeño y los periodos de vigilancia son relativamente cortos.

Una vez iniciada la medicación con tionamidas, suele lograrse el estado eutiroides a las 3 o 6 semanas, habiendo empleado MMI (30 mg/día) ó PTU (300 mg/día). Como ya hemos señalado, el tratamiento con MMI a dosis diaria única da buen resultado en al mayoría de los pacientes; esto es de especial utilidad en los niños, en quiénes la fidelidad al tratamiento suele problemática.

El tiempo requerido para normalizar la función

tiroidea depende de la severidad de la enfermedad, del volumen tiroideo (a mayor volumen, mayor reserva hormonal) y de la dosis de antitiroideos. Cuando se consigue el eutiroidismo nos planteamos hasta cuando seguiremos con el tratamiento y cuando lo abandonaremos para ver si el paciente está en remisión.

El problema de la remisión y su relación con el tratamiento antitiroideo ha sido y es controvertido. El debate continuó cuando se reconoció la posibilidad de que los antitiroideos podían influir en el sistema inmunitario y, por tanto, en la evolución natural de la enfermedad. Al principio, se pensó que debían administrarse durante uno a dos años antes de interrumpirlo (Hershman y cols., 1966) (102).

Posteriormente, Greer y cols. (1977) (90) señalaron que la proporción de remisiones es similar tanto si el tratamiento dura hasta conseguir el eutiroidismo bioquímico, aproximadamente tres meses, como si se da durante años. Pero esto no ha sido confirmado por todos los investigadores (Tamai y cols., 1980) (104), por lo que muchos autores la administran durante al menos un año.

Este punto es importante, porque la exposición prolongada a los medicamentos podría evitarse en pacientes destinados a lograr una remisión temprana.

Las dosis elevadas de antitiroideos también pueden aumentar el porcentaje de remisiones (Romaldini y cols.,

1983) (114), lo que correspondería a los posibles efectos de estos fármacos sobre el sistema inmunitario. Sin embargo, como las dosis altas también se acompañan de mayor frecuencia de reacciones tóxicas, en la mayoría de los centros se utilizan dosis convencionales.

Se ha aconsejado una serie de medidas diagnósticas para prever si un paciente va a remitir después de dejar la medicación antitiroidea. Éstas incluyen la prueba de supresión con T_3 , el test de TRH y la determinación de TSI.

Estas pruebas son costosas y, a menudo poco precisas; en la práctica se suele disminuir poco a poco hasta retirar la medicación y vigilar al paciente. Las remisiones son más frecuentes en pacientes con bocios pequeños y enfermedad leve (Greer y cols., 1977) (90).

Las recaídas se suelen presentar durante los tres primeros meses tras suprimir el tratamiento (Sugrue y cols., 1980) (146); durante ese tiempo, es necesario un estrecho seguimiento del paciente; si recidiva, se puede reiniciar un ciclo terapéutico con tionamidas, o bien una medida alternativa.

En niños y adolescentes, parece prudente seguir con antitiroideos uno o dos años. Si remite, la vigilancia se hará de forma indefinida, pues la mayoría de los sujetos tendrán recaídas tardías (Romaldini y cols., 1983) (114), mientras que otros desarrollarán hipotiroidismo años más tarde (Wood e Ingbar, 1979) (113).

3. Pacientes Adultos.

En el paciente adulto con enfermedad de Graves activa, la terapia a elegir está entre tionamidas, I^{131} y cirugía. De alguna forma, la decisión final es materia del médico y sus preferencias, ya que las tres son propuestas razonables de tratamiento. Algunos grupos aplican un solo método en casi todos sus pacientes; sin embargo, se aceptan una serie de guías o líneas a seguir para adjudicar uno de los tres métodos terapéuticos (Cooper y Ridgway, 1985) (147).

a) En edad reproductiva, para ambos sexos, el I^{131} se administrará con precaución.

b) Si el paciente no es probable que tome fielmente la medicación, el éxito con el tratamiento antitiroideo no es de esperar, y la cirugía sería preferible al I^{131} , ya que el hipotiroidismo permanente que requiere medicación para toda la vida es más común después del radioyodo.

c) En personas fuera de edad reproductiva, las principales opciones son los antitiroideos y el I^{131} . Para reducir el riesgo de hipotiroidismo es preferible la medicación primero y el radioyodo después, en caso de ver la existencia de un indicador de alto riesgo de recidiva, o en caso de que la recidiva ya esté presente.

d) En pacientes ancianos o con seria enfermedad intercurrente (p.ej. enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica), el

tratamiento de elección es el I^{131} , si bien previamente hemos dado antitiroideos para llevar al sujeto al estado de eutiroidismo. En estas situaciones conviene dar dosis altas de radioyodo para deliberadamente causar hipotiroidismo, antes que correr riesgos de ocasionar un hipertiroidismo recurrente.

e) Si el hipertiroidismo por enfermedad de Graves se acompaña de bocio nodular o de bocio excesivamente grande, el tratamiento de elección es la cirugía. Un bocio difuso grande, sin nódulos, puede reducir su tamaño con el I^{131} .

f) El hipertiroidismo recurrente tras tiroidectomía subtotal reclama el tratamiento con radioyodo.

g) Cae por su peso que la elección del tratamiento, sus ventajas y desventajas, debe ser discutida con el paciente y/o su familia, y la preferencia del paciente debe ser fuertemente considerada a la hora de tomar la decisión terapéutica.

En adultos de más de 30 años, y salvando algunos casos que se incluyen en la guía anterior, el tratamiento de elección es el I^{131} . Más problemas, en cuanto a la mejor indicación terapéutica, se plantea en personas con edades comprendidas entre los 18 y 30 años; aunque el I^{131} se podría considerar el tratamiento de elección, sería necesario barajar en cada paciente otros factores, como tamaño del tiroides, deseo de embarazo, enfermedad concomitante, etc.

En el Massachusetts General Hospital, el 70% de pacientes con enfermedad de Graves reciben I^{131} , y el 30% restante medicación antitiroidea. En mujeres que desean quedar embarazadas en un futuro próximo se prefiere administrar I^{131} , ya que evita toda preocupación acerca de la posibilidad de que los antitiroideos provoquen bocio o hipotiroidismo fetal. No se ha demostrado que el radioyodo ocasione lesión genética; la dosis de radiación para los ovarios tras una dosis habitual de I^{131} es de 0'5-1 por mCi, similar a la exposición a las radiaciones después de una serie gastrointestinal. Si el paciente y el médico acuerdan ensayar con antitiroideos, éstos se administran durante uno o dos años. Si después de suprimirlos el paciente recidiva, se suele emplear el I^{131} antes que iniciar un nuevo ciclo con tionamidas.

4. Embarazo.

El embarazo introduce problemas especiales en el tratamiento de hipertiroidismo, pero el pronóstico para la supervivencia materna y fetal es generalmente excelente.

Las opciones terapéuticas en este caso, se reducen a la tiroidectomía y a los medicamentos -antitiroideos y propanolol-. El radioyodo está contraindicado, pero si inadvertidamente se da al principio de la gestación, puede no ser peligroso, ya que el tiroides fetal no comienza a



atrapar el yodo hasta la semana doce o catorce. El método de tratamiento a elegir es decisión del médico, basado en su experiencia personal, y del paciente, según preferencia.

Si se elige la cirugía, ésta debe demorarse hasta pasado el primer trimestre para reducir el riesgo de aborto espontáneo. Además de las habituales complicaciones que pueden aparecer en la cirugía tiroidea, se corre el riesgo de anoxia fetal e incluso la muerte.

Algunas series publicadas pretenden mostrar que la cirugía es el tratamiento de elección para prevenir el fallecimiento del feto en preñadas hipertiroideas; sin embargo, hay varios sesgos inherentes a estos estudios.

Todas las intervenciones quirúrgicas son diferidas al segundo trimestre y mientras tanto, las pacientes se tratan con medicamentos. Por lo tanto, si la paciente aborta en el primer trimestre, se considera que el tratamiento médico ha fracasado.

Además, las pacientes demasiado graves como para ser candidatas a la cirugía, se las incluye en el grupo de tratamiento medicamentoso. La preparación preoperatoria de las embarazadas con hipertiroidismo es obligatoria, por lo que ha de utilizarse propanolol y/o tiamidas.

Hay tres razones para considerar al PTU el agente de elección en el tratamiento médico durante el embarazo:

- 1) La inhibición de la conversión periférica de T_4 a T_3 provoca una mejoría del hipertiroidismo mas rápidamente

que el MMI.

2) Hay un traspaso placentario mas limitado para el PTU que para el MMI.

3) Se asocia el empleo del MMI con la aparición de aplasia cutis en el feto. La dosis inicial de PTU en el embarazo es idéntica a la de pacientes no embarazadas.

Una vez controlada la tirotoxicosis, tanto clínica como analíticamente, la dosis de PTU se irá cuidadosamente disminuyendo hasta conseguir mantener el estado eutiroideo con la dosis mínima eficaz (50-100 mg/día). Es preciso recordar que la tiroxina sérica debe permanecer en un rango moderadamente alto, como se hallaría en una embarazada normal (12-17 μ gr/dl).

La enfermedad de Graves tiende a mejorar durante el tercer trimestre y en algunas pacientes se puede retirar el tratamiento, siempre bajo estrecha vigilancia, pues después del parto la enfermedad recidiva con frecuencia.

Aparte de las habituales complicaciones de las tionamidas, hay una de interés especial en este estado: la producción de hipotiroidismo y bocio fetal en un momento crítico del desarrollo. El PTU atraviesa la placenta y bloquea el tiroides fetal; baja el nivel de hormonas y la estimulación de TSH provoca bocio. Esto ocurre en torno al 10% de lactantes (Burrow, 1965) (148).

La T_4 y T_3 maternas cruzan la placenta muy pobremente y por tanto no pueden proteger al feto.

La formación de bocio fetal no está sólo relacionada con la cantidad de PTU tomada; ocurre solamente en una minoría de niños expuestos a la droga in utero. Cuando se desarrolla bocio por tiodamina suele ser pequeño y no obstructivo.

Se ha asumido de forma generalizada que existe un pequeño riesgo de hipotiroidismo fetal aún cuando la dosis de PTU es lo más baja posible y monitorizamos a la paciente de forma cuidadosa. Se ha informado recientemente que incluso dosis muy baja de PTU (100-200 mg/día) causan una pequeña, pero estadísticamente significativa disminución en los niveles de T_4 fetal (Cheron y cols., 1981) (149).

La significación clínica de este hallazgo no se conoce. Hasta hoy no tenemos evidencia de empeoramiento del desarrollo intelectual en individuos expuestos in utero a tionamidas, si se comparan con sus hermanos; no obstante, es necesario hacer un seguimiento a largo plazo para eliminar la posibilidad de que con el tiempo se desarrolle un débil defecto mental o físico.

No se suele dar suplemento hormonal en la embarazada para evitar el hipotiroidismo materno (Mestman y cols., 1974; Sugrue y Drury, 1980) (150) (151). Es más lógico ir disminuyendo la dosis de tionamida, bajo control de la tasa de T_4 sérica, hasta la cantidad mínima para mantener la paciente eutiroides y minimizar la exposición fetal a tionamida.

Por el contrario, en un tiroides no supresible como el de la enfermedad de Graves, la adición de tiroxina puede necesitar aumentar la dosis de antitiroideos y exponer más el tiroides fetal con el consiguiente descenso de sus hormonas tiroideas.

Es habitual aconsejar a la paciente hipertiroidea no dar el pecho a su hijo si está con tionamida. Sin embargo, hay datos que sugieren que si bien el MMI pasa a la leche en cantidades importantes, el PTU no lo hace. Aún así, ciertamente no se aconseja la lactación bajo tratamiento antitiroideo.

Al propranolol se le adjudicó un papel primordial en el tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo; sin embargo, los β -bloqueantes no están exentos de problemas. Se ha informado de que el propranolol conduce a la formación de una placenta pequeña y a un parto más prolongado.

El retraso del crecimiento intrauterino puede ser debido a un sostenido aumento del tono muscular provocado por el bloqueo β -adrenérgico. En el niño, la respuesta a la anoxia puede ser peor, puede haber depresión del SNC al nacer y bradicardia e hipoglucemia postnatal.

Por estas razones, no se recomienda el uso de propranolol como agente único en embarazadas hipertiroideas, salvo en raros casos, como precedentes de agranulocitosis por tionamidas. Su uso previo a la tiroidectomía se haría de igual modo que fuera del embarazo.

El yoduro cruza la placenta y puede provocar grandes bocios fetales, con riesgo de compresión respiratoria. Por tanto, el yoduro está contraindicado, salvo de forma muy breve, en la preparación a la tiroidectomía subtotal o en caso de crisis tirotóxica.

OBJETIVOS E HIPOTESIS DE TRABAJO

OBJETIVOS E HIPOTESIS DE TRABAJO.

Los objetivos de nuestro estudio se han centrado fundamentalmente en el análisis de la eficacia terapéutica de una pauta fija de tratamiento con fármacos antitiroideos a dosis inmunomoduladoras, analizando el comportamiento clinico-analítico general y, mas específicamente, el comportamiento de las inmunoglobulinas capaces de desplazar la unión de TSH a su receptor (TBI).

Asímismo, dentro de nuestros objetivos, ocupa un lugar preferente el análisis de los posibles factores relacionados con la recidiva de la enfermedad de Graves-Basedow, tras el protocolo de tratamiento médico aplicado. El análisis detallado de las recidivas a corto plazo, constituye también una parte importante de nuestro trabajo.

La hipótesis que inicialmente planteamos, se fundamentaba en el posible valor predictivo de las TBI, como indicadoras de respuesta al tratamiento médico y como indicadoras, asímismo, del posible desarrollo de recidiva de la enfermedad.

PACIENTES Y METODO

I. DESCRIPCION DEL GRUPO DE PACIENTES.

La población estudiada consta de 52 sujetos que padecen enfermedad de Graves-Basedow activa, diagnosticados en base a datos clínicos, analíticos e inmunológicos, que se detallan más adelante.

Los criterios de inclusión en el estudio han sido:

1. Pacientes de nuevo diagnóstico, es decir, cuyo cuadro clínico de hipertiroidismo debutó en fechas próximas a la primera visita.
2. Pacientes diagnosticados con anterioridad, pero que reinician un cuadro hipertiroideo y que aún no realizan tratamiento médico. El tiempo de diagnóstico o de evolución de esta recidiva no fue superior a tres meses en ningún caso.
3. Se excluyeron todos los pacientes recidivados que hubieran recibido previamente tratamiento tiroablatoivo con radioyodo o cirugía.

La distribución de la población según el SEXO, como queda reflejada en la Figura 1, es de 36 mujeres (69.2%) y 16 hombres (30.8%).

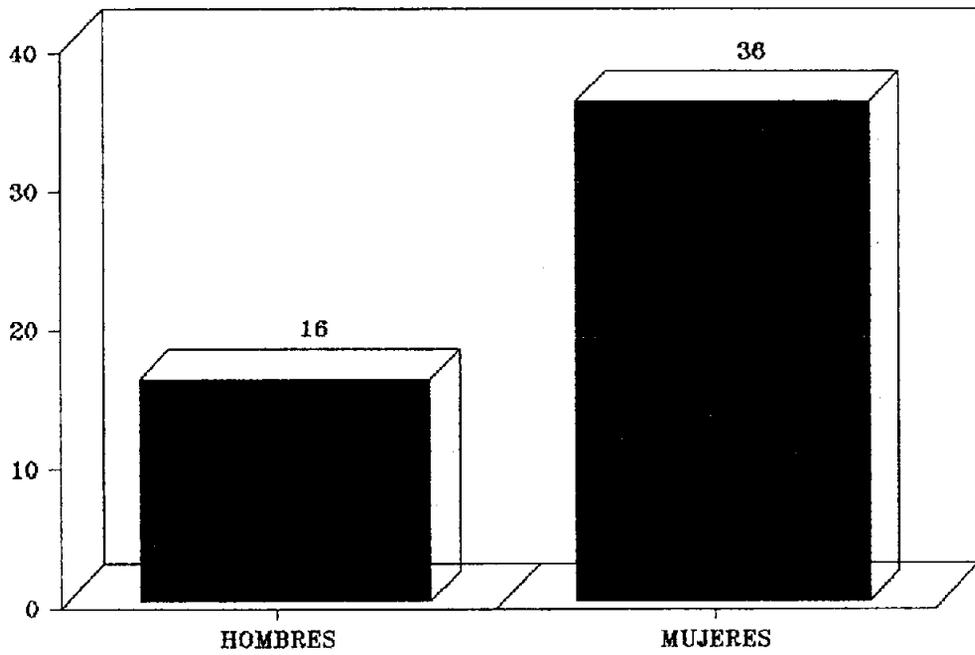


Figura 1. Distribución según sexo.

La media de EDAD de la población ha sido de 31.6 ± 11.8 años, con un mínimo de 7 y un máximo de 56 años. No obstante, el mayor número de pacientes tienen una edad comprendida entre 20 y 29 años ($n=18$), como se puede apreciar en la Figura 2. Siete pacientes tienen una edad inferior a los 20 años en el momento del diagnóstico o de la primera consulta; 14 pacientes tienen edades comprendidas entre 30 y 39 años; 9 tienen una edad de 40 a 49 años; y sólo 4 pacientes superan los cincuenta años de edad.

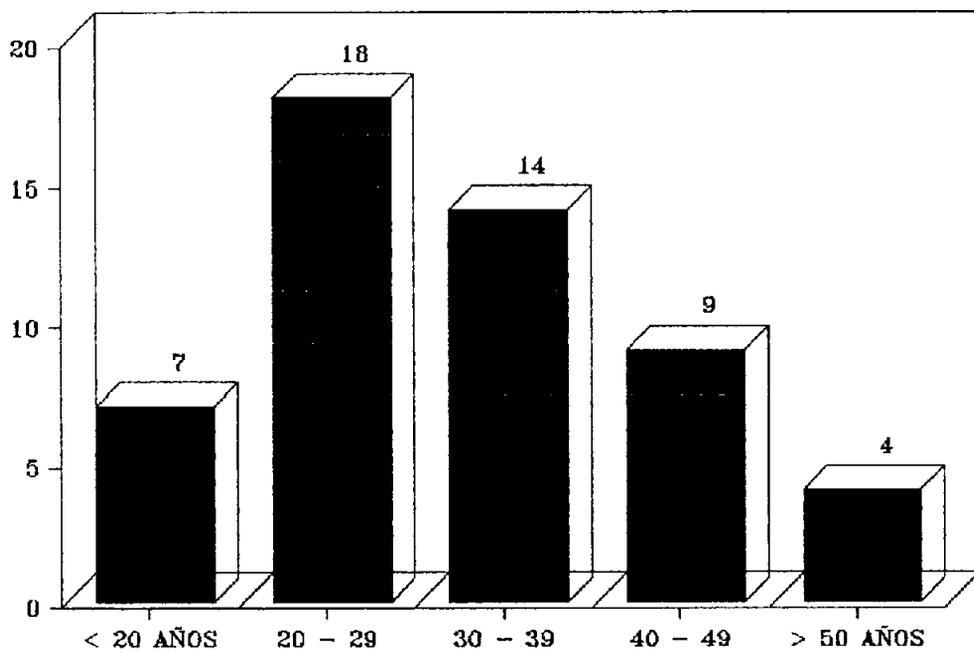


Figura 2. Distribución según edad.

II. DISEÑO DEL ESTUDIO.

El procedimiento empleado en el presente estudio ha consistido en la utilización de un protocolo terapéutico fijo y en el seguimiento periódico de todos los pacientes que conforman la muestra.

A. PROTOCOLO TERAPEUTICO.

Consiste en una combinación terapéutica a base de un antitiroideo de síntesis -Carbimazol-, a dosis supresoras (40 mg/día), y posterior adición de hormona tiroidea -Levotiroxina sódica (100-150 µg/día)- una vez frenada la función tiroidea. La duración de este tratamiento es de doce meses, en todos los casos incluidos en el estudio.

Una paciente de 7 años de edad recibió, por razones obvias, 30 mg del antitiroideo mencionado; el resto de los pacientes recibió una dosis fija de 40 mg/día. La DOSIS media de antitiroideo recibida por los pacientes, fue de $25.2 \pm 2.6 \text{ mg/m}^2$ de superficie corporal.

Cuando fracasa el tratamiento médico (recidiva a corto plazo), se le administra al sujeto una dosis parcialmente tiroablativa de I^{131} o se procede a la tiroidectomía subtotal. En algunos casos se reinstauró un tratamiento médico antitiroideo, según la edad del paciente y otras consideraciones.

B. SEGUIMIENTO.

1.- SITUACION INICIAL (Subíndice IN):

a. Se recoge la historia clínica y la exploración física general y específica de cada paciente.

b. Se extrae sangre venosa para determinación de hormonas tiroideas (T_4T y T_3L), TSH basal, Tg, AcTg, TBI y para analítica general (bioquímica y hemograma).

c. Prácticamente en todos los casos, se realizó gammagrafía tiroidea, exoftalmometría y estudio oftalmológico general.

d. Una vez confirmado el diagnóstico, se instaura el tratamiento médico antitiroideo descrito y en muchos casos, se inicia (o se continúa) el tratamiento con β -bloqueantes.

2.- PRIMER MES (1):

a. Revisión del estado clínico y físico del paciente.

b. Se extrae sangre para T_4T , T_3L , TSH, Tg, AcTg, TBI, bioquímica y hemograma.

3.- TERCER MES (3):

a. Entre la segunda visita y ésta, se realiza otra para asociar hormonoterapia si la función tiroidea se observa ya frenada. A los pacientes que en este momento aún toman β -bloqueantes también se les retira dicho tratamiento, salvo contraindicación.

b. Se realiza el mismo estudio clinico-analítico que en la anterior visita.

4.- SEXTO MES (6):

a. Revisión clínica y analítica como en visitas precedentes.

b. Revisión exoftalmométrica.

5.- DUODECIMO MES (12) o SITUACION FINAL:

a. Revisión completa, igual que el sexto mes.

b. Instrucción para abandono progresivo del tratamiento.

6.- PRIMER MES SIN TRATAMIENTO (1S).

7.- TERCER MES SIN TRATAMIENTO (3S).

8.- SEXTO MES SIN TRATAMIENTO (6S).

9.- DUODECIMO MES SIN TRATAMIENTO (12S).

En las visitas 1S, 3S, 6S y 12S, se realiza un seguimiento clínico y analítico igual a los anteriores. En caso de recidiva durante este tiempo, se instaura un nuevo plan terapéutico (antitiorideos de nuevo, radioyodo o cirugía) y se realizan determinaciones hormonales y de TBI.

III. VALORACION CLINICA DEL GRADO DE HIPERTIROIDISMO Y CONTROL DE EFECTOS SECUNDARIOS:

A. VALORACION CLINICA (VCLIN):

En la búsqueda de la posibilidad de hacer más objetivos los datos clínicos, es decir de valorar de alguna forma si el hipertiroidismo es mas o menos rico en síntomas y signos, utilizamos un esquema elaborado en 1959 por Crooks y cols. y modificado en 1981 por Spaulding, que además de ofrecer la frecuencia de signos y síntomas comunmente observados en pacientes hipertiroideos, nos da una indicación de la importancia diagnóstica de cada síntoma y signo adjudicándole un puntaje a cada uno de ellos -Tabla I-.

Crooks y cols. indicaron que al sumar todos los puntos de los síntomas y signos señalados, un valor igual o superior a +18 significaría hipertiroidismo claro, mientras que un valor inferior a +11 sería indicativo de eutiroidismo. No obstante, es preciso tener en cuenta cualquier otro factor que pudiera alterar la puntuación a la hora de hacer una valoración clínica de este tipo, como puede ser la existencia de otra enfermedad concomitante o intercurrente, etc.

B. CONTROL DE APARICION DE EFECTOS SECUNDARIOS:

Basamos el control de reacciones adversas al esquema terapéutico aplicado en tres puntos:

1. Clínico: Anamnesis por órganos y aparatos en cada revisión, haciendo hincapié en los efectos secundarios más frecuentes -rash cutáneo, fiebre, urticaria, artralgias y, sobre todo, leucopenia- y en los más peligrosos - agranulocitosis y hepatitis tóxica fundamentalmente-.

2. Analítico: mediante controles hematológicos y de bioquímica general, al menos en todas las visitas realizadas durante los tres a seis primeros meses de tratamiento antitiroideo.

3. Educativo: dando instrucciones al paciente para que abandonara el tratamiento o se pusiera en contacto con un médico de nuestro centro, si aparecieran síntomas como fiebre, faringitis, síntomas infecciosos en general, rash, urticaria, etc.

Tabla I. Esquema de Crooks-Wayne, modificado por Spaulding, donde se detallan frecuencia y valor discriminativo relativo de los síntomas y signos de hipertiroidismo.

	<u>Frecuencia señalada</u> (%)	<u>Valor Diagnóstico</u>	
		Presente	Ausente
SINTOMAS			
Nerviosismo	80-99	+2	0
Sudoración	50-91	+3	0
Intol. calor	41-89	+5	-5
Palpitaciones	63-89	+2	0
Disnea esfuerzo	66-81	+1	0
Fatigabilidad	44-88	+2	0
Pérdida peso	52-85	+3	(ganancia) -3
Aumento apetito	11-65	+3	(pérdida) -3
Sínt. oculares	55		
Hiperdefecación	12-33		
SIGNOS			
Aumento tiroides	37-100	+3	-3
Soplo tiroideo	28-77	+2	-2
Exoftalmos	49-62	+2	0
Retracción párp.	38	+2	0
Retraso párpados	48-62	+1	0
Hipercinesia	39-80	+4	-2
Temblor	40-97	+1	0
Manos calientes	72	+2	-2
Manos húmedas	76	+1	-1
Taquicardia (>90)	58-100	+3	(<80) -3
Fibril.auricular	10-38	+4	0

IV. DETERMINACIONES ANALITICAS:

A. TIROXINA TOTAL (T_4 T):

La T_4 total se valoró en el suero de los pacientes, en todos los momentos del estudio, mediante RIA (radioinmunoanálisis), utilizando para ello el Amerlex-M T_4 RIA kit de Amersham.

El kit consta de:

- Un bote de solución de tiroxina- I^{125} , en tampón de barbital, con agente antimicrobiano.
- Un bote de suspensión de anticuerpo anti- T_4 Amerlex-M, con agente antimicrobiano.
- Para curva de dilución, 6 frascos de patrones de T_4 en suero humano, con agente antimicrobiano. La dilución es la siguiente:
 - A) 0 nmol T_4 /l
 - B) 30 nmol T_4 /l
 - C) 60 nmol T_4 /l
 - D) 120 nmol T_4 /l
 - E) 200 nmol T_4 /l
 - F) 320 nmol T_4 /l
- Un bote de reactivo NSB Amerlex-M para la determinación del ligado no específico, con agente antimicrobiano.

El método de radioinmunoanálisis depende de la competición entre la tiroxina del suero y la tiroxina marcada con I^{125} por un número limitado de puntos de enlace en un anticuerpo específico de tiroxina. La proporción de tiroxina marcada enlazada con el anticuerpo está inversamente relacionada con la concentración de tiroxina presente en el suero.

La suspensión de Amerlex-M contiene anticuerpos enlazados a partículas de polímero magnetizadas. La separación de la fracción enlazada a anticuerpos se consigue mediante la separación magnética de la suspensión Amerlex-M, seguida de la decantación del sobrenadante.

Midiendo la proporción de tiroxina- I^{125} enlazada en presencia de los sueros patrón de referencia, que contienen diversas cantidades conocidas de T_4 , puede extrapolarse la concentración de tiroxina presente en la muestra problema.

Los valores considerados dentro del rango normal, en nuestro laboratorio, oscilaron entre 4.5 y 12.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ de tiroxinal total.

B. TRIIYODOTIRONINA LIBRE (T_3L):

Al igual que la T_4 total, la T_3 libre se valoró en todos los sueros de los pacientes y en todos los momentos del estudio, mediante RIA, utilizando el Amerlex-M Free T_3 RIA kit.

El kit consta de:

- Un bote de solución de derivado de T_3-I^{125} , con agente antimicrobiano.
- Un bote de suspensión de anticuerpos ovinos anti- T_3 Amerlex-M, con agente antimicrobiano.
- Para curva de dilución, 7 frascos de patrones de T_3 libre en suero humano, con los siguientes valores:
 - A) 0 pmol T_3L/l
 - B) 1 pmol T_3L/l
 - C) $2\frac{1}{2}$ pmol T_3L/l
 - D) 5 pmol T_3L/l
 - E) 10 pmol T_3L/l
 - F) 20 pmol T_3L/l
 - G) 40 pmol T_3L/l
- Un bote de reactivo NSB Amerlex-M para determinación del ligado no específico, con agente antimicrobiano.

El kit hace uso, como trazador radiactivo, de un derivado de la triyodotironina- I^{125} con actividad altamente específica, que se ha modificado químicamente para inhibir su enlace con las proteínas que ligan la T_3 endógena, pero que enlaza normalmente con los anticuerpos anti- T_3 .

