

Tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow con tionamidas: una alternativa con riesgos

E. BOIX, O. MORENO, A. LÓPEZ Y A.M. PICÓ

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

THIONAMIDE TREATMENT IN GRAVES' DISEASE: AN ALTERNATIVE WITH RISKS

Thionamide preparations are highly effective in normalizing thyroid function in Graves' disease. They are usually used as primary therapy for 12 to 24 months in the hope that they will induce disease remission. If hyperthyroidism recurs after stopping thionamide, a more definitive mode of therapy is usually used such as surgery or radioactive iodine. However some patients are persistently treated with thionamide either because other therapeutic modalities are contraindicated or because of patient or physician preference, which could increase the risk of a thyroid storm. We present the case of a patient who presented a thyroid storm during treatment with methimazole.

Key words: Thyroid storm. Thionamide. Graves' disease.

Las tionamidas son fármacos muy eficaces para controlar el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow. Habitualmente se emplean como tratamiento de primera línea y se mantienen durante 12 a 24 meses con el objetivo de inducir una remisión de la enfermedad. En caso de recurrencia tras su suspensión, los pacientes son habitualmente tratados mediante radioyodo o cirugía, lo que supone una resolución definitiva del hipertiroidismo. Sin embargo, algunos pacientes son tratados de forma persistente con estos fármacos, bien por presentar alguna contraindicación para otras modalidades terapéuticas, o bien por la preferencia del paciente o de su médico responsable. Esta alternativa terapéutica puede asociarse a un mayor riesgo de crisis tirotóxica. Se presenta el caso de una paciente que presentó una crisis tirotóxica durante el tratamiento con metimazol.

Palabras clave: Crisis tirotóxica. Tionamidas. Enfermedad de Graves-Basedow.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen 3 alternativas terapéuticas para el hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow: el tratamiento farmacológico con tionamidas, la administración de radioyodo y la cirugía. En el único estudio prospectivo aleatorizado que se ha realizado comparando estos 3 tratamientos, todos ellos fueron igualmente efectivos para normalizar las concentraciones de hormonas tiroideas¹. La gran eficacia de las tionamidas para controlar el hipertiroidismo condiciona que muchos pacientes sean tratados con estos fármacos por períodos muy prolongados y se demore un tratamiento definitivo de la enfermedad con radioyodo o cirugía. Se presenta a una paciente con enfermedad de Graves-Basedow que desarrolló una crisis tirotóxica tras entrar en remisión con anti-tiroideos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años, con enfermedad de Graves-Basedow de 18 años de evolución, en tratamiento con tionamidas de forma intermitente hasta hace un año y medio, cuando se suspendió el tratamiento; desde entonces ha mantenido concentraciones normales de las hormonas tiroideas. Dos meses antes del actual ingreso, la paciente mantenía el eutiroidismo. La

Correspondencia: Dra. E. Boix.
Infante Don Manuel, 12, 3.º. 03203 Elche. Alicante. España.
Correo electrónico: ev.boixc@coma.es

Manuscrito recibido el 25-8-2003; aceptado para su publicación el 12-1-2004.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de la crisis tirotóxica. Una puntuación superior a 45 es muy sugestiva del diagnóstico de crisis tirotóxica²

Disfunción del mecanismo termorregulador		Disfunción cardiovascular	
Temperatura (°C)		Taquicardia (lat/min)	
37,22 a 37,75	5	99 a 109	5
37,78 a 38,30	10	110 a 119	10
38,33 a 38,86	15	120 a 129	15
38,89 a 39,40	20	130 a 139	20
39,44 a 39,96	25	≥ 140	25
40 o más	30	Insuficiencia cardíaca congestiva	
Efectos en el sistema nervioso central		Ausente	0
Ausentes	0	Leve (edema maleolar)	5
Leves (agitación)	10	Moderada (estertores en ambas bases pulmonares)	10
Moderados (delirio, psicosis, letargia extrema)	20	Intensos (edema pulmonar)	15
Intensos (convulsiones, coma)	30	Fibrilación auricular	
Disfunción gastrointestinal/hepática		Ausente	0
Ausente	0	Presente	10
Moderada (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal)	10	Antecedentes desencadenantes	
Intensa (ictericia no explicada)	20	Negativos	0
		Positivos	10

TABLA 2. Evolución de las concentraciones de hormonas tiroideas

	Valores normales	1.º día	3.º día	4.º día	6.º día	8.º día	11.º día	15.º día
TSH (mU/l)	0,38-0,93	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03
T ₃ libre (pg/ml)	1,8-4,6	> 32,55	> 32,55	31,3	19,2	12,8	9,3	3,6
T ₄ libre (ng/dl)	0,8-2	> 7,77	> 7,77	> 7,77	> 7,77	5,9	3,8	1,9

TSH: tirotropina; T₃: triyodotironina; T₄: tiroxina.

paciente ingresó en nuestra sección con deterioro del nivel de conciencia, fibrilación auricular con frecuencia cardíaca de hasta 160 lat/min, insuficiencia cardíaca congestiva, náuseas y vómitos. En el ingreso, las concentraciones de hormonas tiroideas fueron: tirotropina (TSH) < 0,03 U/l, triyodotironina (T₃) libre > 32,5 pg/ml y tiroxina (T₄) libre > 7,7 ng/dl, y la concentración de anticuerpos antirreceptor de TSH fue de 58 U/ml. Ante estos hallazgos, la paciente fue diagnosticada de crisis tirotóxica mediante los criterios de Burch y Wartofsky² (tabla 1), con una puntuación de 80. En la anamnesis dirigida no se evidenció ningún factor desencadenante ni tampoco en las exploraciones complementarias realizadas. Se inició tratamiento con antitiroideos y glucocorticoides a dosis altas (metimazol, 30 mg, cada 6 h e hidrocortisona intravenosa, 300 mg al día), así como con lugol (10 gotas cada 8 h) y bloqueadores beta (bisoprolol, 5 mg, cada 12 h), con lo que se normalizó la función tiroidea (tabla 2) y la paciente presentó mejoría clínica progresiva; posteriormente fue tratada de forma definitiva mediante cirugía.

