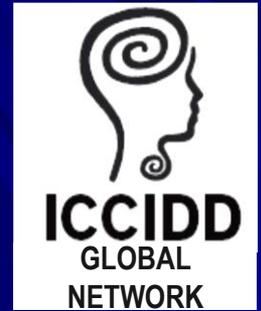




Universidad
Cayetano Heredia



Sociedad Peruana
de Endocrinología



SOCIEDAD PERUANA DE ENDOCRINOLOGIA

Actividades Científicas, Julio 23, 2014

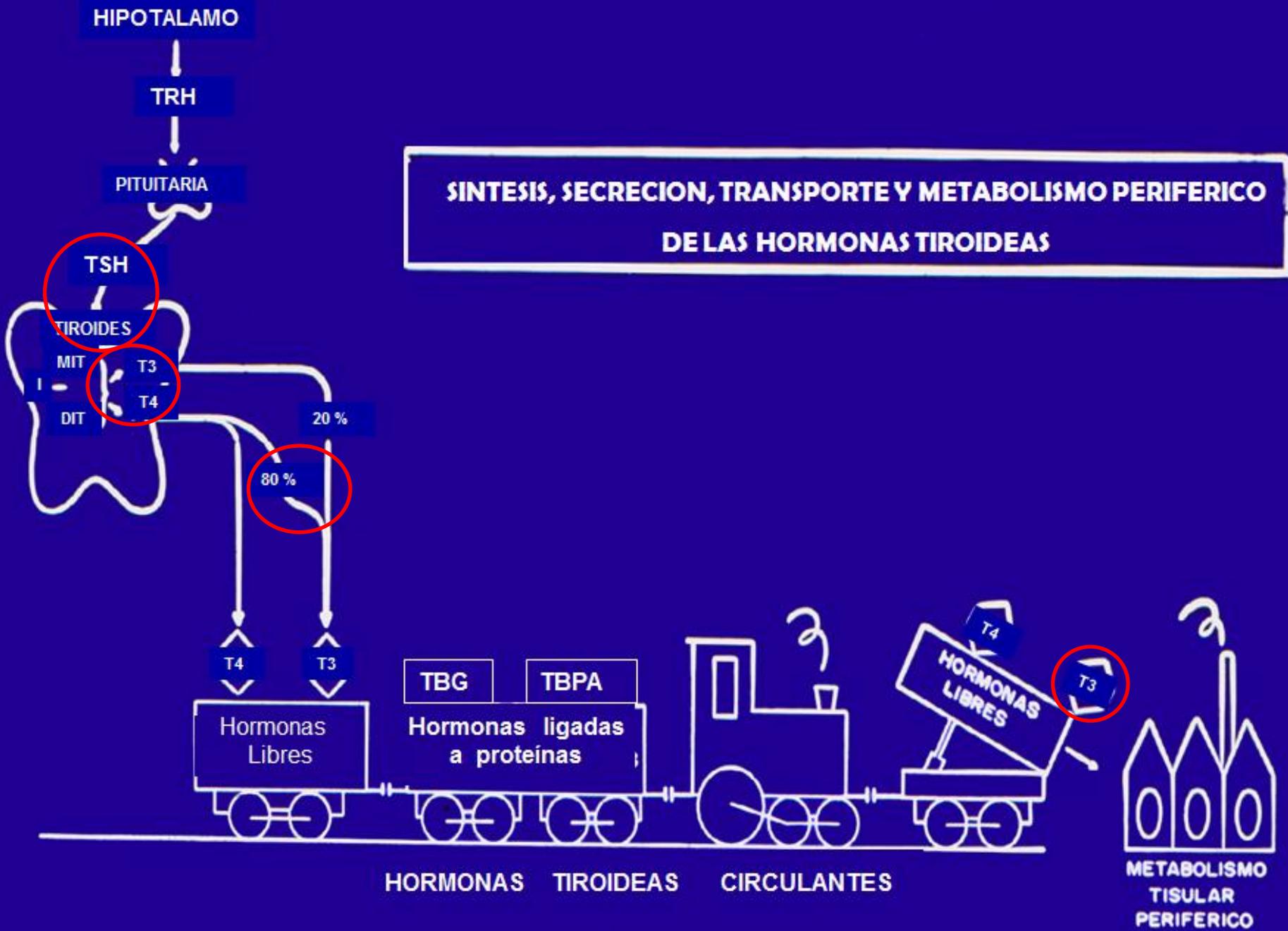
AVANCES EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES

Dr. Eduardo A. Pretell

Profesor Emérito y Profesor Investigador Extraordinario
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Coordinador Regional para América
Consejo Internacional para Control de los DDI Red Global

SINTESIS, SECRECION, TRANSPORTE Y METABOLISMO PERIFERICO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS



TIROTOXICOSIS

Síndrome clínico hipermetabólico, que tiene múltiples etiologías, manifestaciones y terapias potenciales. Estado clínico causado por elevadas concentraciones séricas y tisulares de hormonas tiroideas. Las manifestaciones clínicas son independientes de su causa en la mayoría de pacientes.

HIPERTIROIDISMO

Es una forma de tirotoxicosis debida a una síntesis y secreción inapropiadamente elevadas de las hormonas tiroideas por la tiroides.

