

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTITIROIDEA ORAL DE LA ENFERMEDAD DE  
GRAVES – BASEDOW, PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD Y  
PREVENCIÓN DE RECAÍDAS EN PACIENTES MAYORES DE 20 AÑOS.  
[REVISIÓN NARRATIVA CON RIGOR METODOLÓGICO].**



**MAGDA VIVIANA RANGEL BAHAMÓN**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
POPAYÁN  
2014**

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTITIROIDEA ORAL DE LA ENFERMEDAD DE  
GRAVES – BASEDOW, PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD Y  
PREVENCIÓN DE RECAÍDAS EN PACIENTES MAYORES DE 20 AÑOS.  
[REVISIÓN NARRATIVA CON RIGOR METODOLÓGICO].**



**MAGDA VIVIANA RANGEL BAHAMÓN**

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
'MÉDICINA INTERNA'.**

**ASESOR ACADEMICO: MD. HERNANDO VARGAS URICOECHEA [INTERNISTA,  
[ENDOCRINÓLOGO Y EPIDEMIÓLOGO. DOCENTE UNIVERSIDAD DEL CAUCA].**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
POPAYÁN  
2014**

## CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN.....	5
1 INTRODUCCION.....	6
1.1 DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO.....	6
1,2 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN.....	6
1.3 CÓMO PUEDE FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN.....	7
1.4 POR QUÉ ES IMPORTANTE HACER ESTA REVISIÓN NARRATIVA.....	7
2 OBJETIVOS.....	9
2.1 GENERAL.....	9
2.2 ESPECÍFICOS.....	9
3 METODOLOGIA.....	10
3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	10
3.1.1 Tipos de estudios a incluir.....	10
3.1.2 Tipos de participantes.....	10
3.1.3 Estrategias de búsqueda.....	10
3.2 TIPOS DE INTERVENCIONES INCLUIR ESQUEMAS DE TRATAMIENTO.....	12
3.3 TIPOS DE DESENLACES.....	12
3.3.1 Desenlaces primarios.....	12
3.3.2 Desenlaces secundarios:.....	13
3.4 ANÁLISIS DE DATOS.....	13
3.5 EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA.....	13
4 RESULTADOS.....	22
4.1 DURACIÓN DE LA TERAPIA ANTI-TIROIDEA.....	23

4.2 TERAPIA ORAL BLOQUEO- REEMPLAZO VS RÉGIMEN VALORACIÓN..	24
4.2.1 Estudios con carbimazol .....	24
4.2.2 Estudios con metimazol .....	25
4.2.3 Estudios que incluyeron propiltiouracilo o metimazol .....	26
4.2.4 Comparación entre los estudios para:bloqueo-reemplazo vs régimen de valoración .....	26
4.3 TERAPIA CON DOSIS BAJA INICIAL DE TIONAMIDAS Y TERAPIA CONTINUA SEGUIDA DE T4 ADICIONAL EN COMPARACIÓN CON NO RECIBIR T4 ADICIONAL.....	27
4.3.1 Comparación entre los estudios para: terapia con dosis bajas inicial de anti-tiroideos y terapia continua seguido de t4 adicional en comparación con no recibir t4 adicional .....	27
4.4 EFECTOS ADVERSOS DE LAS TIONAMIDAS.....	28
4.4.1 Comparación estudios: efectos adversos.....	28
5 DISCUSION.....	30
6 CONCLUSIONES .....	31
7 RECOMENDACIONES.....	32
8 ARTICULO CIENTÍFICO .....	33
BIBLIOGRAFIA.....	44

## RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento con antitiroideos orales ha estado en uso durante más de medio siglo. La elección del agente ideal, en el mejor esquema y la duración de uso adecuada, son interrogantes constantes en los profesionales en su ejercicio médico<sup>1</sup>

**Metodología:** Se realiza una revisión narrativa sobre las diversas publicaciones desde el año 1996 hasta el 2012, que incluyen paciente que recibieron tratamiento con carbimazol, propiltiouracilo, metimazol en esquema de bloqueo y reemplazo y ajuste de dosis, este régimen de 6 meses y >12 meses, o dosis alta ( $\geq 40$  mg de carbimazol) y dosis baja ( $\leq 30$  mg).

**Resultados:** Involucraron 1759 participantes. Duración mayor de tratamiento (18 meses) tuvo significativamente menos recaídas que el grupo de 6 meses (RR 0,63, IC 95%: 0,41 a 0,99). Con independencia de la duración del seguimiento, no hubo diferencia significativa en la recaída entre el régimen de Bloqueo-Remplazo (121 de 225; 53%) y Titulación (321 de 615; 52%). Añadir T4 no lleva a un menor número de recaídas (RR = 0,65, IC 0,14 a 95% 3.00). Tanto el PTU y el metimazol están asociados con reacciones leves de aproximadamente 1-5% de los casos.

**Discusión:** Se pretende investigar la evidencia disponible sobre este tema. Parece que el carbimazol tiene un perfil menor de efectos secundarios. Existen pruebas que indican una duración del tratamiento de 12 -18 meses es más beneficiosa que una duración más corta. Los datos del seguimiento a largo plazo no mostraron pruebas claras que sugieran que el tratamiento de bloqueo y reemplazo reduce las tasas de recaída cuando se los comparó con el régimen de ajuste de dosis estándar.

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO

El hipertiroidismo es una patología de prevalencia importante el cual afecta aproximadamente al 2% de las mujeres y al 0,2% de los hombres, siendo la causa más común de hipertiroidismo la Enfermedad de Graves<sup>1</sup>.

Dicha patología es de presentación más usual en mujeres entre los 20 y 40 años de edad, pero igualmente puede ocurrir a cualquier edad y en ambos géneros. La enfermedad de Graves constituye una interacción entre factores genéticos (herencia), ambientales e inmunológicos<sup>1,2</sup>.

La Enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune, que por razones no conocidas, se distingue por la presencia de Inmunoglobulinas tipo IgG contra el receptor de la hormona estimulante de tiroides (o tirotrófina) que estimula la producción hormonal.<sup>1,5</sup>

En dicha enfermedad, la glándula tiroides aumenta de tamaño y es capaz de producir altas cantidades de hormona tiroidea, lo cual va a producir síntomas como: pérdida de peso, intolerancia al calor, irritabilidad, ansiedad, palpitaciones y temblor. Así mismo, algunos pacientes pueden presentar trastornos oculares que pueden describir la Oftalmopatía de Graves<sup>3,4</sup>, tales como xeroftalmia, eyección conjuntival, prominencia de los ojos y diplopía. En ocasiones, puede aparecer engrosamiento de la piel predominantemente en la parte inferior de la pierna llamado mixedema pretibial<sup>2,7</sup>.

## 1,2 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

En la Enfermedad de Graves- Basedow los fármacos usados como terapia antitiroidea oral son las Tionamidas: carbimazol, metimazol, propiltiouracilo<sup>6,8</sup> se utilizan como tratamiento inicial para casi la mayoría de los pacientes con tirotoxicosis en países europeos. En Estados Unidos se usa como terapia de primera línea el yodo radioactivo<sup>9,12</sup>.