Cuando este trazador radiactivo se mezcla con una muestra de suero y un anticuerpo anti- T_3 de alta afinidad específica, se establece un equilibrio en el que la T_3L y el derivado de T_3-I^{125} compiten por un número limitado de puntos de enlace en el anticuerpo.

Al igual que las técnicas convencionales de RIA, la proporción del derivado de triyodotironina- I^{125} enlazada al anticuerpo anti- T_3 , es inversamente proporcional a la concentración de T_3 libre presente en el suero.

Midiendo la proporción de derivado de T_3-I^{125} enlazado, en presencia de los patrones de referencia de sueros que contienen concentraciones conocidas de T_3L , puede extrapolarse la concentración de T_3L presente en la muestra problema.

En nuestro laboratorio, los valores considerados normales oscilaron entre 3 y 8.5 pmol/l de triyodotironina libre.

C. TIROTROPINA (TSH):

La TSH se determinó en el suero de los pacientes por análisis radioinmunométrico (IRMA). Este procedimiento discrimina con mayor fiabilidad que los anteriormente usados entre hiper y eutiroidismo, ya que el límite inferior de detección de TSH es de 0.03 μ UI/ml. Para llevar a cabo esta prueba dispusimos del kit RIA-Gnost hTSH, de Behring.

El kit consta de:

- Un vial de anticuerpo anti-(TSH-I¹²⁵) humano.
- 100 tubos test con anticuerpo anti-TSH humano.
- Para curva de dilución, 7 viales de hTSH estándar, con concentraciones entre 0 y 50 μ UI/ml de hTSH.
- Un vial de suero control, con cantidad conocida de hTSH.
- Tres tabletas de buffer.

En el proceso de esta prueba, se forma un complejo constituido por anticuerpo anti-TSH, TSH de la muestra y anticuerpo anti-(TSH-I¹²⁵). Al final de la reacción, se aspira o se decanta la cantidad de trazador libre y luego se lava el resto con buffer. Lo que queda en el tubo es medido en un contador gamma. El resultado obtenido se extrapola por comparación con la curva de dilución.

D. TIROGLOBULINA (Tg):

La tiroglobulina se midió en el suero de los pacientes mediante técnica de características similares a la determinación de TSH, es decir mediante IRMA. Se utilizó el kit de Sorin-Biomedica hTg Immunoradiometric Assay kit, que consta de:

- 2 viales de trazador Inmunoglobulina G-(Tg-I¹²⁵).
- 6 viales de hTg estandar para curva de dilución, con rango de 3 a 1000 ng/ml de hTg.
- 100 tubos con Inmunoglobulina G-hTg.
- 1 vial de muestra de dilución (suero bovino, proteínas y conservantes).
- 1 bote de buffer fosfato.
- 1 vial de suero control.

Aunque cada laboratorio debe establecer sus rangos de referencia, como indicativo se acepta que el nivel de hTg en suero es normal si está por debajo de 60 ng/ml.

E. ANTICUERPOS ANTI-TG:

Para su determinación, se empleó también un método inmunoradiométrico, utilizando el kit de Serono Anti-hTg Bridge, que consta de:

- 5 viales de AntiTg a concentraciones estandaras, entre 50 y 1000 UI/ml.
- 1 vial de AntiTg unido a Proteína A-I¹²⁵.
- 60 tubos con AntiTg.
- 1 vial de buffer para AntiTg.
- 1 vial de AntiTg control Negativo (suero libre de AntiTg).
- 1 vial de AntiTg control Positivo (suero con AntiTg).
- 1 vial de solución para lavado.

La proteína A es capaz de unirse a los AntiTg. Al final del proceso, la proteína A marcada que queda en el tubo es proporcional a la concentración de autoanticuerpos, cuya cantidad se determinará en cada muestra problema por extrapolación de la curva de dilución.

V. INMUNOGLOBULINAS DESPLAZADORAS DE LA UNION DE TSH A SU RECEPTOR (TBI):

A. INTRODUCCION Y COMPONENTES DEL kit.

Para llevar a cabo la determinación de TBI en el suero de los pacientes estudiados, utilizamos el TRAK-Assay de Henning (Berlín). No se trata de un RIA ni de un IRMA, sino como una prueba de radioligando.

Sin embargo, en el TRAK-Assay, el receptor de TSH funciona como el lugar de unión específico mas que como un anticuerpo específico de antígeno que utilizan los sistemas RIA o IRMA. Consecuentemente, el TRAK-Assay es realmente un ensayo de radio-receptor (RRA).

Los receptores de TSH usados en el TRAK-Assay se han preparado, mediante solubilización con detergente de membranas tiroideas de animal.

Los receptores -presentes a muy baja concentración- son preincubados como un suero test. Mas tarde, se añade la TSH bovina marcada con I^{125} y la incubación continúa. A mayor cantidad de TRAK (anticuerpo anti-receptor de TSH) presente en el suero, hay menor número de receptores de TSH disponibles para la unión del trazador.

Al final del periodo de incubación, la radiactividad unida al receptor es precipitada cuando se añade una cantidad de polietilenglicol -PEG-. Después de centrifugar,

la radiactividad no ligada, no precipitada, se retira y se cuenta y se cuenta el precipitado.

El ligado no específico -NSB- se determina sustituyendo los receptores de TSH por una solución detergente como es la solución de Lubrol.

La actividad TRAK en el suero de los pacientes es expresada como un factor (F) relacionado con los resultados obtenidos usando un suero de referencia libre de anticuerpos, o bien en U/l, según un modelo de concentración de radiactividad -curva estandar-.

El *kit*, que provee reactivos para realizar hasta 100 determinaciones, comprende:

- A. 4 viales de receptor de TSH porcino liofilizado.
- B. 4 viales de trazador, TSH-I¹²⁵ bovino liofilizado.
- C. 2 viales de buffer, para reconstituir los reactivos A y B.
- D. 2 botes de solución PEG, para precipitar la fracción unida al receptor.
- O. 1 vial de suero humano libre de anticuerpo.
- 1 a 5. viales con concentraciones de anticuerpo que contienen respectivamente 5, 15, 45, 135 y 405 U/l.
- E. 1 vial de solución de Lubrol, para determinar el NSB.
- I y II. 2 viales de sueros con concentraciones conocidas de anticuerpo.

B. PROCEDIMIENTO:

Lo primero es agitar las muestras de suero hasta conseguir su homogeneidad y centrifugarlas a unos 1000 x g durante cinco minutos. Solamente se debe pipetear el sobrenadante más claro.

No se deben emplear sueros muy hemolisados ni lipémicos. No debe usarse plasma. También deben evitarse congelaciones y descongelaciones repetidas de las muestras.

1. Se numeran los tubos por duplicado. Los tubos T (a,b) y NSB (a,b) servirán para medir en ellos la actividad total y el ligado no específico respectivamente.

2. Se pipetea en los tubos NSB (a,b) y O (a,b), 50 μ l de suero libre de anticuerpo, y en los tubos 1 (a,b) al 5 (a,b) se pipetean 50 μ l de suero con concentraciones estandars. En los tubos 6 (a,b) en adelante, se pipetean 50 μ l de suero de pacientes.

3. En todos los tubos, excepto en los T y NSB, se pipetean 50 μ l de receptor de TSH -vial A-. En los tubos NSB (a,b) se pipetean 50 μ l de solución de Lubrol.

4. Incubar los tubos durante exactamente 15 minutos a temperatura ambiente.

5. En todos los tubos, se pipetea 100 μ l de trazador -vial B- y se agitan.

6. De nuevo se cubren los tubos con hojas adhesivas y se incuban durante 60 minutos a 37°C. Durante este tiempo debe mantenerse la solución D por debajo de 4°C.

7. Los tubos T (a,b) se pueden separar, ya que en este momento están listos para ser contados. Al resto de los tubos se le añaden 200 ml de solución PEG fría (vial D). Para este paso se requiere un dispensador de 0.5 a 2 ml en el que se debe vaciar el contenido de los dos viales D. La solución PEG es muy viscosa, por lo que después de añadida a los tubos, éstos deben ser bien agitados hasta que a simple vista la solución quede homogénea.

8. Posteriormente, todos los tubos se centrifugan durante 20 minutos a 2000 x g en una centrifugadora refrigerada (4-20°C).

9. El sobrenadante se decanta o se aspira completamente para después contar todos los tubos en un contador gamma durante 5 minutos cada tubo, incluidos los T (a,b).

C. CALCULO DE RESULTADOS:

Se puede realizar utilizando la curva estandar, cuyo resultado se expresa en U/l y se extrapola de dichas concentraciones estandars, o bien utilizando factores.

El factor (F), que es la forma utilizada en nuestro estudio para el cálculo de resultados, se expresa en términos de porcentaje de inhibición de la unión de TSH al su receptor.

El valor medio de radiactividad contada en los tubos NSB se restará al contaje medio de todos los tubos -excepto los tubos T-. La tasa media de cuentas (cpm) de cada muestra (B_x) es dividida por la tasa media de cuentas del suero estandar libre de anticuerpos (B_0), y lo obtenido se resta de 1 para así tomar el factor F en porcentaje:

$$F(\%) = (1 - B_x - \text{NSB} / B_0 - \text{NSB}) \times 100$$

La capacidad de unión de la TSH al receptor se calcula mediante la fórmula:

$$B_0 - \text{NSB} / T \times 100$$

El ligado no específico se calcula:

$$\text{NSB} / T \times 100$$

Se considerará que los resultados obtenidos en el ensayo son normales si la capacidad de unión de TSH a su receptor está entre 20 y 40%, y el ligado no específico está entre 5 y 13%.

Los rangos de referencia que se consideran normales son los siguientes:

- Un valor inferior a 9 U/l se considera TRAK negativo. Entre 9 y 14 U/l se definen como casos borderline o límites. Valores superiores a estas cifras, se consideran TRAK positivo, es decir positivo para la presencia de anticuerpo.

- Un valor de F igual o inferior a 10% es TRAK negativo. Entre 10 y 15% es rango borderline. Valor de F superior a 15% se considera TRAK positivo.

De cualquier manera, y como ocurre con otros parámetros biológicos, cada laboratorio debe establecer sus rangos de normalidad y patológicos.

Con este fin, tomamos una muestra de sueros controles, correspondientes a 25 sujetos sanos, edad media de 31.5 ± 11.3 años, de los que 10 fueron hombres (40%) y 15 mujeres (60%). La TBI media analizada en esta población control fue de $13.6 \pm 8\%$, por lo que establecimos el valor 20% como claramente positivo. Los valores comprendidos entre 15 y 19.9% se considerarán valores límites.

Los coeficientes de variabilidad intra e interensayo medios, fueron de 6.5% y 10.3%, respectivamente.

VI. TRATAMIENTO ESTADISTICO:

A. *t* de Student para comparación de dos medias observadas en grupos idénticos.

B. Test de Chi-Cuadrado y test exacto de Fischer para comparación de proporciones y de caracteres cualitativos.

C. *U* de Mann-Whitney para comparación de dos grupos con datos independientes.

D. Coeficiente de correlación de Pearson y test de Chi-Cuadrado para comprobar si existe relación entre variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente.

E. La comparación de dos funciones de recidiva (o remisión), se realizó mediante la prueba de Mantel-Haenszel.

F. La significación estadística se ha considerado al 95% ($p < 0.05$) y al 99% ($p < 0.01$); en los gráficos, estos valores se expresan con (*) para el primer valor y (**) para el segundo.

RESULTADOS

I. DATOS CLINICOS Y ANALITICOS EN SITUACION INICIAL.

A. MANIFESTACIONES CLINICAS.

Los síntomas y signos mas comunmente referidos por los pacientes estudiados, se detallan en la Tabla II, por orden de mayor a menor frecuencia. En la columna de la derecha se relacionan los síntomas y su respectiva frecuencia, y a la izquierda, se muestran los signos y frecuencia de aparición de cada uno.

El síntoma sudoración, es referido por el 96.3% de pacientes; nerviosismo presentó el 92.6% de ellos. Pérdida de peso, intolerancia al calor, palpitaciones y fatigabilidad también fueron síntomas referidos de forma mayoritaria, con un 87%, 81.5%, 76% y 72.2%, respectivamente.

La sintomatología Ocular engloba trastornos derivados de la inflamación, congestión, disfunción muscular del ojo, etc, y ocurre en el 64.8% de la población estudiada. El cambio de carácter -irritabilidad, estados depresivos, etc- aparece en más de la mitad de los pacientes (57.4%). Tanto la disnea de esfuerzo como el aumento en el número de deposiciones (hiperdefecación) se dio en el 48% de los pacientes; aumento de apetito en el 35.2%, y la diarrea franca, solo en 18.5% de los casos.

En cuanto a los signos, la taquicardia se objetivó en todos los casos, excepto en uno, por lo que aparece con una frecuencia del 98%. El bocio (96.3%), temblor distal de fina oscilación (87%) y trastornos de la piel -húmeda y caliente, sobre todo en manos- (mas del 80%), son signos muy frecuentes.

La hipercinesia y el soplo tiroideo se detecta en más de la mitad de la población, con 52% y 50% respectivamente. El exoftalmos se presentó en 38.5% y edemas en 11.1% de pacientes. El mixedema pretibial solo fue evidente en una paciente.

Asímismo, estos datos datos clínicos están representados gráficamente en la Figura 3 y la Figura 4.

Tabla II. Frecuencia de síntomas y signos en la población estudiada.

SINTOMAS	(%)	SIGNOS	(%)
Sudoración	96.3	Taquicardia	98
Nerviosismo	92.6	Bocio	96.3
Pérdida Peso	87	Temblor	87
Intolerancia Calor	81.5	Piel Húmeda	87
Palpitaciones	76	Piel Caliente	85.2
Fatigabilidad	72.2	Soplo Tiroideo	52
Síntomas Oculares	64.8	Hipercinesia	50
Cambio Carácter	57.4	Exoftalmos	38.5
Disnea Esfuerzo	48	Edemas	11.1
Hiperdefecación	48	Mixedema Pret.	1.8
Aumento Apetito	35.2		
Diarrea	18.5		

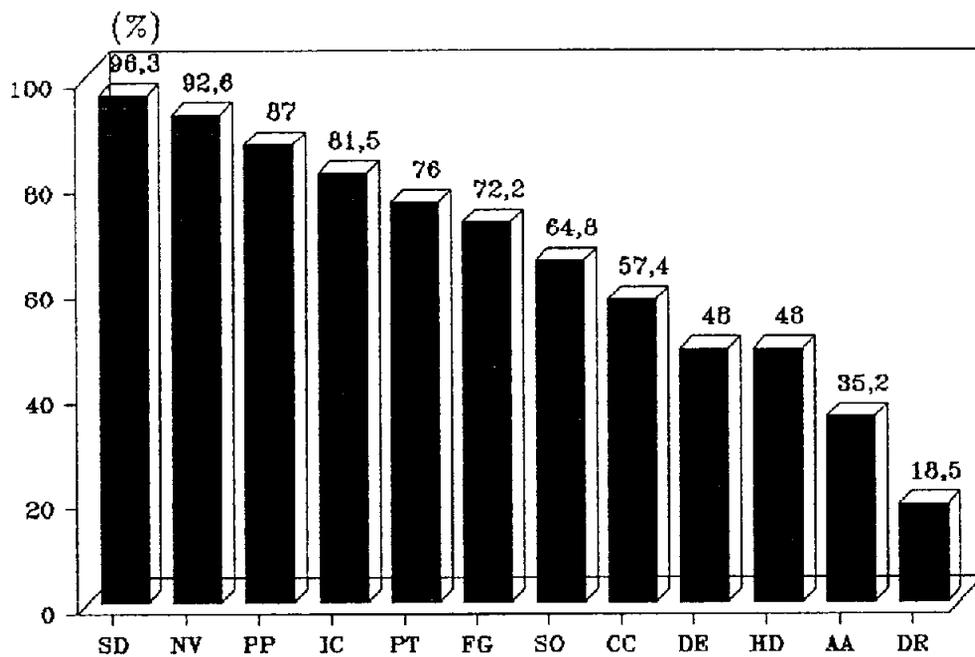


Figura 3. Frecuencia de síntomas.

SD: Sudoración	SO: Síntomas oculares
NV: Nerviosismo	CC: Cambios de carácter
PP: Pérdida de peso	DE: Disnea de esfuerzo
IC: Intolerancia al calor	HD: Hiperdefecación
PT: Palpitaciones	AA: Aumento de apetito
FG: Fatigabilidad	DR: Diarrea

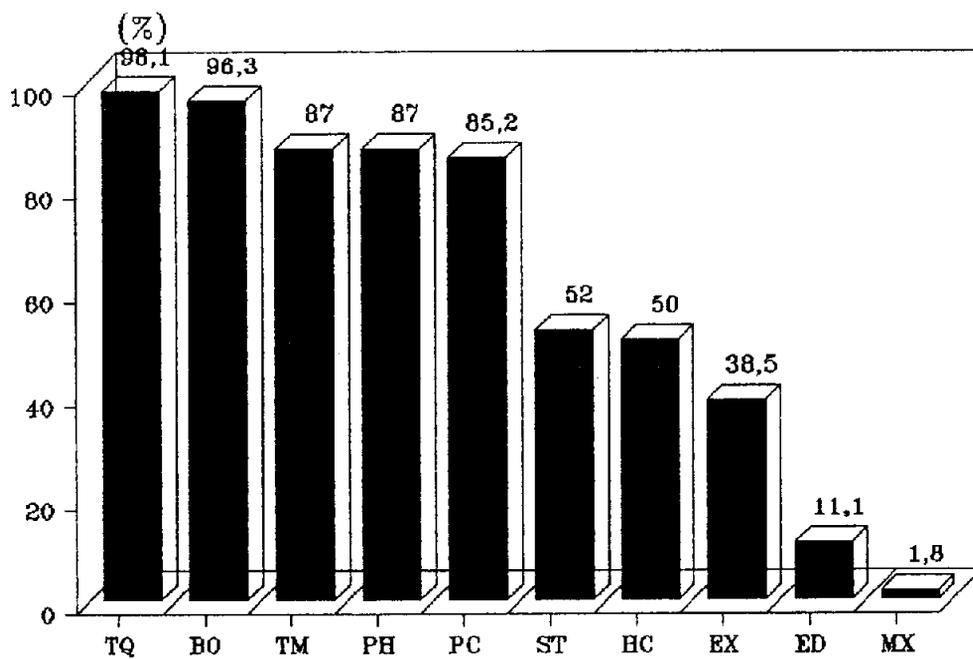


Figura 4. Frecuencia de signos.

TQ: Taquicardia
 BO: Bocio
 TM: Temblor fino
 PH: Piel húmeda
 PC: Piel caliente

SP: Soplo tiroideo
 HC: Hipercinesia
 EX: Exoftalmos
 ED: Edemas
 MT: Mixedema pretibial

Dos pacientes no se incluyeron en el estudio, por presentar reacción adversa una (rash y urticaria) y embarazo otra. En el primer caso, la paciente rehusó continuar con el tratamiento médico y se le administró radioyodo; en el segundo caso, se cambió el carbimazol por propil-tiouracilo, a dosis de mantenimiento.

Por otro lado, un paciente presentó leucopenia leve y transitoria coincidiendo con un síndrome gripal intercurrente, que no necesitó retirar ni disminuir el tratamiento propuesto. El resto de los pacientes no presentó efecto secundario alguno.

En cuanto a la distribución según el grado de bocio palpado, en la Figura 5, se puede observar que, en el momento inicial o de acogida, en 2 pacientes no se pudo palpar el tiroides (grado 0, 3.8%); 12 pacientes mostraron un bocio grado IA (23.1%); 8 pacientes, bocio grado IB (15.4%); 27 pacientes, bocio grado II (51.9%); y 3 pacientes, bocio grado III (5.8%).

En la Figura 6, se muestra un gráfico comparativo del grado de bocio en situación inicial, en base a que el grado observado hubiera sido menor o mayor del grado II de la OMS. Se aprecia una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los 22 pacientes con "bocio pequeño" y los 30 pacientes con "bocio grande".

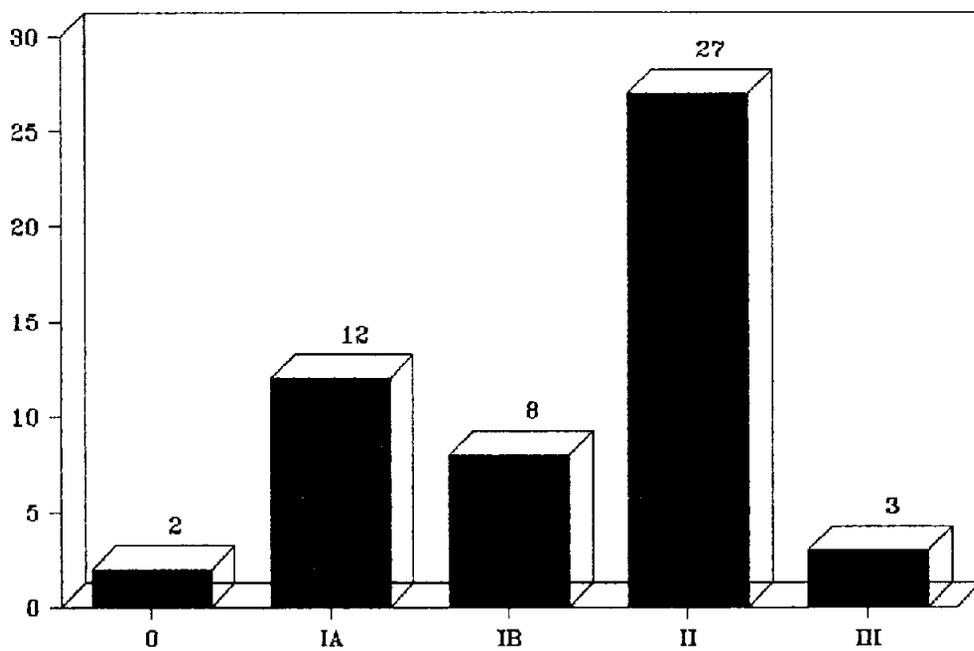


Figura 5. Distribución del número de pacientes según el grado de bocio observado en situación inicial.

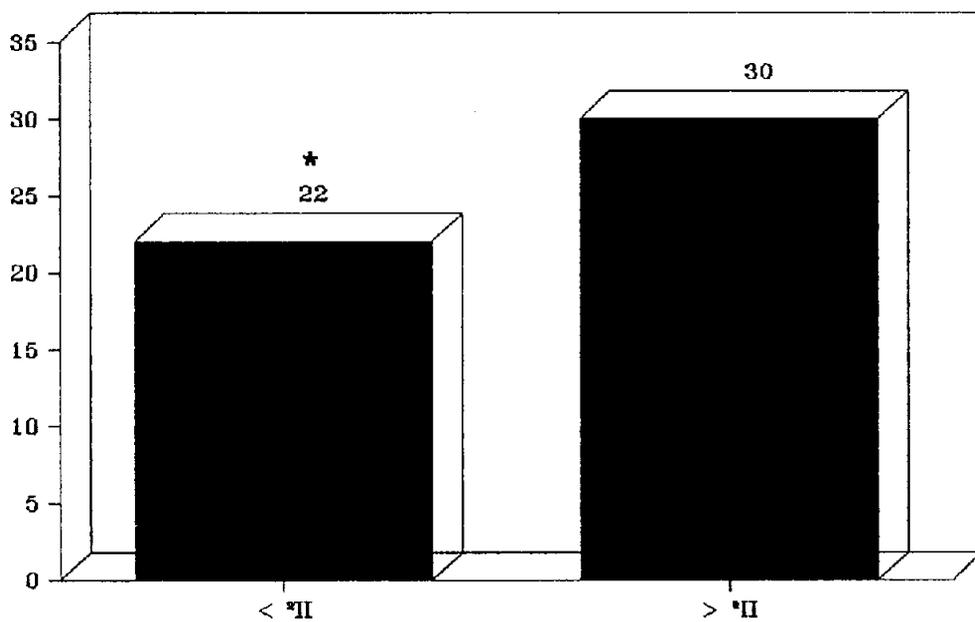


Figura 6. Representamos el número de casos con bocio menor de grado II frente al número de casos con bocio mayor o igual a grado II de la OMS, en el momento inicial del estudio.

Según el sistema de puntuación aplicado a cada síntoma y signo, obtuvimos una valoración clínica media de 28.3 ± 6 puntos, con un rango que osciló entre un mínimo de 17 y un máximo de 40 puntos.

El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la inclusión en el estudio fue de 9.7 ± 13.9 meses, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 72 meses. Si embargo, 42 pacientes (80.8%) presentaron un tiempo de diagnóstico inferior o igual a 12 meses.

En 6 pacientes (11.5%), no se pudo establecer con exactitud este dato, y a los 4 pacientes restantes (7.7%), se les había diagnosticado 36, 48, 48 y 72 meses antes, respectivamente. En la Figura 7, queda representado el número de casos en relación al tiempo de evolución.

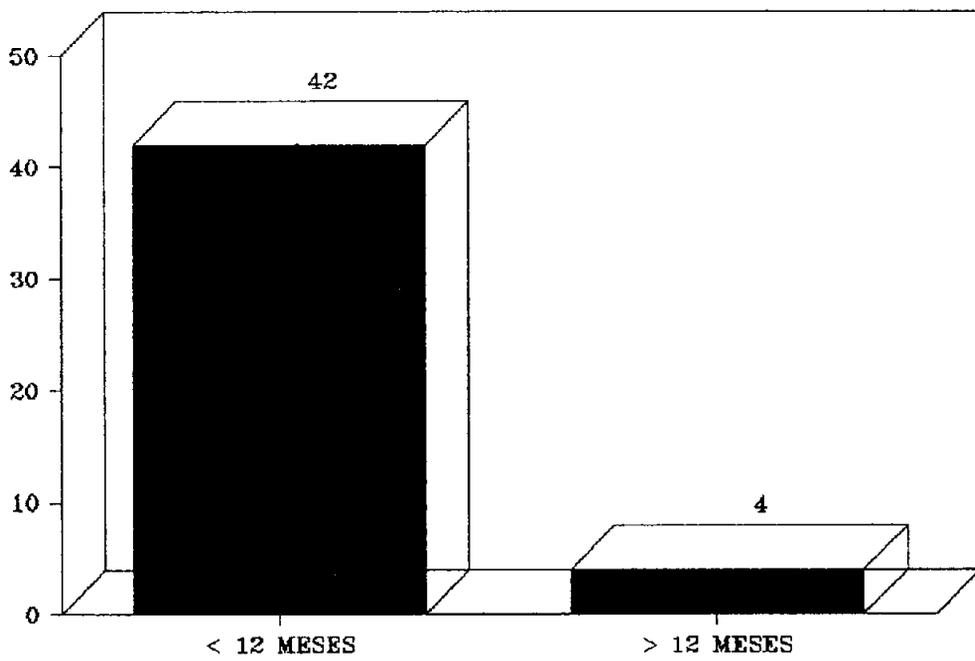


Figura 7. Distribución de los pacientes según el tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad.

B. ESTUDIOS ANALITICOS:

En la Tabla III se muestran los valores medios de los parámetros biológicos analizados en el momento previo al comienzo del plan terapéutico aplicado. Se puede apreciar que, de los 52 sujetos estudiados, 27 presentaron títulos de anticuerpos antitiroglobulina (antiTg) positivo (58.7%); 19 pacientes no presentaron niveles detectables de antiTg (41.3%); y a los 6 pacientes restantes (11.5%), no se les determinó título de antiTg inicial.

Se detectó un nivel medio de tiroglobulina (Tg) inicial de 335 ± 319 ng/dl, con un valor mínimo de 12 y un valor máximo de 999 ng/dl. Es obvio que al analizar los niveles de Tg, solo son computados aquellos valores correspondientes a pacientes con niveles de antiTg indetectables por el RIA.

La tasa media de TSH inicial fue de 0.64 ± 1.4 μ U/ml, con un valor mínimo de 0 y un máximo de 7.4 μ U/ml.

La tasa media de tiroxina total (T_4 T) inicial de los sujetos estudiados fue de 18.7 ± 4 μ g/dl. Los valores oscilaron entre 7.5 y 25 μ g/dl.

La tasa media de triyodotironina (T_3 L) inicial de nuestra población fue de 27.1 ± 8.8 pmol/l. El valor mínimo fue 6, y el máximo fue 38.8 pmol/l.

El nivel medio inicial de TBI encontrado en nuestros pacientes fue de $37.2 \pm 20\%$. El rango osciló entre 5 y 77%.

Tabla III. Valores medios de los parámetros analíticos estudiados en situación inicial.

	n	valor
AntiTg Positivo (%)	27	58.7
AntiTg Negativo (%)	19	41.3
Tg (ng/dl)	18	335 ± 319
TSH (μU/ml)	40	0.64 ± 1.4
T ₃ L (pmol/l)	51	27.1 ± 8.8
T ₄ T (μg/dl)	50	18.7 ± 4
TBI (%)	52	37.2 ± 20



II. RESPUESTA CLINICA Y HORMONAL AL TRATAMIENTO.

En la mayoría de los casos, las manifestaciones clínicas, tanto síntomas como muchos de los signos, mejoraron o desaparecieron durante el primer mes de tratamiento con carbimazol. Esta mejoría clínica fue paralela a la mejoría analítica, y entre los 30 y los 60 días de terapia antitiroidea, fue necesaria la asociación de tratamiento sustitutivo con tiroxina. En algún caso, el comienzo de esta hormonoterapia se demoró hasta el tercer mes del estudio.

