

Editorial

Hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow. ¿Podemos predecir la remisión?

J.J. Corrales Hernández y R.M. Burgo López

Servicio de Endocrinología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

La enfermedad de Graves es un trastorno tiroideo autoinmunitario, incorrectamente denominado órgano específico, caracterizado por hipertiroidismo, bocio de comportamiento autónomo respecto al eje hipotálamo-hipofisario, oftalmopatía en un porcentaje elevado de pacientes, si se evalúa con técnicas sensibles, y raramente dermatopatía. Con una prevalencia algo inferior al 2% y una incidencia de 50 casos por 100.000 habitantes por año, constituye la causa más común de hipertiroidismo y el trastorno tiroideo más prevalente en los EE.UU.¹. En España, la prevalencia estimada en Galicia es de 24,2 casos por 100.000 habitantes por año².

Estudios recientes efectuados en cohortes de gemelos en Dinamarca sugieren que un 79% de la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad de Graves es atribuible a factores genéticos y el 21% restante a factores ambientales³. El mecanismo por el cual dichos factores desencadenan y mantienen una respuesta inmunitaria en la que participan de forma compleja las células foliculares tiroideas, fenómenos de activación de linfocitos T por determinantes antigénicos del receptor de la TSH, hormonas linfocitotropas que incluyen diversas interleucinas, linfocitos B y moléculas de adhesión, que inducen y mantienen la respuesta autoinmunitaria, ha sido objeto de numerosos estudios^{4,5}, si bien la patogenia de la enfermedad de Graves sigue siendo oscura.

Precisamente dicho factor limita las posibilidades terapéuticas, que en la actualidad siguen centradas en el control de la sintomatología, pero no de la etiopatogenia. En este momento existen 3 tipos diferentes de tratamiento: fármacos antitiroideos, radioyodo y cirugía. Sin embargo, todos distan mucho de ser ideales. Así, la terapia con fármacos antitiroideos requiere consultas frecuentes, tiene una duración prolongada y se asocia con una tasa variable de recidiva que oscila entre un 37% y un 66,7%⁷, e incluso puede alcanzar un 71,6%⁸, observándose las tasas más altas conforme se prolonga el período de observación después de finalizar el tratamiento. Las modalidades ablativas de tratamiento controlan el hipertiroidismo en la mayoría de los pacientes, pero producen otras enfermedades tiroideas con una frecuencia inaceptablemente elevada, en especial el radioyodo. Por consiguiente, sería deseable disponer de algún tipo de marcador o parámetro capaz de indicarnos, sobre una base individual, cuál sería el resultado previsible de la terapia a largo plazo, de manera que facilitase la selección terapéutica e identificase a los pacientes que con el mínimo

riesgo de morbilidad obtuviesen el mayor porcentaje de curaciones.

Teóricamente, para obtener la máxima utilidad, dicho marcador o parámetro de predicción debería ser fácil de obtener, estar dotado tanto de una especificidad (proporción de pacientes en remisión en los que pronosticara correctamente que permanecerían en remisión) como de una sensibilidad (proporción de pacientes que han recidivado en los que pronosticara correctamente que recidivarían) elevadas y debería ser utilizable antes de iniciar el tratamiento o durante las fases iniciales del mismo. En el caso del tratamiento con fármacos antitiroideos, un marcador obtenido ya iniciado el tratamiento o al finalizarlo aún podría tener utilidad, pero también el inconveniente inherente a la pérdida de tiempo y de recursos económicos. Teniendo en cuenta que el control del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves mediante radioyodo alcanza tasas superiores al 90%⁹, el interés de disponer de un marcador en este caso es obviamente menor.

La principal modalidad terapéutica inicial de la enfermedad de Graves en nuestro entorno son los agentes antitiroideos¹⁰, un tipo de tratamiento que ofrece la posibilidad de remisión duradera sin producir morbilidad permanente. En las últimas décadas se han realizado numerosos estudios con el objeto de identificar un índice o marcador predictivo de los resultados del tratamiento del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves con fármacos antitiroideos, abarcando desde parámetros clínicos fácilmente accesibles hasta pruebas de difícil aplicabilidad. A continuación describiremos los hallazgos de mayor relevancia.