Prevalencia en USA 1.2 % (manifiesto 0.5 %, subclínico 0.7 %)

CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

Tipo

Patogénesis

Asociada con hipertiroidismo

- ✓ **Estimulante tiroideo anormal:**
Enfermedad de Graves
(> común en áreas I-suficientes)

- ✓ **Autonomía tiroidea intrínseca:**
Adenoma tóxico
Bocio multinodular tóxico
(> común en áreas I-deficientes)

- ✓ **Anticuerpo estimulante del receptor de TSH: TRAb (TSAAb, TSBAb)**

- ✓ **Tumor benigno autónomo**
Focos de autonomía funcional

No asociada con hipertiroidismo

- ✓ **Enfermedad inflamatoria**
Tiroiditis indolora/silente
Tiroiditis subaguda

- ✓ **Hormonas de origen extratiroideo**
Hormona exógena

- ✓ **Salida de hormonas almacenadas**
Salida de hormonas almacenadas

- ✓ **Medicinas, alimentos**
-

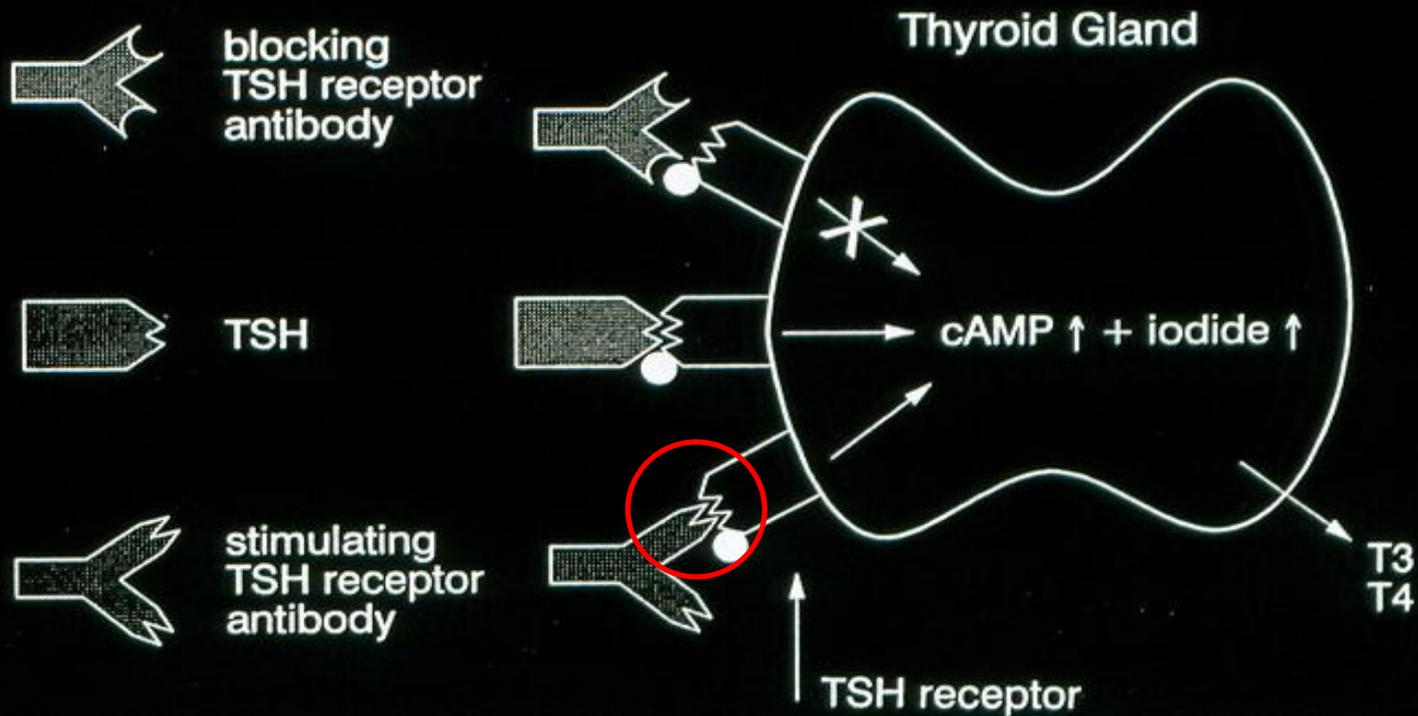
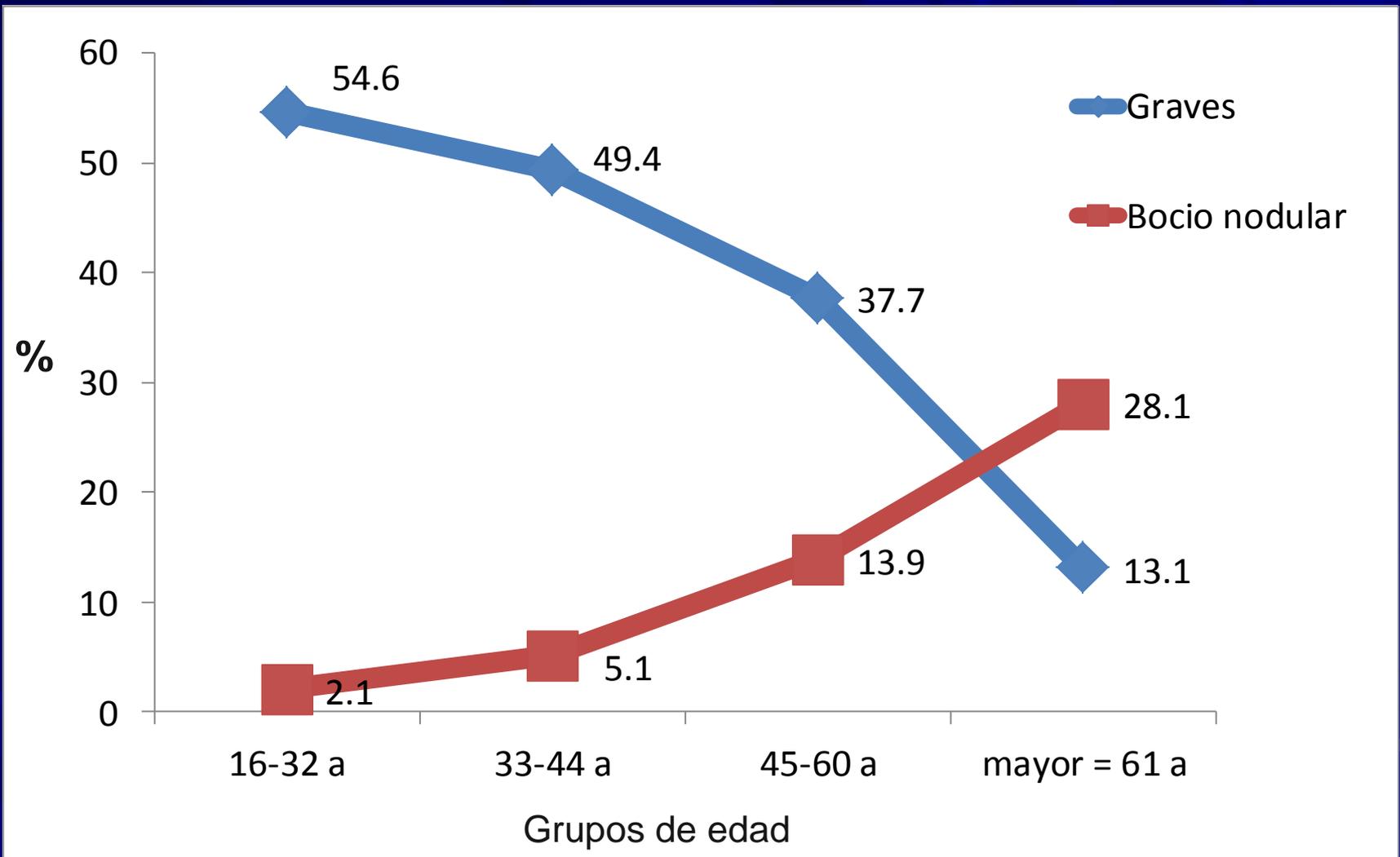