En cuanto a la valoración clínica del grado de hipertiroidismo -según esquema de Crooks y cols.- al final del tratamiento, en todos los casos fue inferior a 11 puntos (eutiroidismo), e incluso en aquellos casos que recidivaron inmediatamente después de dejar el tratamiento, no se habían obtenido cifras iguales o superiores a 18 puntos (hipertiroidismo).

En la Figura 8 , se muestra gráficamente la evolución en cuanto a la distribución del grado de bocio. Se puede apreciar un aumento en el grado 0: de 2 casos iniciales (3.8%), se pasa a 5 pacientes (9.6%) a los que no se les palpa tiroides tras un año de tratamiento. Desciende la frecuencia de bocio grado IA, pasando de 12 casos (23.1%) iniciales a 6 casos (11.5%) a los doce meses. El bocio

grado IB aumenta de 8 (15.4%) a 13 casos (25%).

Desciende el número de pacientes con bocio grado II, de 27 iniciales (51.9%) a 22 a los doce meses (42.3%). El bocio grado III apenas se modifica en cuanto al número de casos: de 3 casos iniciales (5.8%) se pasa a 4 casos (7.7%) al año de tratamiento.

En la Figura 9, se comparan los sujetos según que el grado de bocio fuera inferior o superior a II de la OMS, no hallando diferencias estadísticamente significativas.

En la Figura 10, se muestra una comparación según el grado de bocio, entre el momento inicial y final de tratamiento, no existiendo significación estadística cuando se compara dicho parámetro en ambas situaciones, de forma global ni grado a grado.

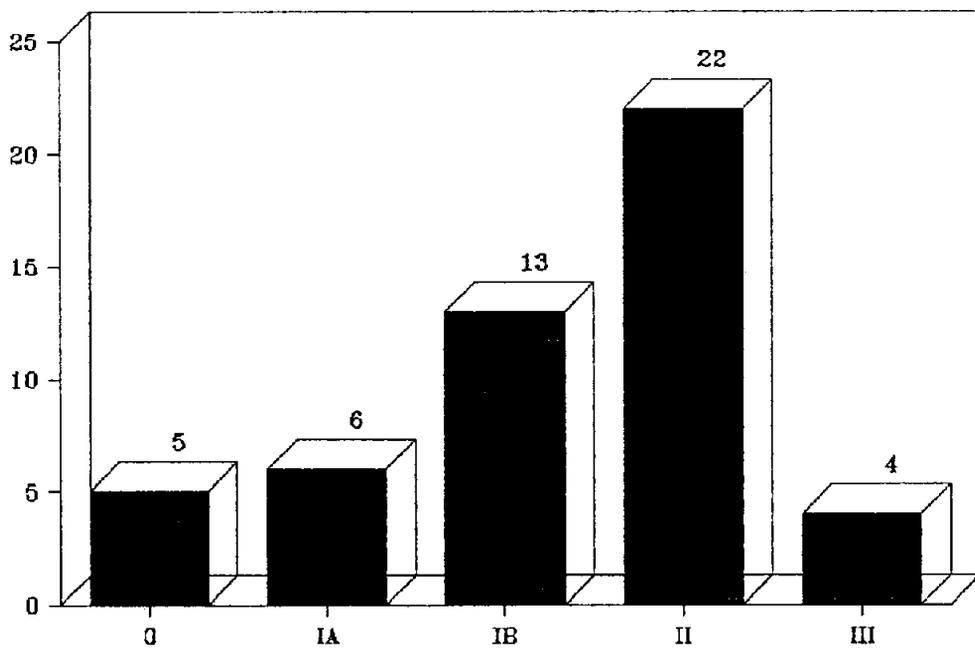


Figura 8. Distribución del número de pacientes según el grado de Bocio mostrado al final del tratamiento.

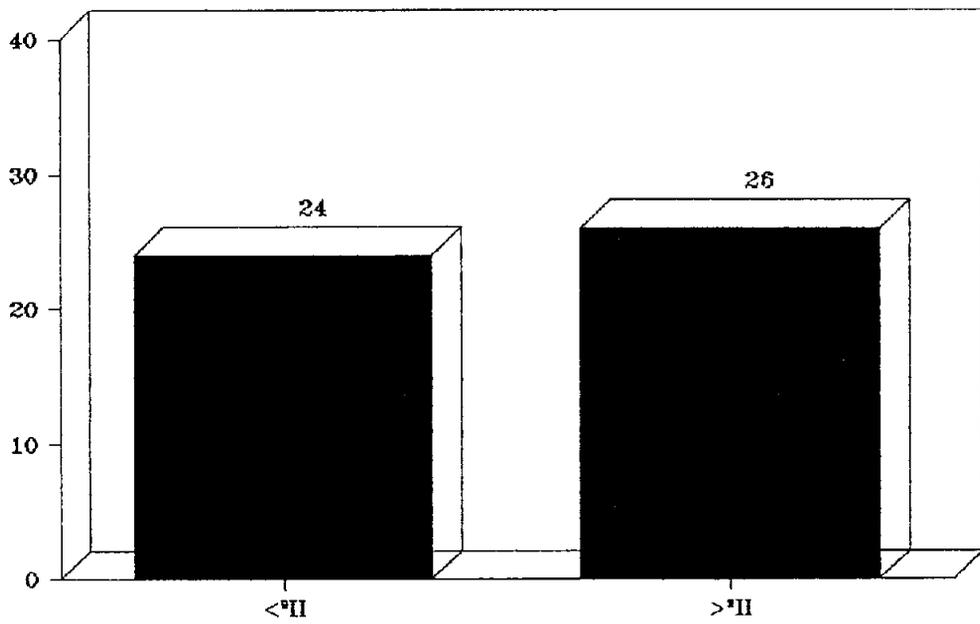


Figura 9. En esta Figura se compara el número de casos con bocio pequeño (<II) frente al número de casos con bocio grande (>II), una vez concluído el periodo de tratamiento antitiroideo.

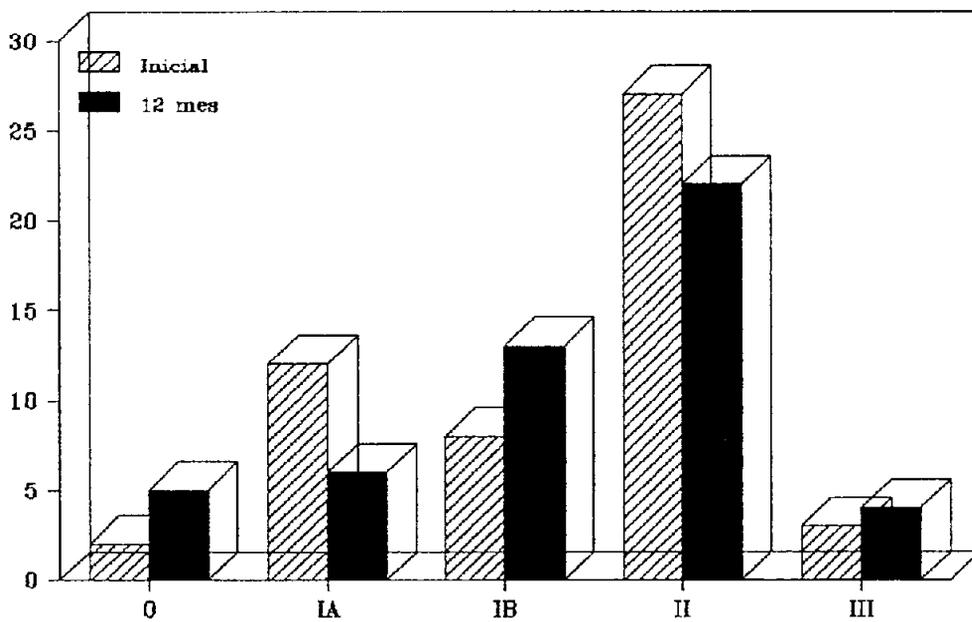


Figura 10. En esta Figura representamos una comparación entre la situación inicial y final de tratamiento, según la distribución del grado de bocio.

En la Figura 11, se aprecia un descenso en cuanto a la prevalencia de exoftalmos tras el periodo anual de tratamiento antitiroideo.

Inicialmente, se detectó exoftalmos en 20 pacientes (38.5%). A los doce meses, se detectó en 13 pacientes (25%). La diferencia observada es estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

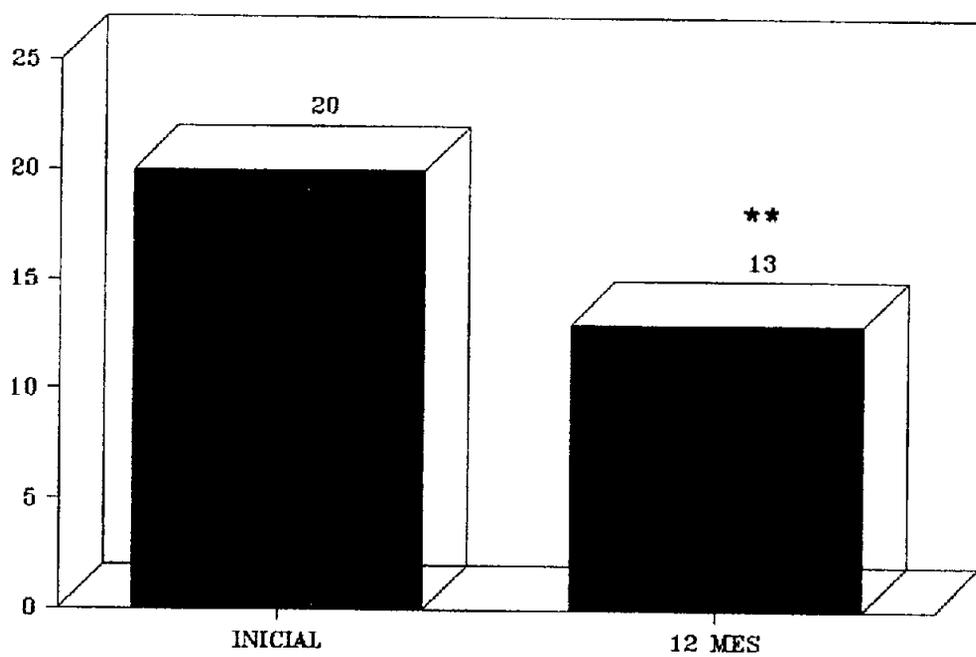


Figura 11. Establecemos una comparación entre el momento inicial y final del tratamiento, en base al número de casos que presentan exoftalmos.

En la **Tabla IV**, mostramos el gradual descenso de los valores de TBI durante los doce meses de tratamiento, donde se observa que la TBI-IN media fue de $37.2 \pm 20\%$, oscilando los valores entre 5 y 77%; la TBI-1 fue de $39 \pm 22\%$, con rango entre 21 y 95.5%; la TBI-3 fue de $32.3 \pm 17\%$, entre 7.8 y 80%; la TBI-6 fue de $25.6 \pm 18\%$, entre 17 y 80%; y la TBI-12 media fue de $14.6 \pm 16\%$, con mínimo de 0 y un máximo de 73.8%. No encontramos significación estadística entre TBI-1 y TBI-IN; sí se aprecia una diferencia significativa entre TBI-3 y TBI-IN ($p < 0.05$), y mayor aún, cuando comparamos TBI-IN con TBI-6 y TBI-12 ($p < 0.01$ en ambos casos). Ver **Figura 12**

Tabla IV. Evolución de los niveles de TBI durante el periodo terapéutico.

	TBI	n	p
IN	37.2 ± 20	52	
1	39.0 ± 22	47	n.s.
3	32.3 ± 17	47	p<0.05
6	25.6 ± 18	49	p<0.01
12	14.6 ± 16	48	p<0.01

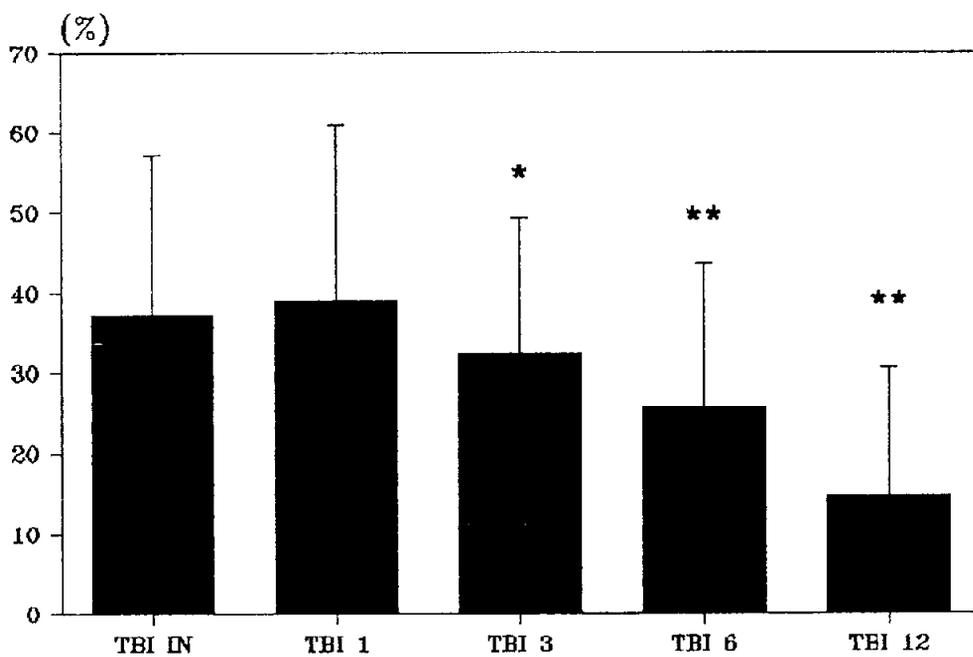


Figura 12. Representamos la evolución de las tasas medias de TBI en los momentos analizados a lo largo del periodo terapéutico.

La evolución de los niveles medios de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) se muestran en la Tabla V, donde se observa una diferencia significativa ($p < 0.01$) cuando se comparan respectivamente T_3 y T_4 iniciales con T_3 y T_4 de los demás momentos del estudio. No se aprecian diferencias al comparar los puntos intermedios y final entre sí, tanto en el caso de T_3 como de T_4 , manteniéndose los niveles medios prácticamente idénticos.

En las Figura 13 y Figura 14 se muestran gráficamente la evolución de ambas hormonas durante el periodo terapéutico, observándose, ya al primer mes de tratamiento, la diferencia claramente significativa ya comentada. El descenso observado al primer mes se mantiene durante los doce meses de tratamiento y, por tanto, se mantienen las diferencias respecto de los valores iniciales.

Tabla V. Evolución de los niveles medios de triyodotironina y de tiroxina durante el período terapéutico.

	T_3L	n	p	T_4T	n	p
IN	27.1 ± 8.8	51		18.7 ± 4	50	
1	7.6 ± 5.9	51	$p < 0.01$	7.1 ± 4.6	48	$p < 0.01$
3	7.1 ± 4.6	49	$p < 0.01$	8.1 ± 3.9	49	$p < 0.01$
6	6.3 ± 2.1	50	$p < 0.01$	8.3 ± 2.5	50	$p < 0.01$
12	6.8 ± 2	49	$p < 0.01$	9.5 ± 2.7	49	$p < 0.01$

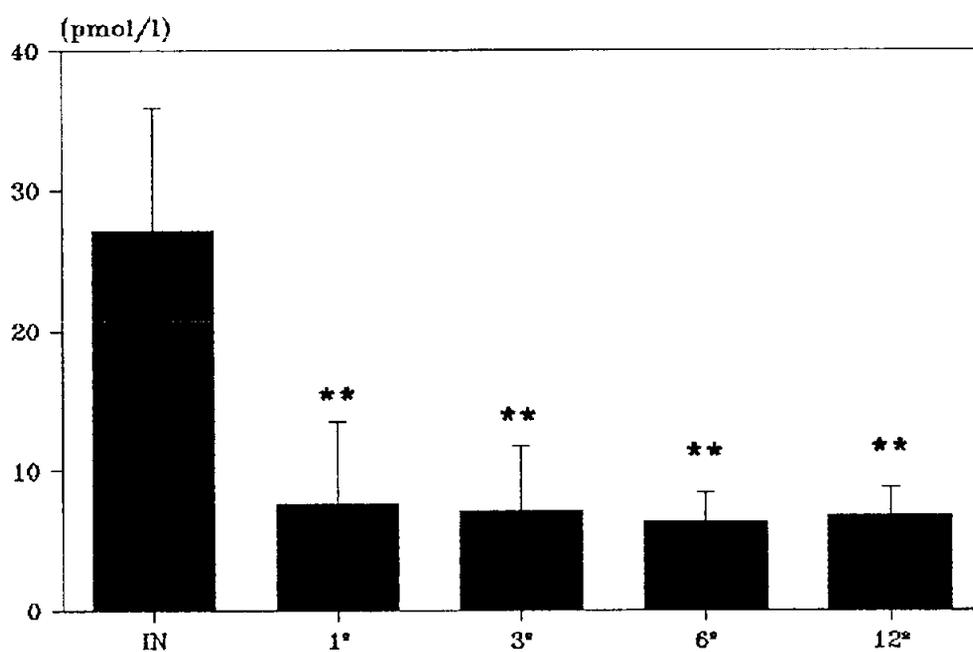


Figura 13. Mostramos la evolución de los niveles medios de triyodotironina libre en suero a lo largo del período terapéutico.

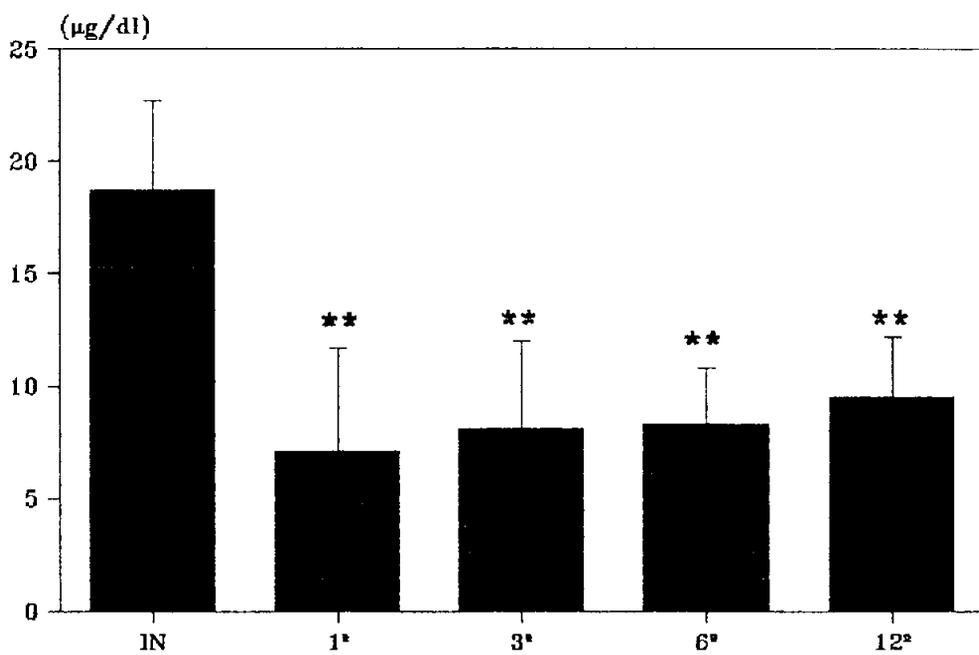


Figura 14. Mostramos la evolución de los niveles medios de tiroxina en suero durante el tratamiento con antitiroideos.

La Tabla VI hace referencia a la evolución de los niveles medios de diversos parámetros biológicos durante el periodo terapéutico, apreciándose que el nivel medio de TSH inicial fue de 0.64 ± 1.4 μ U/ml, sobre 40 sujetos, mientras que los 41 sujetos analizados a los doce meses postratamiento, mostraron una TSH media de 2.94 ± 4.6 μ U/ml. Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) cuando comparamos el nivel medio de TSH de ambas situaciones, inicial y final -Figura 15-.

En esta tabla también mostramos la evolución de los niveles medios de Tg, así como los cambios en el porcentaje de títulos positivos y negativos de AntiTg. El valor medio inicial de Tg, tasado en los 18 sujetos "AntiTg negativos", fue de 335 ± 319 ng/dl, mientras que el valor medio final fue de 352 ± 331 ng/dl, sobre los 35 sujetos "AntiTg negativos" existentes a los doce meses de tratamiento antitiroideo, no hallando diferencias significativas entre los valores de ambas situaciones -Figura 16-.

Asimismo, de 27 pacientes (58.7%) "AntiTg positivos" al inicio del estudio, se pasa a 12 pacientes (25%) al final del tratamiento; y de 19 pacientes (41.3%) "AntiTg negativos" en situación inicial, se pasa a 36 pacientes (75%) en situación final.

En ambos casos existe una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.01$) -Figura 17-.

Tabla VI. Evolución de los niveles medios de tirotropina y tiroglobulina y cambios en el número de pacientes antiTg positivos y negativos a lo largo del tratamiento.

	IN	n	12	n	p
TSH	0.64 ± 1.4	40	2.94 ± 4.6	41	p<0.01
Tg	335 ± 319	18	352 ± 331	35	n.s.
AntiTg (+)	58.7%	27	25%	12	p<0.01
AntiTg (-)	41.3%	19	75%	36	p<0.01

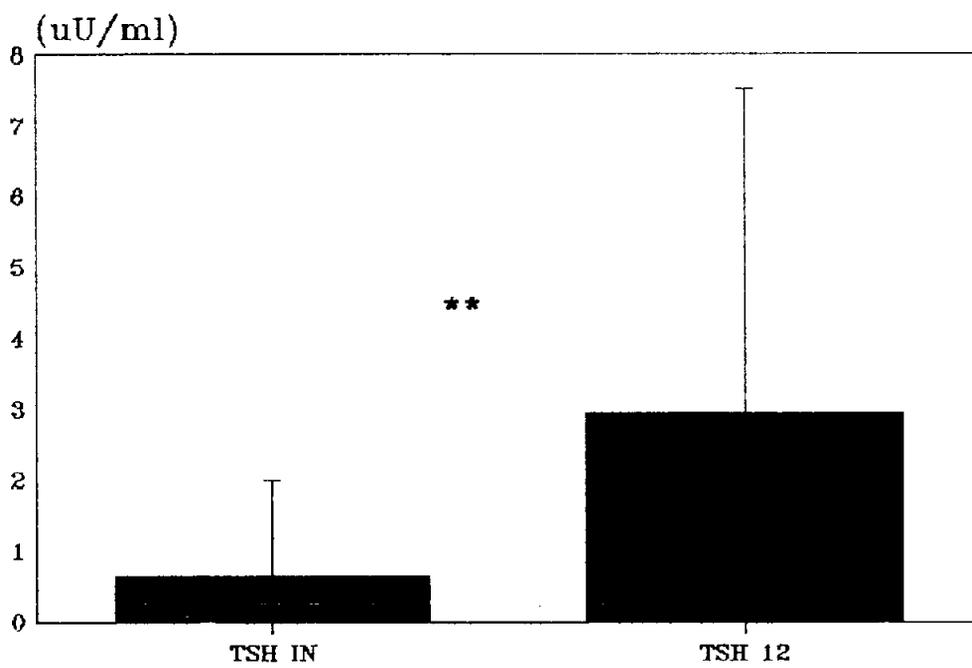


Figura 15. Comparación de las medias de TSH en situación inicial y final de tratamiento.

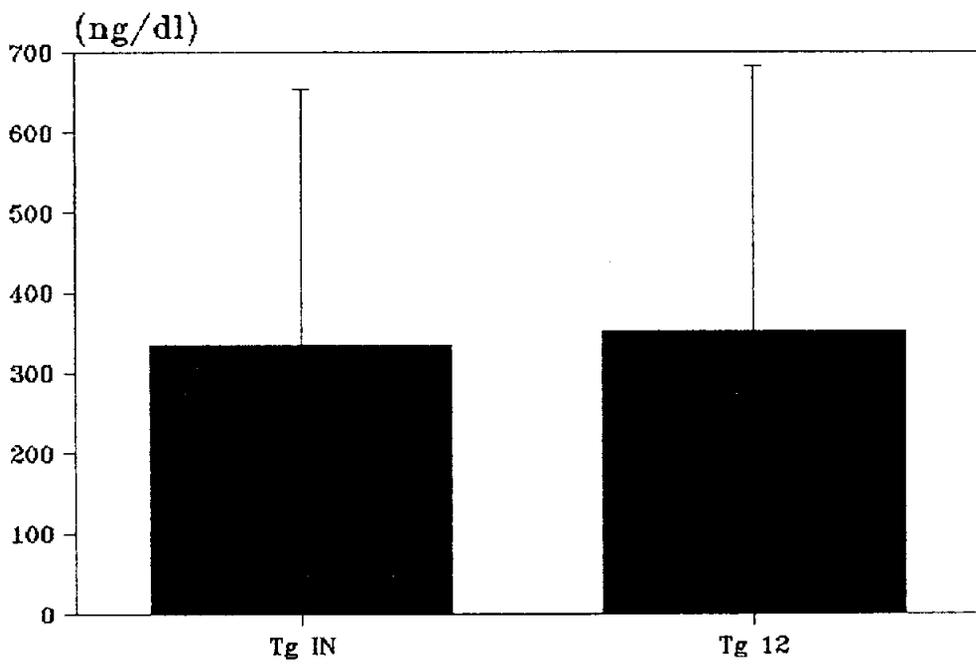


Figura 16. Comparación de los niveles medios de Tg al comenzar y finalizar el período de tratamiento antitiroideo.

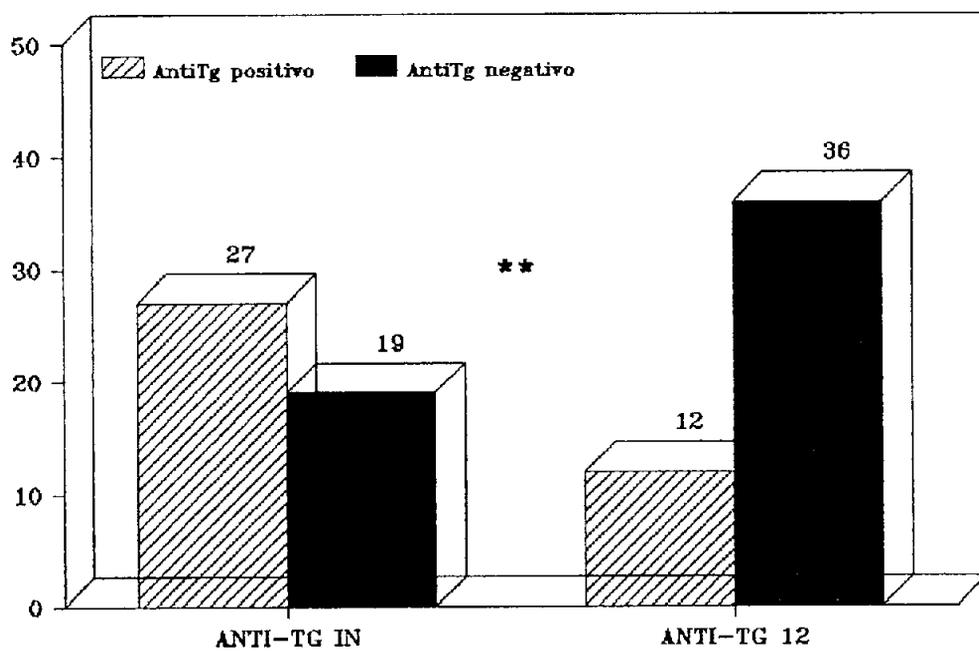


Figura 17. Comparación del número de pacientes con presencia o ausencia de Anti-Tg en situación inicial y final de tratamiento.

En la Tabla VII, reflejamos las correlaciones establecidas entre TBI-IN y las demás variables clínicas analizadas en situación inicial, apreciándose una significativa correlación con la valoración clínica del grado de hipertiroidismo ($p < 0.01$) y con el grado de bocio ($p < 0.05$). No se observó correlación entre TBI-IN y los demás parámetros físicos o clínicos evaluados.

En la Tabla VIII, establecemos las correlaciones entre TBI-IN y los parámetros analíticos evaluados en tal situación, no apreciándose correlaciones entre dichos parámetros. También se estableció entre TBI-IN y TBI-12, no apareciendo correlación significativa.

En la Tabla IX, señalamos las correlaciones de TBI-12 con los parámetros clínicos y biológicos analizados al final del tratamiento, así como las correlaciones entre otras variables analizadas en situación inicial y final. Se observa una correlación significativa entre TBI-12 y T_4 -12 ($p < 0.05$); entre TBI-12 y Tg-12 ($p < 0.05$). También se aprecia una correlación significativa ($p < 0.01$) entre Bocio IN y 12, Exoftalmos IN y 12, Tg IN y 12 y AntiTg IN y 12.