La edad y el género aportan información útil. Así, Schleusener et al¹¹ apreciaban menores tasas de remisión en edades extremas. De manera más reciente, Allahabadia et al¹² han observado que los pacientes con menos de 40 años tenían una tasa de remisión significativamente más baja que aquellos de más de 40 años (32,6 frente a 47,8%), y que los varones tenían claramente menos posibilidades de remisión que las mujeres (19,6 frente a 40%).

El tamaño del bocio guarda una relación inversamente proporcional con la tasa de remisión observada tiempo después de la retirada del tratamiento antitiroideo^{8,11}; no obstante, la presencia de un bocio pequeño, aunque aumenta la probabilidad de remisión, no es garantía de la misma. Las posibilidades de recidiva en pacientes con bocios grandes, de más de 70 ml, son muy superiores a las probabilidades de remisión en un bocio pequeño de menos de 40 ml⁸. También en una población de menos de 19 años de edad el tamaño pequeño del bocio aumenta significativamente las posibilidades de remisión¹³.

Varios trabajos habían mostrado hace 10-15 años que las concentraciones séricas de hormonas tiroideas medidas an-

Correspondencia: Prof. J.J. Corrales.
 Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario.
 Paseo de San Vicente, s/n. 37008 Salamanca.

Manuscrito recibido el 24-05-2001 y aceptado para su publicación el 18-09-2001.

tes del tratamiento eran significativamente más bajas en los pacientes en situación de remisión 1-5 años después de retirar el tratamiento que en aquellos que habían recidivado^{14,15}. El solapamiento de los valores en ambos tipos de pacientes y la ausencia de capacidad predictora independiente respecto a otros factores interrelacionados como la edad o el tamaño del bocio, cuando se realizan análisis multivariados^{12,13}, restan utilidad a estos parámetros como índices de predicción. En estudios recientes no se ha confirmado que existan diferencias en las concentraciones de hormonas tiroideas pretratamiento entre los pacientes que permanecen en remisión o recidivan^{12,16}.

La capacidad predictora de los anticuerpos frente al receptor de TSH (TRAb), bien sean del tipo de anticuerpos estimulantes de la TSH (TSAb) o de las inmunoglobulinas inhibitorias de la unión de la TSH (TBII), ha sido objeto de especial atención en múltiples estudios. Su análisis en el diagnóstico de la enfermedad mostraba que los pacientes que lograban remisión tenían valores significativamente más bajos que aquellos en los que recidivaba el hipertiroidismo^{8,15}, tanto midiendo la actividad TSAb como TBII¹⁷. También los cambios evolutivos a lo largo del tratamiento tenían algún valor predictivo, puesto que los pacientes que posteriormente entraban en remisión presentaban descensos progresivos en ambos tipos de anticuerpos; en cambio, los que recidivaban presentaban cambios complejos consistentes en subidas y bajadas erráticas durante el tratamiento¹⁸. La persistencia de niveles elevados de TRAb al finalizar el tratamiento era más frecuente en los pacientes que recidivaban que en aquellos en situación de remisión tiempo después de la retirada de los agentes antitiroideos^{11,17,18}.

Por su mayor sencillez, las determinaciones realizadas habitualmente en clínica son las de TBII. En el ensayo de radioreceptores usado para su cuantificación se ha sustituido recientemente la TSH porcina por la TSH humana recombinante (h-TBII), obteniéndose las ventajas de su mayor sensibilidad diagnóstica y la posibilidad de medirla sin recurrir a técnicas radiactivas¹⁹. Cuando este ensayo es aplicado con finalidad pronóstica, se ha observado que la frecuencia de positividad de h-TBII al finalizar el tratamiento es superior en los pacientes que recidivan con respecto a aquellos en remisión del hipertiroidismo^{20,21}. En uno de los estudios, el 76% de los pacientes con positividad de estos anticuerpos al finalizar el tratamiento recidivaban en el curso de los 2 años posteriores a la retirada del tratamiento antitiroideo²¹.

También se ha evaluado la utilidad pronóstica de otros parámetros, como la oftalmopatía y los títulos de anticuerpos antitiroideos. Aunque algunos estudios demuestran que la remisión del hipertiroidismo después de la retirada del tratamiento antitiroideo es más frecuente en pacientes sin oftalmopatía⁸, en la mayoría de las investigaciones no se ha encontrado que la presencia o ausencia de oftalmopatía, detectable en el diagnóstico de la enfermedad o al finalizar el ciclo antitiroideo, sean capaces de predecir el resultado del tratamiento^{11-13,16}. Tampoco los títulos de anticuerpos antiperoxidasa ni antitiroglobulina tienen utilidad pronóstica^{8,11,15}.