Las Tionamidas, aparte de bloquear la síntesis de hormona tiroidea por parte de la glándula tiroides, contribuyen al control de la enfermedad de manera secundaria al

tener efecto sobre el sistema inmune <sup>11, 14</sup>. Específicamente, el propiltiouracilo inhibe la conversión periférica de tiroxina en triyodotironina. El metimazol, por su parte es el metabolito activo del carbimazol y, dado que la conversión de carbimazol a metimazol en el cuerpo es completa, se piensa que su mecanismo de acción y la dosis equivalentes son comparables <sup>13, 15</sup>. El tratamiento con Tionamidas tiene diversos regímenes de administración como son, mediante el régimen de bloqueo y reemplazo (block-replace) en el cual se usa una dosis más alta de medicamentos antitiroideos para bloquear la producción hormonal asociado a una dosis de reemplazo de tiroxina<sup>17-19</sup>. El segundo régimen es mediante el ajuste de dosis, en el que se disminuye las cantidades de fármaco antitiroideo y se administra la misma según las concentraciones séricas de tiroxina<sup>20,3, 5</sup>.

En cuanto a los efectos adversos, hasta un 15% de los pacientes que toman Tionamidas presenta manifestaciones clínicas, generalmente leves como prurito, erupción cutánea, urticaria, artralgias, fiebre, disgeusia, náuseas y emesis. Afortunadamente, los efectos secundarios más graves como la agranulocitosis, el compromiso hepático y la vasculitis son muy raros <sup>3, 16, 10</sup>.

### **1.3 CÓMO PUEDE FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN**

Las Tionamidas se dan usualmente alrededor de 1-2 años y están asociados con una tasa de remisión a largo plazo de 30–50%. <sup>26-28</sup>. En aquellos pacientes que tienen una recaída posterior al tratamiento con Tionamidas, es mandatorio prescribir yodo radiactivo o según el caso enviar a tiroidectomía parcial o total. Alrededor del 20% de pacientes requerirán una segunda dosis de yodo radioactivo<sup>29</sup>, lo cual va a depender de la respuesta a dicha terapia. Es esperado que posterior a la administración de Yodo, el 50% de los pacientes se vuelvan hipotiroideos a los 5 años, independientemente de la dosis <sup>21, 22</sup>. La cirugía como tratamiento primario, suele reservarse para niños y adolescentes, pacientes con bocios grandes o en aquellos que desean tener hijos en un corto lapso de tiempo.<sup>1, 23</sup>

### **1.4 POR QUÉ ES IMPORTANTE HACER ESTA REVISIÓN NARRATIVA**

Los tres tratamientos para la enfermedad de Graves- Basedow tienen ventajas y también desventajas, pero existe controversia entre la literatura publicada sobre cuál es la dosis, régimen o duración adecuada del tratamiento utilizados entre los profesionales de la Salud.

Esta revisión Narrativa evalúa la literatura actual con el fin de dilucidar cuál de todos los tratamientos orales para la enfermedad de Graves Basedow, es según las recomendaciones de los autores, el más eficaz y seguro para los pacientes con dicha enfermedad.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 GENERAL**

- ⊙ Evaluar la eficacia del tratamiento con fármacos antitiroideos orales, en la enfermedad de Graves – Basedow en pacientes mayores de 20 años.

### **2.2 ESPECÍFICOS**

- ⊙ Evaluar el efecto de la duración del tratamiento en las tasas de recaídas del hipertiroidismo en la Enfermedad de Graves – Basedow.
- ⊙ Evaluar la tasa de efectos adversos entre los fármacos antitiroideos para la enfermedad de Graves Basedow
- ⊙ Evaluar el esquema de administración de fármacos orales antitiroideos más adecuado para el control de la enfermedad.
- ⊙ Evaluar la eficacia del uso de Levotiroxina como coadyuvante en el tratamiento oral para la Enfermedad de Graves Basedow

## 3 METODOLOGIA

### 3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

**3.1.1 Tipos de Estudios a incluir.** Todos los ensayos controlados aleatorios (ECA). También se incluyeron estudios tipo Cohortes.

Se necesita una duración mínima de la intervención de seis meses y un año de seguimiento después finalizar el tratamiento para evaluar los resultados de la recaída (recurrencia del hipertiroidismo) y la presencia de hipotiroidismo.

**3.1.2 Tipos de Participantes.** Se incluyeron Hombres y mujeres mayores de 20 años que recibieron tratamiento antitiroideo oral para el hipertiroidismo en la enfermedad de Graves.

La enfermedad de Graves como causa de hipertiroidismo se definió por la presencia de bocio difuso, signos extratiroideos (oftalmopatía o mixedema pretibial), anticuerpos tiroideos detectables o aumento difuso de la captación de yodo radioactivo en la Gammagrafía tiroidea.

### 3.1.3 ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA

**3.1.3.1 Métodos de Selección de Artículos.** Dos revisores examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes de los estudios identificados mediante las búsquedas. Se recuperaron artículos completos para una evaluación posterior si la información proporcionada en el resumen no respondía a los interrogantes de los revisores.

Se incluyeron solo aquellos artículos que cumplieran con los criterios de inclusión definidos.

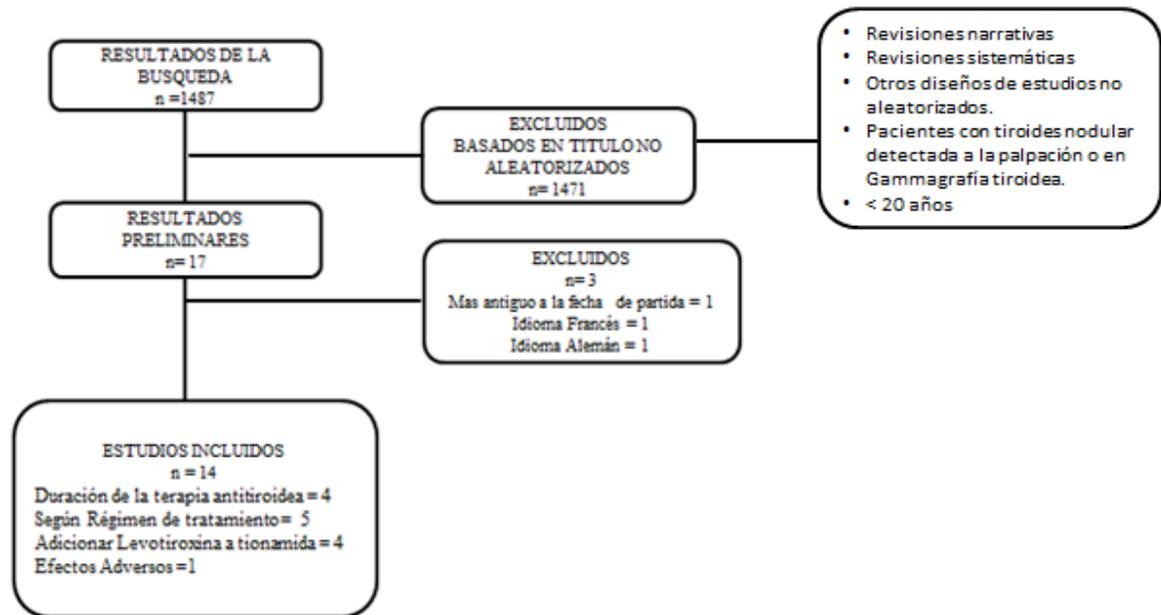
**3.1.3.2. Descripción de los artículos.** Se encontraron 1487 artículos relacionados mediante estrategias de búsqueda en 4 bases de datos: ScienceDirect, Pubmed: con los siguientes términos Mesh: Antithyroid Agents [administration & dosage] [therapeutic use]; Drug Administration Schedule; Graves Disease [drug therapy]; Hyperthyroidism [drug therapy]; Randomized Controlled Trials; Thyroxine [administration & dosage] [therapeutic use]. También se utilizaron MEDLINE Y EMBASE. Se preseleccionaron 16 artículos. Todos los artículos revisados fueron en idioma inglés, excepto por uno que se encontró en Idioma Alemán y otro en francés pero finalmente no se seleccionaron porque no cumplían en su totalidad con los criterios de inclusión.

