

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS
PACIENTES HIPERTIROIDEOS ATENDIDOS EN LA CONSULTA
EXTERNA DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL SAN
JUAN DE DIOS DEL 01 DE ENERO DEL 2013 AL 31 DE DICIEMBRE
DEL 2013”

Tesis sometida a la consideración del Comité Director del
Posgrado de Endocrinología para optar al grado y título de
Especialidad en Endocrinología

DR. CHRISTOPHER JESÚS MORA AGUILAR

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

Dedicatoria

A todos los que me tendieron la mano en el camino y no me dejaron llevar el peso solo

Agradecimientos

A Sebastián por aguantar estos 4 años

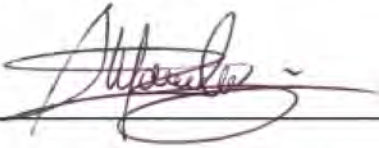
A mi familia por permitirme llegar hasta acá

A mis amigos y compañeros que me dieron su apoyo

A mis profesores y tutores que me guiaron por el camino

A Helena por ayudarme con la recolección de datos

“Esta tesis fue aceptada por el Comité Director del Posgrado de Endocrinología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Endocrinología.”



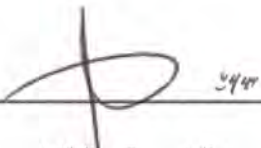
Dr. Alejandro Cob Sánchez, Médico Especialista en Endocrinología

Director del Posgrado en Endocrinología



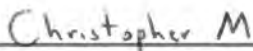
Dr. Óscar Barboza Badilla, Médico Especialista en Endocrinología

Tutor académico



Dr. Francis Ruiz Salazar, Médico Especialista en Endocrinología

Lector de tesis



Christopher Jesús Mora Aguilar

Candidato

Tabla de contenidos

Dedicatoria y agradecimientos	ii
Hoja de aprobación	iii
Resumen	v
Lista de tablas	vi
Lista de figuras	ix
Lista de abreviaturas	xi
Introducción	1
Justificación	18
Objetivos	19
Metodología	20
Aspectos bioéticos y fuentes de financiamiento	22
Resultados	23
Discusión	50
Conclusiones	59
Recomendaciones	60
Bibliografía	61
Anexos	71

Resumen

El hipertiroidismo es un síndrome clínico caracterizado por hipersecreción endógena de hormonas tiroideas, sus causas más comunes son la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico. Las manifestaciones clínicas del síndrome se relacionan con un metabolismo acelerado e hiperactivación del sistema adrenérgico y sus complicaciones incluyen las arritmias cardíacas, la disminución de la densidad mineral ósea, fracturas y el desarrollo de oftalmopatía de Graves, entre otras. El tratamiento de la enfermedad depende del diagnóstico final, pero incluye medicación con tionamidas, administración de yodo radiactivo y la resección quirúrgica de la glándula. Los tres métodos de tratamiento tienen a su vez efectos adversos y complicaciones que afortunadamente son raros.

El presente es un estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico de revisión de expedientes en el que se recolectan y presentan datos de 86 pacientes valorados inicialmente en el servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios del 01 de enero al 31 de diciembre del 2013 y a los cuales se les dio seguimiento hasta la última valoración que tuvieron en el hospital al 31 de diciembre del 2018. Se recogieron datos epidemiológicos generales, sobre las complicaciones que presentaron, el tratamiento que se les dio y los efectos adversos que presentaron como producto del tratamiento.

Se presentan los datos con el uso de estadística descriptiva y se realizó estadística analítica para tratar de establecer relaciones entre las características clínicas y bioquímicas de los pacientes y la presentación de complicaciones.

Al final del trabajo se anotan recomendaciones para el futuro manejo de estos pacientes, con el objetivo de mejorar su tratamiento y disminuir las complicaciones del mismo.

