

LONG-TERM MAINTENANCE OF LOW-DOSE ANTITHYROID DRUGS VERSUS DRUG WITHDRAWAL IN PATIENTS WITH GRAVES' HYPERTHYROIDISM

Objective: The relapse rate of Graves' hyperthyroidism after finishing an antithyroid cycle is high. The objective of this work was to prospectively investigate the relapse rate of Graves' hyperthyroidism (GH) in patients with maintenance of a low dose of antithyroid drug (ATD) therapy.

Patients and method: From March 1997, all patients with GH consecutively attending the same center who remained euthyroid with low doses of synthetic ATD (carbimazole or methimazole: 2.5-5 mg/day) on 2 consecutive follow-up visits (at 10-12 months) were included in this study. Instead of withdrawing ATD, the aim was to continue with this low dose for a 5-year period (group M: 53 patients). From March 1997, data were also collected from patients with GH who were consecutively followed-up and who, meeting the criteria for inclusion in group M, had stopped receiving ATD before the start of the study (March 1997) (group R: 31 patients).

Main outcome: GH relapse was observed in 12/53 patients in group M (22.64%) and in 24/31 patients in group R (77.42%) ($p < 0.000$).

Conclusions: The GH relapse rate was significantly lower with long-term maintenance of a low dose of ATD than with therapy withdrawal.

Key words: Graves' hyperthyroidism. Antithyroid therapy. Relapse of hyperthyroidism.

Mantenimiento a largo plazo con dosis bajas de fármacos antitiroideos de síntesis frente a retirada, en pacientes con hipertiroidismo de la enfermedad de Graves

FRANCISCO MORALES GARCÍA^a, AURELIO CAYUELA^b, NATIVIDAD GARCÍA HERNÁNDEZ^a, FERNANDO LOSADA VIÑAU^a, MIGUEL ÁNGEL MANGAS CRUZ^a, MARÍA ASUNCIÓN MARTÍNEZ BROCCA^a, ELENA NAVARRO GONZÁLEZ^a, ALFONSO PUMAR LÓPEZ^a, FEDERICO RELIMPIO ASTOLFI^a, ALFONSO SOTO MORENO^a Y FERNANDO VILLAMIL FERNÁNDEZ^a

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.*

^b*Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.*

Objetivo: La recurrencia del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves tras dar por finalizado un ciclo de antitiroideos, es frecuente. El objetivo de este trabajo es investigar de forma prospectiva la recaída del hipertiroidismo durante el mantenimiento de 5 años con dosis bajas de fármacos antitiroideos de síntesis.

Material y método: Desde marzo de 1997 se reclutó para la intervención a todos los pacientes con hipertiroidismo de la enfermedad de Graves que acudían consecutivamente a una misma consulta, y habían alcanzado el eutiroidismo con dosis bajas de antitiroideos (2,5-5 mg/día de carbimazol o metimazol) en 2 revisiones sucesivas (10-12 meses). Se intentó mantener desde entonces, en lugar de suspenderlo, un tratamiento con estas dosis durante 5 años, y se estudió en ese intervalo la tasa de recaída del hipertiroidismo (grupo M, 53 pacientes). Desde la misma fecha (marzo de 1997), se recogieron también datos de los pacientes con hipertiroidismo de la enfermedad de Graves que se revisaban consecutivamente en dicha consulta, pero a los que, con anterioridad a esa fecha, se les había suspendido la medicación antitiroidea al conseguir las mismas condiciones señaladas anteriormente; de igual modo se estudió la tasa de recurrencia del hipertiroidismo durante los 5 años que seguían a la suspensión (grupo R, histórico, control, 31 pacientes).

Resultado principal: El hipertiroidismo recayó en 12/53 (22,64%) pacientes del grupo M, por 24/31 (77,42%) pacientes del grupo R ($p < 0,000$).

Conclusiones: La tasa de recaída del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves mientras se mantenían dosis bajas de fármacos antitiroideos de síntesis fue menor, de forma significativa, que la recogida tras suspenderlos.

Palabras clave: Hipertiroidismo de Graves. Fármacos antitiroideos. Recaída del hipertiroidismo.

Correspondencia: Dr. F. Morales García.
Editor José Manuel Lara, 5, 2.º A. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: currollhsea@mixmail.com

Manuscrito recibido el 13-9-2007 y aceptado para su publicación el 19-11-2007.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves (EG) es una condición crónica, de origen autoinmunitario^{1,2}; de curso clínico no confiablemente predecible, derivado de la complejidad de sus mecanismos etiopatogénicos, aún no bien aclarados²⁻⁵. Por este motivo, mientras no se disponga de un tratamiento específico dirigido a controlar dichos mecanismos, el objetivo principal de la terapia se ha enfocado hasta el presente en el control del hipertiroidismo⁶, característica más común de la EG, hallado en casi todos los pacientes⁷, y que puede tener efectos deletéreos en múltiples sistemas orgánicos, particularmente en el sistema cardiovascular. A este efecto, con diversidad en las preferencias en los distintos ámbitos de actuación médica asistencial, se ha recurrido a 2 tipos de terapia: fármacos anti-tiroideos de síntesis (ATD) y/o tratamientos ablativos, con ¹³¹I, o cirugía^{2,8,9}. Debe admitirse, no obstante, la dificultad para establecer el régimen terapéutico óptimo, dado el curso natural de la enfermedad a largo plazo, variable de un paciente a otro, y que aún se carece de marcadores predictores satisfactorios de la actividad y la evolución de la enfermedad¹⁰.