Después de revisar cada artículo y filtrar según los criterios de inclusión, se decidió un final de 13 artículos los cuales si cumplían con los criterios de selección preestablecidos. Los 13 estudios incluidos involucraron a un total de 1759 participantes.

Las fechas de publicación de los ensayos abarcan 17 años y R. Wilson 1996 es el más antiguo. Los ensayos se realizaron en 7 países.

Se incluyeron estudios publicados desde 1996 hasta el año 2012. Pero al realizar la selección de artículos encontramos que cuando se iba a evaluar la duración del tratamiento y terapia antitiroidea los más relevantes y que aportaron importante significancia estadística eran 3 estudios, 2 estudios publicados en 1990 y 1994 por lo cual se incluyeron en la revisión.

Grafica 1. Flujograma de selección de artículos.



Fuente: Diseño propio

### 3.2 TIPOS DE INTERVENCIONES A INCLUIR ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Se incluyen paciente s que recibieron tratamiento con carbimazol, propiltiouracilo, metimazol para el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves.

Aquellos que recibieron esquema de bloqueo y reemplazo (block-replace) y ajuste de dosis. Adicionalmente, se incluyeron las siguientes: esquema de bloqueo y reemplazo a seis meses y más de 12 meses, esquema de bloqueo y reemplazo de dosis alta (equivalente a 40 mg de carbimazol o más) y dosis baja (equivalente a 30 mg de carbimazol o menos).

### 3.3 TIPOS DE DESENLACES

**3.3.1 Desenlaces Primarios.** Eficacia de carbimazol, propiltiouracilo, metimazol en la enfermedad de Graves Basedow.

Respuesta en normalización de pruebas tiroideas

Respuesta clínica observada en la disminución de la tasa de recaídas

**3.3.2 Desenlaces Secundarios.** Efectos adversos presentados durante la terapia y causas de abandono de la terapia.

### 3.4 ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de datos se presenta de forma descriptiva, se narran los hallazgos por estudio incluido y en grupo, teniendo en cuenta los objetivos planteados como son, efecto de la duración del tratamiento en las tasas de recaídas, efectos adversos, esquema de administración de fármacos orales antitiroideos más adecuado para el control de la enfermedad y el beneficio de usar Levotiroxina como coadyuvante en el tratamiento oral para la Enfermedad de Graves Basedow.

### 3.5 EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA

ALLANNIC H, 1990 (#)		
<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li></ul> <b>GENERACIÓN DE LA SECUENCIA.</b> “A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY WAS PERFORMED IN PATIENTS WITH HYPERTHYROID GRAVES' DISEASE (GD) IN ORDER TO COMPARE LONG (18 MONTHS) AND SHORT TERM (6 MONTHS) ANTITHYROID DRUG TREATMENT ON THE REMISSION RATE. <b>OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN. NO MENCIONADO</b>	<b>RIESGO POCO CLARO DE SESGO</b>
<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li></ul> <b>CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL. NO MENCIONAN CEGAMIENTO</b>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li></ul> <b>CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DEL RESULTADO. NO MENCIONADO</b>	<b>ALTO RIESGO</b>

<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS.</b> “ALL PATIENTS STUDIED WHO FOLLOWED THE PROTOCOL WERE RECHECKED 2 YR AFTER TREATMENT WAS WITHDRAWN, OR EARLIER IN THE CASE OF RELAPSE. OF THE PATIENTS HAVING UNDERGONE LONG TERM TREATMENT, 61.8% STILL WERE IN REMISSION 2 YR AFTER TREATMENTWITHDRAWAL, WHEREAS ONLY 41.7% OF THE PATIENTS TREATED FOR 6 MONTHS WERE IN REMISSION (P LESS THAN 0.05)”....</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS.</b> “THESE RESULTS WERE CONFIRMED BY THE FACT THAT TREATMENT FOR 18 MONTHS RESULTED IN REMISSION IN 7 OF 15 PATIENTS WHO HAD PREVIOUSLY RELAPSED AFTER A 6-MONTH COURSE OF THERAPY.”.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS. NO ENCONTRADOS.</b></li> </ul>	<b>BAJO RIESGO.</b>

<b>WEETMAN AP, (#) 1994</b>		
<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>GENERACIÓN DE LA SECUENCIA.</b> “A RANDOMIZED, SINGLE-BLIND, PROSPECTIVE STUDY WE GAVE THE BLOCK-REPLACE REGIMEN OF CARBIMAZOLE PLUS THYROXINE TO 100 PATIENTS FOR 6 OR 12 MONTHS, TO DETERMINE WHETHER PROLONGED TREATMENT IS ASSOCIATED WITH FEWER RELAPSES”.</p> <p><b>OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN.</b> “THE INVESTIGATORS WERE NOT BLINDED TO THE STUDY”</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL.</b> “THIS IS A SINGLE CENTER STUDY THAT IS LIMITED BY THE SMALL SAMPLE SIZE AND SINGLE BLIND DESIGN.”</p>	<b>ALTO RIESGO</b>

<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DEL RESULTADO.</b> "THE INVESTIGATORS WERE NOT BLINDED TO THE STUDY, BUT MANY OF THE PARAMETERS THAT IMPROVED WITH TREATMENT WERE OBJECTIVE AND COULD NOT BE EASILY BIASED BY THE INVESTIGATOR"</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS.</b> "THE REMISSION RATE ONE YEAR AFTER CESSATION OF TREATMENT WAS 59% WITH THE 6 MONTH COURSE AND 65% WITH 12 MONTHS; THIS WAS NOT SIGNIFICANTLY DIFFERENT".</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS.</b> LOS PACIENTES TENÍAN CARACTERÍSTICAS DE BASE SIMILARES.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> NO ENCONTRADOS.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