Figure 3. TSH-receptor antibodies (the so-called TSH-binding-inhibiting immunoglobulins, TBI) can either have stimulating effects or blocking effects. The blocking antibodies probably bind to a different part of the TSH receptor than do the stimulating antibodies.

Etiología del hipertiroidismo (HC y HSC) según edad



Adaptado de Boelaert y col. JCEM 2010

INCIDENCIA DE TIROTOXICOSIS EN EL HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA 1970-1985

Procedencia	Pacientes patología tiroidea N	Tirotoxicosis		Enf. Graves		Bocio Nodular	
		%	%	%	%		
TOTAL	1468	38	75	25			
COSTA	811	42	91	9			
SIERRA	657	33	49	51			

J Villena y EA Pretell, 1991

TIROTOXICOSIS

Manifestaciones clínicas comunes

Síntomas	Signos
Hiperactividad	Piel caliente, suave
Nerviosismo	Sudoración profusa
Fatiga	Taquicardia, arritmia atrial
Debilidad	Menor resistencia vascular perif.
Sudoración aumentada	Hipertensión sistólica
Intolerancia al calor	Mirada fija y retracción palpebral
Hiperactividad	Tremor
Aumento de apetito	Hiperreflexia
Debilidad muscular	Osteoporosis
Disturbios menstruales	Pérdida de peso

En la Enfermedad de Graves, la severidad de los síntomas y signos guarda una correlación inversa con la edad (JCEM 2010, 95:2715).

TIROTOXICOSIS

Manifestaciones clínicas de causas específicas

Hallazgos clínicos

Causas

Bocio difuso

Enf. de Graves, tiroiditis silente

Oftalmopatía

Enf. Graves

Mixedema localizado

Enf. Graves

Acropatía tiroidea

Enf. Graves

Bocio nodular (uni o multi)

Autonomía tiroidea

Tiroides no palpable

Hormonas tiroideas exógenas

Dolor y sensibilidad tiroidea

Tiroiditis sub aguda

DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE GRAVES

Evaluación bioquímica:

TSH

Hormonas tiroideas: T4-libre, T3

TRAb (TSAAb, TSBAAb)

TSI, TBII (2da generación)

Pruebas con I-131

Recomendación:

Dx de EG imprecisa: prueba de captación

Sospecha de nódulo: Gammagrafía

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES EN ESTADOS UNIDOS, EUROPA Y JAPON

Wattofsky L et al, Thyroid 1991, 1:129

Comparación de preferencias por tres opciones terapéuticas

Yodo radiactivo:

USA	69%
Europa	20%
Japón	10%

Drogas antitiroideas:

USA	20% (PTU 87%)
Europa	78% (MMI 98%)
Japón	88% (MMI 85%)

Cirugía

USA, Europa, Japón <3%

ATA/AACE GUIDELINE Endocrine Practice, 2011, 17:1-65

Cómo debe ser manejado el hipertiroidismo debido a la Enfermedad de Graves?

Recomendación

Los pacientes con hipertiroidismo franco por Enfermedad de Graves deben ser tratados con una de las siguientes modalidades:

Terapia con I-131, medicación antitiroidea, tiroidectomía.

La calidad de vida a largo plazo, después del tratamiento de la Enfermedad de Graves, es similar en las tres opciones de tratamiento.

Abraham-Noerdling M et al, 2005, Thyroid 15:1279

TRATAMIENTO DE TIROTOXICOSIS POR ENFERMEDAD DE GRAVES

Farmacológico

Drogas antitiroideas

Tionamidas: PTU, Metimazol, Carbimazol, Tiamazol
Interfiere la producción de hormonas tiroideas
Efecto inmunomodulatorio, inmunosupresivo (?)