La tasa de remisión espontánea, prolongada, del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves (HG), tras la suspensión de los ATD, después de 1-2 años de tratamiento, cuando éstos han sido utilizados como terapia inicial, se sitúa alrededor del 20-30%^{1,4,8,9,11-15}. En el resto de los casos, el 70-80%, la recurrencia del hipertiroidismo obliga a reanudar el tratamiento con ATD o a inducir una ablación definitiva de la glándula tiroidea^{9,15-17}, la mayoría de las veces mediante ¹³¹I, con una tasa de cambio, en este último caso, de una enfermedad por otra, de hipertiroidismo a hipotiroidismo, virtualmente inevitable en el tiempo^{18,19}, más permanente¹⁶, y con riesgo de desarrollo o empeoramiento de la orbitopatía infiltrativa^{8,18}.

De acuerdo con la información referida, ampliamente contrastada en la práctica clínica habitual endocrinológica, el objetivo principal de este estudio fue establecer de forma prospectiva la tasa de recaída del hipertiroidismo en una cohorte de pacientes con EG, durante el mantenimiento de un tratamiento con dosis bajas de ATD (2,5-5 mg/día de carbimazol o metimazol), en un intento de prolongar a 5 años, en lugar de proceder a su habitual suspensión, en el momento considerado apropiado. Secundariamente, se analizarían los posibles factores y su grado de influencia que pudieran intervenir en la recaída.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes y diseño del estudio

Desde marzo de 1997 hasta febrero de 2005, ambos inclusive (8 años), se reclutó para la intervención a todos los pacientes con HG, diagnosticado según criterios convencionales, que acudieron consecutivamente a una misma consul-

ta ambulatoria del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) de Sevilla, y pudieron permanecer sin tirotoxicosis (tirotropina [TSH] no suprimida) en 2 revisiones sucesivas (10-12 meses) con dosis bajas (2,5-5 mg/día) de un ATD (carbimazol o metimazol). Previamente, los pacientes habían seguido un tratamiento con el mismo ATD durante un tiempo variable, en su mayoría (76,9%), de 9-30 meses; a dosis diferentes de comienzo, en general (90,3%) entre 15-30 mg/día, con reducción progresiva según el estado de la enfermedad en cada revisión. La inclusión se hizo con independencia del brote de hipertiroidismo o ciclo de ATD en el que los pacientes se encontraran; éstos no debían tener antecedentes de radioterapia craneocervical, haber estado expuestos a radiografías con contraste en los últimos 2 años o haber tomado recientemente preparados yódicos. Tampoco deberían haberse sometido a tratamientos ablativos sobre el tiroides con ¹³¹I o cirugía, y en ausencia actual de embarazo o de toma de alguna medicación distinta que influyera en el eje hipofisotiroideo. A los pacientes que, cumpliendo los criterios referidos, alcanzaran aquella situación de eutiroidismo con dosis bajas de ATD se intentó que mantuvieran desde entonces estas dosis durante un período de 5 años (comprendidos en los 8 años en que se extendía el estudio), en lugar de proceder en ese momento a su suspensión, como era habitual en la práctica asistencial. Constituyen éstos el grupo M (mantenimiento), integrado por 53 pacientes, 7 varones y 46 mujeres, con unos límites de edad entre 22 y 75 años.

Paralelamente, se extrajeron datos pertinentes de las historias médicas de los pacientes con EG que, igualmente desde marzo de 1997 y durante el mismo intervalo de 8 años, acudieron de forma sucesiva a la misma consulta ambulatoria, pero a los que se les hubiera retirado la medicación anti-tiroidea antes de marzo de 1997, en un momento en que cumplían idénticas condiciones previas exigidas al grupo M: TSH no suprimida en 2 revisiones consecutivas con dosis bajas de los mismos ATD; asimismo, tras un período previo variable de tratamiento. Como en el grupo M, el objetivo era analizar la recurrencia del hipertiroidismo en los 5 años que seguían a esa decisión de retirada. Estos pacientes constituyeron el grupo R (retirada), que actuaba como control, formado por 3 varones y 28 mujeres (31 pacientes), con edades al comienzo del estudio entre 18 y 66 años.

Para ambos grupos, cada caso seleccionado con los criterios expuestos fue considerado como un paciente individual, independientemente del hecho de que algunos pacientes pudieran repetir grupo -RR: 2 intentos de retirada antes de marzo de 1997 en el mismo paciente (2)- o compartirlo -RM: un intento de retirada antes de marzo de 1997, seguido de uno de mantenimiento posterior a esa fecha (17), y RRM: 2 intentos de retirada previos, seguidos de uno de mantenimiento, en el mismo paciente (2)-.

Para los 84 pacientes, así definidos, el estudio se dio prematuramente por concluido con la aparición, dentro de los 5 años de seguimiento desde la intervención (mantenimiento o retirada), de un hipertiroidismo subclínico persistente, hallado en 2 revisiones sucesivas, o de un hipertiroidismo abierto, en una única revisión, consideradas ambas situaciones como recaída del HG. Secundariamente, se recogieron datos de recurrencia del hipertiroidismo, al menos de 1 año (hasta marzo de 2006), tras suspender las dosis bajas de ATD en los pacientes del grupo M que pudieron mantenerse en eutiroidismo durante el tiempo de estudio; a la vez, se

TABLA 1. Tiempo de evolución de la enfermedad de Graves y concentración sérica de la T4I al comienzo de la intervención

Grupo	Percentiles			U de Mann-Whitney	Significación asintótica (bilateral)	
	25	50	75			
Tiempo de evolución de la enfermedad de Graves al comienzo del estudio* (años)	R	1,08	2	3,5	488	0,002
	M	1,75	4	6,375		
T4I al comienzo del estudio (ng/dl)	R	0,935	1,19	1,4425	586,5	0,048
	M	0,89	1,04	1,235		

M: mantenimiento; R: retirada.
*Intervención.

obtuvieron datos del intervalo de tiempo en que el hipertiroidismo reapareció.