<b>GARCÍA-MAYOR (#) 1992</b>		
<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>GENERACIÓN DE LA SECUENCIA.</b> "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. FIFTY-TWO UNTREATED GRAVES' HYPERTHYROID PATIENTS WERE ASSIGNED AT RANDOM TO TWO THERAPEUTIC GROUPS. THEY WERE TREATED WITH CARBIMAZOLE DURING 12 AND 24 MONTHS IN GROUP I (N = 28) AND GROUP II (N = 24), RESPECTIVELY.</p> <p><b>OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN.</b> "THE INVESTIGATORS WERE NOT BLINDED TO THE STUDY"</p>	<b>RIESGO POCO CLARO</b>
<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL.</b> "THIS IS A SINGLE CENTER STUDY THAT IS LIMITED BY THE SMALL SAMPLE SIZE AND SINGLE BLIND DESIGN."</p>	<b>ALTO RIESGO</b>

<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DEL RESULTADO.</b> “THE INVESTIGATORS WERE NOT BLINDED TO THE STUDY, BUT MANY OF THE PARAMETERS THAT IMPROVED WITH TREATMENT WERE OBJECTIVE AND COULD NOT BE EASILY BIASED BY THE INVESTIGATOR. NEVERTHELESS, SUBTLE BIASES CAN OCCUR WITH THE SINGLE BLIND DESIGN”.</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS.</b> “AT THE END OF THE SHORT-TERM PERIOD, RELAPSE HAD OCCURRED IN 13 (46.4%) GROUP I PATIENTS AND IN 13 (54.1%) GROUP II PATIENTS, P = 0.36. AT THE END OF THE LONG-TERM PERIOD, RELAPSE HAD OCCURRED IN 24 (85.7%) GROUP I AND 20 (83.3%) GROUP II PATIENTS, P = 0.78.”</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS.</b> LOS PACIENTES TENÍAN CARACTERÍSTICAS DE BASE SIMILARES.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> NO ENCONTRADOS.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

<b>MAUGENDRE D (#) 1999</b>		
<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>GENERACIÓN DE LA SECUENCIA.</b> “THE AIM OF THIS PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL WAS TO COMPARE RELAPSE RATES ACHIEVED TWO YEARS AFTERTREATMENT WITHDRAWAL IN PATIENTS WHO RECEIVED CARBIMAZOLE AT DECREASING DOSES FOR 18 MONTHS (N = 62) VS 42 MONTHS (N = 72). IN ADDITION TO CLINICALRELAPSE RATE, THE PERCENTAGE OF PATIENTS WHO NORMALIZED ANTITHYROPEROXIDASE (TPO) ANTIBODY AND ANTI-TSH RECEPTOR STIMULATING ANTIBODY (TSAB) LEVELS AND EARLY IODINE UPTAKE AT THE END OF TREATMENT WERE ASSESSED AS OUTCOME CRITERIA.”</p> <p><b>OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN.</b> NO ESPECIFICADO.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>

<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL.</b> NINGÚN CEGAMIENTO, PERO LOS REVISORES CONSIDERAN QUE NO ES PROBABLE QUE EL RESULTADO ESTÉ INFLUIDO POR LA FALTA DE CEGAMIENTO.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DEL RESULTADO.</b> NO HAY CEGAMIENTO DE LA EVALUACIÓN DE RESULTADOS Y ES PROBABLE QUE LA MEDIDA DEL RESULTADO ESTÉ INFLUENCIADA POR LA FALTA DE CEGAMIENTO</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS.</b> “THE RELAPSE RATE TWO YEARS AFTER DISCONTINUATION OF TREATMENT DID NOT DIFFER SIGNIFICANTLY IN PATIENTS TREATED FOR 18 MONTHS FROM THOSE TREATED FOR 42 MONTHS (36% VS 29%, NS). AT THE END OF TREATMENT, THERE WAS NO SIGNIFICANT DIFFERENCE BETWEEN THE TWO GROUPS IN THE PERCENTAGE OF ANTI-TPO POSITIVE PATIENTS (53% VS 46%, NS) OR EARLY IODINE UPTAKE (27% VS 21%, NS). ALTHOUGH THE PERCENTAGE OF PATIENTS WITH TSAB WAS SIGNIFICANTLY LOWER IN THE 42-MONTH TREATMENT GROUP (18% VS 42%, P = 0.004) AT TREATMENT WITHDRAWAL, THE PERCENTAGE OF TSAB-POSITIVE PATIENTS DID NOT SIGNIFICANTLY DECREASE BETWEEN 18 AND 42 MONTHS IN THIS GROUP (27% VS 18%, NS).</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS.</b> “ALTHOUGH THE PERCENTAGE OF PATIENTS WITH TSAB WAS SIGNIFICANTLY LOWER IN THE 42 MONTH TREATMENT GROUP (18% VS 42%, P = 0.004) AT TREATMENT WITHDRAWAL, THE PERCENTAGE OF TSAB-POSITIVE PATIENTS DID NOT SIGNIFICANTLY DECREASE BETWEEN 18 AND 42 MONTHS IN THIS GROUP (27% VS 18%, NS).</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS. NO ENCONTRADOS.</b></li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

<b>LUCAS A (#) 1997</b>		
<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>GENERACIÓN DE LA SECUENCIA.</b> “SIXTY PATIENTS WITH GRAVES’ DISEASE (GD) HYPERTHYROIDISM WERE DISTRIBUTED IN TWO RANDOMIZED GROUPS. PATIENTS IN GROUP A (N = 30) RECEIVED CARBIMAZOLE BY A TITRATION REGIMEN, AND PATIENTS IN GROUP B (N = 30) WERE TREATED WITH HIGHER DOSES OF CARBIMAZOLE PLUS T4”</p> <p><b>OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN.</b> “PATIENTS WERE RANDOMIZED BY USING SEQUENTIALLY NUMBERED, SEALED ENVELOPES CONTAINING CARDS INDICATING THE TREATMENT TO BE USED, AND THEY WERE DIVIDED INTO 2 GROUPS: A (N 5 30) AND B (N 5 30)”</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL.</b> “PATIENTS WERE RANDOMIZED BY USING SEQUENTIALLY NUMBERED, SEALED ENVELOPES CONTAINING CARDS INDICATING THE TREATMENT TO BE USED”</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DEL RESULTADO.</b> NO ESPECIFICADO.</p>	<b>RIESGO POCO CLARO</b>
<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS.</b> NO HAY DATOS DE RESULTADO FALTANTES</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS.</b> “WERE DIVIDED INTO 2 GROUPS: A (N = 30) AND B (N = 30). ALL PATIENTS RECEIVED CARBIMAZOLE AT AN INITIAL DOSE OF 45–60 MG/DAY (<math>42.8 \pm 8.4</math>). WHEN ANALYTICAL EUTHYROIDISM WAS ACHIEVED IN GROUP A, CARBIMAZOLE WAS ADJUSTED TO MAINTENANCE DOSES, DETERMINED BY CLINICAL EVALUATION AND RESTORATION OF NORMAL CIRCULATING FREE T4 AND TOTAL T3 CONCENTRATIONS. WHEN PATIENTS IN GROUP B BECAME EUTHYROID, THEY RECEIVED 30–45 MG/DAY CARBIMAZOLE PLUS 100MG/DAY LEVOTHYROXINE, ADJUSTED AFTER 1 MONTH TO DOSES RANGING FROM 75–150MG/DAY (<math>128.8 \pm 27.2</math>) TO MAINTAIN NORMAL SERUM FREE T4 AND TOTAL T3”</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> NO ENCONTRADOS.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