Bloqueadores de T4 → T3

Iopodato sódico, Acido iopanoico, β bloqueadores
Interfiere la conversión periférica de T4 a T3

Bloqueadores β adrenérgicos

Disminuye el efecto sobre el miocardio
En dosis elevadas bloquean la conversión de T4 a T3

Ablativo

Yodo radioactivo

Objetivo, llevar al hipotiroidismo

Cirugía

Reduce la masa de tejido tiroideo

Remisión espontánea ha sido reportada hasta en 30% de pacientes con Enfermedad de Graves sin tratamiento (Codaccioni JL et al, 1998, JCEM 67:656)

TRATAMIENTO CON DROGAS ANTITIROIDEAS

Objetivo: Llevar al eutiroidismo lo más rápido posible en forma segura.

MMI, uso preferente en virtualmente cada paciente.

Dosis única, inicialmente alta (10-20 mg) y logrado el eutiroidismo reajustar a dosis de mantenimiento (5-10 mg).

PTU, efecto de duración más corta, admin. c/ 8 ó 12 hrs, dosis inicial 50-150 mg cada vez, dosis de mantenimiento 50 mg.

Dosis más altas + L-T4 (bloqueo y reemplazo), implica mayor riesgo de efectos colaterales.

Duración del tratamiento: MMI, 12-18 meses.

Si TSH normal, mantenerlo o discontinuarlo.

Medición de TRAb antes de interrupción, valor predictivo de evolución.

Recomendación

Previo al inicio del tratamiento:

- Recuento de glóbulos blancos y fórmula
 - Evaluación de función hepática.
-

PRINCIPALES PROBLEMAS

- Falta de apego en Rx a largo plazo
- Ocurrencia de efectos colaterales

MMI, alergia, agranulocitosis (0.2-0.5%), colestasia

PTU, vasculitis pequeños vasos, necrosis hepática fulminante

(elevación significativa de transaminasas hasta 4%) (FDA aleta).

- Recurrencia 30 a 50 %

Factores de mal pronóstico: bocio grande, no cambios en el tamaño del bocio, persistencia y títulos elevados de TRAb, curso previo de Rx

Factores a favor de tratamiento con DAT

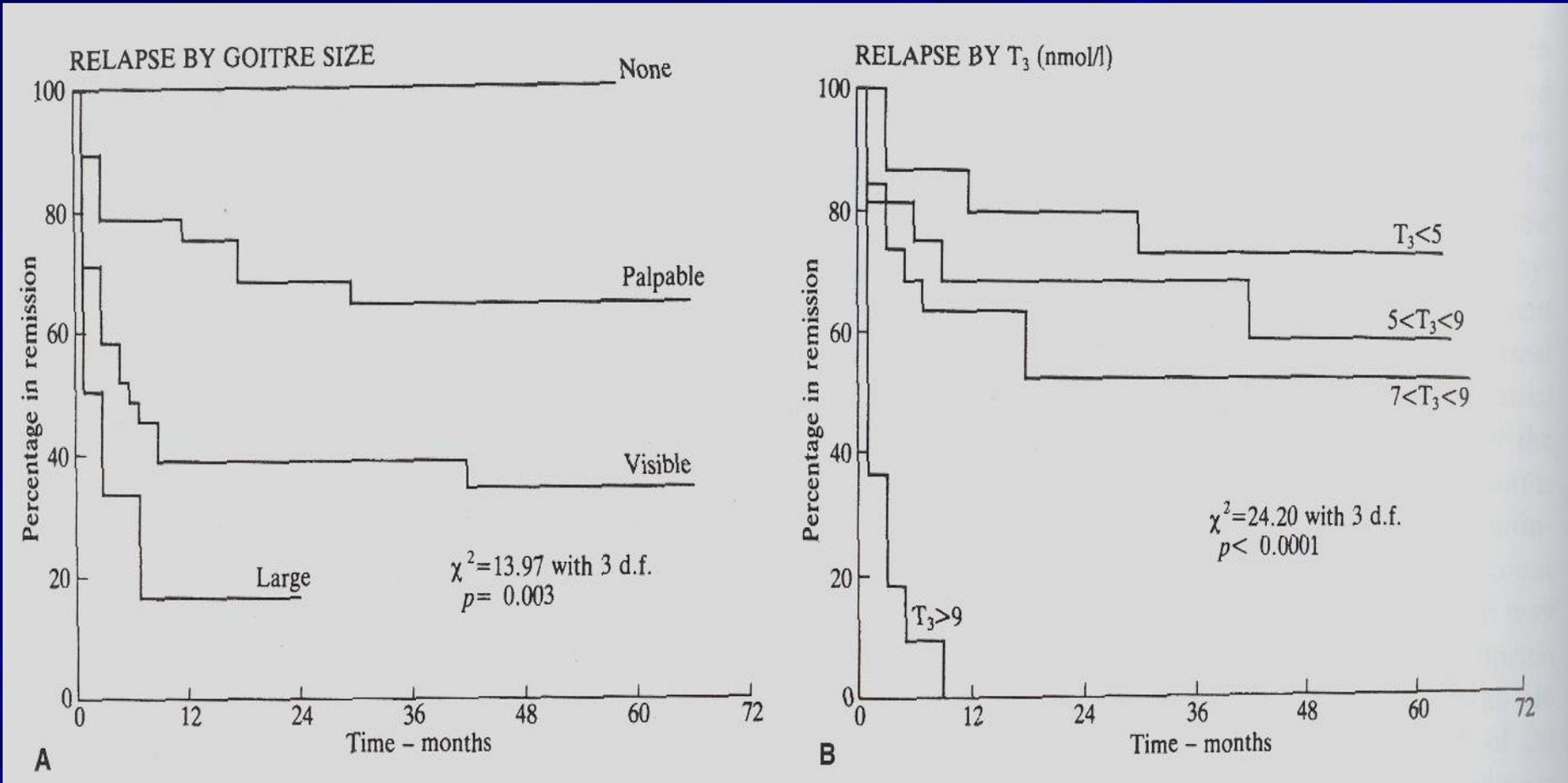
- Alta probabilidad de remisión (mujeres, cuadro leve, bocio pequeño, TRAb negativo o bajo).
- Pacientes ancianos o con comorbilidades que incrementan riesgo quirúrgico, espectancia de vida corta, longevidad limitada.
- Pacientes con antecedentes de operación o irradiación al cuello.
- Oftalmopatía activa moderada a severa.
- Pacientes que desean evitar cirugía e irradiación

Contraindicaciones: Reacciones adversas previas.