Tabla VII. Correlaciones entre TBI-IN y variables clínicas analizadas en situación inicial.

			r	n	p
TBI-IN	vs	EDAD	-.1847	52	n.s.
TBI-IN	vs	SEXO	.0576	52	n.s.
TBI-IN	vs	TEVOL	-.0127	46	n.s.
TBI-IN	vs	DOSIS	.1279	52	n.s.
TBI-IN	vs	TTOPRE	-.0681	49	n.s.
TBI-IN	vs	VCLIN	.4315	51	p<0.001
TBI-IN	vs	EXOFT	-.2486	52	n.s.
TBI-IN	vs	BOCIO	.3054	52	p<0.05

Tabla VIII. Correlaciones entre TBI-IN y parámetros analíticos analizados a lo largo del tratamiento.

			r	n	p
TBI-IN	vs	TBI-12	.2377	48	n.s.
TBI-IN	vs	T ₃ -IN	.2692	51	n.s.
TBI-IN	vs	T ₄ -IN	.1839	50	n.s.
TBI-IN	vs	TSH-IN	-.1955	40	n.s.
TBI-IN	vs	Tg-IN	.2812	18	n.s.

Tabla IX. Correlaciones entre TBI-12 y parámetros clinico-analíticos analizados al final del tratamiento. Correlaciones de otras variables analizadas en situación inicial y 12.

			r	n	p
TBI-12	vs	Bocio-12	-.0373	46	n.s.
TBI-12	vs	Exoft-12	-.0029	46	n.s.
TBI-12	vs	T ₃ -12	.1558	46	n.s.
TBI-12	vs	T ₄ -12	-.3359	46	p<0.05
TBI-12	vs	TSH-12	-.0668	38	n.s.
TBI-12	vs	Tg-12	.3463	33	p<0.05
Bocio-IN	vs	Bocio-12	.7614	50	p<0.001
Exoft-IN	vs	Exoft-12	.7260	50	p<0.001
Tg-IN	vs	Tg-12	.9253	17	p<0.001
AntiTg-IN	vs	AntiTg-12	.5159	42	p<0.001

III. EVOLUCION CLINICA TRAS RETIRAR EL TRATAMIENTO.

En la Tabla X, mostramos la evolución de las TBI tras suspender el tratamiento, así como el número de casos analizados (n) y las diferencias observadas con respecto a la TBI-12.

En situación final, es decir, a los doce meses de tratamiento antitiroideo, la TBI media de los 48 pacientes analizados fue de $14.6 \pm 16.2\%$, con un rango de 0 a 73.8%.

Al mes de retirada la medicación (TBI-1S) la media fue de $11.8 \pm 14.3\%$ (0 - 58%), en 44 sujetos estudiados; no habiendo diferencias con respecto al valor de TBI-12.

La TBI-3S media de los 37 pacientes analizados en esta situación fue de $10.3 \pm 10.8\%$ (0 - 38.3%); tampoco en esta situación se halló una diferencia significativa respecto de TBI-12.

A los seis meses de remisión (TBI-6S), la tasa media de TBI de los 28 pacientes estudiados fue de $13.3 \pm 16.6\%$ (0 - 83.7%); encontrando una diferencia significativa respecto de TBI-12 ($p < 0.05$).

Por último, tras un año sin tratamiento, la TBI media analizada sobre los 15 pacientes a los que se les pudo medir dicho parámetro, fue de $5.5 \pm 5.1\%$ (0 - 16.2%); no encontrando diferencias significativas respecto de los valores de TBI-12.

La media de TBI en el momento de la recidiva, sobre 17 casos computados, fue de $37.4 \pm 20.3\%$, oscilando entre un valor mínimo de 5% y un máximo de 80%. En esta ocasión, se aprecia una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) al comparar TBI-R con TBI-12.

En la Figura 18, se representa gráficamente la evolución de las medias de TBI después de retirar el tratamiento, indicando las diferencias comentadas entre TBI-6S y R respecto de TBI-12.

Tabla X. Evolución de los niveles medios de TBI tras la suspensión del tratamiento.

	TBI	n	p
12	14.6 ± 16.2	48	-
1S	11.8 ± 14.3	44	n.s.
3S	10.3 ± 10.8	37	n.s.
6S	13.3 ± 16.6	28	p<0.05
12S	5.5 ± 5.1	15	n.s.
R	37.4 ± 20.3	17	p<0.05

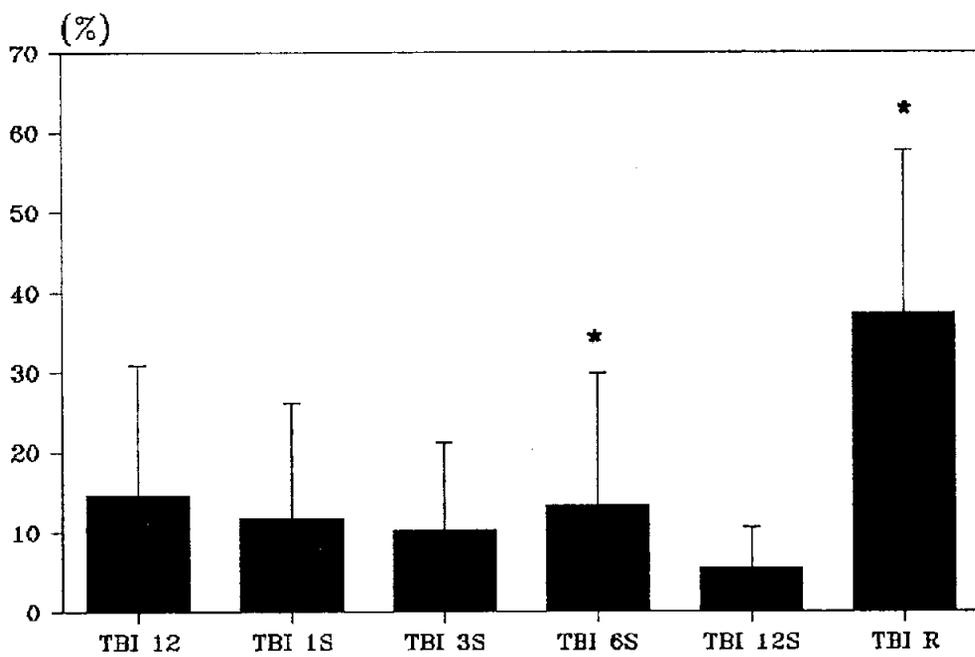


Figura 18. Mostramos la evolución de las tasas medias de TBI durante el año de seguimiento postratamiento y en el momento de la recidiva.

En la Figura 19, se establece la comparación de las medias de TBI en las situaciones inicial, a los doce meses de tratamiento, y en el momento de la recidiva. Se aprecia una diferencia claramente significativa ($p < 0.01$) al comparar TBI-IN con TBI-12.

También se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) al comparar TBI-12 con TBI-R. No hay diferencia significativa al comparar las medias de TBI inicial y en la recidiva.

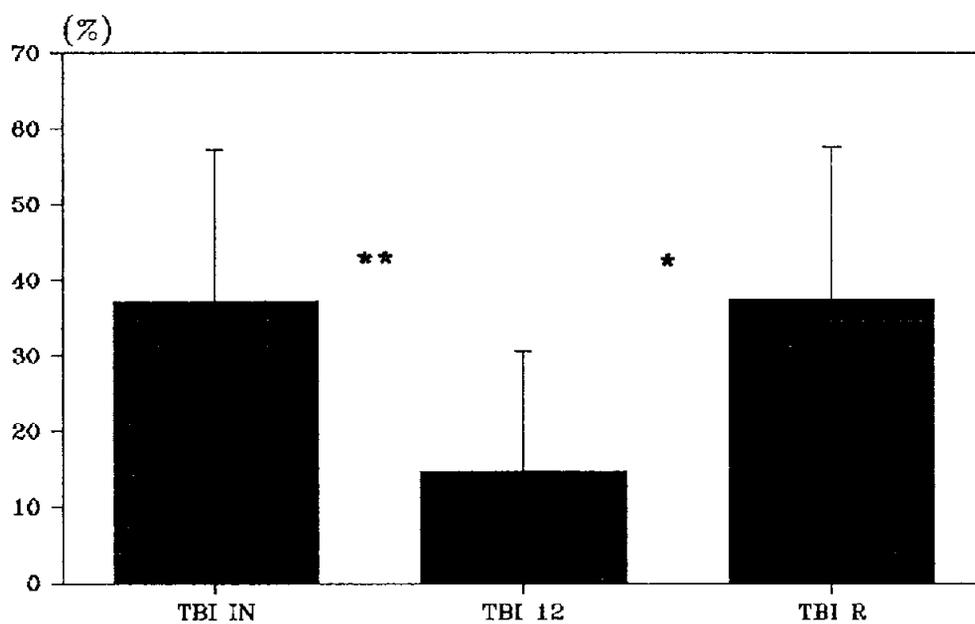


Figura 19. Esta Figura muestra un análisis comparativo de los valores medios de TBI en los momentos inicial y final de tratamiento, así como en la recidiva.

En la Tabla XI, mostramos como evolucionan las hormonas tiroideas tras la interrupción de la medicación antitiroidea, así como el número de casos analizados y las diferencias encontradas entre el valor a los doce meses de terapia y el de las demás situaciones. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre T_3 -12 y T_3 -1S, 3S y R ($p < 0.01$) y T_3 6S ($p < 0.05$) -Figura 20-.

Por otra parte, cuando comparamos el nivel medio de T_4 -12 con el de las demás situaciones postratamiento, no hallamos diferencias significativas. Si se aprecia una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, cuando comparamos T_4 -12 con T_4 -R ($p < 0.01$) - Figura 21-.

En la Figura 22, se comparan los valores medios de T_3 en los momentos IN, 12 y R, observándose diferencias estadísticamente significativas entre T_3 -IN y 12 ($p < 0.01$) y entre T_3 -12 y R ($p < 0.01$). También encontramos diferencia significativa entre T_3 -IN y R ($p < 0.01$).

En la Figura 23, comparamos los valores medios de T_4 en los momentos IN, 12 y R. Existen diferencias significativas entre T_4 -IN y 12 ($p < 0.01$), entre T_4 -12 y R ($p < 0.01$) y, aunque menos fuerte, también hallamos diferencia significativa entre T_4 -IN y R ($p < 0.05$).

Tabla XI. Evolución de los niveles medios de T_3 y T_4 tras retirar el tratamiento antitiroideo.

	T_3 L	n	p	T_4 T	n	p
12	6.8 ± 2.0	49	-	9.5 ± 2.7	49	-
1S	9.1 ± 4.5	45	$p < 0.01$	9.4 ± 3.1	45	n.s.
3S	8.5 ± 3.3	36	$p < 0.01$	9.9 ± 2.8	36	n.s.
6S	8.3 ± 4.3	32	$p < 0.05$	9.8 ± 2.4	32	n.s.
12S	7.9 ± 3.0	19	n.s.	10.3 ± 2.4	19	n.s.
R	25.2 ± 7.5	17	$p < 0.01$	18.6 ± 3.9	17	$p < 0.01$

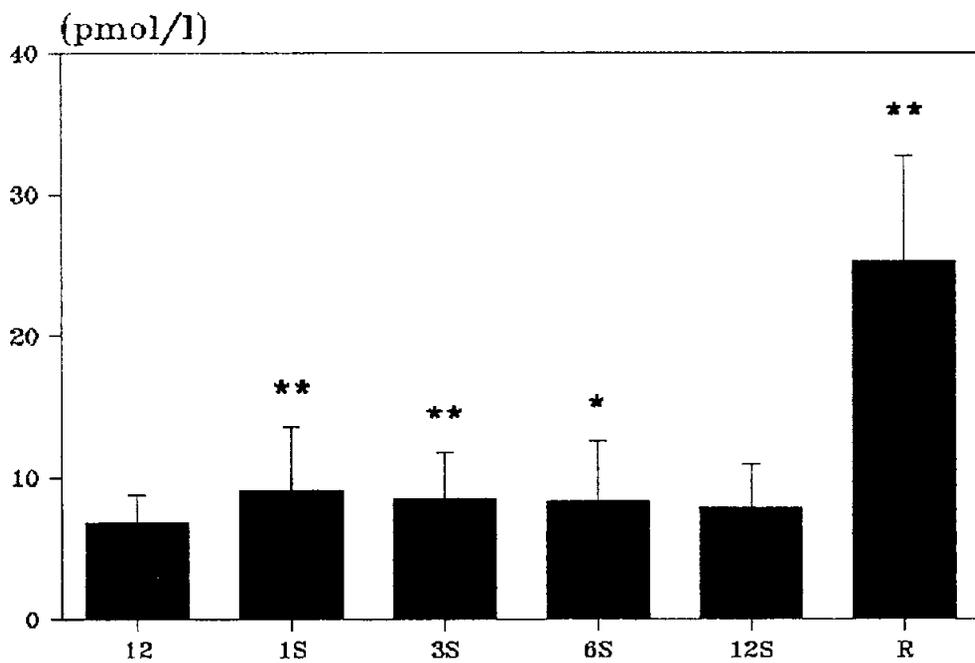


Figura 20. Mostramos la evolución y comparación de los niveles medios de T₃L en suero, tras la suspensión del tratamiento.

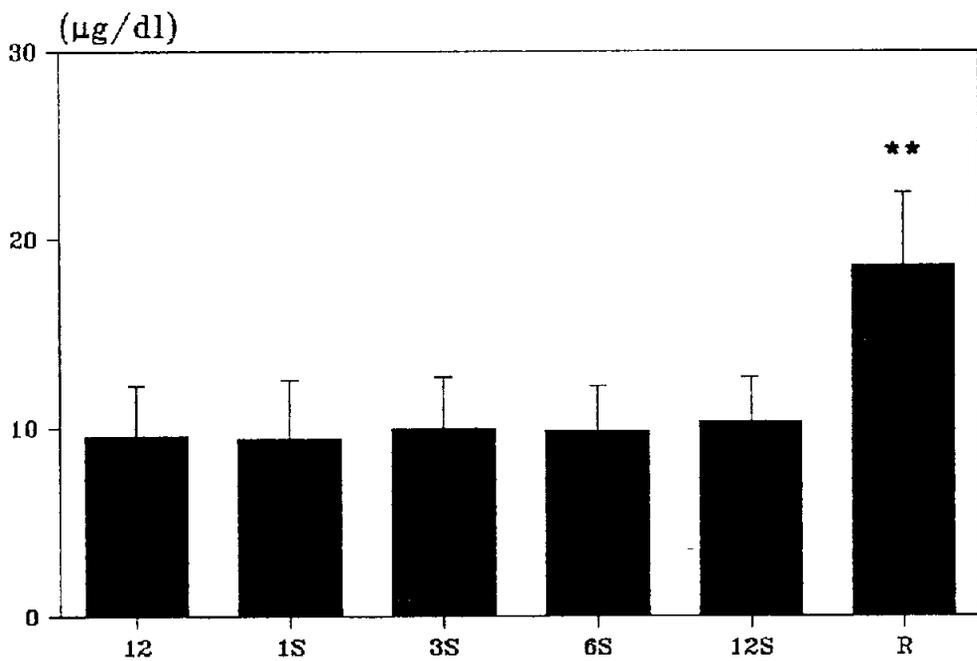


Figura 21. Mostramos una evolución comparativa de los niveles medios de T₄T en suero tras interrumpir la medicación con carbimazol.

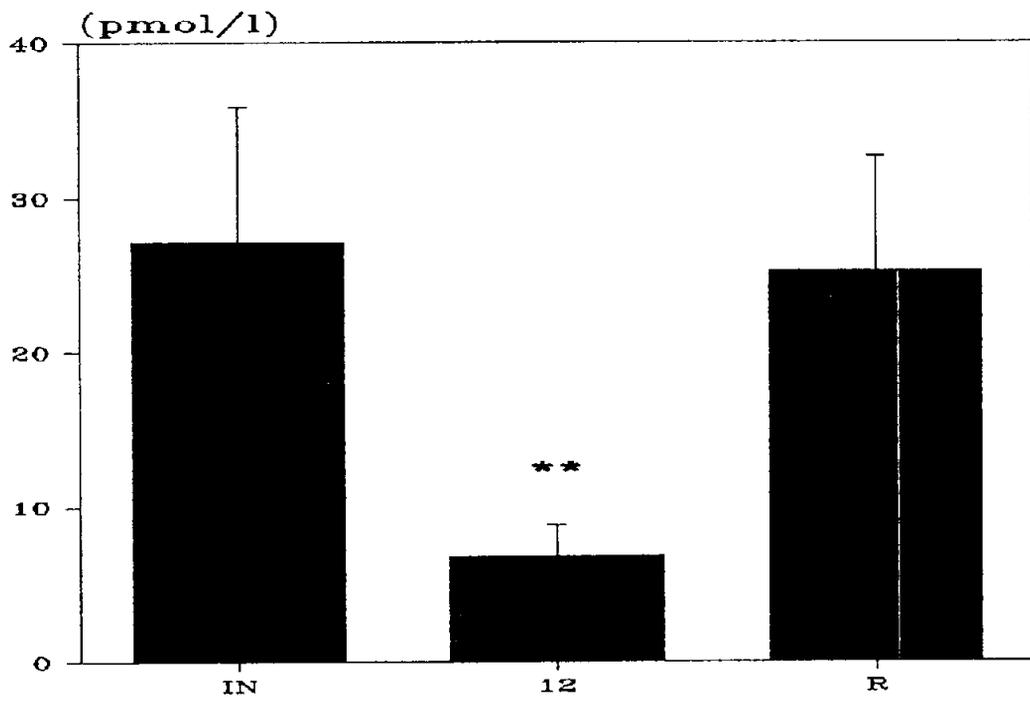


Figura 22. Mostramos un análisis comparativo de los niveles medios de T₄L en las situaciones inicial, final de tratamiento y recidiva.

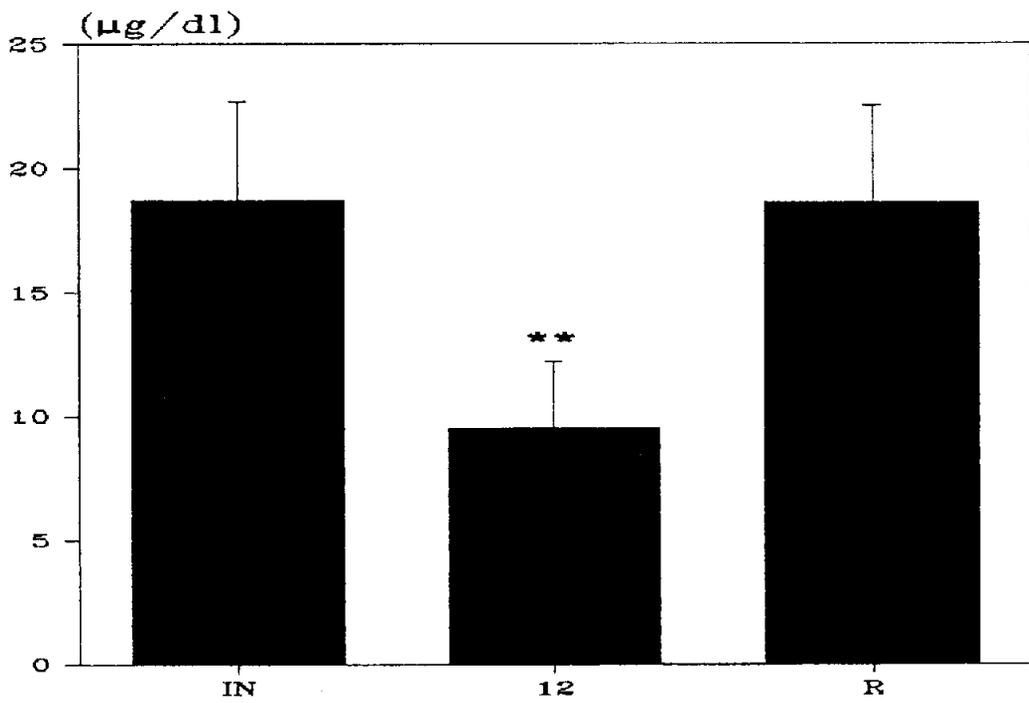


Figura 23. Mostramos el análisis comparativo de los niveles medios de T₄T en las situaciones inicial, final de tratamiento y recidiva.

En la Tabla XII, se muestran los valores de TSH, Tg y AntiTg en los momentos 12 y R.

La tasa media de TSH de los 41 sujetos estudiados a los doce meses de tratamiento, fue de 2.94 ± 4.6 μ U/ml, y la media de TSH-R sobre 18 pacientes, fue de 0.05 ± 0.1 μ U/ml, observándose entre los dos valores una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

El valor medio de Tg -en los 35 pacientes "AntiTg negativos"- al final del tratamiento, fue de 352 ± 331 ng/dl; y en los 9 pacientes computados en el momento de la recidiva, la tiroglobulina media fue de 408 ± 363 ng/dl, no encontrando diferencia significativa entre ambos valores.

A los doce meses de terapia antitiroidea, existen 12 pacientes "AntiTg positivos" (25%) y 36 pacientes "AntiTg negativos" (75%), mientras que en el momento de la recidiva se computaron 7 pacientes "AntiTg positivos" (43%) y 9 pacientes "antiTg negativos" (56%), observando diferencias significativas ($p < 0.05$) al comparar los AntiTg en ambas situaciones.

En la Figura 24 se establecen las diferencias entre los valores IN, 12 y R de TSH, no apreciándose diferencia significativa entre el valor IN y R y sí entre TSH-12 con respecto a TSH-IN y TSH-R ($p < 0.01$).

Como se observa en la Figura 25, se muestran los valores medios de Tg en los momentos IN, 12 y R, no apreciando diferencias al comparar dichos valores entre sí.

En la Figura 26, se representa gráficamente el número de pacientes antiTg positivos y negativos en los momentos del estudio 12 y R, existiendo una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparan ambas situaciones ($p < 0.05$).

En la Figura 27, se compara el número de pacientes antiTg positivos y negativos en los momentos IN y R, apreciándose una diferencia significativa ($p < 0.01$).

Tabla XII. Evolución de los niveles medios de TSH y Tg, y cambios en el número de pacientes antiTg positivos y negativos, después de retirar el tratamiento.

	12	n	R	n	p
TSH (μ U/ml)	2.94 \pm 4.6	41	0.05 \pm 0.1	18	p<0.01
Tg (ng/dl)	352 \pm 331	35	408 \pm 363	9	n.s.
AntiTg pos.	25%	12	43%	7	p<0.05
AntiTg neg.	75%	36	56%	9	p<0.05

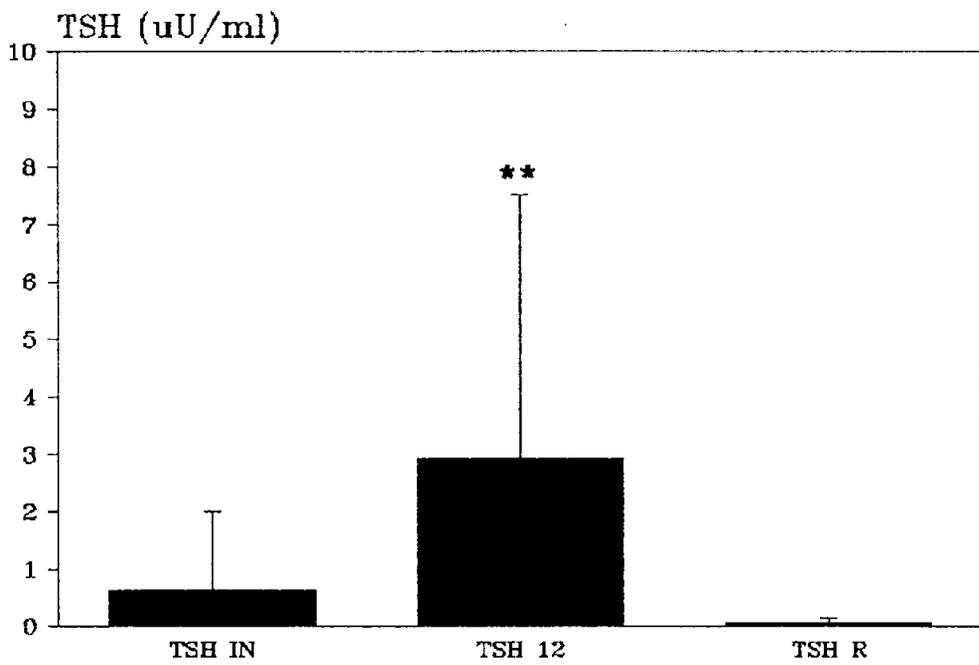


Figura 24. Mostramos la evolución y comparación de los valores medios de Tirotropina en los momentos inicial, final de tratamiento y en la recidiva.

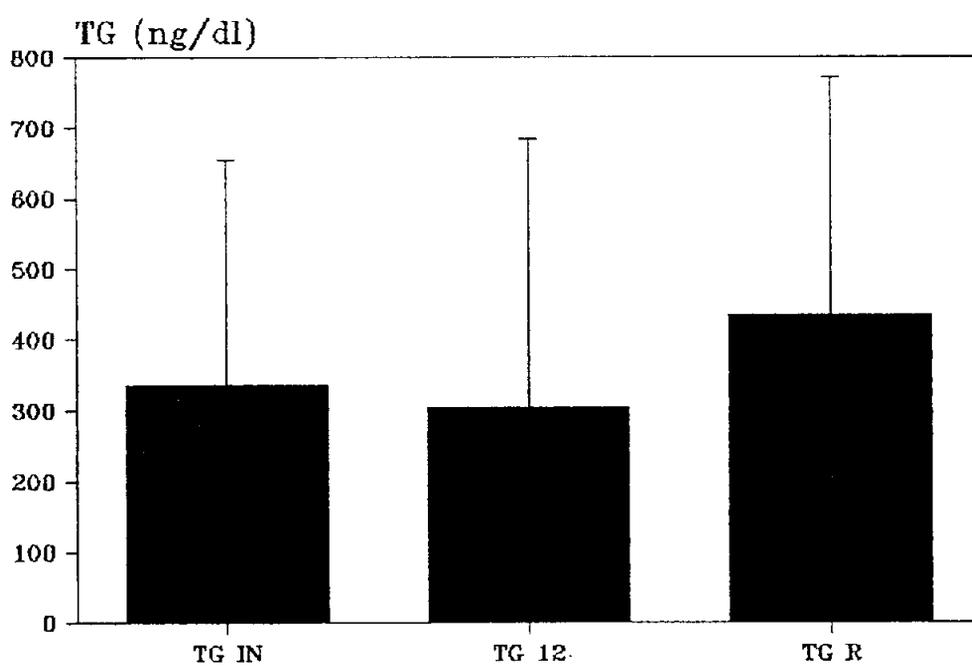


Figura 25. En esta figura, se muestran los valores medios de Tg en situación inicial, final de tratamiento y en la recidiva.

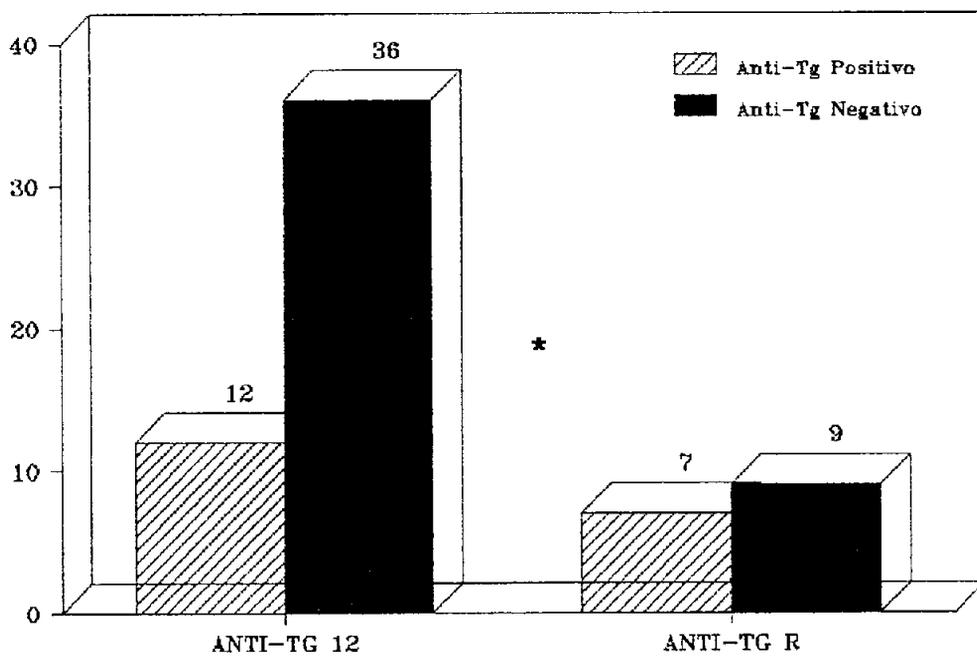


Figura 26. En esta figura comparamos el número de sujetos con presencia o ausencia de antiTg al final del tratamiento y en la recidiva.