Durante el período de mantenimiento con dosis bajas de ATD (grupo M), los pacientes fueron revisados, en general, cada 6 meses, valorando en cada consulta el cumplimiento y la tolerancia del tratamiento, la historia clínica y el examen físico relativos a la enfermedad controlada, la función tiroidea, mediante la medida de las concentraciones séricas de T4I y TSH, más T3I en caso de TSH suprimida, y las de anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) al finalizar el mantenimiento. En el grupo R, el seguimiento fue el mismo que se había realizado a los pacientes durante el mantenimiento de la medicación. El único problema dado en este grupo fue la falta parcial, aunque no indispensable, de datos clínicos y analíticos, consecuencia del resumen en formatos nuevos de las historias clínicas de varios pacientes, sin perjuicio de la fiabilidad de la menor información recogida. Para este trabajo sólo se ha hecho constar los datos objetivos contenidos en las historias, y se rechazaron, como control, las que carecían de datos esenciales para la investigación. En el momento de la intervención (mantenimiento) se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes participantes en el trabajo prospectivo.

Es, pues, un estudio de intervención, no aleatorizado, con 2 grupos comparativos: M y R, en los que se ha valorado de forma principal, en los 5 años que siguieron a la decisión de intervención, mantenimiento o retirada, respectivamente, las tasas correspondientes de recaída del hipertiroidismo; a la vez que se ha analizado los factores que en ambos grupos pudieran predecirlas. Se recogieron, por último, la recurrencia del hipertiroidismo a partir de la finalización del mantenimiento con las dosis bajas de ATD en los pacientes que permanecieron en eutiroidismo (sin recaída) durante el período de estudio y el intervalo transcurrido hasta su inicio.

Metodos analíticos

T4I: análisis inmunorradiométrico (IRMA) (Schering); valor normal (VN), 0,7-2,2 ng/dl; coeficiente de variación (CV) intraanálisis, 3,8%; CV interanálisis, 6,03%, para un valor de 1,69 ng/dl.

T3I: IRMA (Immunotech); VN, 1,5-5 pg/ml; CV intraanálisis, 3,72%; CV interanálisis, 8,27%, para una concentración de 6,16 pg/ml.

TSH: IRMA (Schering); VN, 0,2-5 μ U/ml; CV intraanálisis, 2,7%; CV interanálisis, 6,9%, para un valor de 12,21 μ U/ml.

Anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (AbTPO): IRMA (DiaSorin); VN, < 15 U/ml (-); > 15 UI/ml (+); CV intra-

análisis, 4,10%; CV interanálisis, 7,8%, para un valor de 71,5 U/ml.

Anticuerpos antitiroglobulina (AbTg): IRMA (DiaSorin); VN, < 100 (-); > 100 (+); CV intraanálisis, 2,9%; CV interanálisis, 11,6%, para una concentración de 115 U/ml.

TRAb (hasta diciembre de 2003), > 11 U/ml (+).

TRAb (desde enero de 2004): análisis radioreceptor (RRA) (Schering), < 1 UI/ml (-); 1-1,5 U/ml, valores indeterminados, y > 1,5 U/ml (+).

Análisis estadísticos

Se ha llevado a cabo los siguientes procedimientos: una estadística descriptiva de las variables cualitativas, mediante el uso de frecuencias absolutas y relativas. Para expresar las variables cuantitativas, medianas y rangos intercuartílicos, dado que no siguen una distribución normal al aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov. La prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher, cuando era necesario, para la comparación de variables cualitativas, según el grupo de estudio. Por último, el test de la U de Mann-Whitney, para comparar las variables cuantitativas. Los datos han sido analizados en el paquete estadístico SPSS 12 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos). Para todos los análisis realizados se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características de los pacientes según los grupos

No se ha observado diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes (R y M) en relación al sexo; datos iniciales basales: edad, existencia y grado de oftalmopatía infiltrativa (OI), bocio, concentraciones séricas de T4I, T3I, T3I/T4I, TSH, AbTPO, AbTg, y los siguientes parámetros al comienzo de la intervención: edad, OI, grado de OI, bocio, TSH, AbTPO y AbTg. En cambio, los grupos R y M sí mostraban diferencias significativas en el tiempo de evolución de la enfermedad (P50, 2 y 4 años, $p < 0,002$) y en valores de T4I (P50, 1,19 y 1,04 ng/dl, respectivamente, $p < 0,048$) al comienzo de la intervención (tabla 1), como también en el porcentaje de pacientes que completaron el tiempo de estudio (5 años): 7/31 (22,6%) y 30/53 (56,6%), respectivamente ($p < 0,002$) (tabla 2), y en el período de estudio real cubierto: media de 31,58 meses para el

TABLA 2. Pacientes con enfermedad de Graves que completan el período de estudio

		Grupo		Total	Significación asintótica (bilateral)
		Retirada	Mantenimiento		
Completan el período de estudio, n (%)	Sí	7 (22,6)	30 (56,6)	37 (44)	0,002
	No	24 (77,4)	23 (43,4)	47 (56)	
	Total	31 (100)	53 (100)	84 (100)	

grupo R y 49,41 meses para el grupo M ($p < 0,000$).