Seguimiento: Evaluación clínica y bioquímica periódicas, C/4-8 sem inicialmente y luego c/2-3 meses.

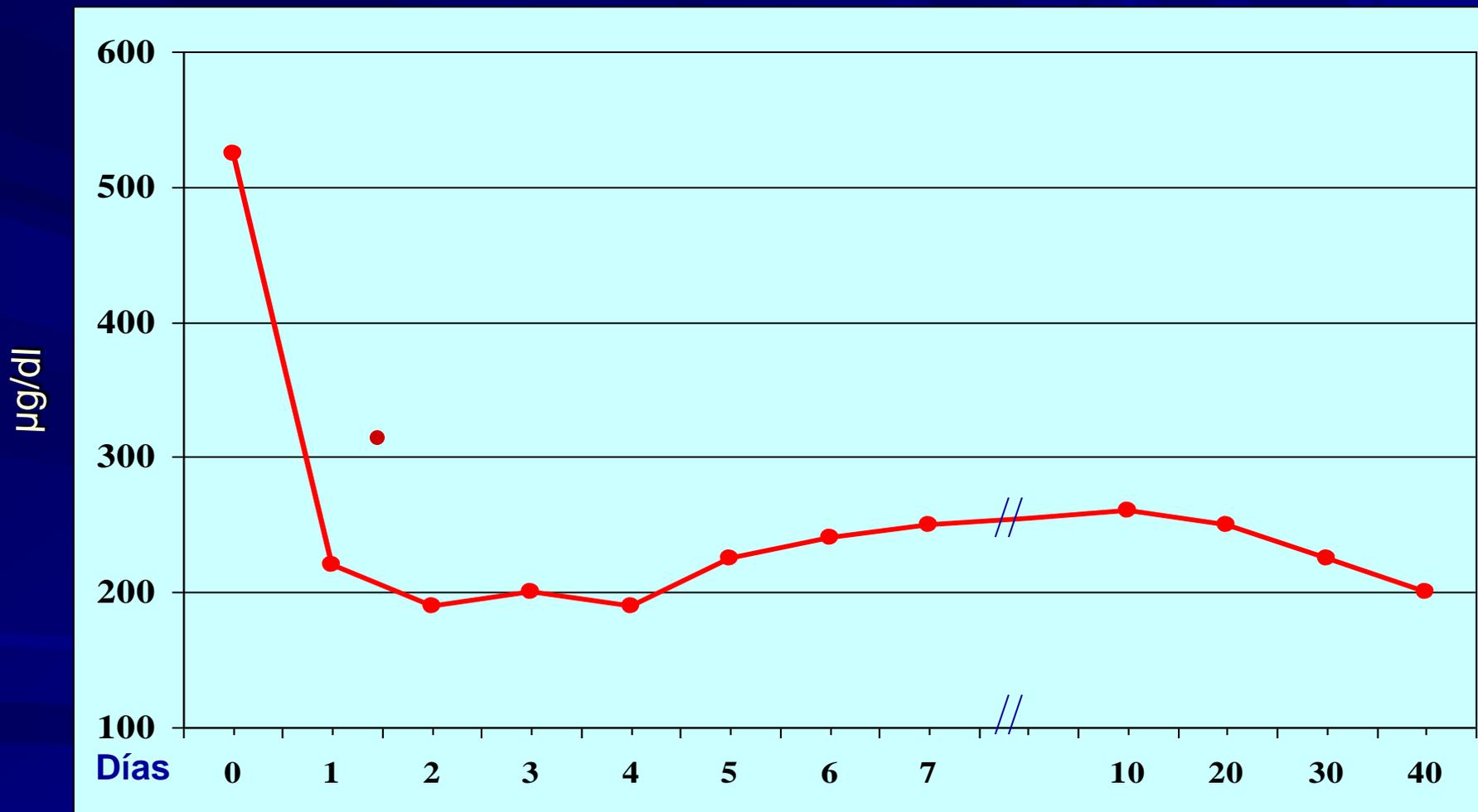
Remisión: 20-30% en USA, 50-69% en Europa y Japón

Posibilidad de remisión del hipertiroidismo por Enf. Graves durante la terapia con DAT



BLOQUEO DE LA CONVERSIÓN DE T4 → T3

T3 sérico después de la administración oral de 5 gr de iopodato sódico



TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO

Terapia bien tolerada, las complicaciones son raras, excepto las relacionadas a optalmopatía. El objetivo es llevar al paciente al hipotiroidismo.

Pre - tratamiento

MMI antes y después de la administración de ^{131}I debe considerarse en pacientes con tirotoxicosis severa, F-T4 muy elevada, en ancianos, y en pacientes con comorbilidades que pueden empeorar al agravarse el hipertiroidismo.

- Debe ser discontinuado 3-5 días antes y reiniciado 3-7 días después y mantenido por 4-6 semanas mientras se normaliza la función tiroidea..

Bloqueadores β adrenérgicos.

Dosis : Suficientes para producir hipotiroidismo (10-15 mCi)

Pre- Rx con PTU aumenta la radio-resistencia de la tiroides.

Seguimiento: F-T4 y T3 1-2 meses después. En caso de tirotoxicosis persistente con intervalos de 4-6 semanas, para iniciar terapia tiroidea de reemplazo.