Algunas investigaciones han analizado la utilidad de otros marcadores poco habituales en la evaluación clínica de Graves. Así, se ha encontrado que la ausencia o un bajo grado de hipoeogenicidad tiroidea después de finalizar el tratamiento es un índice favorable de remisión del hipertiroidismo²². Un aumento del flujo sanguíneo en la arteria tiroidea inferior, analizado al finalizar el ciclo antitiroideo mediante ecografía/Doppler, también se ha señalado que predice la recidiva poco tiempo después de la suspensión

del tratamiento²³. El momento tardío del análisis, subjetividades en la interpretación de los datos y/o períodos de observación después de la retirada del tratamiento demasiado cortos hacen necesarios nuevos estudios de ambas técnicas para confirmar la validez y utilidad de sus resultados.

Hasta el momento, la búsqueda de un índice de pronóstico funcional del tratamiento se ha centrado en parámetros clínicos y bioquímicos que, en definitiva, sólo son consecuencias de una base genética y de una alteración de la respuesta inmunológica fisiológica del huésped. Teniendo en cuenta estas nociones, nuestro grupo analizó recientemente, de forma prospectiva, la posible utilidad pronóstica de 22 subtipos de células T, B y *natural killer* (NK) en sangre periférica involucradas en la inmunoregulación, al diagnóstico y durante el tratamiento de pacientes con metimazole²⁴. Aunque se encontraban varias poblaciones (células B, NK y NKCD8+) con una sensibilidad pronóstica igual o superior al 88%, carecían de suficiente especificidad para poder ser utilizadas con seguridad en pacientes individuales. Alternativamente, otras poblaciones de células inmunocompetentes estaban dotadas de una elevada especificidad, pero carecían de suficiente sensibilidad. También se ha intentado conocer si la genética condiciona el pronóstico funcional tiroideo al finalizar el tratamiento. A este efecto se han analizado antígenos, como HLA-B8, DR3, DR5¹¹, o una serie amplia de antígenos de los *loci* A, B y DR del sistema HLA¹⁴. Si bien los pacientes con antígeno HLA-DR5 recidivaban significativamente menos que los que carecían de él¹¹ y aquellos con HLA-DR3 positivo recidivaban más¹⁵, los propios autores restaban utilidad pronóstica a sus hallazgos. Otros estudios han analizado los alelos HLA-DQA1*0501 y CTLA4, que predisponen al padecimiento de la enfermedad de Graves, sin encontrar un valor predictivo de recidiva o remisión²⁵.

Aunque las modalidades del tratamiento antitiroideo de la enfermedad de Graves no constituyen en sí mismas índices o marcadores de predicción, sí pueden aportar información relativa a cuál de ellas se asocia con tasas más elevadas de remisión. A tal efecto se han analizado diferentes dosis, duración, regímenes o pautas, o la adición de hormonas tiroideas al tratamiento, esta última con el objetivo de frenar la presentación de antígenos tiroideos. En un estudio, Hashizume et al²⁶ encontraban tasas de remisión a los 3 años de retirar el metimazol en un 98,3% de los pacientes tratados con un ciclo de agentes antitiroideos durante 6 meses, seguido de un tratamiento con tiroxina durante un año, frente a una tasa de remisión de un 65,3% en pacientes que no recibían tiroxina. El efecto beneficioso de la adición de tiroxina al tratamiento antitiroideo no ha podido ser confirmado posteriormente en numerosos estudios y bajo diferentes pautas y diseños^{7,16,27}. Otros estudios han comparado los efectos de dosis fijas de 40 o 10 mg al día de metimazol durante 12 meses sobre las tasas de remisión, sin encontrar diferencias al año de retirar el tratamiento⁶. Una extensión del período de observación hasta $4,3 \pm 1,3$ años de los mismos pacientes del estudio previo tampoco revelaba diferencias en las tasas de remisión entre ambas dosis²⁸. Habitualmente, la duración del tratamiento antitiroideo es de 12-18 meses, dado que se consiguen tasas superiores de remisión que con ciclos más cortos²⁹. Cuando se han comparado duraciones de tratamiento con carbimazol de 18 frente a 42 meses tampoco se ha observado un incremento significativo en las tasas de remisión, evaluadas a los 2 años de la retirada de los antitiroideos³⁰.