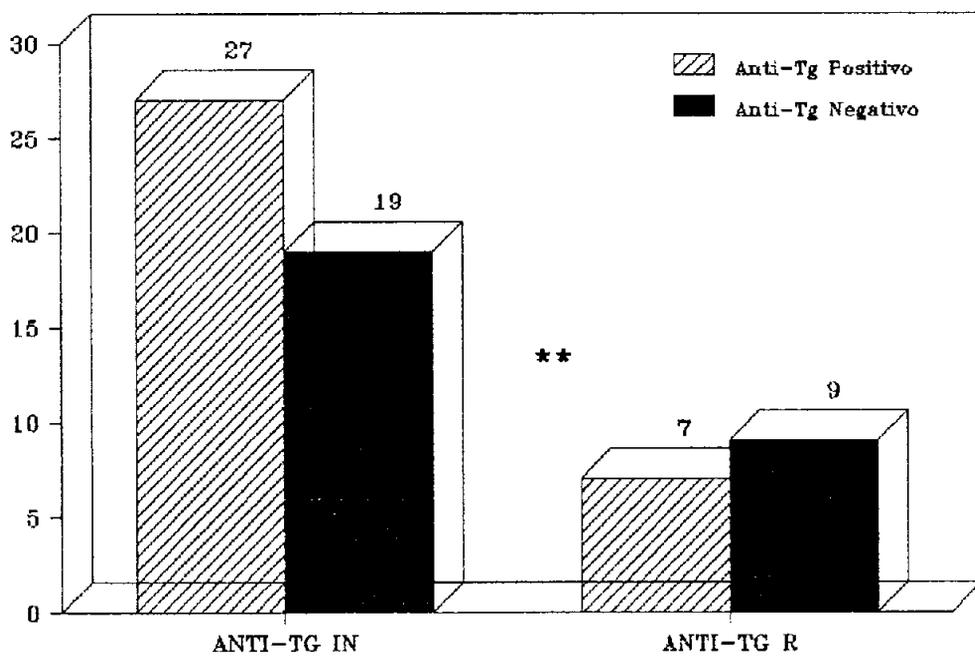


Figura 27. Comparación de la situación inicial frente a la de recidiva en cuanto al número de pacientes con o sin antiTg detectable.

En la Tabla XIII, reflejamos las correlaciones halladas entre los parámetros analizados durante el periodo de remisión y en la recidiva, apreciándose correlación significativa entre TBI-IN y Tiempo de Remisión ($p < 0.01$). La TBI-12 se correlaciona fuertemente con Tiempo de Remisión, con TBI-1S, TBI-3S y con TBI-6S ($p < 0.01$); una correlación menos importante, pero significativa, se establece entre TBI-12 y TBI-R ($p < 0.05$).

Tanto los valores de Tg como de AntiTg del momento 12 se correlacionan bien con los del momento R ($p < 0.05$ para la Tg y $p < 0.01$ para AntiTg). También hallamos una fuerte correlación entre el grado de bocio al final del tratamiento y grado observado en el momento de la recidiva ($p < 0.01$).

Tabla XIII. Correlaciones entre los parámetros analizados durante el periodo de remisión.

			r	n	p
TBI-IN	vs	TBI-R	.3459	17	n.s.
TBI-IN	vs	TRemisión	-.1665	51	n.s.
TBI-12	vs	TRemisión	-.5241	47	p<0.001
TBI-12	vs	TBI-1S	.8980	41	p<0.001
TBI-12	vs	TBI-3S	.5494	34	p<0.001
TBI-12	vs	TBI-6S	.5926	25	p<0.001
TBI-12	vs	TBI-12S	.3383	14	n.s.
TBI-12	vs	TBI-R	.5722	16	p<0.05
TBI-R	vs	TRemisión	-.1024	17	n.s.
T ₃ -12	vs	T ₃ -R	.2143	16	n.s.
T ₄ -12	vs	T ₄ -R	.4079	16	n.s.
Tg-12	vs	Tg-R	.6950	8	p<0.05
TSH-12	vs	TSH-R	-.1411	16	n.s.
Bocio-12	vs	Bocio-R	.9232	20	p<0.001
AntiTg-12	vs	AntiTg-R	.6447	15	p<0.01

IV. SUJETOS "TBI POSITIVOS" Y SUJETOS "TBI NEGATIVOS".

Según el valor de TBI inicial de cada sujeto, dividimos nuestra población en dos grupos (Tabla XIV): el GRUPO I consta de 13 pacientes (25%), cuya tasa inicial de TBI fue igual o inferior a 19.9% y se consideraron, pues, pacientes "TBI negativos". El GRUPO II consta de 39 pacientes (75%) cuyo nivel de TBI inicial fue igual o superior a 20%, considerándolos, por tanto, pacientes "TBI positivos".

En la Figura 28, se muestra la evolución de TBI en el GRUPO I durante el año de tratamiento. Se evidencia que los valores medios de TBI a lo largo de dicho periodo permanecen siempre por debajo del umbral del 20%, valor establecido en nuestro laboratorio como discriminativo de positividad o negatividad para la presencia de TBI.

Los valores fueron los siguientes: TBI-IN media de $13 \pm 4\%$ (5 - 19%) en los 13 casos estudiados; TBI-1 media de $14.7 \pm 5\%$ (2.1 - 23.3%) para 11 casos computados; TBI-3 media de $16 \pm 4\%$ (7.8 - 22%) para 11 casos; TBI-6 media de $11.3 \pm 6\%$ (1.7 - 18.3%) para 11 casos; y TBI-12 media de $8.2 \pm 8\%$ (0 - 28.2%) en los 13 pacientes.

Además de observar una trayectoria de TBI media prácticamente plana, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TBI intermedios y final con respecto del valor inicial de TBI.

En la **Figura 29**, se muestra la evolución de TBI en el GRUPO II a lo largo del periodo terapéutico. Los valores mostrados fueron los siguientes: TBI-IN media de $45.3 \pm 16\%$ ($20.2 - 77\%$) en los 39 pacientes que componen este grupo; TBI-1 media de $46.4 \pm 19\%$ ($10 - 95.5\%$) para 36 casos; TBI-3 media de $37.3 \pm 16\%$ ($10 - 80\%$) para 36 casos; TBI-6 media de $29.8 \pm 18\%$ ($5.8 - 80\%$) para 38 casos; TBI-12 media de $17 \pm 18\%$ ($0 - 73.8\%$) para 35 casos computados.

Como se puede ver, existe un descenso en el nivel de TBI a partir del tercer mes de tratamiento, descenso que es progresivo a lo largo del periodo terapéutico y que finaliza con una tasa media de TBI final por debajo del valor umbral, es decir finaliza con un valor medio considerado por nosotros como negativo. Al tercer mes de tratamiento ya se observa una diferencia significativa respecto del valor inicial ($p < 0.05$). Tanto al sexto como al duodécimo mes, las diferencias con el valor inicial son mas notorias ($p < 0.01$).

En la **Figura 30** mostramos gráficamente la evolución comparada de las TBI medias de ambos grupos. Existe una clara diferencia ($p < 0.01$) en cada momento del estudio entre los valores medios de uno y otro grupo, exceptuando la situación 12 (final del tratamiento), donde no se observó diferencia estadísticamente significativa.

Tabla XIV. Evolución de los niveles medios de TBI durante el tratamiento en el total de la población, en los sujetos TBI-negativos (Grupo I) y en los sujetos TBI-positivos (Grupo II).

TBI (%)	TOTAL (52)	GRUPO-I (13)	GRUPO-II (39)
IN	37.2 ± 20	13.0 ± 4	45.3 ± 16
1	39.0 ± 22	14.7 ± 5	46.4 ± 19
3	32.3 ± 17	16.0 ± 4	37.3 ± 16
6	25.6 ± 18	11.3 ± 6	29.8 ± 18
12	14.6 ± 16	8.2 ± 8	17.0 ± 18

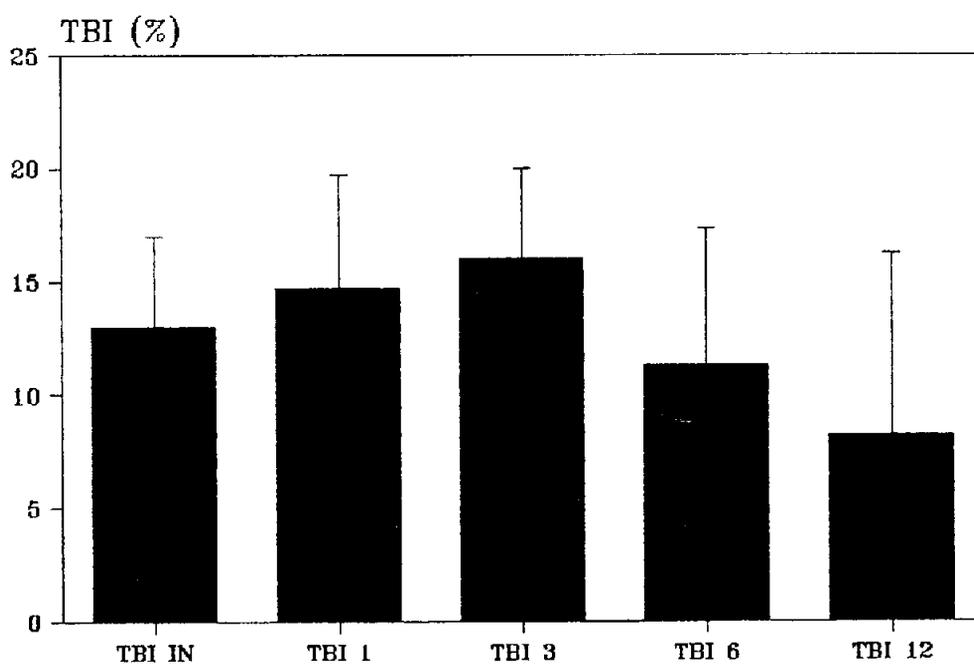


Figura 28. Evolución de las medias de TBI entre los pacientes TBI-negativos (Grupo I), durante el tratamiento antitiroideo.

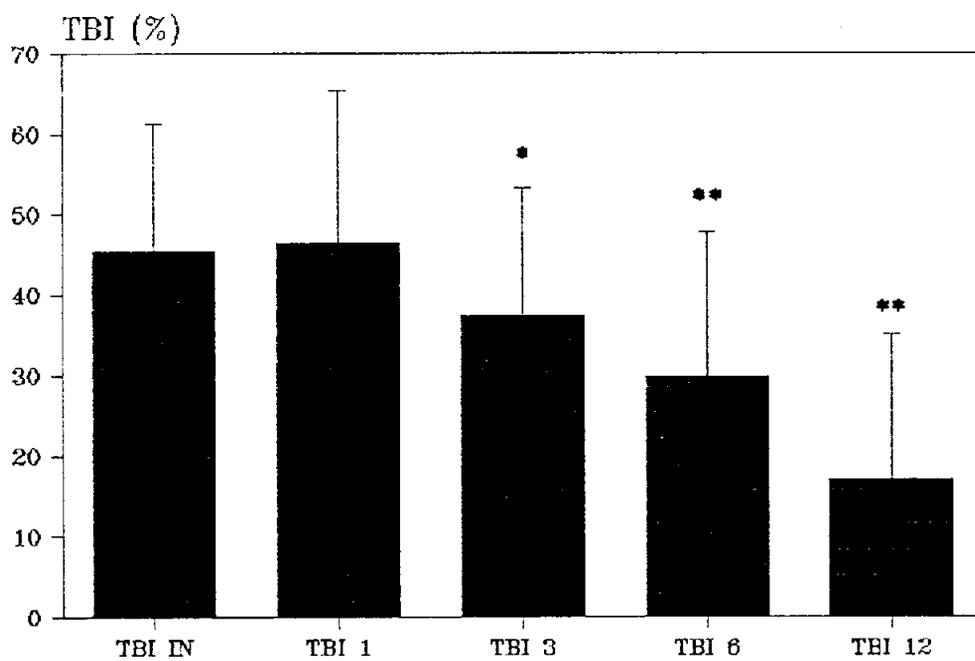


Figura 29. Evolución de los valores medios de TBI entre los pacientes TBI-positivos (Grupo II), durante el período anual de tratamiento.

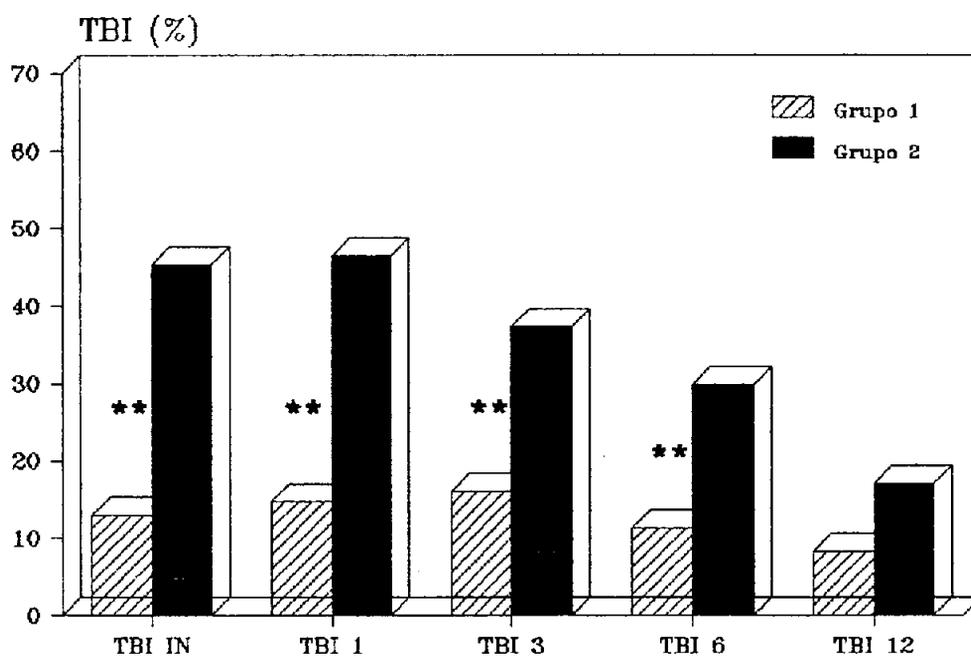


Figura 30. Mostramos una comparación de las medias de TBI de los grupos I y II en cada momento analizado durante el tratamiento.

En la Tabla XV se muestran y comparan las características clínico-analíticas de ambos grupos en situación inicial.

Como se puede observar, no encontramos diferencias significativas cuando comparamos la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la enfermedad, la valoración clínica del grado de hipertiroidismo, la presencia de exoftalmos, la dosis de antitiroideo, haber realizado tratamientos previos, ni en los niveles séricos de TSH, tiroglobulina ni anticuerpos anti-Tg.

Sí encontramos significación estadística al comparar en ambos grupos el tamaño del tiroides palpado, de forma que en el grupo II había un porcentaje significativamente mayor de pacientes con bocio grado II ó III ($p < 0.01$).

También fueron significativamente diferentes los niveles de T_3 ($p < 0.01$) y de T_4 ($p < 0.05$), con una tasa hormonal mayor para los del grupo II ó "TBI-positivos".

En la Tabla XVI se muestran y comparan las características clínico-analíticas de ambos grupos en diferentes momentos desde la retirada del tratamiento antitiroideo.

No encontramos diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, entre ninguno de los parámetros analizados, excepto cuando comparamos el grado de bocio, donde se sigue apreciando un tamaño mayor en los pacientes del grupo II ($p < 0.05$).

Tabla XV. Comparación de las características clínicas y analíticas entre los pacientes del Grupo I y los del Grupo II, en situación inicial.

	GRUPO-I	n	Grupo-II	n	p
EDAD	37.6 ± 10.5	13	29.8 ± 11.8	39	n.s.
SEXO m/h	77/23	13	67/33	39	n.s.
T.EVOL	4.9 ± 3.3	10	11 ± 15	36	n.s.
V.CLIN	25.6 ± 6.3	13	29.2 ± 5.7	38	n.s.
BOCIO >II	23.0%	13	69.2%	39	p<0.01
EXOFTALMOS	30.8%	13	41.0%	39	n.s.
DOSIS	25.0 ± 2.3	13	25.2 ± 2.7	39	n.s.
TTO.PREVIO	15.4%	12	25.6%	37	n.s.
T ₃ L	21.0 ± 7.7	13	29.2 ± 8.2	38	p<0.01
T ₄ T	16.4 ± 3.5	12	19.4 ± 4.0	38	p<0.05
TSH	1.4 ± 2.4	8	0.4 ± 0.8	32	n.s.
Tg	183 ± 152	6	410 ± 359	12	n.s.
AntiTg	45.5%	11	62.9%	35	n.s.

Tabla XVI. Comparación de las características clinico-analíticas entre los pacientes de ambos grupos, en el momento de y después de retirado el tratamiento.

	GRUPO-I	n	GRUPO-II	n	p
TBI-12	8.2 ± 8.1	13	17.0 ± 18.0	35	n.s.
T ₃ L-12	6.9 ± 2.1	12	6.8 ± 2.0	37	n.s.
T ₄ T-12	9.4 ± 2.7	12	9.5 ± 2.7	37	n.s.
TSH-12	3.3 ± 7.2	10	2.8 ± 3.4	31	n.s.
Tg-12	201 ± 233	9	404 ± 347	26	n.s.
AntiTg-12	18.2%	11	27%	37	n.s.
Exoft-12	18.2%	11	28.2%	39	n.s.
Bocio-12	25%	12	60.5%	38	p<0.05
TBI-6S	14.1 ± 24.2	11	12.8 ± 10.0	17	n.s.

V. ESTUDIO DE LAS RECIDIVAS A CORTO PLAZO.

Según que los pacientes estudiados recidiven antes de transcurridos 12 meses tras la retirada del tratamiento medicamentoso, es decir a corto-medio plazo, dividimos la población en dos grupos.

El GRUPO R, está compuesto por 20 sujetos (38.4%), cuyo tiempo de remisión fue inferior o igual a doce meses.

El GRUPO NR lo componen 32 sujetos (61.6%) que no recidivaron durante el primer año de remisión.

En la Tabla XVII, mostramos los valores medios de TBI en cada momento del estudio durante el período terapéutico de la población total y de los grupos R y NR.

En el grupo R, el valor medio de TBI-IN fue de $43.9 \pm 17.5\%$ (13.6 - 71.8); TBI-1 de $52.8 \pm 21.5\%$ (19 - 95.5); TBI-3 de $44.6 \pm 17.9\%$ (19.1 - 80); TBI-6 de $39.1 \pm 21.2\%$ (5 - 80); TBI-12 de $24.2 \pm 20.2\%$ (3 - 73.8).

En el grupo NR, la TBI-IN media fue de $33 \pm 20.6\%$ (5 - 77); TBI-1 de $30.5 \pm 18.1\%$ (2.1 - 69); TBI-3 de $25.4 \pm 11.7\%$ (7.8 - 48); TBI-6 de $17.1 \pm 8.8\%$ (1.7 - 42.2); TBI-12 de $8.3 \pm 8.8\%$ (0 - 29.5).

Tabla XVII. Evolución de los niveles de TBI durante el período terapéutico en los pacientes que van a recidivar (Grupo R) y en los que permanecen en remisión (Grupo NR).

TBI	TOTAL (52)	GRUPO R (20)	GRUPO NR (32)
IN	37.2 ± 20	43.9 ± 17.5	33.0 ± 20.6
1	39.0 ± 22	52.8 ± 21.5	30.5 ± 18.1
3	32.3 ± 17	44.6 ± 17.9	25.4 ± 11.7
6	25.6 ± 18	39.1 ± 21.2	17.1 ± 8.8
12	14.6 ± 16	24.2 ± 20.2	8.3 ± 8.8

En la Tabla XVIII se muestran las características clínico-analíticas de los grupos R y NR en situación inicial.

Al comparar los parámetros analizados, no observamos diferencias significativas respecto a la edad, al sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, grado de bocio, presencia de manifestaciones extratiroides (exoftalmos), dosis individualizada de carbimazol, tratamientos previos, ni respecto al nivel en suero de TSH, Tg ni AntiTg.

Sí encontramos una diferencia significativa cuando comparamos entre los dos grupos la valoración clínica del grado de hipertiroidismo ($p < 0.05$), valor medio de T_3L ($p < 0.05$), valor medio de T_4T ($p < 0.01$) y con la tasa inicial de TBI ($p < 0.05$).

Cuando comparamos los datos biológicos y clínicos de ambos grupos (Tabla XIX) después de retirado el tratamiento antitiroideo, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros valorados: grado de bocio a los 12 meses de tratamiento, presencia de exoftalmos en ese mismo momento, ni en la tasa final de hormonas tiroideas, TSH, Tg ni AntiTg.

Se apreció una notable diferencia, muy significativa desde el punto de vista estadístico, entre el nivel de TBI-12 de ambos grupos ($p < 0.01$), siendo claramente superior en el grupo de pacientes que van a recaer.

Tabla XVIII. Comparación de las características clínicas y analíticas de los pacientes del Grupo R y los del Grupo NR, en situación inicial.

	GRUPO-R	n	GRUPO-NR	n	p
EDAD	31.9 ± 12.9	20	31.4 ± 11.2	32	n.s.
SEXO m/h	55/45	20	78/22	32	n.s.
T.EVOL	10.9 ± 18.6	18	9.0 ± 10.0	28	n.s.
V.CLIN	30.7 ± 6.0	19	26.8 ± 5.5	32	p<0.05
BOCIO >II	65%	20	53.2%	32	n.s.
EXOFTALMOS	45%	20	34.4%	32	n.s.
DOSIS	25.3 ± 3.3	20	25.5 ± 2.0	32	n.s.
TTO.PREVIO	36.8%	19	16.7%	30	n.s.
TBI	43.9 ± 17.5	20	33.0 ± 20.6	32	p<0.05
T ₃ L	30.7 ± 6.0	20	24.8 ± 9.6	31	p<0.05
T ₄ T	20.4 ± 3.3	20	17.5 ± 4.2	30	p<0.01
TSH	0.3 ± 0.4	16	0.8 ± 1.7	24	n.s.
Tg	304 ± 254	7	354 ± 366	11	n.s.
AntiTg	57.9%	19	59.3%	27	n.s.

Tabla XIX. Comparación de las características clinico-analíticas de los pacientes del Grupo R y NR, al final del tratamiento.

	GRUPO-R	n	GRUPO-NR	n	p
TBI-12	24.2 ± 20.2	19	8.3 ± 8.8	29	p<0.01
T ₃ L-12	7.3 ± 2.3	19	6.5 ± 1.8	30	n.s.
T ₄ T-12	9.0 ± 3.3	19	9.8 ± 2.3	30	n.s.
TSH-12	3.4 ± 5.9	16	2.5 ± 3.5	25	n.s.
Tg-12	420 ± 335	13	311 ± 329	22	n.s.
AntiTg-12	27.8%	18	23.3%	30	n.s.
BOCIO-12	65%	20	43.4%	30	n.s.
EXOFT-12	30%	20	23.3%	30	n.s.

En la Figura 31 mostramos la evolución de TBI a través del período terapéutico anual de los pacientes que van a recaer a corto-medio plazo, donde señalamos que existe una diferencia significativa ($p < 0.05$) cuando se comparan las medias de TBI-1 y TBI-3 respecto del valor inicial; y una diferencia mayor ($p < 0.01$) cuando se comparan TBI-6 y TBI-12 con TBI-IN.

En la Figura 32, mostramos la evolución de TBI de los pacientes que no van a recaer en un año después de abandonar el régimen de tratamiento aplicado, apreciándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) entre los valores medios de TBI-3, TBI-6 y TBI-12 respecto del valor inicial medio.

No observamos diferencias significativas entre los valores de TBI-1 y TBI-IN, en este grupo de pacientes.

En la Figura 33, se representa gráficamente la evolución comparada de los niveles medios de TBI de los Grupos R y NR durante el tratamiento antitiroideo, hallando diferencia significativa ($p < 0.01$) en todos los momentos, excepto cuando se comparó el valor de TBI-IN de uno y otro grupo, donde apreciamos una diferencia que rozó el límite de la significación estadística ($p = 0.05$).

Hasta el momento de cerrar el tratamiento de los datos analizados en este trabajo, el tiempo medio de remisión del grupo que no recidivó a corto plazo fue de 37.8 ± 11 meses.

El tiempo medio de remisión del grupo de pacientes que recidivó a lo largo del año de seguimiento sin tratamiento con carbimazol, fue de 4.3 ± 3 meses.

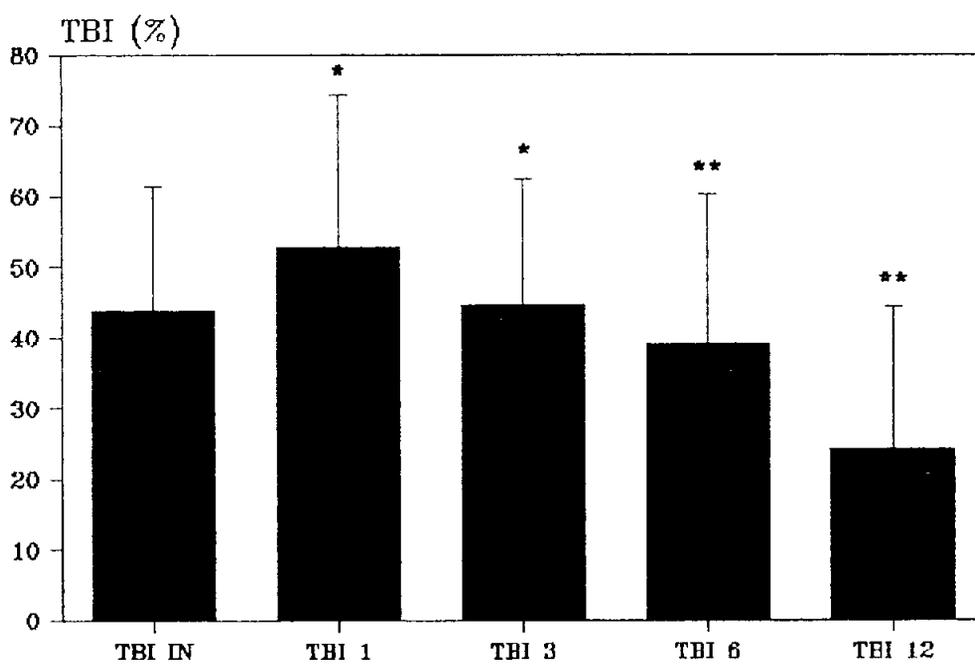


Figura 31. Evolución y comparación de las medias de TBI en el grupo R durante el período terapéutico.

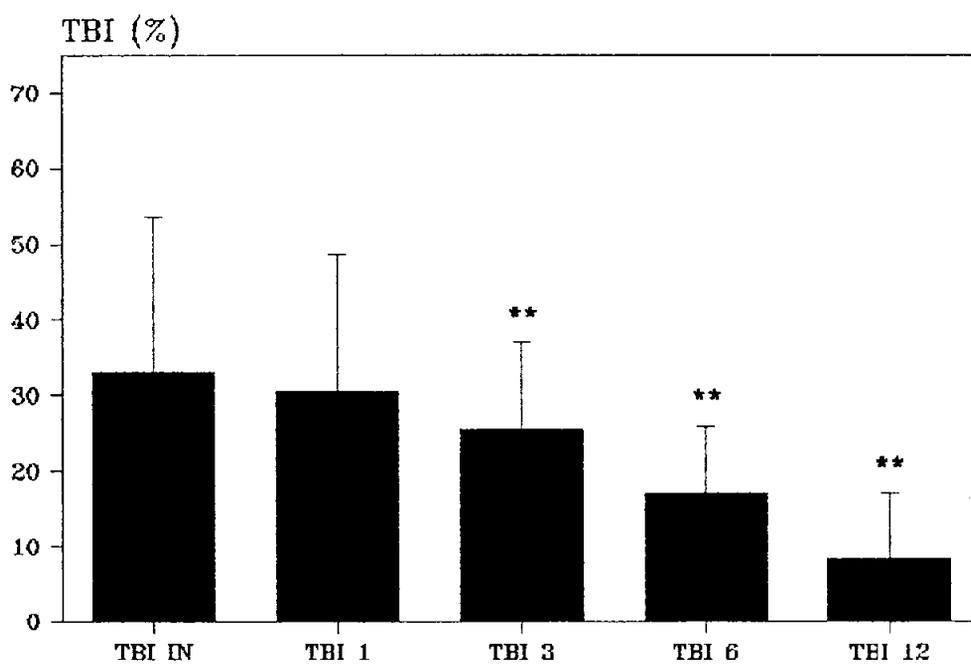


Figura 32. Evolución y comparación de las medias de TBI en el grupo NR durante los doce meses de tratamiento.