TRATAMIENTO MEDIANTE TIROIDECTOMIA

La tiroidectomía tiene una alta tasa de curación del hipertiroidismo por EG.

Tiroidectomía total, riesgo de recurrencia cercano a 0%.

Tiroidectomía subtotal, 8% chance de persistencia o recurrencia.

Preparación del paciente:

MMI para lograr eutiroidismo

SSKI 1-2 gotas (50 mg l/gota) o solución de Lugol 5-7 gotas (8 mg l/gota) 3 veces diarias por 10 previos a la cirugía.

Plamaféresis, alternativa viable, en intolerancia a DAT

Complicaciones comunes: hipocalcemia transitoria o permanente, lesión del nervio recurrente o laringeo superior transitorio o permanente, sangrado post operatorio. Riesgos inversamente proporcionales a la experiencia del cirujano.

Recomendación: Medición de Ca y HPT intacta después de la operación.

Administración profiláctica de Ca y calcitriol por 1-2 sem

Terapia de reemplazo hormonal: Iniciar L-T4 inmediatamente después de la tiroidectomía

HIPERTIROIDISMO EN EL ADULTO MAYOR

Prevalencia

Áreas yodo-suficientes

Edad > 75 años (USA) 6.5 % (pob. gen. 0.4 - 3.2 %)

En áreas yodo-deficientes

Edad > 75 años (Italia, Pescopagano) 15.0 % (subclínico)

BN tóxico relativamente frecuente

Etiología

En áreas yodo-suficientes, Enf. Graves es la causa más frecuente

En áreas yodo-deficientes, bocio nodular y adenoma funcionante

Hipertiroidismo transitorio: tiroiditis subaguda y tiroiditis silente, Rx con amiodarona, L-T4, interferon

HIPERTIROIDISMO EN EL ADULTO MAYOR

- ✓ Síntomas hiperquinéticos menos evidentes o ausentes
 - ✓ Usualmente hipertiroidismo “apatético”
 - ✓ Fibrilación auricular más frecuente
 - ✓ Angina de pecho ocasional
 - ✓ Mayor reducción de la DMO y riesgo de fracturas, particularmente en mujeres menopáusicas
-

TIROTOXICOSIS DURANTE LA GESTACION

Prevalencia :

- Hipertiroidismo franco 0.2 %
- Hipertiroidismo subclínico 1.7 %

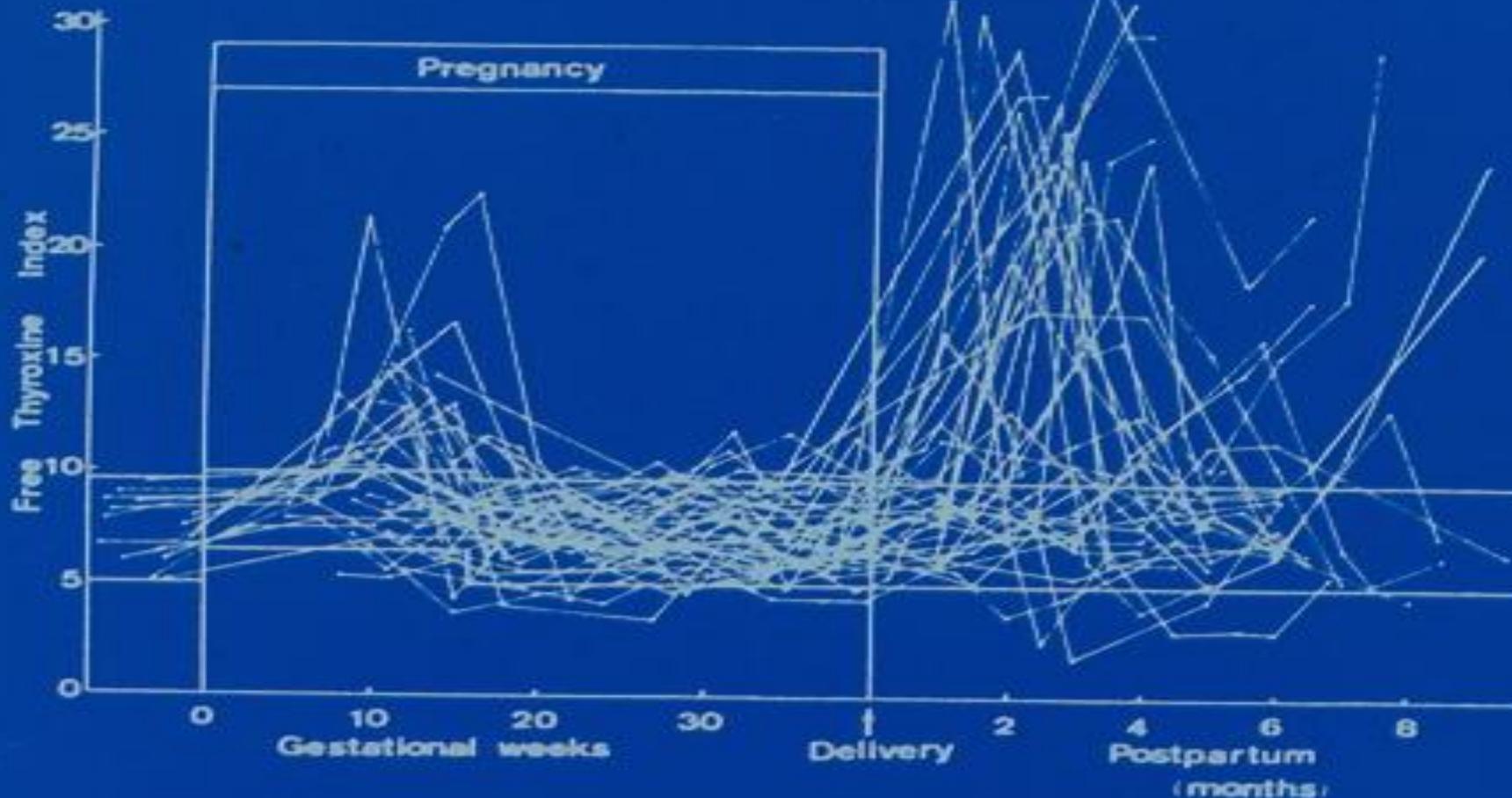
Causas:

- Enfermedad de Graves 80-85 %
 - Tirotoxicosis transitoria gestacional 2-3%
(hiperemesis gravídica)
 - Raras: adenoma tóxico, BMN tóxico, tiroiditis subaguda, tiroiditis silente, tirotoxicosis facticia
-

ENFERMEDAD DE GRAVES EN GESTANTES

- ✓ Exacerbación de la tirotoxicosis durante el primer trimestre
 - ✓ Aparente remisión del hipertiroidismo en el 2do y 3er trimestres, atribuido al efecto inmunosupresivo de la gestación
 - ✓ Exacerbación post parto. El riesgo de recurrencia y de tiroiditis post parto es elevado
-

Cambios en Índice de T4-libre en mujeres que estuvieron en remisión antes o inmediatamente después de la concepción



MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES EN GESTANTES

Qué análisis deben hacerse?

TSH

T4-libre y T3-libre

TRAb (~ 5% negativo)

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES EN GESTANTES (1)

Tratamiento farmacológico

Drogas antitiroideas

Tionamidas: MMI, Carbimazol, Tiamazol, PTU

Dosis diaria inicial: MMI 5-15 mg, Carbimazol 10-15 mg, Tiamazol, 10-15 mg, PTU 50-300 mg, en dosis divididas

PTU debe usarse en el primer trimestre y luego cambiar a MMI

Efectos colaterales:

- MMI en 1er trimestre: aplasia cutis, atresia coanas, atresia esófago, dismorfismo facial
- PTU: hepatotoxicidad

Beta bloqueadores

Propranolol, 20-40 mg cada 6-8 hrs por corto tiempo, para control de síntomas de hipermetabolismo. Rx prolongado puede causar CIUR, bradicardia e hipoglicemia fetal

MONITOREO DEL TRATAMIENTO CON DAT DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES EN GESTANTES

- ✓ Control mensual de T4-libre , T3-libre, TSH
 - ✓ Medición de TRAb al final del segundo trimestre
 - ✓ Monitoreo de pulso y crecimiento fetal
 - ✓ Uso de la dosis más baja de DAT para mantener un estado hipertiroides moderado
 - ✓ Mantener TSH sérico entre 0.1 - 0.4 mU/ml
 - ✓ La dosis puede ser disminuida después del 1er trim o discontinuada en el 3er trim
 - ✓ El tratamiento necesita ser restituido o incrementar la dosis después del parto
-

TRATAMIENTO DE LA ENF. GRAVES EN GESTANTES (2)

Tratamiento quirúrgico

- . Reacción adversa a drogas antitiroideas
- . Requerimiento de altas dosis de drogas antitiroideas
- . Falta de adherencia a tratamiento e hipertiroidismo no controlado
- . Sospecha de hipotiroidismo fetal (retardo en edad ósea, bradicardia)

Tiempo ideal: Segundo trimestre

Yodo radiactivo

Contraindicación absoluta .

Tratamiento inadvertido: Posible daño fetal, incluida atireosis cuando la administración ocurre después de las 12 semanas de gestación

Servicio de Endocrinología
Hospital Nacional Cayetano Heredia

Atireosis fetal
debido a Rx materno
con I31-I



Tratamiento inadecuado del hipertiroidismo en gestantes

EFFECTOS ADVERSOS

MATERNO

Aborto
Desprendimiento de placenta
Parto prematuro
Insuf. cardiaca congestiva
Crisis tirotóxica
Pre-eclampsia

FETAL

Enf. Graves neonatal
Prematuridad
CIUR
Muerte fetal/natimortalidad
Anormalidades fetales
Hipotiroidismo fetal

Mestman, 2004
Casey and Leveno, 2006

Servicio de Endocrinología Hospital Nacional Cayetano Heredia

Muerte intraútero de gemelos de gestante con EG
tratada con dosis altas de DAT

Bocio, T4 ↓ TSH ↑

Existe una correlación entre hipotiroidismo neonatal
y la dosis de DAT

- ✓ Dosis bajas (100 mg PTU y 10 mg MMI) causan
↑TSH en el cordón en 14 % a 23 %
- ✓ El estado tiroideo materno predice el hipotiroidismo
neonatal:
 - T4-L alto o límite normal alto, 90 % RN normales
 - T4-L en los 2/3 bajos, 6 % RN tienen T4-L bajo
 - T4-L bajo, todos RN tienen T4-L bajo

Se recomienda:

- Uso de la dosis más baja posible de DAT para mantener
estado hipertiroideo moderado
- Mantener TSH sérico entre 0.1- 0.4 mU/ml



Hipertiroidismo fetal o neonatal

- ✓ 2-5% de recién nacidos de madres con EG
Correlación con la niveles de TRAb en el tercer trimestre, 20-40 % si están elevados
- ✓ Taquicardia, crecimiento intrauterino limitado
hidropesía, falla cardíaca, muerte fetal
intrauterina, craneosinostosis, bocio

Recomendación

Medición de TRAb al final del segundo trimestre en:

- ✓ Mujeres con EG, Hx de EG tratadas con I-131
o cirugía antes del embarazo
- ✓ Historia de neonato previo con EG
- ✓ TRAb+ y tratamiento con DAT: ecografía fetal,
descartar disfunción tiroidea