<b>GREBE SK. (#) 1998</b>		
<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>GENERACIÓN DE LA SECUENCIA.</b> “IN AN OPEN LABEL, RANDOMIZED, PROSPECTIVE TRIAL OF TREATMENT OF GRAVES’ DISEASE WE COMPARED HIGH DOSES OF CARBIMAZOLE (6 MONTHS OF 100 MGCARBIMAZOLEPER DAY PLUS THYROXINE)TO LOW-DOSE CARBIMAZOLE TREATMENT (STARTING AT 25 MG AND TITRATING THE CARBIMAZOLE DOSE WITH THE AIM TO MAINTAIN SERUM THYROID FUNCTION TEST RESULTS WITHIN THE NORMAL REFERENCE RANGE).”</p> <p><b>OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN.</b> NO HUBO OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL.</b> “THE INVESTIGATORS WERE NOT BLINDED TO THE STUDY”</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DEL RESULTADO.</b> “THE INVESTIGATORS WERE NOT BLINDED TO THE STUDY, BUT MANY OF THE PARAMETERS THAT IMPROVED WITH TREATMENT WERE OBJECTIVE AND COULD NOT BE EASILY BIASED BY THE INVESTIGATOR.”</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS.</b></p> <p>“OF THE 17 PATIENTS RANDOMIZED TO HIGH-DOSE TREATMENT SEVEN SUFFERED TREATMENT SIDE EFFECTS, COMPARED TO ONLY ONE OF THE 20 PATIENTS RECEIVING LOW DOSE TREATMENT (P &lt; 0.006). THERE WAS NO SIGNIFICANT DIFFERENCE IN 2-YEAR POST-TREATMENT REMISSION RATES ON AN INTENTION-TO-TREAT BASIS BETWEEN THE TWO TREATMENT GROUPS (18.7% VS. 5.9%, P = NS)”.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS.</b> HIGH DOSE CARBIMAZOLE TREATMENT DELAYS, BUT DOES NOT PREVENT, RELAPSE FROM GRAVES’ DISEASE IN THOSE PATIENTS ABLE TO TOLERATE THETREATMENT. HOWEVER, IT LEADS TO MORE FREQUENT SIDE-EFFECTS THAN CONVENTIONAL DOSE TREATMENT.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> NO ENCONTRADOS.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

<b>NEDREBO BG (#)</b>		
<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>GENERACIÓN DE LA SECUENCIA.</b> "PATIENTS WERE RANDOMIZED IN A TWO-WAY FACTORIAL DESIGN TO ONE OF TWO MAIN GROUPS EACH WITH TWO SUBGROUPS (1A, 1B, 2A AND 2B)</p> <p><b>OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN.</b> NO LO MENCIONAN EN EL ESTUDIO</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL.</b> NO ESPECIFICADO</p>	<b>RIESGO POCO CLARO</b>
<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DEL RESULTADO.</b> NO ESPECIFICADO.</p>	<b>RIESGO POCO CLARO</b>
<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS.</b> NO HAY DATOS DE RESULTADO FALTANTES</p>	<b>RIESGO POCO CLARO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS.</b> "AFTER 12 MONTHS OF ATD TREATMENT, TWO PATIENTS (ONE IN GROUP 1B, ONE IN GROUP 2A) REFUSED TO CONTINUE IN THE STUDY. UNTIL AUGUST 2001, 189 PATIENTS (GROUP 1= 98; 1A = 47; 1B = 51; AND GROUP 2 = 91; 2A =46; 2B = 45) HAD BEEN FOLLOWED BETWEEN 13.4 AND 41.7 MONTHS AFTER DISCONTINUATION OF ATD THERAPY, EXCEPT FOR TWO PATIENTS WHO BECAME PREGNANT AT 3.5 AND 5.2 MONTHS FOLLOW-UP AND WERE THEN EXCLUDED."</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> NO ENCONTRADOS.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

ESTUDIO DOMINIO	Atanovic 1990	Weetman 1994	Garcia 1992	Maugendre 1999	Lucas 1997	Grebe 1998	Nedrebo 2002	Wilson 1994	Benker 1998	Eltmaser 1994	Hashizume 1991	Raber 2000	Werner 1989
1	-	?	?	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+
2	-	-	-	+	+	-	?	+	+	+	+	+	-
3	-	-	-	-	-	-	?	-	?	-	-	-	-
4	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+

## 4 RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 14 estudios, de los cuales 3 son ensayos clínicos, 8 son estudios de cohorte, 2 son estudios observacionales prospectivos y uno es Casos y Controles. Las características de los estudios se presentan en la Tabla 1.

Con relación a las características sociodemográficas, el estudio que mayor número de casos incluyó fue el de *Werner MC* con 389 casos, seguido del estudio de *Benker G*, con 313 casos, el tiempo de seguimiento en las cohortes fue hasta de 5 años.

Tabla 1. Características de los estudios

Características de los Estudios				
ESTUDIO	DISEÑO	DURACION	CASOS	OBJETIVO
Allanic H, 1990	Cohorte Prospectiva	2 años	175	Duración del tratamiento y recaídas
Weetman AP, 1994	Cohorte Prospectiva	1 año	100	Duración del tratamiento y recaídas
García-Mayor RVPC, 1992	Cohorte Prospectiva	5 años	52	Duración del tratamiento y recaídas
Maugendre D, 1999	Cohorte Prospectiva	42 meses	134	Duración del tratamiento y recaídas
Lucas A, 1996	Observacional Prospectivo	2 años	60	Esquema de administración
Grebe SK, 1998	Ensayo Clínico	2 años	37	Esquema de administración
Nedrebo BG, 2002	Ensayo Clínico	6 meses	278	Levotiroxina + ATD, recaídas
Wilson R, 1996	Cohorte Prospectiva	1 año	77	Esquema de administración
Benker G, 1998	Ensayo Clínico	1.3 años	313	Dosis de Metimazol
Rittmaster RS, 1998	Cohorte Prospectiva	27 meses	199	Levotiroxina + Metimazol, recaídas
Chih-Tsuang He, 2004	Cohorte Prospectiva	12 semanas	30	Metimazol - PTU
Hashizume K, 1991	Casos y Controles	6 meses	109	Levotiroxina + Metimazol
Raber W, 2000	Cohorte Prospectiva	1 año	135	Levotiroxina + Metimazol
Werner MC, 1989	Observacional Prospectivo	NI	389	Efectos Adversos

ATD: Antitiroideos orales, PTU: Propiltiouracilo

#### 4.1 DURACIÓN DE LA TERAPIA ANTI-TIROIDEA

En el estudio de **Allannic H**, de los pacientes que se sometieron a tratamiento a largo plazo (18 meses), el 61,8% todavía estaban en remisión 2 años después de retirarse el tratamiento, mientras que sólo el 41,7% de los pacientes tratados durante 6 meses se encontraban en remisión ( $P < 0,05$ ). En este estudio el régimen de ajuste de mayor duración (18 meses) tuvieron significativamente menos recaídas que el grupo de 6 meses (RR 0,63, IC 95%: 0,41- 0,99).