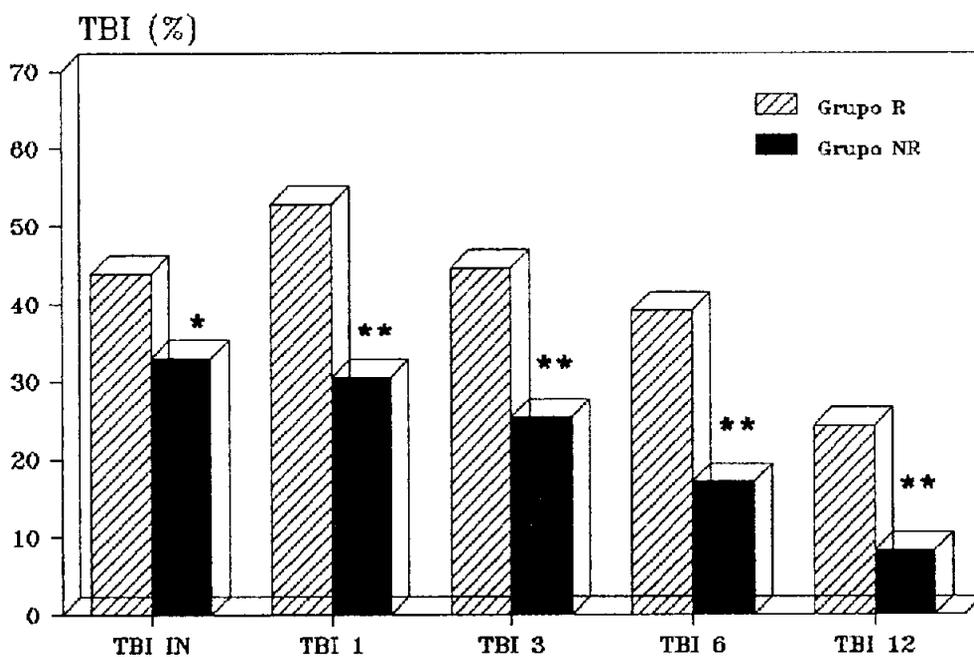


Figura 33. Comparación de las tasas medias de TBI entre los grupos R y NR en cada momento analizado durante los doce meses de tratamiento.

VI. ANALISIS ACTUARIAL DE LAS RECIDIVAS.

En la Figura 34, representamos el análisis actuarial de las recidivas del conjunto de pacientes estudiados, tomando como parámetros de discriminación, el hecho de que en el momento del diagnóstico fuesen sujetos TBI-negativos o TBI-positivos.

A los 12 meses de seguimiento tras la retirada del tratamiento, 85% de los sujetos TBI-negativos permanecen libre de recidiva, frente a sólo un 54% de sujetos inicialmente TBI-positivos.

Si bien las diferencias son ostensibles, no alcanzan límite de significación estadística, según el criterio adoptado.

En la Figura 35, representamos el mismo análisis en función del nivel de TBI observado en los pacientes al terminar el período de tratamiento con antitiroideos.

Como puede apreciarse, a los 12 meses postratamiento, 74% de pacientes TBI-negativos permanece libre de recidiva frente a sólo 23% de los pacientes TBI-positivos.

Estas diferencias son estadísticamente significativas, con un valor de $p < 0.001$.

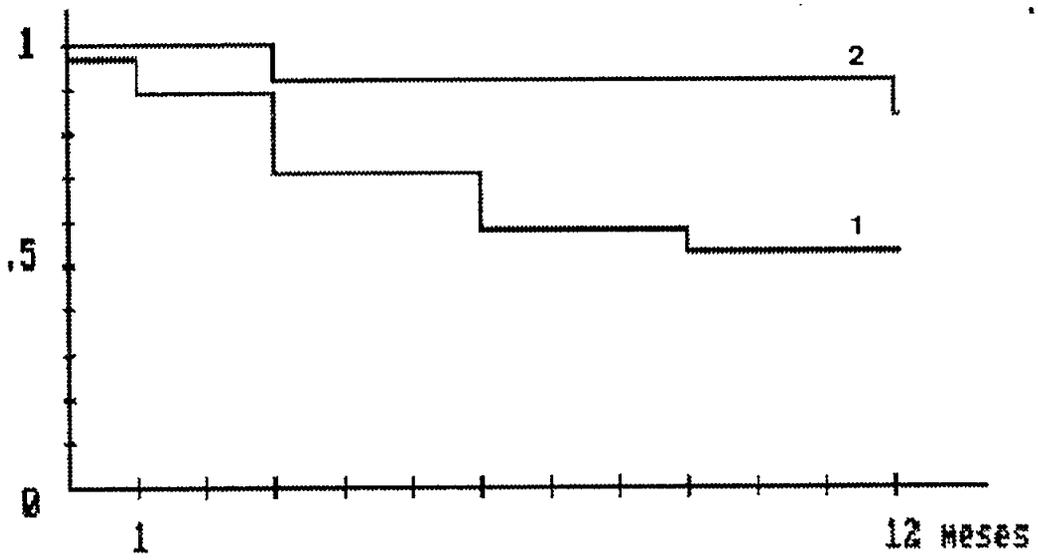


Figura 34. Análisis actuarial de las recidivas en función de que el valor de TBI inicial fuese positivo o negativo. 1: TBI IN + (remisión 54 %); 2: TBI IN - (remisión 85 %); $p < 0.1$

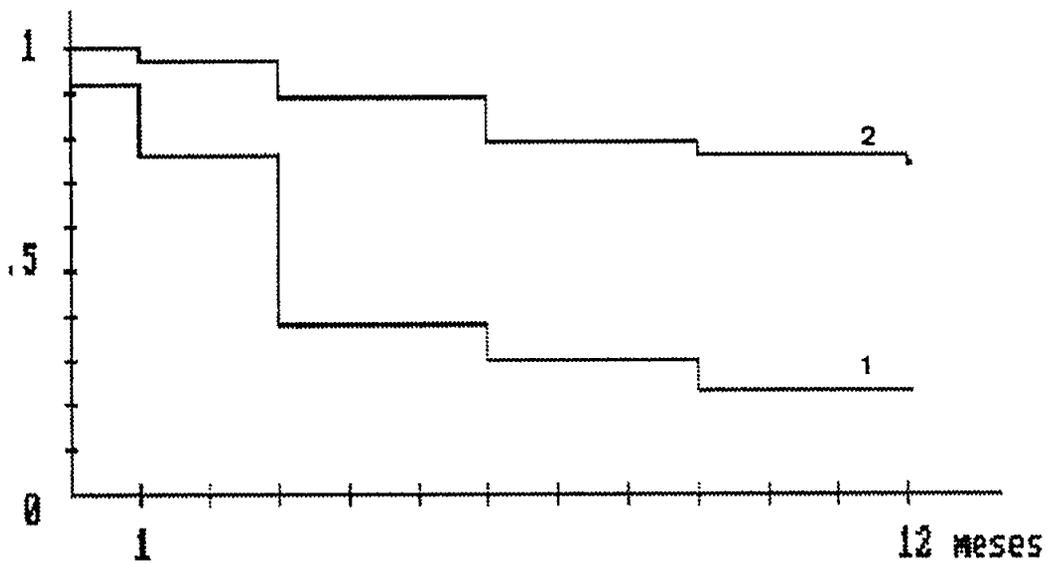


Figura 35. Análisis actuarial de las recidivas en función de que el valor de TBI-12 fuese positivo o negativo. 1: TBI 12 + (remisión 23 %); 2: TBI 12 - (remisión 74 %); $p < 0.001$.

En las Figura 36 y Figura 37, representamos el análisis actuarial de las recidivas en función del tamaño del tiroides, tanto inicial como a los doce meses de tratamiento, valorado mediante palpación del cuello.

No detectamos diferencias significativas en el porcentaje de sujetos que recidivan precozmente tras la suspensión del tratamiento en función de que tuviesen mayor o menor grado de bocio, y ello tanto en el momento del diagnóstico (Figura 36) como al final del período terapéutico (Figura 37).

En la Figura 38, representamos dicho análisis tomando como parámetro de diferenciación el valor inicial de tiroglobulina, en función de que fuese inferior o superior a 60 ng/ml.

No detectamos diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, si bien 100% de sujetos con tiroglobulina inicial inferior a 60 ng/ml, permanecen libre de recidiva a los 12 meses de seguimiento tras la suspensión del tratamiento médico.

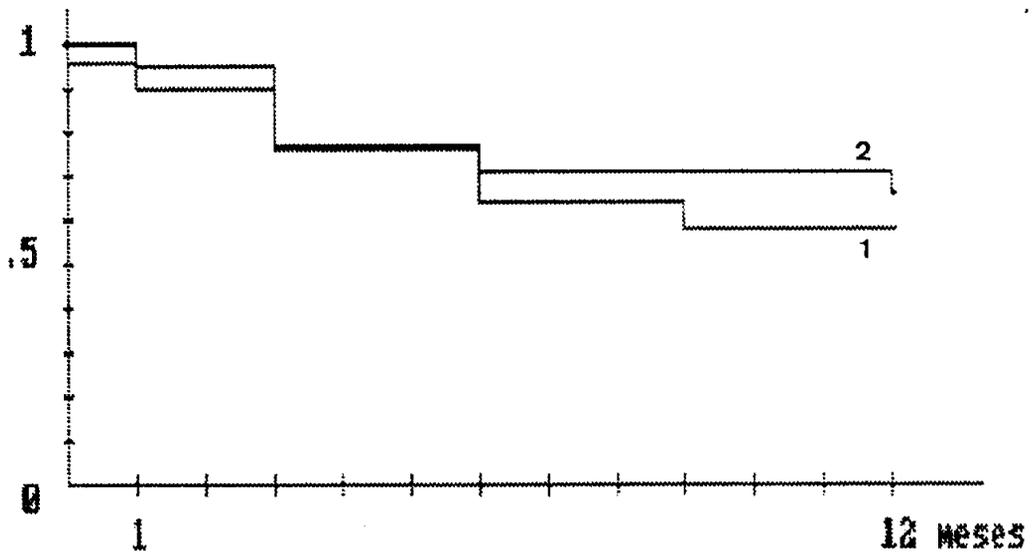


Figura 36. Análisis actuarial de las recidivas en función del tamaño del bocio en situación inicial; 1: bocio grande (remisión 58%); 2: bocio pequeño (remisión 67%); $p=N.S.$

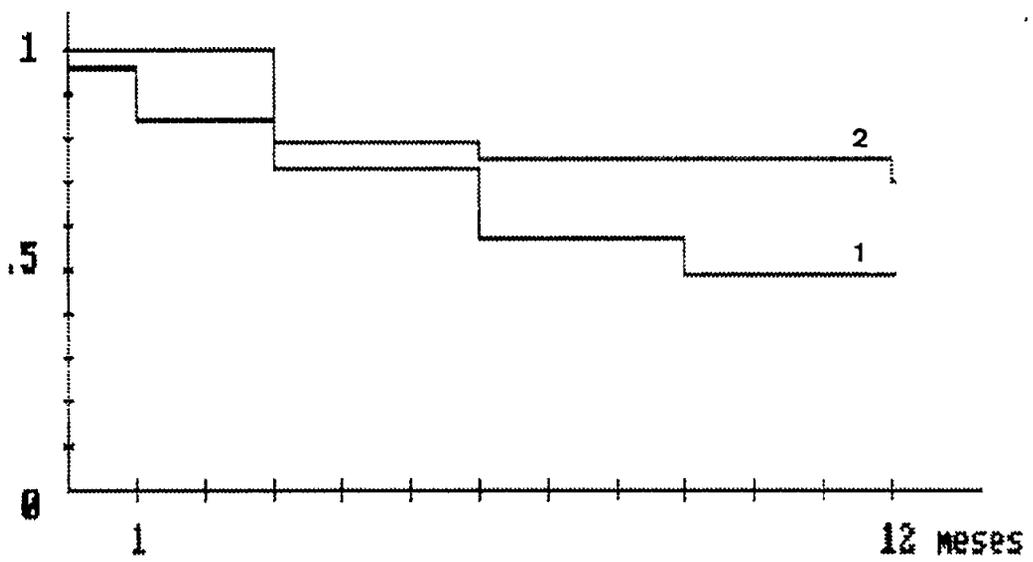


Figura 37. Análisis actuarial de las recidivas en función del grado de bocio al final del tratamiento. 1: bocio grande (remisión 50%); 2: bocio pequeño (remisión 71%); $p=N.S.$

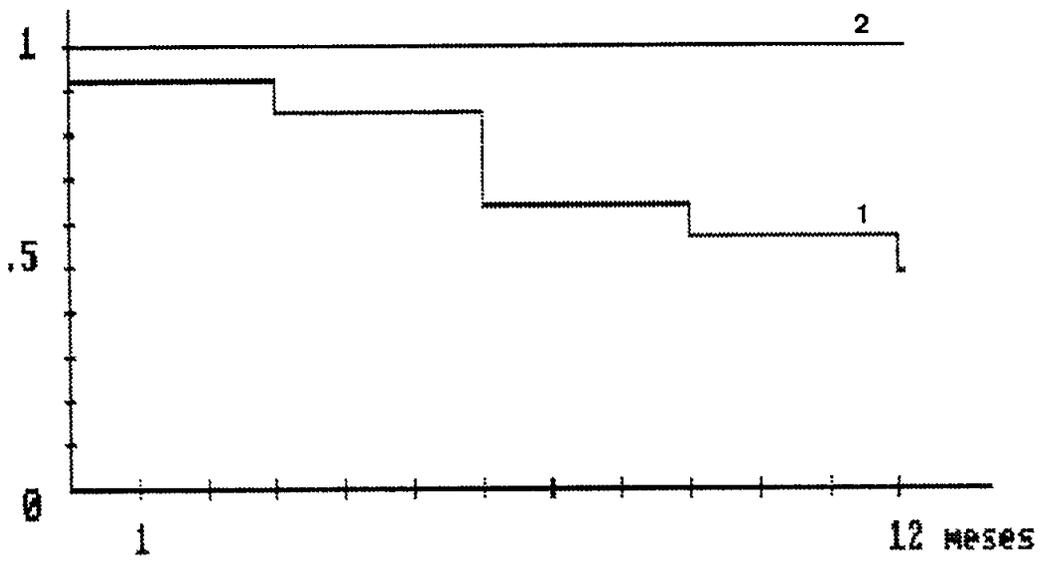


Figura 38. Análisis actuarial de las recidivas en función del valor inicial de tiroglobulina. 1: Tg IN + (remisión 50%); 2: Tg IN -(remisión 100%); p=N.S.

En la Figura 39, se representa un idéntico análisis pero teniendo en cuenta el valor de tiroglobulina tras doce meses de tratamiento médico.

Detectamos una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.05$) en el porcentaje de sujetos que recidivan en función de que el valor de tiroglobulina a los 12 meses de tratamiento fuese inferior o superior a 60 ng/ml.

En la Figura 40, representamos el análisis actuarial de las recidivas en función de que los parámetros utilizados como discriminadores fuesen TBI-12 y Tg-12, obteniendo una diferencia significativa, con valor de $p < 0.05$.

Sólo un 23% de pacientes TBI-12 positivos permanece libre de recidiva a los 12 meses de seguimiento, frente a un 54% de pacientes con Tg-12 superior a 60 ng/ml.

Ello parece indicar que el parámetro TBI-12 tiene mayor sensibilidad y especificidad discriminatoria que el parámetro Tg-12.

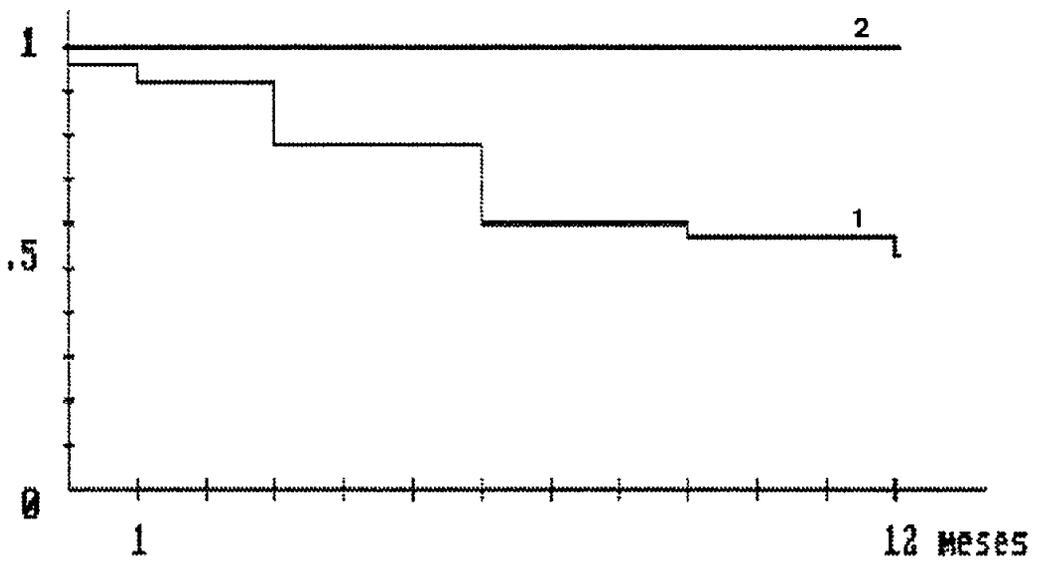


Figura 39. Análisis actuarial de las recidivas en función del valor de tiroglobulina al final del tratamiento. 1: Tg 12 + (remisión 54%); 2: Tg 12 - (remisión 100%); $p < 0.05$.

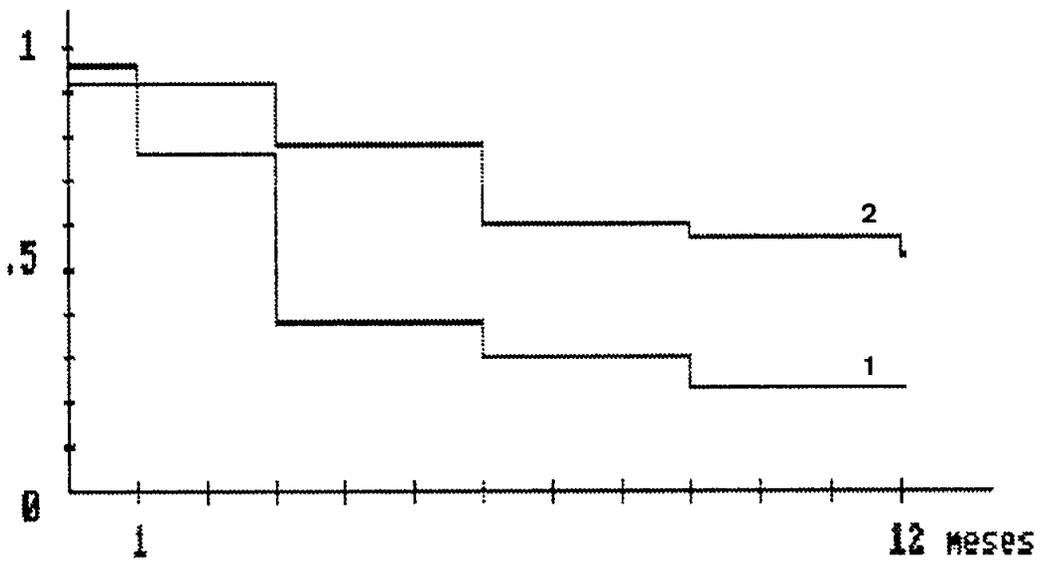


Figura 40. Análisis actuarial de las recidivas en función de los valores de TBI-12 y Tg-12. 1: TBI 12 + (remisión 23%); 2: Tg 12 + (remisión 54%); $p < 0.05$.

DISCUSSION

Consideramos que el empleo de la valoración objetiva de los principales síntomas y signos, es un buen arma como medida del grado de severidad del hipertiroidismo. Como ya se ha comentado, empleamos el esquema de puntaje que Crooks y cols. en 1960 (152), desarrollaron como índice diagnóstico.

Según este esquema, todos los pacientes salvo uno, puntuaron por encima del valor estipulado como claro hipertiroidismo, siendo la media de 28.3, la mediana de 29 y la moda de 30 puntos, o sea puntajes de clínica muy florida, clínica que difícilmente puede sugerir otra causa de hipertiroidismo distinta a la enfermedad de Graves.

No obstante, entre otros factores que también se tuvieron en cuenta a la hora de hacer la valoración clínica de cada individuo, hay que contar con la edad del paciente y, aunque Gurney y cols. en 1970 (153) hicieron una corrección para la edad, en nuestro estudio no lo hemos considerado necesario por dos razones: pocos pacientes tenían más de 50 años en el momento del diagnóstico y ningún paciente presentó un hipertiroidismo apatético.

La frecuencia de aparición de síntomas y signos fue superponible a la presentada por Spaulding y cols. (1981) (154) en la modificación que éstos hacen sobre el índice de Crooks. La diferencia más notable se produce en

la frecuencia de aparición de exoftalmos, 38,5% en nuestro estudio frente a 49-62% de otros trabajos.

Todos los pacientes habían mejorado considerablemente cuando fueron revisados a los 30 días de iniciada la terapia antitiroidea. Para entonces, un buen número de ellos no aquejaba ninguno de los síntomas ni muchos de los signos que inicialmente le llevaron a consulta; no obstante, hasta la sexta a octava semana no se asoció el tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica en más del 90% de pacientes. El resto requirió una espera mayor, que nunca se prolongó mas allá del tercer mes.

Según Mortimer y cols (1977) (155), el puntaje clínico se reduce a la normalidad entre la 1ª y 3ª semana en 8 de 12 pacientes (66%); en cualquier caso, todos los pacientes de nuestro estudio se encontraron asintomáticos a los 12 meses de tratamiento antitiroideo, momento en el que pusimos fin al mismo.

Se ha descrito que el tamaño tiroideo puede influir en la evolución de la enfermedad, de forma que el pronóstico mejora una vez retirado el tratamiento si el tamaño del bocio era pequeño al inicio del mismo -Stenszky y cols, 1983 (156); Sridama y cols, 1984 (157); Laurberg y cols, 1986 (158)-.

Por este motivo, dividimos a los pacientes en dos grupos en base a que el tamaño glandular fuese pequeño (inferior a grado II de la OMS) o grande (mayor o igual a

grado II de la OMS). Como no tuvimos estudio de captación de yodo en la gran mayoría de los pacientes, no se pudo estimar el peso del tiroides y aplicamos por tanto, una estimación menos objetiva como es la palpación.

A pesar de todo, pensamos que es una aproximación válida que siempre fue contrastada por dos o tres médicos expertos en la exploración física del tiroides. Además, varios estudios previos y, concretamente un importante estudio multicéntrico realizado en Alemania recientemente, valora el tamaño del bocio por palpación, según la gradación establecida por la OMS (Schleusener y cols, 1989) (159).

En el momento inicial del estudio encontramos una significativa mayoría de pacientes con bocio grande, mientras que se igualó el número de pacientes con bocio pequeño al de pacientes con bocio grande al final del tratamiento combinado, considerando pues que dicho tratamiento no solo consiguió en general mantener el estado eutiroideo y preservar en lo posible el tamaño glandular, sino que incluso disminuyó dicho tamaño, si analizamos la media de la población estudiada, considerada de forma global.

Actualmente, se considera que la anormalidad tiroidea y la oftalmopatía en la enfermedad de Graves son trastornos diferentes, aunque muy relacionados. A medida que se ha ido avanzando en los estudios de la oftalmopatía, se han

encontrado más signos tomográficos, analíticos y clínicos de la existencia de relación entre ambos procesos.

Así, este tipo de estudios parecen sugerir que la mayoría de pacientes con enfermedad de Graves sufren ambos trastornos, de forma subclínica o de forma manifiesta (Jacobson y Gorman, 1985) (160).

Dado que los antitiroideos pueden suprimir parcialmente la respuesta inmune tiroidea y la producción de anticuerpos contra el receptor de TSH, es al menos teóricamente posible que estas drogas puedan influir sobre la enfermedad autoinmune orbitaria.

Muchos piensan que el tratamiento con carbimazol mejora los signos oculares cuando coexisten hipertiroidismo y oftalmopatía leve. Este efecto no está bien documentado, y parece lícito pensar que la causa de tal efecto pueda ser la evolución natural de la enfermedad (Kendall-Taylor, 1989) (161).

En uno de los estudios más relevantes sobre el tema, Gwinup y cols. (1982) (162) estudian una serie de pacientes hipertiroideos, agrupados según distintas formas de tratamiento y seguidos durante dos años. Bajo todas las modalidades terapéuticas utilizadas observó una progresión del exoftalmos, pero señaló que la progresión fue mayor en los pacientes que habían sido tratados solamente con propiltiouracilo a dosis de mantenimiento.

No obstante, en este estudio se valoró el exoftalmos

únicamente y no se tuvo en cuenta el resto del cortejo sintomático de la oftalmopatía infiltrativa.

Si bien nuestro trabajo no pretende profundizar en el tema de la oftalmopatía y su relación con la enfermedad de Graves, al final del tratamiento hallamos una significativa reducción en el número de pacientes con exoftalmos.

Aunque la observación clínica es suficiente para ver la respuesta al tratamiento, es necesario medir el nivel de hormonas tiroideas. El eutiroidismo analítico se consigue de forma paralela a la mejoría clínica, es decir, la desaparición de los síntomas y signos de hipertiroidismo, se acompaña de una disminución y normalización del nivel de hormonas tiroideas séricas. Chevalley y cols. (1954) (163) informaron que el eutiroidismo se alcanza en 4 a 10 semanas.

Por otro lado, los índices de T_4 libre y T_3 libre se normalizan de 1 a 4 semanas de tratamiento con carbimazol (Mortimer y cols, 1977) (155). Las tasas de T_3 y T_4 en suero disminuyen incluso a valores de hipotiroidismo en dos meses de tratamiento (O'Malley y cols, 1982) (164).

A los 30 días de tratamiento, 81% de nuestros pacientes normalizó el valor de T_3 libre, y 89% hizo lo propio con el valor de T_4 total. Después de 3 meses de tratamiento, 4 pacientes presentaban una T_3 libre alta, y sólo un paciente mostraba todavía un nivel elevado de T_4 total; es decir, a los 90 días más del 98% y más del 92% de

pacientes normalizaron los valores de tiroxina y triyodotironina respectivamente.

McFarlane y cols. (1983) (165) retiran el tratamiento antitiroideo cuando la TSH responde a la inyección de TRH, lo cual ocurrió en un tiempo medio de 18 semanas (4.5 meses) de tratamiento. Nosotros no valoramos el valor de TSH en tiempos intermedios, pero está claro que al final de los doce meses de terapia antitiroidea, encontramos un valor medio de TSH significativamente superior al valor inicial. La tasa media global de tiroglobulina al final del período terapéutico no varió ostensiblemente de su valor inicial.

No obstante, aunque el estado eutiroideo se alcanza totalmente en 2 a 4 meses de tratamiento, esto depende de variables tales como severidad del hipertiroidismo, tamaño glandular o dosis y pauta de administración del fármaco (Cooper, 1984) (166), y siempre el ajuste terapéutico -disminución de dosis de antitiroideo, o bien asociación de tiroxina- se hará en base a criterios clínicos-analíticos, pero nunca guiándonos sólo de los síntomas ni sólo de parámetros biológicos (Mortimer y cols 1977) (155).

Un tema que ha sido bastante debatido y aun no definitivamente concluido, es si los fármacos antitiroideos ejercen un efecto inmunosupresor en los pacientes con enfermedad de Graves.

Muchos de los trabajos de investigación acerca de esto así lo afirman -Pinchera y cols, 1969 (97); McGregor y cols, 1980 (17); Bech y Madsen, 1980 (167); Teng y Yeung, 1980 (53); Karlsson y Dahlberg, 1981 (168); Hardisty y cols, 1984 (169)-. Además el control de hipertiroidismo moderado o leve con propranolol, no ejerce el mismo efecto sobre las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides que ejercen los antitiroideos (McGregor y cols 1980) (17).

También, el efecto inmunosupresor es muy específico para los anticuerpos antiantígenos, ya que el carbimazol disminuye el nivel de dichas inmunoglobulinas y de anticuerpos antimicrosomas tiroideos, pero no disminuye el nivel de anticuerpos anticélula parietal gástrica ,cuando éstos coexisten con aquellos (McGregor y cols, 1982) (98).

Otros autores se muestran bastante críticos sobre el supuesto papel inmunosupresor exclusivo de los derivados tiouréicos, al encontrar en el uso terapéutico del anión perclorato un efecto similar a los antitiroideos sobre las IgG de Graves (Wenzel y Lente, 1984) (84).

También se ponía en duda este efecto, abogando porque el eutiroidismo por sí solo podía equilibrar los desajustes inmunológicos; sin embargo, todos los parámetros relacionados con la inmunidad continúan disminuyendo incluso al asociar tiroxina al tratamiento con antitiroideos.

Nuestros resultados apoyan la hipótesis del efecto inmunosupresor del carbimazol.