Muestra del cordón sólo frente a dudas en el diagnóstico



MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

TRATAMIENTO

Consideraciones previas: edad, estado clínico, probabilidad de remisión (remisión pequeña minoría)

- MMM:** - Debe usarse sólo MMI por 1-2 años. Dosis: 0.2-0.5 mg/kg diario (infantes 1.5 mg/día, 1-5 años 2.5-5 mg, 5-10 años 5-10 mg, 10-18 años 10-20 mg). Se recomienda evitar la terapia “bloqueo y reemplazo”. Efectos colaterales menores hasta 20%.
- Algunos niños logran remisión (20-30%), pero la mayoría requerirá otro tratamiento.
 - Sospecha de baja chance de remisión al inicio o después del primer curso de Rx con DAT, debe considerarse las otras alternativas.
 - Alternativamente, MMI puede mantenerse hasta la edad que permita otro Rx.
- I-131:** - Dosis suficiente para resultar en hipotiroidismo.
- Evitarse en niños < 5 años de edad. Aceptable en niños 5-10 años , dosis < 10 mCi y en niños > 10 años, actividad > 150 µCi/gr tejido tiroideo.
 - Pre-tratamiento con MMI y bloqueadores β adrenérgicos.
 - Efectos colaterales no son comunes .

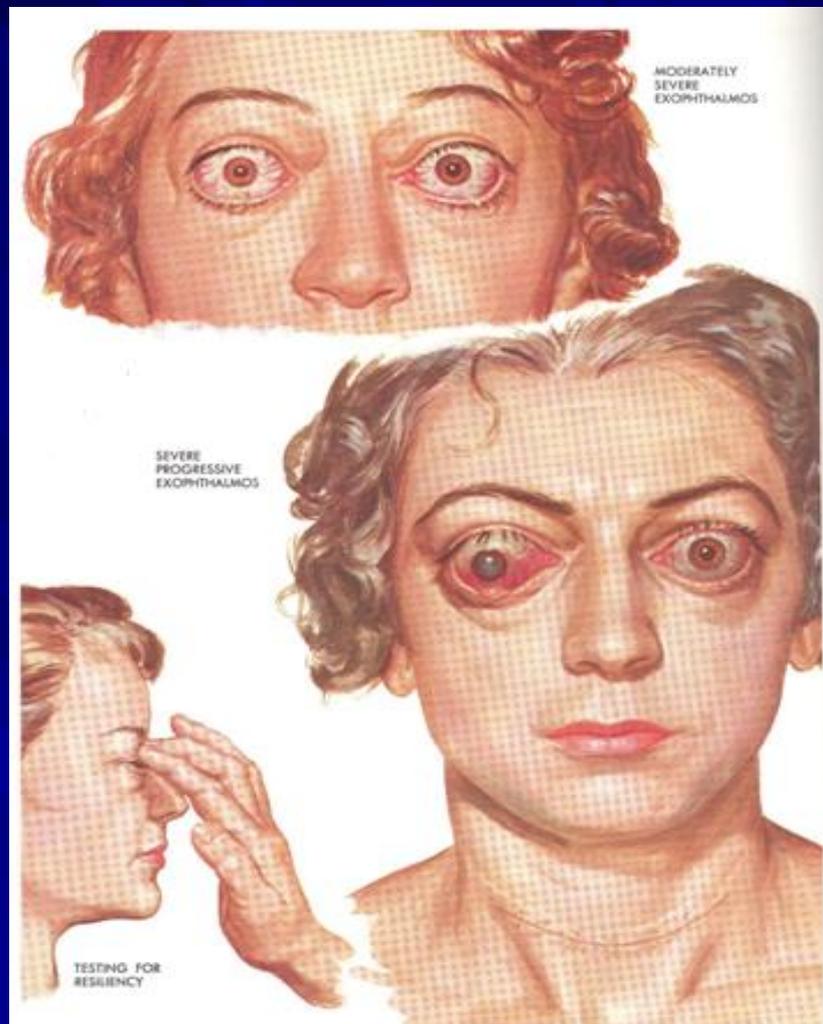
Tiroidectomía

- Requerimiento de tratamiento definitivo. Tiroidectomía total o casi total.
- Edad muy pequeña. Rx preferido en niños < 5 años.
- Disponibilidad de cirujano experimentado.
- Pre-tratamiento MMI 1-2 meses, SSKI desde 3 días antes de la intervención.
- La tasa de complicaciones es el doble que en adultos

Bloqueadores β adrenérgicos

OPTALMOPATIA DE GRAVES

- ✓ OG es una enfermedad inflamatoria que se desarrolla en la órbita en asociación con la enfermedad tiroidea autoinmune.
 - ✓ Aproximadamente la mitad de los pacientes con hipertiroidismo por Enfermedad de Graves tienen signos/síntomas de oftalmopatía, y 5 % sufre un cuadro severo.
 - ✓ Los abordajes terapéuticos actuales frecuentemente fallan en lograr una mejoría significativa en la calidad de vida. Por esta razón, debe prevenirse su desarrollo o progresión.
 - ✓ Los factores de riesgo incluyen tratamiento del hipertiroidismo con ^{131}I , **tabaquismo**, elevados niveles séricos pretratamiento de T3 (≥ 325 ng/dl) y de TRAb e hipotiroidismo post Rx con radioyodo.
-



La optalmopatía mejora espontáneamente en $1/5$ de los pacientes, permanece estática en $2/3$ y progresa en el resto

OFTALMOPATIA DE GRAVES

Clasificación de la American Thyroid Society

0	Normal
I	Retracción Palpebral Mirada fija, lagofthalmos Proptosis ≤ 22 No síntomas
II	Compromiso de partes blandas
III	Proptosis ≥ 22
IV	Compromiso extraocular
V	Compromiso corneal
VI	Compromiso de nervio óptico

Muchas gracias