Tasa de recaída del hipertiroidismo según los grupos

En el tiempo de estudio la tasa de recaída del HG ha sido de 24/31 (77,42%) pacientes para el grupo R y 12/53 (22,64%) pacientes para el grupo M ($p < 0,000$) (tabla 3).

Factores que predisponen a la recaída tras la intervención

Para ambos grupos, se analizaron potenciales factores predictores de recaída del hipertiroidismo. Los siguientes parámetros no han mostrado diferencias significativas en relación con la recaída: sexo; datos iniciales basales: tabaquismo, estrés previo, OI, bocio, *thrill*, soplo carotídeo, fibrilación auricular (FA), cambios de la OI o del bocio con la primera eutiroidemia o hipotiroxinemia o con la primera eutirotropinemia; datos al comienzo del brote en el que tiene lugar la intervención: OI, bocio, *thrill*, soplo carotídeo, cambio de la OI o del bocio con la primera dosis, con la primera eutiroidemia o hipotiroxinemia o con la primera eutirotropinemia; datos al comienzo de la intervención: tiempo de evolución de la enfermedad ($p < 0,939$), tabaquismo, estrés, OI o bocio, y cambios en los anticuerpos antitiroideos (AA) (AbTPO y AbTg) en diferentes puntos del seguimiento. Los pocos pacientes que disponían de determinación de las concentraciones de TRAb basales y en el momento de la intervención no posibilitaron el uso con confianza de esta variable. Las diferencias en relación con la recaída fueron significativas, en cambio, para la edad de inicio de la enfermedad ($p < 0,037$), para la edad del paciente al comenzar el brote en el que se llevaba a cabo la intervención ($p < 0,004$) y para la edad en la que se daba comienzo a la intervención ($p < 0,007$). Así, al inicio de la intervención, la media de edad de los pacientes que posteriormente tuvieron recurrencia era 36,81 años, y la de los que permanecieron eutiroides en el tiempo de es-

tudio, 44,56 años ($p < 0,007$) (tabla 4).

En el momento de la intervención, 46/84 (54,76%) pacientes de ambos grupos tenían una edad ≤ 40 años, de los que 26 (56,52%) tuvieron recaída del hipertiroidismo y 20 (43,47%), no. De los 46 pacientes, a 18 se les había retirado la medicación, 16 (88,88%) recayeron y sólo 2 (11,11%) no lo hicieron. A 28 de los 46 pacientes, por el contrario, se les había mantenido las dosis bajas de ATD, 10 (35,71%) recayeron. Por otra parte, 38/84 (45,23%) pacientes tenían más de 40 años al comenzar la intervención, de ellos 10 (26,31%) recayeron. A 13 de estos 38 pacientes se les había retirado la medicación, 8 (61,53%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo; mientras que la recaída apareció sólo en 2 (8%) pacientes de los 25 mayores de 40 años a los que se les había mantenido los ATD (tabla 5): una mujer de 60 años y un varón de 41 años al diagnóstico, ambos con TRAb alto en el momento de la recaída.

Recurrencia del hipertiroidismo después del estudio

Se muestran datos de 36 pacientes, de los 41 del grupo M sin recurrencia en el tiempo de estudio, a quienes se siguió al menos 1 año después de finalizado el mantenimiento, para determinar la proporción de estos pacientes cuyo hipertiroidismo recurrió al dejar la medicación (tabla 6) y en qué intervalo de tiempo éste reapareció. Hasta marzo de 2006, un año después de finalizar el estudio de intervención (mantenimiento), el hipertiroidismo había recurrido en 20/36 (55,55%) pacientes, con un intervalo para la recurrencia de 2-39 meses. En el 70% (14/20) de los pacientes recurrió el primer año, y en el 95% (19/20), en los primeros 2 años. En 13 de los 20 pacientes con recurrencia se dispuso de datos de TRAb al final del mantenimiento, que fue positivo en 4, y negativo, en 9. En 14/36 (38,88%) pacientes, se mantenía el eutiroidismo (hasta marzo de 2006). En 13 de estos 14 pacientes se dispuso también de datos de TRAb; igualmente, al fi-

TABLA 3. Recaída del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves durante el período de estudio

		Grupo		Total	Significación asintótica (bilateral)
		Retirada	Mantenimiento		
Recaída del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves durante el período de estudio, n (%)	Sí	24 (77,42)	12 (22,64)	36 (42,9)	0,000
	No	7 (22,58)	41 (77,36)	48 (57,1)	
	Total	31 (100)	53 (100)	84 (100)	

TABLA 4. Factores que predisponen a la recaída tras la intervención para el total de pacientes de ambos grupos

Predictor	Recurrencia en el tiempo de estudio	n	Media ± DE	Error típico de la media	p*
Edad inicial (años)	No	48	39,44 ± 13,378	1,931	0,037
	Sí	36	33,75 ± 10,291	1,715	
Edad al inicio del brote (años)	No	48	42,73 ± 14,4	2,078	0,004
	Sí	36	34,39 ± 9,943	1,657	
Edad al inicio de la intervención (años)	No	48	44,56 ± 14,122	2,038	0,007
	Sí	36	36,81 ± 10,658	1,776	
Tiempo de evolución enfermedad inicio (años)	No	48	5,356 ± 5,70231	0,82306	0,939
	Sí	36	5,1881 ± 13,79831	2,29972	

DE: desviación estándar.