Aunque el comportamiento individual de los anticuerpos desplazadores de la unión de TSH a su receptor (TBI) bajo tratamiento antitiroideo a dosis supresoras es bastante heterogéneo, como ya comprobamos en estudios preliminares (Alvarez y cols, 1986) (170), el nivel de dichas TBI considerando los pacientes globalmente, consiguen una notable reducción a lo largo del período terapéutico, siendo significativamente inferior ya al tercer mes de tratamiento, diferencia que se significa aun mas al sexto mes de tratamiento y todavía mas a los 12 meses de terapia antitiroidea (en el 74% de los casos, los niveles de TBI al finalizar el tratamiento estuvieron por debajo del valor límite del 20%).

Weetman y cols. (1986) (171), observan una disminución significativa de anticuerpos estimulantes (TSAb) al sexto mes de tratamiento con antitiroideos.

No creemos posible que la evolución natural de la enfermedad hacia la remisión marcara estas diferencias en el período de 12 meses, sino que más bien, nos reafirmamos en la hipótesis de que los antitiroideos actúan modificando el curso natural de la enfermedad (Weetman y cols, 1984) (172), y que efectivamente el tratamiento antitiroideo ejerce un efecto inmunosupresor, que según otros estudios, no es solamente sobre la inmunidad humoral, sino también

sobre la inmunidad celular (McGregor y cols, 1980) (17); Ludgate y cols, 1984) (88), todo lo cual conllevaría una remisión clínica e inmunológica (Volpé y cols, 1987) (173).

Otro hecho que creemos que aporta información acerca del efecto inmunosupresor del carbimazol, es que al dividir la población estudiada en sujetos TBI-negativos (grupo I) y sujetos TBI-positivos (grupo II), el valor medio observado en el grupo I al final del tratamiento, no se modifica significativamente del valor inicial, lo que sí ocurre en el grupo II.

Además, al final del período terapéutico de 12 meses, no hay diferencias significativas entre el valor medio de TBI del grupo I y el grupo II. Es decir, cuando el valor de TBI se normaliza, parece que después no desciende o lo hace de forma muy atenuada.

No solamente descienden los niveles de anticuerpos contra el receptor de TSH durante el tratamiento antitiroideo, también disminuyen los valores de anticuerpos contra otros antígenos tiroideos.

McGregor y cols. (1982) (98), observaron un descenso en el título de anti-Tg en muchos pacientes con tiroiditis de Hashimoto tratados con antitiroideos mas tiroxina. Otros autores, comprueban una reducción significativa del título de anti-Tg en pacientes en tratamiento con carbimazol y propranolol respecto de los pacientes hipertiroideos sin

tratamiento (Fernández Soto y cols, 1987) (174).

Además, Totterman y cols. (1987) (175) observan un gradual descenso de TBI, Anti-Microsomales y Anti-Tg durante el tratamiento con metimazol. En nuestra serie, observamos una disminución significativa en los niveles de Anti-Tg a los 12 meses de terapia con carbimazol.

Nuestros resultados confirman trabajos previos de Kasagi y cols. (1986) (176), los cuales no detectan correlación significativa entre niveles de TBI ni TSAb y el valor de hormonas tiroideas en el momento del diagnóstico.

Cabe resaltar, por el contrario, la existencia de correlación significativa entre el valor inicial del TBI y el grado de hipertiroidismo (Vclin), así como, en un grado menor, con el tamaño del tiroides.

Por otro lado, al comparar los parámetros estudiados en el grupo I con los del grupo II apreciamos diferencias claras en el grado de bocio, nivel sérico de T_3 y de T_4 .

También se observan ligeras diferencias, no significativas desde el punto de vista estadístico, cuando comparamos entre ambos grupos la Vclin, presencia de exoftalmos y de anti-Tg.

Estos hallazgos nos permiten indicar que un valor elevado de TBI al comienzo del tratamiento, es indicativo de mayor severidad, aunque dicho valor no podemos utilizarlo de forma individualizada como marcador de evolución de la enfermedad ni como condicionante de una

opción terapéutica concreta.

En nuestro estudio, una vez retirado progresivamente el tratamiento combinado, analizamos la evolución de los diferentes parámetros biológicos en los pacientes en remisión.

Se ha descrito que, frecuentemente, la recidiva va precedida de una elevación en suero de T_3 , y menos a menudo de T_4 ; por otro lado, también ocurre a veces una elevación sérica de hormonas tiroideas, justo después de abandonar el tratamiento, sin que ello signifique una recidiva inminente (Solomon, 1986) (92).

Nosotros observamos que no se modifican prácticamente nada los valores de T_4 en los diferentes momentos analizados durante el seguimiento respecto del valor a los 12 meses de tratamiento, sin embargo, sí sufren ligeras oscilaciones los valores de T_3 , apreciándose valores significativamente más elevados a los 30, 90 y 180 días del momento de suspensión del régimen terapéutico.

Estas diferencias pudieran deberse a que los cambios de T_3 en suero se efectúan antes que se modifique el nivel de T_4 cuando la recidiva es inminente, y que por tanto, esas diferencias se establecieran a expensas de los valores de T_3 algo más elevados de los pacientes que van a recaer en breve. El valor de ambas hormonas se eleva de forma netamente significativa en la recidiva.

Los niveles de TSH descienden también de forma significativa en la recidiva, así como aumenta el porcentaje de casos con Anti-Tg detectable en dicho momento. No se modifican significativamente, aunque en global son algo mas elevados, los niveles de Tg de la recidiva que al final del tratamiento.

En un estudio realizado sobre 184 pacientes con enfermedad de Graves, tratados con metimazol a dosis de mantenimiento y seguidos durante 5 años postratamiento, Murakami y cols. (1988) (177), observaron que un 4% de los pacientes, con test de TRH suprimido al final del tratamiento, presentaron durante el período de seguimiento, niveles de tiroxina total y de índice de tiroxina libre fluctuantes sobre el límite superior del rango normal, y niveles de T_3 , TBI y Anti-DNA normales, y sin signos ni síntomas de hipertiroidismo, catalogándolos de hipertiroidismos subclínicos o recaídas subclínicas. Estudios previos habían indicado ya que el modo de recidivar podría ser tanto de forma clínicamente abierta, como de forma subclínica (Alexander y cols, 1969 (178); (Gardner y Utiger, 1979) (179).

El nivel de TBI, sin embargo, no aumenta en los pacientes que permanecen en remisión, respecto del valor encontrado a los doce meses de tratamiento. La diferencia estadísticamente significativa hallada entre TBI al final del tratamiento y TBI a los 6 meses de remisión, la

entendemos porque en dicho momento hubo una gran dispersión de los valores de TBI analizados, dispersión debida a una elevación temporal de TBI en 4 pacientes (en 1 de ellos, la tasa de TBI fue de 83.7%), y que no se acompañó de elevación supranormal de hormonas tiroideas, salvo en un caso, ni de reaparición de síntomas y/o signos. Al hablar de estos 4 pacientes, tal vez estemos hablando de recidivas subclínicas, como señalaron Murakami y cols. (1988) (177).

Muchos autores están de acuerdo en que al menos el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves recidivan tras interrumpir el tratamiento -Sugrue y cols, 1980 (180); Holm y Alinder, 1982 (181)- ; alguno eleva la tasa de recidiva hasta el 80% (Wartofsky, 1973) (182).

La mayoría de estas recidivas ocurren en los dos primeros años tras la interrupción de antitiroideos, si bien se han descrito las recidivas a los 15 años o más (Hershman y cols, 1966) (183).

En los más recientes estudios se observan tasas de recidivas muy diversas aunque parecen estar condicionadas por diversos factores o parámetros que se discutirán mas adelante.

Murakami y cols. (1988) (177), aprecian una tasa de recidiva de 12,5% a los 20 meses de seguimiento; Wilson y cols. (1989) (184), del 60% al año de seguimiento; Romaldini y cols. (1983) (114), en el grupo "A" de su estudio, que sería el más superponible al nuestro en cuanto

a dosis y duración de tratamiento observa 24,6% de recidivas, tras 42 meses de seguimiento medio; Talbot y cols. (1989) (185), observan 46% al año; Schleusener y cols. (1989) (159), en su estudio multicéntrico, observan un rango de recidivas entre 30-67%, con una media de 50.3% al primer año y 56% al segundo año de seguimiento.

Otro estudio multicéntrico realizado en Escocia por Hedley y cols. (1989) (186), observan tasas entre 54 y 62% tras un seguimiento de 5 años. Allanic y cols. (1990) (187), observan 58.3% y 32.8% de recidiva, según la duración del tratamiento, tras 2 años de seguimiento. Por último, un estudio a largo plazo llevado a cabo por Gándara y cols. (1991) (188) indica que la remisión inducida por un año de tratamiento con carbimazol a dosis de 30 mg/día en 46 pacientes con enfermedad de Graves, es inferior a 5 años en más del 90% de los casos.

En nuestros resultados, exponemos una tasa de remisión al año de retirar el tratamiento de 61.7% (32 pacientes), mientras que el 38.4% restante (20 pacientes) sufrió una recidiva a corto-medio plazo.

Quizás, la discusión mas debatida en los últimos tiempos se fundamenta en la búsqueda de qué parámetros debemos manejar para predecir el pronóstico o evolución de la enfermedad.

La determinación de anticuerpos para el receptor de TSH ha sido la técnica más empleada con fines pronósticos.

Burman y Baker (1985) (189) opinan que la dosificación de estos anticuerpos supone un buen parámetro, opinión compartida por otros autores (Creagh y cols, 1985) (190) y que apoyan los estudios previamente realizados al respecto. Sin embargo, otros autores no consideran este parámetro con valor predictivo (Docter y cols, 1980) (191).

Según algunos importantes estudios, la TBI inicial no tendría valor predictivo y sí la TBI final, si bien la sensibilidad es baja (0.49) y la especificidad es de un valor medio (0.73) (Schleusener y cols, 1989) (159). Para estos mismos autores, no tienen valor predictivo los anticuerpos antitiroideos ni el tamaño del bocio a los 12 meses, tampoco la presencia de exoftalmos tanto al inicio como al final del tratamiento, ni el status HLA (B_8 ni DR_3).

Además de la TBI final, también tiene cierto valor la prueba de supresión con T_3 (baja sensibilidad y baja especificidad), el test de TRH (muy sensible y muy poco específico), el grado de bocio inicial, y haber tenido mas de dos recidivas previas.

Del mismo modo, Talbot y cols. (1989) (185), encontraron en la TBI un posible parámetro predictor, cuyo valor al final del tratamiento fue muy específico (0.94) aunque poco sensible (0.45). Además, también encontraron que la T_g final puede ser otro parámetro de cierta validez pronóstica, con valores medios-pobres de sensibilidad

(0.64) y de especificidad (0.57).

Estos autores señalan, además, que un valor negativo de TBI origina un riesgo de recidiva de 0.26; y negatividad en TBI, normalización de Tg y ausencia de bocio, estas tres condiciones generan un mínimo riesgo de recidiva (0.08).

Nosotros dividimos retrospectivamente a nuestros pacientes en dos grupos, en base a que sufrieran una recidiva a corto-medio plazo, es decir durante 12 meses de seguimiento tras retirar el tratamiento (grupo R) o que permanecieran en remisión durante ese primer año (grupo NR).

Comparando las características clínicas y analíticas de ambos grupos en el momento inicial del estudio, no hallamos diferencias entre muchos de los parámetros analizados, sin embargo sí las hubo con aquellos parámetros que más nos indicaban el grado de severidad del hipertiroidismo: triyodotironina, tiroxina y valoración clínica.

Apreciamos una diferencia floja pero estadísticamente significativa al comparar los niveles medios de TBI inicial de ambos grupos. No fueron significativamente diferentes los dos grupos en base al grado de bocio observado y, aunque la proporción mujer/hombre fue mucho menor en el grupo R, no lo fue suficiente desde el punto de vista estadístico. También encontramos un porcentaje mayor de pacientes que habían recibido tratamientos previos (o que

habían sufrido recidivas previas) en el grupo R.

Estos datos observados en situación inicial no son concluyentes, pero pueden sugerir que aquellos pacientes con nivel muy elevado de hormonas tiroideas, valoración clínica alta, TBI aumentada de forma considerable y antecedentes de recidivas, son candidatos a una nueva recidiva con mayor probabilidad, o al menos, indican un mayor grado de severidad de la enfermedad, por lo que cabría pensar, de entrada, en otra medida terapéutica distinta al uso de antitiroideos.

Quizás el dato mas significativo fue la diferencia observada en el valor de TBI al suspender la medicación entre ambos grupos, siendo notablemente mas elevado en el grupo R que en el grupo NR. Aunque los valores medios de Tg y el porcentaje de pacientes con bocio "grande" al final del tratamiento fueron superiores en el grupo R, las diferencias no alcanzaron significación estadística, frente a lo descrito en los trabajos previamente comentados.

Profundizando también en la búsqueda de un parámetro "predictor", realizamos un análisis actuarial de recidivas tomando como parámetros de discriminación la TBI inicial, el valor de TBI a los 12 meses de tratamiento, el grado de bocio inicial, el grado de bocio al año y los valores de Tg en los momentos inicial y final del tratamiento.

Observamos que el valor de TBI-12 y el de Tg-12, son buenos marcadores de evolución de la enfermedad, y que el

valor de TBI-12 es un marcador menos sensible y más específico que el valor de Tg-12: aunque TBI-12 es un parámetro bastante específico (0.86), también es de una sensibilidad discreta (0.55); y la Tg-12 que es muy sensible (0.92), apenas es específica (0.27). En este estudio, el valor pronóstico de TBI-IN fue pobre, pues aunque la diferencia entre ambos grupos de pacientes fue notable, esta no alcanzó significación estadística.

Por otra parte la mayoría de los autores afirman que la determinación de TSAb es mas sensible que la de TBI y puede ser de más validez a la hora de pronosticar la evolución postratamiento, entre otras razones porque los anticuerpos contra el receptor de TSH componen un grupo heterogéneo, de tal forma que en parientes eutiroides de pacientes con enfermedad de Graves y en pacientes en remisión, se pueden detectar niveles elevados de TBI.

Massart y cols. (1986) (192), hacen un estudio comparativo entre las dos técnicas y concluyen que el método de radio-receptor para TBI es más sencillo, rápido y disponible, pero demasiado insensible para desplazar la técnica de medición de TSAb en cultivos de tirocitos humanos de pacientes con enfermedad de Graves.

Gómez Saez y cols. (1986) (193), sin embargo, creen que la técnica de medición de porcentaje de inhibición de unión de TSH a su receptor aporta una especificidad y sensibilidad similar a la de técnicas de

estimulación, con la ventaja de ser más asequible y menos laborioso.

Wilson y cols. (1989) (184), han encontrado en el método de TBI, mas especificidad y sensibilidad que en el método de TSAb, como marcador de evolución de la enfermedad postratamiento.

Otros estudios concluyen que, aunque el estado inmunológico al final del tratamiento tenga importantes implicaciones pronósticas, aquel se ve influido, entre otros factores, por las dosis de antitiroideos empleadas (Romaldini y cols, 1983) (114).

Estos autores abogan por el empleo de dosis elevadas de derivados tiouréicos, porque ello origina negativización en los niveles de TSAb y disminución en la tasa de recidivas.

Algunos autores ajustan la dosis de antitiroideos en base a nivel de hormonas tiroideas en sangre. Así, Totterman y cols. (1987) (175), utilizaron una pauta de administración de metimazol según el nivel de T_3 en suero.

En nuestros pacientes, empleamos dosis altas aprovechando el efecto inmunosupresor de los antitiroideos y añadimos levotiroxina para evitar el hipotiroidismo y aumento de volumen tiroideo.

Además hemos mantenido estas dosis por un período prolongado de tiempo (12 meses), porque también hay evidencias del efecto de duración del tratamiento sobre la

evolución de la enfermedad tras retirar la medicación.

Efectivamente el esquema más recomendado es que el tratamiento se prolongue al menos un año; sin embargo, algunos autores no están de acuerdo ya que han obtenido resultados igualmente buenos cuando suspenden la medicación una vez logrado el eutiroidismo, a los 2 ó 3 meses por regla general -Greer y cols, 1977 (90); Bouma y cols, 1982 (194); McFarlane y cols, 1983) (165).

En el polo opuesto, otros autores, guiándose en pruebas de supresión tiroidea, alargan el período terapéutico hasta 4 años o mas (Slingerland y Burrows, 1979) (195).

Un estudio muy reciente, concluye que los pacientes tratados durante 18 meses recidivan en una significativa menor tasa que los tratados durante 6 meses (Allanic y cols, 1990) (187).

Otro estudio bastante reciente no emplea un tiempo fijo de tratamiento ni utiliza un límite en base a pruebas de supresión, lo que hacen estos autores es monitorizar trimestralmente a los pacientes mediante análisis de TSAb y así, el 78% de pacientes requirió un tratamiento inferior a 18 meses (Edan y cols, 1989) (196).

En definitiva, los antitiroideos mejoran el hipertiroidismo casi en el 100% de los casos; sin embargo, la tasa de recidiva a corto plazo sigue siendo lo suficientemente elevada para considerar que los agentes

farmacológicos constituyen el tratamiento ideal del hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

Además, no se ha demostrado cual es la pauta idónea, la dosis apropiada para conseguir los objetivos que nos planteamos al iniciar el tratamiento, es decir: aliviar la sintomatología, obtener el efecto inmunosupresor deseado y procurar una remisión lo más larga posible.

Por otro lado, tampoco son ideales las otras dos medidas terapéuticas, es decir, radioyodo y cirugía.

Ante este arsenal de medidas terapéuticas, en el que ninguna de ellas es mejor que otra y, sin embargo, todas son aplicables, y ante la falta de un "marcador" inicial de efectividad del tratamiento y/o de evolución de la enfermedad, sigue siendo la consideración de todos los datos clínicos y analíticos de un determinado paciente, el mejor arma para orientarnos hacia el tipo y pauta de tratamiento a aplicar.



CONCLUSIONES

1a) La valoración objetiva de los principales síntomas y signos, es un claro indicador del grado de severidad del hipertiroidismo.

2a) La realización de una terapia combinada, usando tionamidas a dosis supresoras, implica la necesaria adición de levotiroxina entre la sexta y duodécima semana de iniciado el tratamiento.

3a) El tratamiento combinado no solo consigue mantener el estado eutiroides, sino que contribuye a que disminuya el tamaño del tiroides.

4a) Con el protocolo terapéutico aplicado, a los noventa días más del 98% y más del 92% de pacientes, normalizaron los valores de T_4 y T_3 , respectivamente.

5a) Nuestros resultados apoyan la existencia de efecto inmunosupresor del carbimazol a las dosis empleadas en nuestro trabajo.

6a) Nuestros resultados nos permiten indicar que un valor elevado de TBI en el momento del diagnóstico es indicativo de mayor severidad clínica, aunque dicho valor no se puede utilizar de forma individualizada como marcador de evolución de enfermedad, ni como condicionante de una opción terapéutica concreta.

7a) En los pacientes en los que se asiste a una recidiva precoz tras la suspensión del tratamiento aplicado, observamos una elevación de la T_3 previa al aumento de T_4 y a la aparición de síntomas clínicos propios de la recidiva.

8a) No obstante, este comportamiento también se aprecia en pacientes que permanecen en remisión por un período prolongado de tiempo.

9a) Nuestros resultados demuestran una tasa de remisión durante el primer año post-tratamiento médico de 61.7%. El resto de los pacientes (38.3%), recidiva durante dicho período.

10a) En nuestro estudio, demostramos que tanto la TBI al final del tratamiento como la tiroglobulina en dicho momento, son marcadores útiles para valorar la evolución de la enfermedad.

11a) La TBI valorada en nuestros pacientes al final del período terapéutico, es un marcador menos sensible, pero más específico, que la tiroglobulina valorada en el mismo momento.

12a) Ante la ausencia de un marcador totalmente específico y sensible que permita predecir la aparición o no de recidiva, la consideración conjunta de los aspectos clínicos y analíticos en un paciente concreto, sigue siendo hoy por hoy el único método para decidir la pauta de tratamiento médico y/o la posibilidad de utilizar otra alternativa terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. VOLPE R: Autoimmunity in the endocrine system. Monographics in Endocrinology, n^o 20. Heidelberg. Springer-Verlag, 1981.
2. KIDD A, OKITA N, ROW VV, VOLPE R: Immunologic aspects of Graves' and Hashimoto's diseases. *Metabolism* 20:80-99, 1980.
3. VOLPE R: Autoimmunity in thyroid disease. In VOLPE R (ed.): Autoimmunity in endocrine diseases, pp:109-285. New York. Marcel Dekker, 1985.
4. HANAFUSA T, PUJOL-BORRELL R, CHIOVATO L, RUSSELL R, DONIACH D, BOTTAZZO GF: Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* 2:1111-1115, 1983.
5. GRUMET FC, PAYNE RO, KONISHI J, KRISS JP: HLA antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 39:1115-1119, 1974.
6. BECH K, LUMHOLTZ B, NERUP J, THOMSEN M, PLATZ P, RYDER LP, SVEJGAARD A, SIERSBAEK K, HANSEN JM, LARSEN JH: HLA antigens in Grave's disease. *Acta Endocrinol* 86:510-516, 1977.
7. FARID NR, BEAR JC: Autoimmune endocrine disorders and the major histocompatibility complex. In Davies TF (ed.). Autoimmune endocrine disease, pp:59-92. New York, 1983.
8. MCGREGOR AM, SMITH BR, HALL R, PETERSEN MM, MILLER M, DEWAR PJ: Prediction of relapse in hyperthyroid Graves' disease. *Lancet* 1:1101-1103, 1980.
9. SCHERNTHANER G, SCHLEUSENER H, KOTULLA P, FINKE R, WENZEL B, MAYR WR et al.: Prediction of relapse of long-term remission in hyperthyroid Graves' disease. *Lancet* 2:373-374, 1981.
10. DAHLBERG PA, HOLMLUND G, KARLSSON FA, SAFWEMBERG JL: HLA A,B,C and DR antigens in patients with Graves' disease and their correlation with signs and clinical course. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 97:42-47, 1981.
11. NAKAO Y, KISHIHARA M, BABA Y et al.: HLA antigens in autoimmune thyroid disease. *Arch Inter Med* 138:567-570, 1978.

12. CHAN SH, YEO PPB, LUI KF et al.: HLA and thyrotoxicosis (Graves' disease) in Chinese. *Tissue Antigens* 121:109, 1978.
13. FARID NR, BARNARD JM, MARSHALL WH: The association of HLA with thyroid disease in Newfoundland: The influence of HLA homozygosity in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 39:1115-1119, 1974.
14. UNO H, SASAZUKI T, TAMAI H, MATSUMOTO H: Two major genes linked to HLA and Gm control susceptibility to Graves' disease. *Nature* 292:768-770, 1981.
15. TAMAI H, UNO H, HIROTA Y, MATSUBAYASHI S, KUMA K, MATSUMOTO H, KUMAGAI L, SASAZUKI T, NAGATAKI S: Immunogenetics of Hashimoto's and Graves' diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 60:62-66, 1985.
16. FARID NR: Immunogenetics of autoimmune thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:229-245, 1987.
17. MCGREGOR AM, PETERSEN MM, McLACHLAN SM, ROOKE P, SMITH BR, HALL R: Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N Engl J Med* 303:302-307, 1980.
18. McDEVITT HO: The HLA system and its relation with disease. *Hosp Pract* 20:57, 1985.
19. BOTTAZZO GF, PUJOL-BORRELL R, HANAFUSA T, FELDMANN M: Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 2:1115-1119, 1983.
20. DAVIS TE, PACCININI LA: Intrathyroidal MHC class II antigen expression and thyroid autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:247-268, 1987.
21. HERMANN H, QUARTON G: Psychological changes and psychogenesis in thyroid hormone disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 25:327-338, 1965.
22. MELANDER A, ERICSON LE, LJUNGGREN JG, PERSSON NB, TIBBLIN S, WESTGREN V: Sympathetic innervation of the normal human thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 39:713-718, 1974.
23. MCKENZIE JM, ZAKARIJA M: Hyperthyroidism. In *Endocrinology*. DeGROOT LJ et al.(eds.) Vol 1 (2nd ed.) p,646-682. WB Saunders Co. Philadelphia, 1989.

24. ADAMS DD, PURVES HD: Abnormal responses in the assays of thyrotropin. Proc Univ Otago Med Sch 34:11-12, 1956.
25. MCKENZIE JM: Further evidence for a thyroid activator in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 20:380, 1960.
26. ROITT IM, DONIACH D, CAMPBELL RN, HUDSON RV: Autoantibodies in Hashimoto's disease. Lancet 2:820-821, 1956.
27. KRISS JP, PLESHAKOV V, CHIEN JR: Isolation and identification of the long acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxoedema. J Clin Endocrinol Metab 24:1005, 1964.
28. ADAMS DD: The V gene theory of inherited autoimmune disease. J Clin Lab Immunol 1:17-24, 1978.
29. AMINO N, KURO R, TANIZAWA O, TANAKA F, HYASHI C, KOTANI K, KAWASHIMA M, MIYAI K, KUMAHARA Y: Changes of serum antithyroid antibodies during and after pregnancy in autoimmune thyroid diseases. Clin Exp Immunol 31:30-37, 1978.
30. VOLPE R: The pathogenesis of Graves' disease: an overview. Clin Endocrinol Metab 7:3-29, 1978.
31. JERNE NK: Idiotypic networks and other preconceived ideas. Immunol Rev 79:5-24, 1984.
32. MCKENZIE JM: Humoral factors in the pathogenesis of Graves' disease. Physiol Rev 48:252-310, 1968.
33. KENDALL-TAYLOR P: LATS and human specific thyroid stimulator: Their relation to Graves' disease. Clin Endocrinol Metab 4:319, 1975.
34. MCKENZIE JM, ZAKARIJA M: The pathogenesis of neonatal Graves' disease. J Endocrinol Invest 2:183-189, 1978.
35. ZAKARIJA M, MCKENZIE JM. Pregnancy associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Grave's disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 57:1036-1040, 1983.
36. SOLOMON DH, CHOPRA IJ: Graves' disease. Mayo Clin Proc 47:803-813, 1972.

37. ADAMS DD, KENNEDY TH: Evidence to suggest that LATS-protector stimulates the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 33:47-51, 1971.
38. ZAKARIJA M, MCKENZIE JM: Absorption of thyroid stimulating antibody of Graves' disease by homologous and heterologous thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 47:906-908, 1978.
39. SMITH BR, PYLE GA, PETERSEN VB, HALL R: Interaction of thyroid stimulating antibodies with the human thyrotropin receptor. *J Endocrinol* 75:401-407 1977.
40. SMITH BR, RICKARDS CR, BUCKLAND PR, HALL R: Interaction of Graves' IgG with affinity purified TSH receptors. *Ann Endocrinol* 42:69A, 1981.
41. SMITH BR, BUCKLAND PR: Structure-function relations of the thyrotropin receptor. In *Receptors, Antibodies and Disease*. pp,114-132. CIBA Foundation Symposium 90. London, Pitman, 1982.
42. FAHRAEUS GE, FARID NR: Immunocytochemical localization of receptor bound bovine thyrotropin and antibodies in thyroid diseases in isolated porcine thymocytes. *Clin Res* 31:679A, 1983.
43. DAVIES TZ, PLATZER M: Graves' immunoglobulins protect the human TSH receptor: Further evidence for TSH receptor antibodies in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 19:427, 1983.
44. FARID NR: Thyrotropin-receptor and its interaction with putative antireceptor antibodies. In WALFISH PG, WALL JR, VOLPE R (eds.): *Autoimmunity in the thyroid*. New York Academic Press, 1985.
45. PINCHERA A, FENZI GF, BARTALENA L, CHIOVATO L, MARCOCCI C, PACINI F: Thyroid antigens involved in autoimmune thyroid disorders. In KLEIN E, HORSTER FA (eds.): *Autoimmunity in thyroid diseases*. pp,49-67. Stuttgart, Schattauer Verlag, 1979.
46. PINCHERA A, FENZI GF, BARTALENA L et al.: Thyroid cell surface and thyroid stimulating antibody in patients with thyroid autoimmune disease. In STOCKIGT JR, NAGATAKI S (eds.): *Thyroid Research*, vol III, p,707-710. Canberra, Australian Academy of Science, 1980.
47. ONAYA T, KOTANI M, YAMADA T, OCHI Y: New in vitro tests to detect the thyroid stimulator in sera from hyperthyroid patients -by measuring colloid droplet

- formation and cyclic AMP in human thyroid slices. *J Clin Endocrinol Metab* 36:859-866, 1973.
48. SUGENOYA A, KIDD A, TROKOUDES K, ROW VV, VOLPE R: Correlation between thyrotropin displacement activity (TDA) and human thyroid stimulating activity (TSA) by immunoglobulins from patients with Graves' disease and other thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 48:398-402, 1979.
 49. SMITH BR, HALL R: Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* 2:427-431, 1974.
 50. O'DONNELL J, TROKOUDES K, SILVERBERG J, ROW VV, VOLPE R: Thyrotropin displacement activity of serum immunoglobulins from patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 46:770-777, 1978.
 51. OKITA N, KIDD A, ROW VV, VOLPE R: T-lymphocyte sensitization and defective suppressor function in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. In STOCKIGT JR, NAGATAKI S (eds.): *Thyroid Research*, vol VIII, p,769-772. Canberra, Australian Academy of Science, 1980.
 52. ZAKARIJA M, MCKENZIE JM, BANOVAC K: Clinical significance of assay of thyroid-stimulating antibody in Grave's disease. *Ann Intern Med* 93:28-32, 1980.
 53. TENG CS, YEUNG RTT: Changes in thyroid stimulating antibody activity in Graves' disease treated with antithyroid drug and its relationship to relapse: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 50:144-147, 1980.
 54. ENDO K, KASAGI R, KONISHI J, IKEKUBO K, OKUNO T, TAKEDA Y, MORI T, TORIZIKA K: Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 46:734-739, 1978.
 55. RAPOPORT B, GREENSPAN FS, FILETTI S, PEPITONE M: Clinical experience with a human thyroid cell bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins. *J Clin Endocrinol Metab* 58:332-338, 1984.
 56. ZAKARIJA M, MCKENZIE JM, HOFFMAN WH: Prediction and therapy of intrauterine and late-onset neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 62:368-371, 1986.