En el estudio de **Weetman AP**, Se administró el régimen bloqueo-reemplazo de carbimazol más tiroxina a 100 pacientes durante 6 o 12 meses y la tasa de remisión un año después de la interrupción del tratamiento fue del 59% con el curso de 6 meses y 65% con 12 meses, lo que no fue significativamente diferente. Este estudio encontró que no había diferencia significativa entre 12 y 6 meses (RR 0,86; IC 95% 0,52-1,43) con el régimen de Bloqueo-Reemplazo.

**García-Mayor RVPC**, comparó la tasa de recaídas en dos grupos de pacientes, a corto (2 años) y largo (5 años) plazo después de retirar el Carbimazol a los 12 y 24 meses. Además, se compararon los parámetros clínicos y bioquímicos entre los pacientes que permanecieron en remisión y que tuvieron alguna recaída. No se observó ninguna diferencia entre los pacientes que habían estado en remisión y que habían sufrido una recaída, dentro de los 5 años de período de seguimiento.

**Maugendre D**, comparo las tasas de recaída alcanzados dos años después de la interrupción del tratamiento en los pacientes que recibieron carbimazol y disminuyeron la dosis a los 18 meses ( $n = 62$ ) frente a 42 meses ( $n = 72$ ). La tasa de recaída dos años después de la interrupción del tratamiento no difirió significativamente en los pacientes tratados durante 18 meses de los pacientes tratado por 42 meses (36% vs 29%, NS).

En general ninguno de estos estudios mostraron ninguna diferencia significativa entre mayor fuera la duración del tratamiento.

## 4.2 TERAPIA ORAL BLOQUEO- REEMPLAZO VS RÉGIMEN DE VALORACIÓN.

**4.2.1 Estudios con Carbimazol.** En el estudio de *Lucas A*, no hubo diferencias en los parámetros clínicos, ni en hormonas tiroideas, o inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH entre los dos grupos, ya sea al inicio o al final del tratamiento. La TSH sérica se mantuvo indetectable en 16 de 60 pacientes (grupo A: 9; grupo B: 7), después del tratamiento. La recaída se produjo en 38 pacientes (63,3%) (Grupo A: 18 (60%) frente al grupo B: 20 (66.7%)). Los pacientes que recayeron tenían bocio más grandes al inicio del estudio ( $P = 0,02$ ) y al final del tratamiento ( $P = 0,03$ ). Ochenta y siete por ciento (14/16) de los pacientes con TSH indetectable después de la terapia recaída, frente a 54,5% (24/44) de aquellos con TSH normal ( $P = 0,01$ ). TSH indetectable al final del tratamiento fue la única variable independiente en el análisis logístico para predecir la recaída. Modalidad de tratamiento no influyó en la tasa de recaídas. Este estudio ha encontrado que, en pacientes españoles, el uso de altas dosis de carbimazol con T4 no ofrece ventajas en el tratamiento de Enfermedad de Graves – Basedow.

**Grebe SK**, utilizó dosis altas de carbimazol (6 meses de 100 mg carbimazol por día más tiroxina) y en dosis bajas (a partir de 25 mg con titulación de la dosis del carbimazol para mantener pruebas de función tiroidea sérica dentro del rango de referencia normal). De los 17 pacientes asignados al azar a tratamiento de alta dosis siete sufrieron efectos secundarios del tratamiento, en comparación con sólo uno de los 20 pacientes que recibieron una dosis baja de tratamiento ( $P < 0,006$ ). No hubo diferencias significativas en las tasas de remisión después del tratamiento de 2 años en una intención de tratar entre los dos grupos de tratamiento (18,7% vs 5,9%,  $p = \text{NS}$ ). Sin embargo, para aquellos pacientes que completaron los 6 meses de tratamiento (grupo de dosis alta = 9, grupo de dosis baja = 16), el análisis de supervivencia multivariado demostró un intervalo promedio considerablemente más largo libre de recaída ( $P < 0,04$ ) en el grupo de dosis alta (27 semanas) en comparación con el grupo de dosis baja (6 semanas).

En el estudio de **Nedrebo BG**, 218 pacientes con Enfermedad de Graves fueron asignados a ATD combinado con L-tiroxina (LT (4)) o ATD solo por 12 Meses. La proporción de los pacientes con recaída fue de 47,7% 2 años después de la retirada del ATD. No hubo diferencias en las tasas de recaída entre los grupos de tratamiento ( $P = 0,217$ ). Los fumadores tenían una mayor tasa de recaída que los no fumadores (58,4% vs 38,8%,  $P = 0,009$ ). Los pacientes que fueron tirotropina receptor de anticuerpos (TRAb) positiva después de 12 meses de tratamiento con antitiroideos tenían una mayor tasa de recaída que los que fueron negativos (72,5% vs 36,8%,  $P < 0,0001$ ). Del mismo modo, la recaída fue más frecuente (55,5%) en pacientes con bocio grande en comparación con los sujetos con bocio

pequeño (36,3%,  $P = 0,0007$ ). Las tasas de recaída de la enfermedad de Graves son independientes del régimen de ATD sea seguido por Terapia con LT o no. Fumar, el bocio grande y presencia de TRAb al final del tratamiento ATD eran fuertes predictores de recaída.

**Wilson R** busco determinar si la terapia con carbimazol a dosis mayor de lo normal podría mejorar las tasas de remisión en la Enfermedad de Graves. El Grupo 1 ( $n = 33$ ) recibió un curso de 12 meses de 60 mg / día carbimazol. Grupo 2 ( $n = 44$ ) recibió 45 mg / día para el primer mes, 30 mg / día durante el segundo mes, y 20 mg / día durante los 10 meses restantes. De los 63 pacientes que completaron el estudio, 30 recaída y 33 se mantuvo en remisión. De los que recayeron, 10 (33%) eran del Grupo 1 y 20 (67%) del Grupo 2. De aquellos en los que hubo remisión, 18 (54%) eran de Grupo 1 y 15 (45%) del Grupo 2. Las dosis altas de carbimazol se asociaron con pocos efectos secundarios y adversos y una tasa de remisión mejorada.