En resumen, en la actualidad, a pesar de numerosos intentos, seguimos careciendo de un marcador fiable capaz de predecir a título individual los resultados del tratamiento an-

titiroideo de la enfermedad de Graves una vez retirado. Sin embargo, creemos que este esfuerzo no ha sido inútil dado que, en primer lugar, ha permitido conocer cómo lograr mejores tasas de remisión con menores riesgos. Por otra parte, ha permitido discernir cuáles son los factores de riesgo que hacen altamente probable la recidiva del hipertiroidismo una vez finalizada la terapia médica. Así, los pacientes varones, con edades inferiores a 40 años, con bocios grandes y/o títulos muy elevados de TRAb, es decir, aquellos pacientes con gran expresividad o intensidad del cuadro clínico, es poco probable que se beneficien de un tratamiento prolongado con anti-tiroideos en términos de lograr remisión a largo plazo y, en ellos, una vez conseguido el eutiroidismo, probablemente sea razonable valorar un tratamiento ablativo.

BIBLIOGRAFÍA

- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
- Galógré JC, García-Mayor RV, Fluiters E, Fernández-Calvet L, Rego A, Páramo C, et al. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidol Clin Exp* 1994;6:49-54.
- Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:930-4.
- Corrales JJ, López A, Ciudad J, Mories MT, Miralles JM, Orfao A. Methimazole therapy in Graves' disease influences the abnormal expression of CD69 (early activation antigen) on T cells. *J Endocrinol* 1997;155:491-500.
- Corrales JJ, Orfao A, López A, Mories MT, Miralles JM, Ciudad J. Analysis of IL-2 and IL-6 binding to peripheral blood lymphocytes in Graves' disease: relationship with disease activity. *Cytometry* 1997;30:118-23.
- 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.
- Lucas A, Salinas I, Rius F, Pizarro E, Granada ML, Foz M, et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2410-3.
- Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997;7:369-75.
- Sabri O, Zimny M, Schultz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1229-33.
- Glinoe D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey. *Acta Endocrinol* 1987;115:1-23.
- Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhop K, et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1989;120:689-701.
- Allahabadia 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.
- Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1719-26.
- Weetman AP, Ratanachaiyavong S, Middleton GW, Love W, John R, Owen GM, et al. Prediction of outcome in Graves' disease after carbimazole treatment. *Quart J Med* 1986;228:409-19.
- Winsa B, Dahlberg PA, Jansson R, Agren H, Karlsson FA. Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1990;122:722-8.
- Raber W, Kmen E, Waldhäusl W, Vierhapper H. Medical therapy of Graves' disease: effect on remission rates of methimazole alone and in combination with triiodothyronine. *Eur J Endocrinol* 2000;142:117-24.
- Michelangelo V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998;8:119-24.
- Takasu N, Yamashiro K, Komiya I, Ochi Y, Sato Y, Nagata A. Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment. *Thyroid* 2000;10:891-6.
- Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:90-7.
- Maugendre D, Massart C. Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves' disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay. *Clin Endocrinol* 2001;54:89-96.
- Massart C, Orgiazzi J, Maugendre D. Clinical validity of a new commercial method for detection of TSH-receptor binding antibodies in sera from patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs. *Clin Chim Acta* 2001;304:39-47.
- Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR, Di Cerbo A, Chiodini I, Torlonato M, et al. Thyroid hypoechoogenicity after methimazole withdrawal in Graves' disease: a useful index for predicting recurrence? *Clin Endocrinol* 1996;45:201-6.
- Varsamidis K, Varsamidou E, Mavropoulos G. Doppler ultrasonography in predicting relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Acta Radiol* 2000;41:45-8.
- Corrales JJ, López A, Ciudad J, Orfao A. The distribution of the major peripheral blood T, B and NK cell subsets does not predict the clinical outcome of Graves' disease patients after methimazole therapy. *J Biol Regul Homeost Agents* 2000;14:193-9.
- Badenhop K, Donner H, Braun J, Siegmund T, Rau H, Usadel KH. Genetic markers in diagnosis and prediction of relapse in Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104(Suppl 4):98-100.
- Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:947-53.
- Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, Givner ML, Lehmann L, Reddy S, et al. Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:814-8.
- Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Fassbinder J, et al. 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.
- Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy 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.
- Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease-Prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol* 1999;50:127-32.