Lista de tablas

Tabla 1. Características generales de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	24
Tabla 2. Edad, peso y tiempo de seguimiento de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	25
Tabla 3. Distribución según diagnóstico de la edad de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	26
Tabla 4. Distribución según diagnóstico de los valores iniciales de TSH, T _{4L} y T _{3L} de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	27
Tabla 5. Pruebas tiroideas iniciales y finales de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	28
Tabla 6. TRAb y TSI de los pacientes con enfermedad de Graves, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	29
Tabla 7. Distribución según diagnóstico de los valores iniciales de AST, ALT, GGT y fosfatasa alcalina de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	31
Tabla 8. Comparación según diagnóstico de la dosis máxima diaria de PTU de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	33

Tabla 9. Tiempo total en meses que utilizaron PTU los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según diagnóstico	34
Tabla 10. Tiempo total en meses que utilizaron PTU los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según diagnóstico y terapias adicionales utilizadas	35
Tabla 11. Características de la segunda conducta terapéutica tomada en los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	37
Tabla 12. Dosis de I^{131} administradas a los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	38
Tabla 13. Comparación según diagnóstico de la dosis total de radioyodo administrada a los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	38
Tabla 14: Distribución de los diagnósticos y el estado postyodo de los pacientes tratados con I^{131} atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	40
Tabla 15. Tiempo que transcurrió entre la administración de I^{131} y el estado de hipotiroidismo de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	40
Tabla 16. Características de los pacientes hipertiroideos sometidos a radioyodo, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según estado postyodo	41

Tabla 17. Distribución de las complicaciones asociadas a la patología tiroidea según diagnóstico, en los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	42
Tabla 18. Cuantificación de las complicaciones y efectos adversos asociados a los tratamientos de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	44
Tabla 19. Exámenes de laboratorio de control para evaluar complicaciones del tratamiento con PTU en los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	45
Tabla 20. Comparación de los niveles de TRAb y TSI según la aparición de complicaciones asociadas a la patología tiroidea en los pacientes hipertiroideos con enfermedad de Graves, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	45
Tabla 21. Asociación entre el tabaquismo y la aparición de oftalmopatías en los pacientes hipertiroideos con enfermedad de Graves, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	46
Tabla 22. Distribución del TRAb y TSI de los pacientes con oftalmopatía, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según severidad de la oftalmopatía	46
Tabla 23. Características de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según severidad del hipertiroidismo	49

Lista de figuras

Figura 1. Distribución de los diagnósticos finales de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	25
Figura 2. Distribución según diagnóstico de la edad de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	26
Figura 3. Medición y positividad de los títulos de TRAb y TSI en pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 con enfermedad de Graves	28
Figura 4. Títulos de TRAb en pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 con enfermedad de Graves	29
Figura 5. Títulos de TSI en pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 con enfermedad de Graves	30
Figura 6. Distribución de los tratamientos aplicados y la condición posterior al tratamiento de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	32
Figura 7. Comparación según diagnóstico de la dosis máxima diaria de PTU de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013	33
Figura 8. Tiempo total en meses que utilizaron PTU los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios,	

del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según diagnóstico y terapias adicionales utilizadas 36

Figura 9. Comparación según diagnóstico de la dosis total de radioyodo administrada a los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 39

Figura 10. Distribución de las complicaciones asociadas a la patología tiroidea según diagnóstico, en los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 43

Figura 11. Distribución del TRAb de los pacientes con oftalmopatía, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según severidad de la oftalmopatía 47

Figura 12. Distribución del TSI de los pacientes con oftalmopatía, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según severidad de la oftalmopatía 48

Lista de abreviaturas

- AST: Aspartato aminotransferasa
- ALT: Alanino aminotransferasa
- BMNT: Bocio multinodular tóxico
- DMO: densidad mineral ósea
- FA: fosfatasa alcalina
- GGT: Gamma glutamiltransferasa
- I¹³¹: yodo 131 o yodo radiactivo o radioyodo
- IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1
- PFH: pruebas de función hepática
- PTU: propiltiouracilo
- T₃: Triyodotironina
- T_{3L}: Triyodotironina libre
- T₄: Tiroxina
- T_{4L}: Tiroxina libre
- TRAb: anticuerpos antireceptor de TSH
- TRH: Hormona liberadora de tirotropina
- TSH: Hormona estimulante de la tiroides o tirotropina
- TSI: inmunoglobulina estimulante del receptor de TSH

Introducción

La glándula tiroides, con un peso de aproximadamente 15 a 20 g, es uno de los órganos endocrinos más grandes; se encuentra ubicada anterior al cartílago tiroides, tiene forma de mariposa y se compone de dos lóbulos de 2 a 2,5 cm de ancho y aproximadamente 4 cm de alto, unidos por un istmo. Su origen embriológico es un engrosamiento del epitelio endodérmico del intestino anterior denominado primordio tiroideo, el cual aparece alrededor del día 16 de desarrollo intrauterino. A nivel histológico, la glándula está compuesta por folículos cuya función es producir hormona tiroidea (1).