*Significación (bilateral), prueba de la t para la igualdad de medias.

TABLA 5. Riesgo de recaída del hipertiroidismo en función de la edad en el momento de la intervención y del grupo

Grupos	n	≤ 40 años, 46/84 (54,76%)		> 40 años, 38/84 (45,23%)	
		Recaen, n (%)	No recaen, n (%)	Recaen, n (%)	No recaen, n (%)
Ambos grupos	84	26 (56,52)*	20 (43,47)	10 (26,31)*	28 (73,68)
Retirada	31	16 (88,88)*	2 (11,11)	8 (61,53)*	5 (38,46)
Mantenimiento	53	10 (35,71)*	18 (64,28)	2 (8)*	23 (92)

*p < 0,01.

nal del mantenimiento, todos eran negativos. Así, pues, sólo 4/26 (15,38%) pacientes de los que se tuvo datos de TRAb en la conclusión del mantenimiento fueron positivos, y los 4 tuvieron recurrencias tras finalizar el estudio (valor predictivo positivo [VPP], 100%); por contra, en el mismo momento, 22/26 (84,61%) pacientes presentaban títulos de TRAb negativos, de los que 9 recayeron tras el estudio, y 13 no lo habían hecho hasta marzo de 2006 (valor predictivo negativo [VPN], 59%). Por último, sólo 2/36 (5,55%) pacientes habían evolucionado hacia un hipotiroidismo (subclínico, en 2 revisiones sucesivas, o abierto, en una única revisión).

De los 36 pacientes considerados en el apartado anterior, 18 (50%) tenían una edad ≤ 40 años al inicio de la intervención, de los que, al dar por finalizado el mantenimiento, 14/18 (77,77%) tuvieron recurrencia, 3/18 (16,66%) permanecían en eutiroidismo y 1/18 (5,55%) evolucionó a hipotiroidismo. Otros 18 pacientes tenían más de 40 años, de los que sólo 6/18 (33,33%) tuvieron recurrencias, 11/18 (61,11%) continuaron eutiroides y 1/18 (5,55%) evolucionó a hipotiroidismo.

Las diferencias entre los 2 grupos de edad de los pacientes con recurrencia son también significativas.

DISCUSIÓN

De todos los enfermos con HG consecutivamente revisados en una misma consulta de endocrinología del HUVR de Sevilla, desde marzo de 1997 a febrero de 2005, ambos inclusive, sólo un total de 84 pacientes, definidos con anterioridad, cumplían los criterios exigidos. En ese intervalo, a 53 de estos pacientes, en eutiroidismo con dosis bajas de ATD (2,5-5 mg/día de carbimazol [50 pacientes] o de metimazol [3 pacientes]) en 2 revisiones sucesivas, tras dosis previas mayores, con independencia del brote de hipertiroidismo en el que se hallaran, se intentó mantenerles, en lugar de suspenderlas, estas dosis por un período de 5 años, comprendidos en los 8 años del estudio (grupo M). Por otra parte, de los pacientes revisados por EG, en esos mismos 8 años, sólo de 31 se pudo extraer de sus

TABLA 6. Recurrencia del hipertiroidismo tras el estudio (n = 36)*

TRAb	Recaen, n (%)	No recaen, n (%)	
		Eutiroidismo	Hipotiroidismo
(+)	20 (55,55)	14 (38,88)	2 (5,55)
(-)	4	0	13
	9		

TRAb: anticuerpos contra el receptor de tiroxina.

*Grupo M, sin recurrencias en el tiempo de estudio.

historias clínicas datos suficientes sobre retirada de estos ATD antes de marzo de 1997, en un momento en que cumplían idénticos criterios que los mencionados para el grupo M; a su vez, se pudo obtener de ellas datos evolutivos de los 5 años que seguían a la retirada de la medicación. Este grupo histórico, que representaba el procedimiento habitual hasta el comienzo de este estudio prospectivo en marzo de 1997, actuaría como control para comparación (grupo R).

De entre los múltiples parámetros analizados en los 2 grupos al comienzo de la intervención, sólo aparecían diferencias significativas en 2 de ellos. En el tiempo de evolución de la enfermedad ($p < 0,002$), mediana de 2 y 4 años para los grupos R y M, respectivamente, debido, al menos en parte, a la inclusión de 19 pacientes que compartían grupo (R y M); una condición obligada fue que la retirada de la medicación en el grupo R se hubiera realizado antes de marzo de 1997, cuando los pacientes llevaban menos tiempo con la enfermedad. También, en la concentración sérica de la T4I, dentro del límite normal como se exigía en el protocolo, medianas de 1,19 y 1,04 ng/dl, para los grupos R y M, respectivamente, con diferencia sólo al borde de la significación ($p < 0,048$); mientras que las concentraciones de TSH sérica, en el mismo instante, igualmente normales, no eran significativamente diferentes. Asimismo, han sido significativas las diferencias, entre los 2 grupos, en el porcentaje de pacientes que completaron el tiempo de estudio (5 años) y en el período de estudio real cubierto, dadas principalmente por los resultados: los pacientes a quienes se había retirado la medicación antitiroidea al llegar al eutiroidismo con dosis bajas tuvieron más recurrencias y en menos tiempo.