**4.2.2 Estudios con Metimazol. Benker G** estudio 313 pacientes con Enfermedad de Graves y se asignaron al azar al tratamiento con un dosis constante de 10 o 40 mg de metimazol durante 1 año, con la suplementación de levotiroxina requerida. La tasa global de recidiva fue de 58%. Allí hubo diferencia en las tasas de recaída entre los pacientes tratados con 10 o 40 mg de metimazol (58,3 vs 57,8%). Concluye que la dosis de metimazol es de forma segura y se puede mantener al mínimo de la dosis requerida. Esto proporcionará la misma oportunidad de remisión que las dosis más altas, y ofrecerá mejor equilibrio entre riesgo y beneficio.

En el estudio de **Rittmaster RS**, 199 pacientes fueron tratados con metimazol hasta que fueron eutiroides. Luego fueron asignados al azar a cualquier grupo de metimazol solo en una dosis suficiente para normalizar la TSH (grupo 1), o a metimazol 30 mg al día, más T4 suficiente para mantener la TSH en el rango normal superior (grupo 2), o a metimazol 30 mg al día, más suficiente T4 para suprimir la TSH por debajo de 0,6 mUI / L (grupo 3). Después de 18 meses, el metimazol se detuvo, y se continuó T4 en los grupos 2 y 3. No hubo diferencias significativas en las tasas de recaída después de dejar el metimazol. Sin embargo, entre aquellos pacientes que no tuvieron recaída, hubo una diferencia significativa en los meses después de dejar el metimazol entre los grupos B y 1 (grupo 1:  $3,3 + / - 0,7$ , el grupo A:  $5,6 + / - 0,8$ , el grupo B:  $7,4 + / - 1,7$ ,  $p = 0,01$  para la comparación entre los grupos B y 1). Se concluyó que la adición de T4 al metimazol no mejora las tasas de remisión a largo plazo en la enfermedad de Graves.

**4.2.3 Estudios que incluyeron Propiltiouracilo o Metimazol.** *Chih-Tsueng He*, comparo la eficacia de una única dosis diaria de metimazol (MMI) y Propiltiouracilo (PTU). No hubo diferencia significativa en los parámetros de la línea de base de la función tiroidea. TT3, TT4 y niveles de T4 libre en el grupo tratado con MMI fueron significativamente más bajos que los del grupo tratado con PTU después de 4 semanas y hasta el final del estudio. MMI también tuvo efecto superior en la reducción de los niveles de TRAb en suero que PTU después de 8 semanas y al final del estudio.

**4.2.4 Comparación entre los estudios para: bloqueo-reemplazo vs régimen de valoración.** El fármaco antitiroideo utilizado fue carbimazol en cuatro estudios. La dosis osciló entre 30 y 60 mg / día en los brazos de Bloqueo-Reemplazo de todos estos estudios, excepto para un estudio (*Grebe SK*), donde se utilizó una dosis de 100 mg / día. El metimazol se utilizó en dos estudios, donde fueron dosis de 30-40 mg / día utilizado en los brazos Bloqueo-Reemplazo de los ensayos. Un solo estudio donde se utilizó ya sea propiltiouracilo o metimazol en dosis de 150 mg y 15 mg respectivamente. La duración de la terapia fue de 12 semanas en 1 estudio (PTU), 6 meses en 1 estudio (*Grebe SK*), 18 meses en dos estudios (*Lucas A* y *Rittmaster RS*) y 12 meses en los estudios restantes.

Incluyendo todos los estudios, con independencia de la duración del seguimiento, no hubo diferencia significativa en la tasa de recaída entre el régimen de Bloqueo-Reemplazo (121 de 225; 53%) y Titulación (321 de 615; 52%) cuando las pérdidas en el seguimiento no fueron considerados. No hubo grandes pérdidas durante este, por lo cual no tuvo ningún efecto importante en los resultados generales. Por lo tanto, las tasas de recaída verdadera con cualquiera de estos regímenes de medicamentos anti-tiroideos estarían entre 50 y 54%.

En un estudio, se comparó el propiltiouracilo con el metimazol durante el tratamiento de 12 semanas una sola dosis diaria de 15 mg de MMI la cual fue mucho más eficaz en la inducción de eutiroidismo que una sola dosis diaria de 150 mg de PTU. En las dosis usadas en este estudio, el MMI es preferible al PTU cuando se considera régimen de tratamiento de una vez al día para la Enfermedad de Graves.

### 4.3 TERAPIA CON DOSIS BAJA INICIAL DE TIONAMIDAS Y TERAPIA CONTINUA SEGUIDA DE T4 ADICIONAL EN COMPARACIÓN CON NO RECIBIR T4 ADICIONAL.

En el estudio de *Hashizume K*, Se estudió el efecto de la supresión de TSH por la tiroxina y los niveles de anticuerpos a los receptores de TSH después de que la secreción de hormona tiroidea había sido normalizada por metimazol. Los pacientes recibieron primero 30 mg de metimazol al día durante seis meses. Todos eran eutiroideos después de 6 meses, el nivel de anticuerpos contra los receptores de TSH disminuyeron de  $64 \pm 9\%$  a  $25 \pm 15\%$  ( $P < 0.01$ ; normal,  $2,9 \pm 1,4\%$ ). 60 pacientes recibieron 100 microgramos de tiroxina y 10 mg de metimazol y 49 recibieron placebo y 10 mg de metimazol día durante un año. En el grupo tratado con tiroxina, la media de concentración de tiroxina en suero aumentó de  $108 \pm 16$  nmol por litro a  $145 \pm 11$  nmol por litro ( $P < 0,01$ ), y el nivel de anticuerpos a los receptores de TSH disminuyeron de  $28 \pm 10 \%$  a  $10 \pm 3\%$  después de un mes de la terapia de combinación. En los pacientes que recibieron placebo y metimazol, la media de concentración de tiroxina en suero disminuyó y el nivel de anticuerpos a los receptores de TSH no cambió. La administración de tiroxina durante el tratamiento con fármacos antitiroideos disminuye tanto la producción de anticuerpos a los receptores de TSH y la frecuencia de recurrencia de hipertiroidismo.

*Raber W*, comparó el efecto sobre las tasas de remisión de triyodotironina (T3 suplementario) con tratamiento con fármacos antitiroideos convencional. No hubo diferencias significativas ( $P > 0,05$ ) en la recaída del hipertiroidismo después de una media de seguimiento de 16 meses (rango: 12 a 31 meses, los grupos 1: 52%, 2: 44% y 3: 42%) en un área de ingesta de yodo baja-moderada (prevalencia de 24 h la excreción urinaria de yodo  $< 100$  mg / 24 h: 17 y 25% en dos mediciones diferentes respectivamente).