La producción de la hormona tiroidea se encuentra bajo regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, en el que la hormona liberadora de tirotropina (TRH) producida en las células parvocelulares del hipotálamo se libera, se une a su receptor en las células tirotropas de la adenohipófisis y estimula la liberación de hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH) la cual, a su vez, estimula la producción y liberación de hormona tiroidea al unirse a los receptores de TSH localizados en las células foliculares (1,2). La unión de la TSH a su receptor ocasiona una serie de eventos en las células foliculares o tirocitos, entre los cuales cabe mencionar el aumento en la actividad del transportador de sodio y yoduro (NIS) de la membrana basolateral; aumento de actividad de la tiroperoxidasa (TPO), la cual adiciona átomos de yodo a residuos de tirosina localizados en la tiroglobulina (Tg), glicoproteína de aproximadamente 640 kDa que sirve como principal depósito de hormonas tiroideas; y aumento en la liberación de hormona tiroidea (3).

Existen 2 tipos de hormona tiroidea: la tiroxina (T_4), que tiene en su estructura molecular 4 átomos de yodo, y la triyodotironina, con 3 átomos de yodo. En circunstancias normales la producción de T_4 constituye el 90% del total de la hormona tiroidea y la T_3 apenas el 10%. Una vez liberadas a la circulación, las hormonas tiroideas viajan unidas hasta en un 95% a proteínas, siendo las principales la albúmina, la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG) y la transtiretina. Estas proteínas actúan como depósito extratiroideo de hormona tiroidea, el cual se encontrará fácilmente disponible para su utilización en tejidos periféricos. Menos del 1% del total de las hormonas tiroideas viaja de manera libre en sangre en fracciones que se denominan

tiroxina libre (T_{4L}) y triyodotironina libre (T_{3L}), que son las que tienen efectos metabólicos en los tejidos periféricos (3).

La T_4 se convierte en T_3 a nivel periférico mediante deydinasas, ambas hormonas actúan a través de receptores intranucleares que son más afines a T_3 (razón por la que en ocasiones se describe en la literatura que T_4 es una prohormona) y que se encuentran distribuidos en prácticamente todas las células del organismo (4).

Los receptores de hormona tiroidea (THR), en sus varias isoformas, tienen elementos de respuesta tiroidea que regulan la expresión de distintos genes que intervienen en múltiples procesos fisiológicos, entre los que se incluyen el control de la termogénesis, incremento de la tasa metabólica basal, control del peso corporal, metabolismo del colesterol, ácidos grasos, proteínas y carbohidratos y respuesta a estímulos adrenérgicos entre otros. Se conocen también otros efectos de la hormona tiroidea que no están relacionados con la transcripción génica propia de los receptores intranucleares (2).

La acción de las hormonas tiroideas es de vital importancia para el crecimiento normal. A nivel óseo la hormona tiroidea estimula a los osteoclastos y osteoblastos, efecto que se ve reflejado en aumento de niveles de marcadores de formación y de resorción ósea como fosfatasa alcalina (FA), osteocalcina, hidroxipiridolina e hidroxiprolina entre otros (5).

Los efectos cardiovasculares de las hormonas tiroideas incluyen disminución de resistencias vasculares periféricas, efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos y aumento del gasto cardíaco. Uno de los mecanismos que explican estos efectos es el aumento en la síntesis proteica en los miocitos cardíacos, incluyendo la miosina de cadena pesada, canales de potasio voltaje-dependientes y receptores β -adrenérgicos (5).

En el tejido adiposo la T_3 es un factor que estimula la diferenciación hacia tejido adiposo pardo metabólicamente activo, además facilita la lipólisis e incrementa la termogénesis mediante desacople de la fosforilación oxidativa por aumento en la acción de proteínas de desacople mitocondriales secundaria a la estimulación β_3 -adrenérgica (5).