DISCUSIÓN

Las tionamidas actúan inhibiendo la síntesis de hormonas tiroideas al bloquear la oxidación y la organificación del yodo en el tiroides. Estos fármacos consiguen normalizar la función tiroidea en prácticamente todos los pacientes¹, por lo que se emplean habitualmente como tratamiento de primera línea en la enfermedad de Graves-Basedow. La mayoría de endocrinólogos europeos y españoles mantienen dicho tratamiento durante un período variable, entre 12 y

24 meses, para inducir una remisión de la enfermedad. Sin embargo, dicha remisión, definida como eutiroidismo bioquímico mantenido durante un año tras la interrupción de las tionamidas, sólo ocurre en el 15-50% de los pacientes^{3,4}. Se han publicado algunos estudios prospectivos que evalúan la utilidad pronóstica de determinados parámetros clínicos o bioquímicos para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar una remisión con el tratamiento farmacológico. En este sentido, varios estudios han demostrado que existe una correlación inversa muy evidente entre el tamaño inicial del bocio y la probabilidad de remisión^{5,6}. Asimismo, se ha objetivado que los pacientes con mayores concentraciones basales de hormonas tiroideas⁷ y aquellos con títulos persistentemente elevados de anticuerpos antirreceptor de TSH, durante y tras el tratamiento con tionamidas^{1,8}, presentan una menor probabilidad de remisión. Sin embargo, aunque estas características pueden orientar, no nos permiten identificar con fiabilidad a los pacientes con probabilidad elevada de presentar una remisión prolongada con antitiroideos. Como consecuencia, no es infrecuente en la práctica clínica habitual, que la mayoría de pacientes inicialmente tratados con antitiroideos por un período más o menos largo, acaben recibiendo un tratamiento definitivo de la enfermedad con cirugía o radioyodo, por la aparición de recurrencias del hipertiroidismo tras suspender las tionamidas. Aun así, un porcentaje pequeño de pacientes son tratados de forma persistente con antitiroideos, pese a la recurrencia del hi-

peritiroidismo, bien por presentar alguna contraindicación para otras modalidades terapéuticas, o bien por la preferencia del paciente o de su médico responsable.

En el presente caso se muestra a una paciente que, tras entrar en remisión con antitiroideos, presentó una crisis tirotóxica con riesgo vital. En la actualidad, la crisis tirotóxica es una complicación poco frecuente del hipertiroidismo, si bien en la bibliografía no se dispone de datos recientes sobre su incidencia real. No obstante, se trata de una entidad grave que sin tratamiento ocasiona la muerte, y que aun tras su identificación rápida y su tratamiento presenta una mortalidad de hasta el 20 o el 30%. La crisis tirotóxica suele presentar un factor precipitante, entre los que se encuentran las infecciones o la cirugía. Sin embargo, hasta en un 25-43%^{9,10} de los casos no se identifica un factor desencadenante, tal y como ha ocurrido en la paciente aquí presentada.

La tasa elevada de recurrencias objetivada con el tratamiento antitiroideo y el riesgo de una crisis tirotóxica, con una importante morbimortalidad asociada, permite cuestionar si realmente tiene sentido intentar alcanzar una remisión de la enfermedad con tionamidas, al menos en pacientes de edad avanzada. A la vista de los datos aquí expuestos, consideramos que el tratamiento prolongado con tionamidas, con el objetivo de inducir una remisión, estaría justificado únicamente en pacientes jóvenes con bocio pequeño y concentraciones de hormonas tiroideas no demasiado elevadas. En pacientes de edad avanzada, en los que a menudo coexisten otras enfermedades, sería preferible un tratamiento definitivo con radioyodo o cirugía tras el diagnóstico, puesto que la mayoría de estos pacientes acabarán precisando alguna de estas 2 opciones te-

rapéuticas en algún momento de su evolución y, de esta forma, se minimizaría el riesgo de una crisis tirotóxica que puede ser mortal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine, a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2986-93.
2. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:263-77.
3. Greer MA, Kammer H, Bouma DJ. Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *N Engl J Med* 1977;297:173-6.
4. 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* 1980;49:51-61.
5. Laurberg P, Hansen PEB, Iversen E. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;111:39-43.
6. Schleusner H, Schwander J, Fischer C. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:689-701.
7. Young ET, Steel NR, Talor JJ. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Q J Med* 1988;250:175-89.
8. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis 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.
9. Mazzaferri EL, Skillman TG. Thyroid storm: a review of 22 episodes with special emphasis on the use of guanethidine. *Arch Intern Med* 1969;124:684-90.
10. Nelson NC, Becker WF. Thyroid crises: diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1969;170:263-73.