Dentro de los 5 años que siguieron a la intervención, retirada o mantenimiento, la tasa de recaída del hipertiroidismo resultó ser significativamente mayor ($p < 0,000$) en el grupo R: 24/31 (77,42%) pacientes, que en el grupo M: 12/53 (22,64%) pacientes. En Estados Unidos y en otras áreas del mundo la tasa de remisión espontánea a largo plazo, tras la suspensión de las tionamidas después de 1-2 años de tratamiento, varía del 15 al 80%; entre otros factores, quizá influida por el grado de ingesta de yodo^{4,20,21}, que usualmente, como se obtuvo en este estudio (22,58%), es del 20-30%^{1,4,8,9,13-15,18,22}. Desde hace tiempo se está buscando predictores, clínicos y de laboratorio, solos o en combinación, que pudieran ser útiles en la toma de decisión ante un paciente individual, con éxito pobre, inconsistente o incompleto^{1-6,9,10,12-15,18,21,23-28}, intentando mejorar la selección de los pacientes, de tal modo que sólo aquellos con más probabilidad de remisión espontánea se sometieran a un tratamiento prolongado, limitado, con tionamidas. Al mismo tiempo se ha intentado desarrollar estrategias de tratamiento con estos fármacos que aumentaran las posibilidades de remisión, mayormente, una vez suspendidos los ATD: régimen de terapia, dosis, duración del tratamiento, etcétera.^{4-6,11-13,21,22,25,29,30}

Los pacientes con recurrencias tras un ciclo inicial

de ATD y los que no reciben este ciclo como tratamiento de primera línea, por una predicción incierta o la probada baja tasa de remisión espontánea, de difícil predicción individual, son habitualmente sometidos a una terapia ablativa con ¹³¹I (con mucha más frecuencia, salvo contraindicación) o a cirugía. Con estos tratamientos, que intentan ser definitivos en la solución del HG^{5,6,15,16}, los pacientes sufren una tasa de cambio de una enfermedad por otra, de hipertiroidismo a hipotiroidismo, virtualmente inevitable en el tiempo^{18,19}, sobre todo permanente¹⁶, y con riesgo, en caso de ¹³¹I, de desarrollo o de agravamiento de la orbitopatía infiltrativa^{8,18,31}; a lo que puede añadirse un pequeño incremento del riesgo de cáncer gastrointestinal superior, hallado recientemente en varones mayores³².

En cualquier caso, la decisión de utilizar los ATD como tratamiento principal debe sopesarse contra los riesgos y beneficios de una terapia más definitiva. Es importante la preferencia del paciente en el proceso de decisión^{9,12}; teniendo en cuenta los resultados de un estudio prospectivo y aleatorizado en el que el grado de satisfacción de los pacientes superaba el 90% para las 3 terapias, pero reconocía unos menores costes médicos para el tratamiento con ATD³³. Si el principal inconveniente para la terapia con ATD es la frecuente reaparición de la tirotoxicosis tras suspenderlos^{1,8,9,16}, sin una predicción fiable de sus resultados²⁸, los pacientes podrían continuar con ellos, alcanzado el eutiroidismo con dosis bajas en 2 revisiones sucesivas, al menos, mientras éstas consigan mantener el control del hipertiroidismo, objetivo principal, por ahora, de la terapia en la EG. De la continuidad de este tratamiento con dosis bajas no derivarían consecuencias adversas de importancia ni, probablemente, costes significativos y estaría indicado particularmente en pacientes con oftalmopatía^{16,18}; en todo caso, podría ser más peligroso suspenderlo que continuar con él innecesariamente³, dado que las reacciones serias a estos fármacos son raras y más aún a estas pequeñas dosis^{12,16,22,24,30} —buena tolerancia en los 53 pacientes del presente estudio—. Como añaden Slingerland et al¹⁶, una enfermedad que puede ser controlable y autolimitada, parece mejor tratarla con una terapia controlable y limitable.

En conjunto, recayeron 26/46 (56,52%) pacientes con edad ≤ 40 años, por 10/38 (26,31%) pacientes mayores de 40 años. Pero cuando se suspendió la medicación a los pacientes de menor edad (grupo R), recayeron 16/18 (88,88%), por 10/28 (35,71%), cuando se la mantenía (grupo M); mientras que la recaída para los mayores de 40 años se cuantificó en 8/13 (61,53%) pacientes del grupo R, por sólo 2/25 (8%) pacientes del grupo M. Para Ross⁹, la remisión es más probable en personas de más de 40 años, tesis defendida por otros autores²⁶ que señalan la edad de comienzo de la enfermedad como un predictor significativo para el fallo del tratamiento médico, ya que observan que los menores de 40 años consiguen menores tasas de remisión prolongada tras los ATD y presentan, al diagnós-

tico, bocios más grandes, mayor prevalencia de AA positivos y medias más altas en las concentraciones séricas de T4l y T3l, indicativas de una mayor gravedad de la enfermedad. A idénticas conclusiones se llega cuando la edad es analizada como una variable continua. Törring et al¹⁸, tras la supresión de los ATD, administrados en dosis altas y durante 18 meses, y excluyendo de su estudio los bocios difusos grandes, informan de una recurrencia del HG del 42% en adultos jóvenes (20-35 años) y del 34% en mayores (35-55 años). Vitti et al¹⁵, también tras la retirada de los ATD, observan una tasa de recaída del 76,4% en menores de 20 años al comienzo del HG, del 67,4% en personas de 21-39 años y del 47% en mayores de 40 años; las diferencias son significativas. La mayor tasa de remisión prolongada en este último estudio (80%) se obtuvo en pacientes con la combinación de bocio, \leq 40 ml; TRAb, \leq 30 U/ml, y un comienzo de la enfermedad con más de 40 años.