Los efectos hepáticos incluyen regulación de la lipólisis, lipogénesis y procesos oxidativos y de síntesis proteica. Además puede regular el metabolismo de LDL al modificar la densidad de receptores de LDL y la hidrolasa de ésteres de colesterol (5).

En el cerebro la acción de las hormonas tiroideas es un factor determinante en el desarrollo neonatal, la deficiencia de estas puede causar déficits cognitivos y defectos neurológicos, ya que entre los efectos que tienen están la estimulación del crecimiento axonal y proliferación de las células granulares en el cerebelo (5).

Finalmente, la activación de THR regula la síntesis y secreción de hormonas hipofisarias. T_3 estimula la liberación de GH, disminuye la de prolactina y, de manera quizás más importante, regula de manera negativa la transcripción de ARN mensajero de TSH, tanto de la subunidad alfa y la subunidad beta que componen la hormona (5).

Existen dos tipos principales de enfermedades tiroideas, las estructurales, que incluyen la formación de nódulos, tumores benignos y malignos y crecimiento difuso (bocio); y las funcionales, que incluyen el hipotiroidismo, hipertiroidismo y la tiroiditis. Estas enfermedades funcionales involucran disminución o aumento en los niveles circulantes de TSH, T_4 y T_3 (6).

La tirotoxicosis es una situación en la cual hay aumento de la actividad metabólica secundario a un incremento en los niveles circulantes de hormona tiroidea, incluye orígenes extratiroideos de la hormona, como en el caso de ingesta exógena, liberación excesiva de hormona preformada sin que medie hiperactividad de la tiroides, como es el caso de la tiroiditis, y el hipertiroidismo endógeno (7).

El hipertiroidismo es un síndrome caracterizado por la hiperfunción de la glándula tiroides y cuyas causas son variadas. Se puede clasificar como hipertiroidismo abierto o clínico cuando los niveles de T_{4L} y T_{3L} o solo de T_{3L} se encuentran por encima del límite superior de la normalidad y la TSH se encuentra suprimida; y como hipertiroidismo subclínico cuando los niveles de hormonas libres se encuentra dentro de los límites normales pero la TSH se encuentra por debajo del límite inferior de la normalidad (8).

La patología autoinmune, conocida como enfermedad de Graves-Basedow o hipertiroidismo con bocio difuso, es la causa más común de hipertiroidismo, es de 5 a 10 veces más común en

mujeres y su pico de incidencia es entre los 30 y 50 años de edad o 40 y 60 años de acuerdo a la población estudiada (9,10). Al estudiarse piezas patológicas de glándulas tiroideas de pacientes con enfermedad de Graves (como se le denomina usualmente) se observa infiltración linfocítica del órgano, el detonante de la autoinmunidad en estos individuos no se ha identificado, sin embargo, se cree que este es una interacción entre la susceptibilidad genética y factores ambientales como el tabaquismo, infecciones y suficiencia de yodo en la dieta. El factor principal en el desarrollo de la enfermedad es la producción de anticuerpos contra el receptor de TSH que causan su activación no regulada y consiguiente producción y secreción aumentadas de T_4 y T_3 con tirotoxicosis subsecuente (11).

La segunda causa más frecuente de hipertiroidismo es el bocio multinodular tóxico (BMNT), condición en la que hay desarrollo de múltiples nódulos, con histología de hiperplasia papilar y folicular, que adquieren autonomía en una tiroides aumentada de tamaño (12). Esta condición es más frecuente en pacientes adultos mayores, además de la edad, el fumado, sexo femenino y la deficiencia de yodo son factores de riesgo para su desarrollo. Se ha observado que el desarrollo de los nódulos es un proceso policlonal en el cual el bocio multinodular de larga data precede el inicio del hipertiroidismo en estos pacientes y en los cuales los nódulos adquieren autonomía por mutaciones en el receptor de TSH y la subunidad α de la proteína Gs (13).

Los adenomas solitarios hiperfuncionantes (denominados también nódulos o adenomas tóxicos) son la tercera causa más frecuente de hipertiroidismo, en este caso se identifica una neoplasia encapsulada homogénea que produce de manera autónoma hormonas tiroideas en el contexto de una glándula por lo demás normal. Al igual que en el BMNT, la insuficiencia de yodo en la dieta y el sexo femenino son factores de riesgo para el desarrollo de estos adenomas, los cuales se presentan en una relación desde 6:1 hasta 16:1 más en mujeres que en hombres y suelen aparecer entre los 30 a 60 años. También se han visto mutaciones en el receptor de TSH y activación constitutiva de proteína Gs en estos casos (14).