**4.3.1 Comparación entre los estudios para: terapia con dosis bajas inicial de anti-tiroideos y terapia continua seguido de T4 adicional en comparación con no recibir T4 adicional.** La combinación de los datos de los dos estudios mostro que el añadir T4 lleva a un menor número de recaídas (RR = 0,65, IC 95% 0,14-3,00). Se observó heterogeneidad por ser el resultado en gran medida influenciada por el estudio de *Hashizume K*, donde las recaídas en el grupo que recibió T4 eran menos de 2% en comparación con 35% en el grupo de placebo.

#### 4.4 EFECTOS ADVERSOS DE LAS TIONAMIDAS

**Werner MC**, estudio a 389 pacientes que recibieron propiltiouracilo (PTU) o metimazol (MMI) a dosis alta diaria o dosis bajas y se evaluó si los efectos adversos estaban relacionados con estas tionamidas o con su régimen de dosis diaria. No se observaron efectos adversos importantes en 11 (2,8%) pacientes. De éstos, cuatro (1,0%) tenían agranulocitosis, dos (0,5%) eran granulocitopénica y cinco (1,3%) tenían hepatotoxicidad. No hubo diferencia significativa entre los grupos o los tipos de tionamida. También hubo correlación con la edad de los pacientes. Todos los pacientes fueron hipertiroideos, y su aparición se produjo en el primer al tercer mes de tratamiento. La recuperación completa se logró en todos los casos después de la retirada del fármaco. 4 de los 5 pacientes con hepatotoxicidad fueron tratados con dosis altas de PTU, y un paciente recibió dosis bajas MMI ( $p < 0,05$ ). Todos los pacientes fueron eutiroides. Los efectos adversos menores de tionamidas estudiados como Artralgias, erupción cutánea y la intolerancia gástrica, se observaron en 52 (13,4%) de los pacientes. Aunque no se encontraron diferencias significativas, la mayoría de los pacientes que experimentaron efectos secundarios estaban en el grupo que recibió MMI. Estos efectos adversos no exigieron la retirada del fármaco.

**4.4.1 Comparación estudios: Efectos adversos.** Los datos sobre los efectos secundarios y el número de participantes retirado de la terapia debido a efectos secundarios estaban disponibles en cuatro estudios (*Grebe SK, Nedrebo BG, Wilson R y Benker G*).

El número de participantes que informo erupciones en piel fue mayor en el régimen Bloqueo-Reemplazo (12%, 27 de 225) en comparación con los brazos de valoración (1.1% 7 de 615).

Los regímenes de Bloqueo-Reemplazo también tenían más pacientes con agranulocitosis en comparación el grupo de valoración (2 contra 1). Hubo un informe de agranulocitosis en un estudio (**Rittmaster R**), pero el grupo de tratamiento no fue mencionado. El número de participantes que se retiraron por efectos secundarios también fue significativamente más alto en el régimen de Bloqueo-Remplazo.

El estudio de **Grebe SK**, utilizo la dosis más alta de 100 mg de carbimazol tuvo 7 de 17 pacientes que se retiraron por efectos adversos en el régimen Bloqueo-Reemplazo incluyendo dos casos de agranulocitosis y cinco con erupciones, en

comparación con un caso de agranulocitosis de los participantes en el régimen de valoración.

Tanto el PTU y el metimazol son asociados con reacciones leves (erupción cutánea, urticaria, gastrointestinales molestas).

En general, parece que el metimazol es un fármaco más seguro, especialmente cuando se administra en dosis por debajo de 10 mg / día, una dosis que es adecuada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

## 5 DISCUSION

Cuando se va decidir el tratamiento farmacológico del hipertiroidismo en la Enfermedad de Graves-Basedow, deben tenerse en cuenta varias consideraciones, que incluyen la elección del fármaco, la dosis adecuada, la duración del tratamiento, el adicionar o no tiroxina a la terapia y los factores a considerar cuando se decide la interrupción del tratamiento por la aparición de eventos adversos.

Esta revisión narrativa intento reunir la evidencia disponible sobre este tema a partir de estudios aleatorizados que se han realizado en esta área.

Los fármacos antitiroideos utilizados fueron carbimazol, propiltiouracilo y metimazol, de los cuales parece ser que el carbimazol, tiene un perfil más seguro, con menores efectos secundarios lo que daría ventajas sobre los demás fármacos.

Aunque según los estudios no hay diferencias significativas respecto a la duración del tratamiento, la evidencia indica que una duración de la terapia con Tionamidas entre 12 a 18 meses podría llegar a ser más beneficiosa. Esto podría explicarse por la menor tasa de recaídas encontradas, respecto a la administración de los mismos, durante un periodo corto de tiempo.<sup>4,11</sup>

A largo plazo, cuando se describen en los estudios los datos de seguimiento, no mostraron pruebas claras que sugieran que el tratamiento de bloqueo y reemplazo reduzca las tasas de recaída al momento de compararse con el régimen de ajuste de dosis estándar.<sup>20,22</sup>

En el estudio de **Grebe SK**, donde se usó dosis más altas de carbimazol (100 mg), se encontró mayor tasa de efectos secundarios con un 12% (2/17) de incidencia de agranulocitosis, lo que representa una complicación grave que puede llevar a desenlaces fatales, sin modificar de manera favorable el curso de la enfermedad, por lo cual no es conveniente mantener tratamientos a esta dosis.

Las pruebas que favorecen el adicionar tiroxina después del tratamiento con Tionamidas provienen fundamentalmente de un estudio realizado por **Hashizume**, pero no mostro diferencias significativas y no existe una explicación totalmente satisfactoria para su uso, por lo cual no hay una recomendación actual para colocar levotiroxina asociada a Tionamidas.

## 6 CONCLUSIONES

1. Hay consenso en que los fármacos antitiroideos (carbimazol, propiltiouracilo y metimazol) son eficaces en el tratamiento de hipertiroidismo.
2. Los medicamentos antitiroideos a dosis superior funcionan mejor cuando se administran durante largos periodos de tiempo (más de 18 meses) que por periodos cortos (6 meses).
3. Se encontró que el régimen de bloqueo y reemplazo “bloqueo-reemplazo” de seis meses fue tan efectivo como el tratamiento de 12 meses. El régimen de ajuste de dosis pareció tener menos efectos secundarios que el régimen de bloqueo – reemplazo.
4. No parece haber beneficios del reemplazo continuo de tiroxina después del tratamiento con fármacos antitiroideos en las tasas de recaída del hipertiroidismo

## 7 RECOMENDACIONES

Un estudio multicentrico y de buen diseño epidemiológico, para analizar la calidad de vida y los posibles efectos de los episodios de hipotiroidismo no detectados durante el período inicial del régimen de ajuste de dosis, en comparación con el régimen de bloqueo y reemplazo ayudará a esclarecer este aspecto del tratamiento.

Deben considerarse las comparaciones directas de los tres fármacos utilizados con mayor frecuencia, ya que hay sugerencias que indican que el carbimazol puede tener un perfil de seguridad más favorable.

Estudios de mortalidad relacionada con el uso de terapia con tionamidas, puesto que se encuentran más estudios referentes a la terapia en la Enfermedad de Graves Basedow, pero asociada a la terapia con Yodo radiactivo.