Para conocer qué ocurría al suspender la medicación, una vez concluido el mantenimiento con dosis bajas de ATD, en los pacientes del grupo M que en el período de estudio no habían sufrido recaída del hipertiroidismo, se recogieron datos evolutivos hasta marzo de 2006, 1 año después de la finalización del estudio. Hasta esa fecha se tuvo información de un total de 36 pacientes, de los 41 no recurridos. En 20/36 (55,55%), el hipertiroidismo ha reaparecido, con un intervalo de recurrencia de 2-39 meses; en el 70% (14/20), en el primer año tras suspender la medicación, y en el 95% (19/20), en los primeros 2 años. Este hecho es repetidamente conocido^{2,3,12,14,15,22,29}, y en el presente estudio indica una posible pérdida del control sobre mecanismos patogénicos subyacentes en la EG ejercido por las dosis bajas de tionamidas durante el tiempo en que se mantuvieron, efecto inmunomodulador reconocido de los ATD, discutido si directo o no, en este caso por el mantenimiento, entre otros posibles efectos, de una reducida actividad de la célula folicular tiroidea^{1,9,12,14,21,24,29}. Un ejemplo de esto podría estar representado por la reaparición, en las primeras semanas tras el estudio, de una diplopía molesta en un paciente de 75 años que había permanecido sin ella durante los 5 años del mantenimiento con dosis bajas, y cuyo hipertiroidismo, abierto, recurrió a los 21 meses de dejar la medicación. Sin embargo, otros autores no encuentran ningún deterioro ni desarrollo de la oftalmopatía con la recaída del HG tras el cese de la medicación¹⁸. Por consiguiente, la eficacia del tratamiento médico no debería juzgarse según ocurra o no una remisión permanente cuando tal tratamiento es suspendido después de un período arbitrario –hasta la fecha se carece de un estándar indicativo del momento adecuado¹⁰–, sino que podría considerarse eficaz si pudiera continuarse por un tiempo lo bastante largo para que el trastorno subyacente remita espontáneamente⁶. De todos modos, no hay razón teórica por la que un paciente cuya enfermedad, en este caso el HG, esté bien controlada con una dosis pequeña de

ATD no pueda continuar con ella mientras que su control permanezca¹². Apuntado por el presente estudio, podría denominarse, en cambio, fallo del tratamiento médico con ATD a la imposibilidad de controlar el HG (TSH suprimida de forma continua o en brotes, con o sin elevación de las hormonas tiroideas), tras 1-2 años de tratamiento o durante un mantenimiento con dosis bajas, una vez conseguido el eutiroidismo en 2 revisiones consecutivas, obligando a aumentos recurrentes de las dosis de los ATD.

De los resultados de los TRAb al momento de concluir el mantenimiento, ¿podría deducirse que, al menos, en tanto éstos sean positivos seguiría siendo adecuada la indicación de continuar con las dosis bajas de ATD ante el riesgo de reaparición del hipertiroidismo? Aunque aquí los pocos pacientes con TRAb positivos (4) tuvieron recurrencias, teóricamente, podrían representar también anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH y no estimulantes, que pudieran inducir en ese caso un hipotiroidismo en lugar de un hipertiroidismo^{9,15}. No obstante, la negatividad sérica de estos anticuerpos no aseguró la permanencia del eutiroidismo al dejar el tratamiento^{3,4,12,15,18,34}, como ocurrió en 9/13 pacientes; que podría no reflejar el estado de los TRAb intratiroideos¹⁴.

El estudio actual puede adolecer de algunas limitaciones a resaltar, entre ellas: la naturaleza retrospectiva del grupo que actúa como control (grupo R), que representaba la forma de actuar hasta marzo de 1997, pero para el que se aplicaron los criterios estrictos de inclusión expuestos, siempre que no faltaran datos esenciales. La inclusión de pacientes que compartían grupo (RM, 17, y RRM, 2), es decir, que participaron en el grupo de mantenimiento después de haber sufrido una o varias recaídas previas, recogidas aquí, tras la suspensión de los ATD. Frente a estos pacientes, los demás, en que el mantenimiento se llevó a cabo en el primer brote de hipertiroidismo; sin embargo, el primer hecho podría afectar negativamente a la tasa de remisión de los pacientes del grupo M comprendidos en ellos, como recogen Schleusener et al³ y Benker et al⁵; y el tiempo de evolución de la enfermedad al comienzo del estudio no influyó de forma significativa en la recaída o no del hipertiroidismo, como se recoge en la tabla 4 ($p < 0,939$). Otro factor que podría influir en los resultados, como la mayor recaída del HG en pacientes con edad \leq 40 años, es la posibilidad de aparición de un brote de hipertiroidismo en el posparto de pacientes con EG, puesto que cerca del 75% de las mujeres “en remisión” de una EG que se quedan embarazadas tendrán una recaída o desarrollarán una tiroiditis en el posparto¹². Una última limitación a considerar hace referencia a que los pacientes del grupo M (11/53) que habían suspendido prematuramente la medicación antitiroidea por diversas causas (5, por embarazo; 5, por suspensión externa o acción voluntaria, y 1, por clínica local cervical) fueron considerados sin recurrencias durante el período estudiado, y una proporción de ellos, hipotéticamente, podrían haber

tenido recurrencias en el período que les restaba para cumplir los 5 años de seguimiento.