Existen causas menos frecuente de tirotoxicosis como la producción excesiva de TSH por un tumor benigno hipofisiario (TSHoma), resistencia a la hormona tiroidea, mola hidatiforme, coriocarcinoma, struma ovarii, tiroiditis subaguda, tiroiditis postparto y por amiodarona, entre otras (15). En mujeres embarazadas destaca una entidad particular conocida como tirotoxicosis

del embarazo, cuya principal causa es la tirotoxicosis gestacional transitoria, en la cual la gonadotropina coriónica humana (hCG) producida por la placenta estimula el receptor de TSH y produce una clínica similar al hipertiroidismo. Otras causas de tirotoxicosis del embarazo incluyen enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico y adenoma tóxico (16). La mayoría de estudios epidemiológicos no ahonda en los porcentajes que cada una de estas etiologías representan en la población (17).

La incidencia y la prevalencia del hipertiroidismo varían de acuerdo con la población que se estudie, siendo un factor para considerar en los estudios poblacionales el aporte de yodo de la dieta a las personas, sea este deficiente o excesivo, el cual es un factor de riesgo importante para el desarrollo de patología tiroidea como ya se ha mencionado previamente. En aquellas poblaciones en las que existe un aporte deficiente de yodo, el desarrollo de bocio endémico puede preceder la formación de nódulos que adquieren autonomía y secretan hormona tiroidea en cantidades excesivas, en cambio, en aquellas zonas geográficas donde el aporte de yodo es adecuado se sabe que la principal causa de hipertiroidismo es la enfermedad autoinmune (18). En Costa Rica, el bocio endémico alcanzaba prevalencias hasta del 30% en algunas zonas del territorio, siendo mayor en la provincia de San José a principios del siglo XX. La adición de yodo a la sal de cocina, decretada desde 1941 pero cuya aplicación se pudo iniciar hasta 1972, fue la que permitió disminuir la prevalencia de esta condición y para los años 1979 y 1996 se comprobó que el bocio endémico y la deficiencia de yodo, respectivamente, ya no eran problemas de salud pública en el país (19).

Un estudio prospectivo epidemiológico desarrollado en los años ochenta en Nueva Zelanda (territorio donde se utiliza sal yodada desde hace más de 70 años), mostró una tasa de incidencia de hipertiroidismo de 25,8 por cada 100 000 personas, de los cuales un 60% presentaban hiperplasia difusa, 27% bocio multinodular y un 7% adenoma hiperfuncionante. Se observó además una mayor incidencia en mujeres que en hombres (20).

Asimismo, el estudio NHANES III llevado a cabo entre 1988 y 1994, en la población estadounidense mostró una prevalencia de hipertiroidismo, definido por un valor de TSH menor a 0,1 mUI/L, del 1,3%, siendo esta mayor en poblaciones caucásicas (1,4%) que en población

negra (1,1%) y mexicana (0,7%). Este estudio sin embargo, no hizo distinción entre la causa del hipertiroidismo ni tampoco distingue entre tirotoxicosis o hipertiroidismo (21).

Por otra parte, un estudio realizado en 1982 en los suburbios de Copenhague, Dinamarca, para ese entonces considerada una región con deficiencia de yodo, mostró una prevalencia del 2% de hipertiroidismo en la población valorada, con una proporción mayor de mujeres que de hombres (22).

En Costa Rica un estudio de 297 individuos realizado en una población adulta urbana y sana mostró una prevalencia de 3,9% de hipertiroidismo subclínico y 11,8% de hipotiroidismo subclínico y una prevalencia del 3% de disfunción tiroidea clásica, sin embargo, en este último aspecto no se hizo distinción entre hipotiroidismo e hipertiroidismo (23).

Finalmente, un trabajo de graduación realizado en el año 2011 en el Hospital San Juan de Dios en una población de 180 pacientes hipertiroideos tratados con I¹³¹ mostró una prevalencia del 75% de enfermedad de Graves, 22,2% de bocio multinodular y 2,8% nódulo tóxico. De estos 180 pacientes, 144 eran mujeres y 36 hombres (24).