57. VOLPE R: The role of autoimmunity in hypoendocrine and hyperendocrine function, with special emphasis on autoimmune thyroid disease. *Ann Intern Med* 87:86-99, 1977.
58. DREXHAGE HA, BOTTAZZO GF, DONIACH D, BITENSKI L, CHAYEN J: Evidence for thyroid growth stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. *Lancet* 2:287-292, 1980.
59. CHIOVATO L, HAMMOND LJ, HANAFUSA T, PUJOL-BORRELL R, DONIACH D, BOTTAZZO GF: Detection of thyroid growth immunoglobulins (TGI) by [³H]-thymidine incorporation in cultured rat thyroid follicles. *Clin Endocrinol* 19:581-587, 1983.
60. VALENTE WA, VITTI P, ROTELLA CM, VAUGHAN MM, ALOJ SM, GROLLMAN EF, AMBESI-IMPIOMBATO FS: Antibodies that promote thyroid growth. A distinct population of thyroid stimulating autoantibodies. *N Engl J Med* 309:1028-1034, 1983.
61. DREXHAGE HA, BOTTAZZO GF, BITENSKY L, CHAYEN J, DONIACH D: Thyroid growth blocking antibodies in primary myxedema. *Nature* 289:594-596, 1981.
62. PORTMANN L, HAMADA N, HEINRICH G, DeGROOT LJ: Antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: Possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab* 61:1001-1003, 1985.
63. MARIOTTI S, PINCHERA A, VITTI P, CHIOVATO L, MARCOCCI C, URBANO C, TOSI M, BASCHIERI L: Comparison of radioassay and haemagglutination methods for anti-thyroid microsomal antibodies. *Clin Exp Immunol* 34:118-125, 1978.
64. AMINO N, HAGEN SR, YAMADA N, REFETOFF S: Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: Its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol* 5:115-125, 1976.
65. VOLPE R, ROW VV, EZRIN C: Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 27:1275-1284, 1967.
66. IKEKUBO K, KONISHI J, ENDO K, NAKAJIMA K, OKUNO T, KASAGI K, MORI T, NAGATA I, TORIZIKA K: Anti-thyroxine and anti-triiodothyronine antibodies in three cases of

- Hashimoto's thyroiditis. *Acta Endocrinol* 89:557-566, 1978.
67. STAEHELI V, VALLOTTON MB, BURGER A: Detection of human anti-thyroxine and anti-triiodothyronine antibodies in different thyroid conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 41:669-675, 1975.
 68. OKITA N, KIDD A, ROW VV, VOLPE R: Suppressor T lymphocyte deficiency in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 52:528-533, 1981.
 69. OKITA N, HOW J, TOPLISS DJ, LEWIS M, ROW VV, VOLPE R: Suppressor T lymphocyte dysfunction in Graves' disease. Role of de H₂ histamine receptor-bearing suppressor T lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 53:1002-1007, 1981.
 70. TOPLISS DJ, OKITA N, LEWIS M, ROW VV, VOLPE R: Allosuppressor T lymphocytes abolish migration inhibition factor production in autoimmune thyroid disease: Evidence from radiosensitivity studies. *Clin Endocrinol* 15:335-341, 1981.
 71. TOPLISS DJ, HOW J, LEWIS M, ROW VV, VOLPE R: Evidence for a specific suppressor T lymphocyte defect in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 57:700-705, 1983.
 72. VENTO S, HEGARTY JE, BOTTAZZO GF, MACCHIA E, WILLIAMS R, EDDLESTONE A: Antigen-specific suppressor cell function autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1:1200-1204, 1984.
 73. VOLPE R, ROW VV: Role for an antigen-specific defect in suppressor T lymphocyte function in autoimmune thyroid disease. In WALFISH P, WALL JR, VOLPE R (eds.): *Autoimmunity in Thyroid Disease*, p,79-93. New York, Academic Press, 1985.
 74. OKITA N, KIDD A, ROW VV, VOLPE R: T lymphocyte sensitization in Graves' and Hashimoto's diseases confirmed by an indirect migration inhibition factor test using normal T lymphocyte as indicator cells. *J Clin Endocrinol Metab* 52:523-527, 1981.
 75. OKITA N, KIDD A, ROW VV, VOLPE R: Sensitization of T lymphocytes in Graves' and Hashimoto's diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 51:316-320, 1980.

76. KOHN LD, WINAND RJ: Relationship of thyrotropin to exophthalmos-producing substance. *J Biol Chem* 246:6570-6575, 1971.
77. WINAND RJ, KOHN LD: The binding of [³H] thyrotropin and an ³H-labeled exophthalmogenic factor by plasma membranes of retro-orbital tissue. *Proc Nat Acad Sci USA* 69:1711-1715, 1972.
78. KODAMA K, SIKORSKA H, BANDY-DAFOE P, BAYLY R, WALL JR: Demonstration of a circulating autoantibody against a soluble eye muscle antigen in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 2:1353-1356, 1982.
79. ATKINSON S, HOLCOMBE M, KENDALL-TAYLOR P: Ophthalmopathic immunoglobulins in patients with Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 2:374-376, 1984.
80. MENGISTU M, LARYEA E, MILLER A, WALL JR: Clinical significance of a new autoantibody against a human eye muscle soluble antigen, detected by immunofluorescence. *Clin Exp Immunol* 65:19, 1986.
81. HIROMATSU Y, FUKAZAWA H, WALL JR: Cytotoxic mechanisms in autoimmune thyroid disorders and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:269-286, 1987.
82. ROTELLA CM, ZONEFRATI R, TOCCAFONDI R, VALENTE WA, KOHN LD.: Ability of monoclonal antibodies to the thyrotropin receptor to increase collagen synthesis in human fibroblasts: An assay which appears to measure exophthalmogenic immunoglobulins in Graves' sera. *J Clin Endocrinol Metab* 62:357-367, 1986.
83. BAHN RS, GORMAN CA: Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid associated ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:391-407, 1987.
84. WENZEL KW, LENTE JR: Similar effects of thionamide drugs and perchlorate on thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease: Evidence against an immunosuppressive action of thionamide drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 58:62-69, 1984.
85. MARCHANT B, ALEXANDER WD, LAZARUS JH, LEES J, CLARK DH: The accumulation of ¹²⁵S-antithyroid drugs by the thyroid gland. *J Clin Endocrinol* 34:847-851, 1972.

86. STRAKOSCH CR, WENZEL BE, ROW VV, VOLPE R: Immunology of autoimmune thyroid diseases. *N Engl J Med* 37:1499-1507, 1980.
87. AOKI N, PINNAMANENI KM, DeGROOT LJ: Studies on suppressor cell function in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 48:803-810, 1979.
88. LUDGATE ME, McGREGOR AM, WEETMAN AP, RATANACHAIYAVONG S, LAZARUS JH, HALL R, MIDDLETOW GW: Analysis of T cell subsets in Grave's disease: alterations associated with carbimazole. *Br Med J* 288:526-530, 1984.
89. BARNES HC, BLEDSOE T: A simple test for selecting the thionamide schedule in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 35:250-255, 1972.
90. GREER MA, KAMMER H, BOUMA DJ: Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *N Engl J Med* 297:173-176, 1977.
91. BOUMA DJ, KAMMER H: Single daily dose methimazole treatment of hyperthyroidism. *West J Med* 132:13-15, 1980.
92. SOLOMON DH: Treatment of Graves' Hyperthyroidism. In *The Thyroid* (5th ed), Ingbar SH, Braverman LE (eds) Philadelphia. Lippincott Co, pp:987-1014, 1986.
93. GREER MA, MEIHOFF WC, STUDER H: Treatment of hyperthyroidism with a single daily dose of propylthiouracil. *N Engl J Med* 272:888-891, 1965.
94. KAMMER H, SRINIVASAN K: The use of antithyroid drugs in a single daily dose. *JAMA* 209:1325-1327, 1969.
95. GWINUP G: Prospective randomized comparison of propylthiouracil. *JAMA* 239:2457-2459, 1978.
96. GREER MA: Antithyroid drugs in the treatment of thyrotoxicosis. *Thyroid Today* 3(1):1, 1980.
97. PINCHERA A, LIBERTI P, MARTINO E: Effects of antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and the antithyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 29:231-238, 1969.
98. McGREGOR AM, SMITH BR, HALL R, COLLINS PN, BOTTAZZO GF, PETERSEN MM: Specificity of the immunosuppressive action of carbimazole in Graves' disease. *Br Med J* 284:1750-1751, 1982.

99. WEETMAN AP, MCGREGOR AM, HALL R: Methimazole inhibits thyroid autoantibody production by an action on accessory cells. Clin Immunol Immunopathol 28:39-45, 1983.
100. TEUBER J, MASER E, HELME K, DIETZ O, FEDERLIN K: New aspects in treatment of autoimmune thyroid diseases. Immunobiology 157:291 (abstract), 1980.
101. SOLOMON DH, BECK JC, VANDERLAAN WP, ASTWOOD EB: The prognosis of hyperthyroidism treated by antithyroid drugs. JAMA 152:201-205, 1953.
102. HERSHMAN JM, GIVENS JR, CASSIDY CE, ASTWOOD EB: Long-term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. J Clin Endocrinol Metab 26:803-807, 1966.
103. BURR WA, FITZGERALD MG, HOFFENBERG R: Relapse after short-term antithyroid therapy of Graves' disease. N Engl J Med 300:200, 1979.
104. TAMAI H, NAKAGAWA T, FUKINO O, OHSAKO N, SHINZATO R, SUEMATSU H, KUMA K, MATSUZUKA F, NAGATAKI S: Thionamide therapy in Graves' disease: Relation of relapse rate to duration of therapy. Ann Intern Med 92:488-490, 1980.
105. ALEXANDER WD, McLARTY DG, ROBERTSON J, SHIMMINS J, BROWLIE B, HARDEN R, PATEL R: Prediction of the long-term results of antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 30:540-543, 1970.
106. ALLANNIC H, FAUCHET R, LORCY Y, GUEGUEN M, GUERRIER A: A prospective study of the relationship between relapse of hyperthyroid Graves' disease after antithyroid drugs and HLA haplotype. J Clin Endocrinol Metab 57:719-722, 1983.
107. ULLER RP, VAN HERLE AJ: Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 46:747-755, 1978.
108. MCGREGOR AM, SMITH BR, HALL R: Prediction of relapse following antithyroid drug treatment of Graves' disease. Thyroid Today 5(6):1-5, 1982.
109. WENZEL KW, LENTE JR: Syndrome of persisting thyroid stimulating immunoglobulins and growth promotion of goiter combined with low thyroxine and high triiodothyronine serum levels in drug treated Graves'

- disease. *J Endocrinol Invest* 6:389-394, 1983.
110. ALEXANDER WD, HARDEN R, KOUTRAS DA, WAYNE E: Influence of iodine intake after treatment with antithyroid drugs. *Lancet* 2:866-868, 1965.
 111. WERNER SC: Response to triiodothyronine as index of persistence of disease in the thyroid remnant of patients in remission from hyperthyroidism. *J Clin Invest* 35:57-61, 1956.
 112. HOOPER MJ, RATCLIFFE JG, RATCLIFFE WA, McLARTY S, ALEXANDER WD: Thyroid function in patients in clinical remission after medical treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 40:807-811, 1975.
 113. WOOD LC, INGBAR SH: Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. *J Clin Invest* 64:1429-1436, 1979.
 114. ROMALDINI JH, BROMBERG N, WERNER RS, TANAKA LM, RODRIGUES HF, WERNER MC, FARAH CS, REIS L: Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 57:563-570, 1983.
 115. WALL JR, FANG SL, KUROKI T, INGBAR SH, BRAVERMAN LE: In vitro immunoreactivity to propylthiouracil, methimazole and carbimazole in patients with Graves' disease: A possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 58:868-872, 1984.
 116. COOPER DS, GOLDMINZ D, LEVIN AA, LADENSON PW, DANIELS GH, MOLITOH ME, RIDGEWAY EC: Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. *Ann Intern Med* 98:26-29, 1983.
 117. MORENO-ESTEBAN B, FERNANDEZ JI, LOPEZ de la TORRE M, GARGALLO M: Hipertiroidismos: Enfermedad de Graves-Basedow. En *Terapéutica en Enfermedades del Tiroides (I)* pp:39-62, 1989.
 118. ORGIAZZI J: Management of Graves' Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:365-389, 1987.
 119. HAMILTON JG, LAWRENCE JH: Recent clinical developments in the therapeutic application of radiophosphorus and radioiodine. *J Clin Invest* 21:624 (abst.), 1942.

120. HERTZ S, ROBERTS A: Application of radioactive iodine in the therapy of Graves' disease. J Clin Invest 21:624 (abst.), 1942.
121. BECKER DV: Current status of radioactive iodine treatment of hyperthyroidism. Thyroid Today 2(7):1, 1979.
122. HOLM LE, LUNDELL G, ISRAELSSON A, DAHLQUIST I: Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. J Nucl Med 23:103, 1982.
123. NOFAL MN, BEIERWALTES WH, PATNO ME: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodine I-131, a 16-year experience. JAMA 197:605-610, 1966.
124. TOFT AD, IRVINE WJ, SETH J, HUNTER WM, CAMERON E: Thyroid function in the long-term follow-up of patients treated with iodine-131 for thyrotoxicosis. Lancet 2:576-578, 1975.
125. ROUDEBUSH CP, HOYE KE, DeGROOT LJ: Compensated low-dose ¹³¹I therapy of Graves' disease. Ann Intern Med 87:441-443, 1977.
126. CEVALLOS JL, HAGEN GA, MALOOF F, CHAPMAN EM: Low dosage ¹³¹I therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiters). N Engl J Med 290:141-143, 1974.
127. ESSELSTYN CB jr, SCHUMACHER OP, EVERSMAN J, SHEELER L, LEVY W et al.: Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy for Graves' disease. Surgery 92:811-813, 1982.
128. FJALLING M, DACKENBERG A, HEDMAN I, TISSELL LE: An evaluation of the risk of developing hyperparathyroidism after ¹³¹I treatment for thyrotoxicosis. Acta Chir Scan 149:681-686, 1983.
129. POCHIN EE: Leukaemia following radioiodine treatment of thyrotoxicosis. Br Med J 2:1545-1550, 1960.
130. SAENGER EL, THOMAS GE, TOMPKINS EA: Incidence of leukaemia following treatment of hyperthyroidism: Preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Follow-up Study. JAMA 205:147, 1968.
131. BEIERWALTES WH: The treatment of hyperthyroidism with Iodine-131. Semin Nucl Med 6:95-103, 1978.

132. HALNAN K: Risks from radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *Br Med J* 287:1821-1822, 1983.
133. KLEMENTSCHITSCH P, SHEN K, KAPLAN EL: Reemergence of thyroidectomy as treatment for Graves' disease. *Surg Clin North Am* 59:35-44, 1979.
134. BLICHERT-TOFT M, JORGENSEN SJ, HANSEN JB, WALT-BOOLSEN S, CHRISTIANSEN C, IBSEN J: Long-term observation of thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis. *Acta Chir Scand* 143:221-227, 1977.
135. LUNDSTROM B, GILLQUIST J: The importance of elevated TSH in serum after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism. *Acta Chir Scand* 147:645-647, 1981.
136. BECH K, FELDT-RASMUSSEN U, BLIDDAL H, DATE J, BLICHERT-TOFT M: The acute changes in thyroid stimulating immunoglobulins, thyroglobulin and thyroglobulin antibodies following subtotal thyroidectomy. *Clin Endocrinol* 16:235-242, 1982.
137. HEDLEY AJ, BEWSHER PD, JONES SJ et al.: Late onset hypothyroidism after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism: Implications for long-term follow-up. *Br J Surg* 70:740-743, 1983.
138. KALK WJ, DURBACH D, KANTOR S, LEVIN J: Post-thyroidectomy thyrotoxicosis. *Lancet* 1:291-293, 1978.
139. MICHIE W, STOWERS JM, DUNCAN T, PEGG C, HAMER-HODGES DW, HEMS G, BEWSHER PD, HEDLEY AJ: Mechanism of hypocalcemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet* 1:508-513, 1971.
140. DAVIS RH, FOURMAN P, SMITH J: Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Lancet* 2:1432-1435, 1961.
141. DUNN JT: Choice of therapy in young adults with hyperthyroidism of Graves' disease: A brief, case-directed poll of fifty-four thyroidologists. *Ann Intern Med* 100:891-893, 1984.
142. HOLLINGSWORTH DR, MABRY CC: Congenital Graves' disease. *Am J Dis Child* 130:148-155, 1976.
143. HAYEK A, CHAPMAN EM, CRAWFORD JD: Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. *N Engl J Med* 283:949-953, 1970.

144. SAFA AM, SCHUMACHER OP, RODRIGUEZ-ANTUNEZ A: Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (^{131}I) for hyperthyroidism. N Engl J Med 292:167-171, 1975.
145. BECKER DV: The role of radioiodine treatment in childhood hyperthyroidism. J Nucl Med 20:890-894, 1979.
146. SUGRUE D, MCEVOY M, FEELY J et al.: Hyperthyroidism in the land of Graves: Results of treatment by surgery, radio-iodine and carbimazole in 837 cases. J Med 49:51-61, 1980.
147. COOPER DS, RIDGWAY EC: Tratamiento clínico de pacientes con hipertiroidismo. En Clínicas Médicas de Norteamérica, vol.5. Enfermedades de la glándula tiroides, pp:999-1018, 1985.
148. BURROW GN: Neonatal goiter after maternal propylthiouracil therapy. J Clin Endocrinol Metab 25:403-408, 1965.
149. CHERON RG, KAPLAN MM, LARSEN PR, SELENKOW HA, CRIGLER JF Jr: Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. N Engl J Med 304:525-528, 1981.
150. MESTMAN JH, MANNING PR, HODGMAN J: Hyperthyroidism and pregnancy. Arch Intern Med 134:434-439, 1974.
151. SUGRUE D, DRURY MI: Hyperthyroidism complicating pregnancy: Results of treatment by antithyroid drugs in 77 pregnancies. Br J Obstet Gynecol 87:970-975, 1980.
152. CROOKS J, WAYNE EJ, ROBB PA: A clinical method of assessing the results of therapy in thyrotoxicosis. Lancet 1:397-401, 1960.
153. GURNEY C, OWENS SG, HALL R, ROTH M, HARPER M, SMART GA: Newcastle thyrotoxicosis index. Lancet 2:1275, 1970.
154. SPAULDING SW, UTIGER R: En Felig P, Baxter J, Frohmann L (dirs.): Endocrinology and Metabolism. New York, McGraw-Hill Book Co. p.308, 1981.
155. MORTIMER CH, ANDERSON DC, LIENDO-CH P, FISHER R, CHAN V, SELF M, BESSER GM: Thyrotoxicosis: relations between clinical state and biochemical changes during carbimazole treatment. Br Med J 1:138-141, 1977.

156. STENSZKY V, BALAZS CS, KOZMA L, ROCHLITZ SZ, BEAR JC, FARID NR: Identification of subsets of patients with Graves' disease by cluster analysis. Clin Endocrinol 18:335-345, 1983.
157. SRIDAMA V, McCORMICK M, KAPLAN EL, FAUCHET R, DeGROOT LJ: Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. N Engl J Med 311:426-432, 1984.
158. LAURBERG P, BUCHHOLTZ PE, IVERSEN E, ESKJAER S, WEEKE J: Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. Acta Endocrinol 111:39-43, 1986.
159. SCHLEUSENER H, SCHWANDER J, FISCHER C, HOLLE R, HOLL G, BADENHOOP K, HENSEN J, FINKE R, BOGNER U, MAYR WR, SCHERNTHANER G, SCHATZ H, PICKARDT R, KOTULLA P: Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. Acta Endocrinol 120:689-701, 1989.
160. JACOBSON DH, GORMAN CA: Diagnóstico y tratamiento de la oftalmopatía endocrina. En Clínicas Médicas de Norteamérica, vol.5. Enfermedades de la glándula tiroides. Madrid, 1985.
161. KENDALL-TAYLOR P: The management of Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol 31:747-756, 1989.
162. GWINUP G, ELIAS AN, ASCHER MS: Effect on exophthalmos of various methods of treatment of Graves' disease. JAMA 247:2135-2138, 1982.
163. CHEVALLEY J, McGAVACK TH, KENIGSBURG S, PEARSON S: A four-year study of the treatment of hyperthyroidism with methimazole. J Clin Endocrinol Metab 14:948, 1954.
164. O'MALLEY BP, ABBOTT RJ, BARNETT DB, NORTHOVER BJ, ROSENTHAL FD: Propranolol versus carbimazole as the sole treatment for thyrotoxicosis. A consideration of circulating thyroid hormone levels and tissue thyroid function. Clin Endocrinol 16:545-552, 1982.
165. McFARLANE IA, DAVIES D, LONGSON D, SHALET SM, BEARDWET CG: Single daily dose short-term carbimazole therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. Clin Endocrinol 18:557-561, 1983.
166. COOPER DS: Antithyroid drugs. N Engl J Med 311:1353-1362, 1984.

167. BECH K, MADSEN SN: Influence of treatment with radioiodine and propylthiouracil on thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Clin Endocrinol 13:417, 1980.
168. KARLSSON FA, DAHLBERG PA: Thyroid stimulating antibodies (TSAb) in patients with Graves' disease undergoing antithyroid drug treatment: indicators of activity of disease. Clin Endocrinol 14:579-585, 1981.
169. HARDISTY CA, FOWLER A, MUNRO DS: The effect of radioiodine and antithyroid drugs on serum long-acting thyroid stimulator protector (LATS-P). A three-year prospective study. Clin Endocrinol 20:597-605, 1984.
170. ALVAREZ JC, DUARTE B, PICAMILL MT: Valor de las inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH a su receptor (TBII) en el seguimiento de pacientes con enfermedad de Graves Basedow sometidos a terapia con antitiroideos. Endocrinología 33, supl.1, pp:17-18, 1986.
171. WEETMAN AP, RATANACHAIYAVONG S, MIDDLETON GW, LOVE W, JOHN R, OWEN GM, DARKE C, LAZARUS JH, HALL R, MCGREGOR AM: Prediction of outcome in Graves' disease after carbimazole treatment. Q J Med 228:409-419, 1986.
172. WEETMAN AP, MCGREGOR AM, HALL R: Evidence for an effect of antithyroid drugs on the natural history of Graves' disease. Clin Endocrinol 21:163-172, 1984.
173. VOLPE R, KARLSSON A, JANSSON R, DAHLBERG PA: Thyrostatic drugs act through modulation of thyroid cell activity to induce remissions in Graves' disease. Acta Endocrinol, suppl 281:305-311, 1987.
174. FERNANDEZ SOTO ML, GONZALEZ A, CAMPOS MM, MAROTO MC, ESCOBAR JIMENEZ F: Estudio y seguimiento de los niveles de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y sensibilización celular in vitro, en la evolución y tratamiento de la enfermedad de Graves. Endocrinología 34:199-202, 1987.
175. TOTTERMAN TH, KARLSSON FA, BENGTSSON M, MENDEL I: Induction of circulating activated suppressor-like T cells by methimazole therapy for Graves' disease. N Engl J Med 316:15-22, 1987.
176. KASAGI K, IIDA Y, KONISHI J, MISAKI T, ARAI K, ENDO K, TORIZUKA K, KUMA K: Paired determination of thyroid stimulating and TSH-binding inhibitory activities in patients with Graves' disease during antithyroid drug

- treatment. *Acta Endocrinol* 111:474-480, 1986.
177. MURAKAMI M, KOIZUMI Y, AIZAWA T, YAMADA T, TAKAHASHI Y, WATANABE T, KAMOI K: Studies of thyroid function and immune parameters in patients with hyperthyroid Graves' disease in remission. *J Clin Endocrinol Metab* 66:103-108, 1988.
 178. ALEXANDER WD, HARDEN RM, McLARTY D, SHIMMINS J: Thyroidal suppressibility after stopping long-term treatment of thyrotoxicosis with anti-thyroid drugs. *Metabolism* 18:58, 1969.
 179. GARDNER DF, UTIGER RD: The natural history of hyperthyroidism due to Graves' disease in remission: sequential studies of pituitary-thyroid regulation and various serum parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 49:417, 1979.
 180. SUGRUE D, MCEVOY M, FEELY J, DRURY MI: Hyperthyroidism in the land of Graves: Results of treatment by surgery, radio-iodine and carbimazole in 837 cases. *Q J Med* 49:51-61, 1980.
 181. HOLM LE, ALINDER I: Relapses after thionamide therapy for Graves' disease. *Acta Med Scan* 211:489-492, 1982.
 182. WARTOFSKY L: Low remission after therapy for Graves' disease. *JAMA* 226:1083, 1973.
 183. HERSHMAN JM, GIVENS JR, CASSIDY CE, ASTWOOD EB: Long-term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 26:803-807, 1966.
 184. WILSON R, FRASER WD, McKILLOP JH, THOMPSON JA: The prognostic value of TSH receptor binding and thyroid stimulating antibodies following antithyroid drug treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol* 121:666-670, 1989.
 185. TALBOT JN, DURON F, FERON R, AUBERT P, MILHAUD G: Thyroglobulin, thyrotropin and thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins assayed at the withdrawal of antithyroid drug therapy as predictors of relapse of Graves' disease within one year. *J Endocrinol Invest* 12:589-595, 1989.
 186. HEDLEY AJ, YOUNG RE, JONES SJ, ALEXANDER WD, BEWSHER PD and S.A.F.U.R. Group: Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. *Clin Endocrinol*

31:209-218, 1989.

187. ALLANIC H, FAUCHET R, ORGIAZZI J, MADEC AM, GENETET B, LORCY Y, LeGUERRIER AM, DELAMBRE C, DERENNES V: Antithyroid drugs and Graves' disease: A prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 70:675-679, 1990.
188. GANDARA A, FERNANDEZ MJ, PARAMO C, PEREZ L, GARCIA-MAYOR R. Remisión de la enfermedad de Graves-Basedow inducida por antitiroideos. Seguimiento de 10 años. *Endocrinología* 38(supl.2):35(abstract), 1991.
189. BURMAN KD, BAKER JR: Immune mechanisms in Graves' disease. *Endocr Rev* 6:183-232, 1985.
190. CREAGH F, TEECE M, WILLIAMS S, DIDCOTE S, PERKINS W, HASHIM F, REES SMITH B: An analysis of thyrotropin receptor binding and thyroid stimulating activities in a series of Graves' sera. *Clin Endocrinol* 23:395-404, 1985.
191. DOCTER R, BOS G, VISSER TJ, HENNEMANN G: Thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins in Graves' disease before, during and after antithyroid therapy, and its relation to long acting thyroid stimulator. *Clin Endocrinol* 12:143-153, 1980.
192. MASSART C, HODY B, MOUCHEL L, EDAN G, NICOL M: Assays for thyrotropin receptor binding and thyroid stimulating antibodies in sera from patients with Graves' disease. *Clin Chem* 32:1332-1335, 1986.
193. GOMEZ-SAEZ JM, NAVARRO MA, MONTAÑA E, MACIA M: Inmunoglobulinas tiroestimulantes en la enfermedad de Graves. Utilidad de un ensayo de radioreceptor. *Med Clin* 87:410-412, 1986.
194. BOUMA DJ, KAMMER H, GREER MA: Follow-up comparison of short-term versus 1-year antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 55:1138-1142, 1982.
195. SLINGERLAND DW, BURROWS BA: Long-term antithyroid treatment in hyperthyroidism. *JAMA* 242:2408-2410, 1979.
196. EDAN G, MASSART C, HODY B, POIRIER JY, Lé REUN M, HESPEL JP, LECLECH G, SIMON M: Optimum duration of antithyroid drug treatment determined by assay of thyroid stimulating antibody in patients with Graves' disease. *Br Med J* 298:359-361, 1989.

JUAN CARLOS ALVAREZ BENITEZ
VALORACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO MÉDICO
EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW: ANALISIS DE
LAS REMISIONES Y RECIDIVAS

APTO LUCA LAQUE

22

NOVIEMBRE

91

[Handwritten signatures and scribbles]

[Handwritten signature]