Puede concluirse de este estudio que el mantenimiento a largo plazo con dosis bajas de ATD, una vez alcanzada con estas dosis la ausencia de tirotoxicosis en 2 revisiones sucesivas, después de un tratamiento previo con estos fármacos a dosis decrecientes y ritmo de descenso variable, conforme es posible, se acompaña de una, sensiblemente, menor recaída del hipertiroidismo que la suspensión habitual de la medicación al llegar a una situación similar. Esta tesis está en concordancia con lo que sostienen algunos autores^{8,9,16}, ante la necesidad de decidir sobre las opciones de tratamiento, de que la terapia prolongada con tionamidas, aún por décadas, es una alternativa aceptable, tanto tiempo como estos fármacos sean tolerados y el hipertiroidismo controlado. En segundo lugar, concluir que recurrieron más los pacientes de menor edad (≤ 40 años), tanto durante el estudio como una vez finalizado.

Para confirmar estos hallazgos, deberían llevarse a cabo estudios prospectivos, aleatorizados, de suspensión y mantenimiento con dosis bajas de ATD, desde un mismo momento, con criterios de selección igualmente estrictos y que incluya un período de seguimiento completo.

AGRADECIMIENTOS

A Blanca Ballel Candela, enfermera, comprometida, y colaboradora activa y eficiente en el presente trabajo, durante la mayor parte de su curso.

BIBLIOGRAFÍA

- Franklyn JA. Drug therapy: the management of hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1994;330:1731.
- Glinoe D, Hesch D, Lagasse R, Laubreg P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an International Survey. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1987;285:5-23.
- Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhoop K, et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;120:689-701.
- García-Mayor RVG, Páramo C, Luna Cano R, Pérez Mendez LF, Galofré JC, Andrade A. Antithyroid drugs and Graves' hyperthyroidism. Significance of treatment duration and TRAb determination on lasting remission. *J. Endocrinol Invest.* 1992; 15:815-20.
- Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Fabbinder J, et al. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of hyperthyroidism with antithyroid Drugs. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. *Clin Endocrinol.* 1998;49:451-7.
- Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1241-5.
- Davies TF. Pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Diabetes UpToDate.* 2005;13(1).
- Ross DS. Treatment of Graves' hyperthyroidism. *Endocrinol Diabetes UpToDate.* 2005;13(1).
- Ross DS. Thionamides in the treatment of Graves' disease. *Endocrinol Diabetes UpToDate.* 2005;13(1).
- Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guihen I, Lorey Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease –prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol.* 1999;50:127-32.
- Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2.
- Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005;352: 905-17.
- Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82: 1719-26.
- Codaccioni JL, Orgiazzi J, Blanc P, Pugeat M, Roulier R, Carayon P. Lasting remissions in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone: a pattern of spontaneous evolution of the disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67: 656-62.
- Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients Graves' disease. Undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid.* 1997;7:369-75.
- Slingerland DW, Burrows BA. Long-term antithyroid treatment in hyperthyroidism. *JAMA.* 1979;242:2408-10.
- Sato H, Harada S, Yokoya S, Tanaka T, Asayama K, Mori M, et al. Treatment for childhood-onset Graves' disease in Japan: Results of a nationwide questionnaire survey of pediatric endocrinologist and thyroidologist. *Thyroid.* 2007;17:67-72.
- Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al, and the Thyroid Study Group. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine –a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2986-93.
- Metso S, Jaatinen P, Huhtaba H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Longterm follow-up of radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol.* 2004;61:641-8.
- Solomon BL, Evaul JE, Burman KD, Wartofsky L. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of Iodine Intake? *Ann Intern Med.* 1987;107:510-2.
- Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD, and the European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76: 1516-21.
- Hedley AJ, Young RE, Jones SJ, Alexander WD, Bbwersher PD, Scottish Automated Follow-up Register Group. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. *Clin Endocrinol.* 1989; 31:209-18.
- Takaichi Y, Tamai H, Honda K, Nagai K, Kuma K, Nakagawa T. The significance of antithyroglobulin and antithyroidal microsomal antibodies in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with antithyroidal drugs. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:1097-100.
- Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorey Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: A prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:675-9.
- Rittmaster RS, Zwicker H, Abbott EC, Douglas R, Givner ML, Gupta MK, et al. Effect of methimazole with or without exogenous L-thyroxine on serum concentrations of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3283-8.
- Allahabadi A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1038-42.
- Kim TY, Park YJ, Park DJ, Chung HK, Kim WB, Kohn LD,

- et al. Epitope heterogeneity of thyroid-stimulating antibodies predicts long-term outcome in Graves' patients treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:117-24.
28. Kashiwai T, Hidaka Y, Takano T, Tatsumi KI, Izumi Y, Shi-maoka Y, et al. Practical treatment with minimum maintenance dose of antithyroid drugs for prediction of remission in Graves' disease. *Endocr J.* 2003;50:45-9.
29. Mashio Y, Beniko M, Matsuda A, Koizumi S, Matsuya K, Mi-zumoto H, et al. Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole: a prospective long-term fol-low-up study. *Endocr J.* 1997;44:553-8.
30. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of pa-tients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 3474-81.
31. Tallstedt L, Lundell G, Törring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blungren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treat-ment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1733-8.
32. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Auvinen A, Oksala H, Salmi J. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2190-6.
33. Ljunggren JG, Törring O, Wallin G, Taube A, Tallstedt L, Hamberger B, et al. Quality of life aspects and cost in treat-ment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, sur-gery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid.* 1998;8:653-9.
34. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Metaanalysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long-term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:98-102.