Independientemente de la causa del hipertiroidismo, este se traduce en producción y liberación de hormona tiroidea en exceso, lo que conlleva niveles circulantes de las mismas superiores en comparación con una población sana y por ende una gama de manifestaciones clínicas asociadas principalmente a un aumento de la tasa metabólica y de la actividad adrenérgica (25,26). Los síntomas incluyen pérdida de peso, intolerancia al calor, palpitations, aumento en la frecuencia de la defecación, ansiedad, depresión, disnea, trastornos menstruales, tremor y debilidad que se manifiesta con dificultad para levantarse de una silla y levantar los brazos. Los signos por su parte incluyen adelgazamiento, diaforesis, hipertermia, taquicardia, arritmias y bocio palpable (7,10). En pacientes jóvenes es más frecuente encontrar manifestaciones adrenérgicas como la ansiedad y el tremor, mientras que en adultos mayores no es infrecuente ver pérdida de peso, depresión y fatiga sin que se presenten las manifestaciones adrenérgicas, condición que se ha llamado tirotoxicosis apática. Manifestaciones adicionales del hipertiroidismo incluyen demencia y confusión en adultos mayores y déficit cognitivo en pacientes jóvenes (7).

Cabe mencionar que existen manifestaciones oculares comunes a todas las causas de hipertiroidismo y que no son específicas de la oftalmopatía que ocurre en los pacientes con enfermedad de Graves. Se puede observar retracción palpebral secundaria a una mayor actividad de los músculos elevadores de los párpados por hiperactividad adrenérgica, mirada fija y brillante y retraso de los movimientos palpebrales (7).

En la enfermedad de Graves hay manifestaciones más específicas que permiten hacer un diagnóstico clínico. El desarrollo de un bocio difuso palpable y con soplo a la auscultación es más frecuente en menores de 60 años, sin embargo, en pacientes que viven en zonas con deficiencia de yodo no es infrecuente encontrar bocio nodular concomitante. La dermatopatía de Graves ocurre en aproximadamente 1 – 4% de los pacientes y se ve principalmente como lesiones tipo placa pretibiales pero que pueden aparecer en zonas de trauma, aparece casi siempre en pacientes con oftalmopatía; y las acropaquías aparecen exclusivamente en pacientes con dermatopatía (9).

La oftalmopatía de Graves, llamada también orbitopatía de Graves, enfermedad ocular tiroidea u oftalmopatía asociada a la tiroides; es la manifestación extratiroidea más frecuente en la enfermedad de Graves. Las manifestaciones más frecuentes y menos severas incluyen sensación de resequedad, diplopía, lagrimeo, sensación de opresión y cuerpo extraño, edema y eritema de conjuntiva y de tejidos perioculares y proptosis. Las manifestaciones más severas incluyen dolor intenso, inflamación, úlceras corneales y neuropatía ocular por compresión que comprometen la visión. Aproximadamente un 25 – 50% de los pacientes con enfermedad de Graves tienen manifestaciones de oftalmopatía infiltrativa con manifestaciones leves, sin embargo, hasta un 3 - 14% de estos pacientes pueden tener manifestaciones severas por años (27,28).

La evidencia apunta a que los anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH son esenciales en la fisiopatología de la oftalmopatía, ya que se han detectado en prácticamente todos los pacientes con la enfermedad. Existe un 5% de pacientes que pueden presentarse con orbitopatía pero sin hipertiroidismo o con hipotiroidismo, estos pacientes suelen tener títulos bajos de anticuerpos que pueden estar por debajo del límite de detección de algunos ensayos bioquímicos.(27) Los anticuerpos actúan contra receptores de TSH localizados en fibroblastos

orbitales, lo cual desencadena la producción de ácido hialurónico y la diferenciación de células hacia tejido adiposo, lo cual lleva a agrandamiento de los músculos extraoculares e hipertrofia del tejido adiposo periorbital. Este aumento de volumen lleva a un aumento de la presión contra el globo ocular, lo cual lleva a la proptosis y una disminución del retorno venoso ocular que explican en buena medida las manifestaciones de la oftalmopatía. El proceso se ve agravado por producción de citoquinas y mediadores inflamatorios liberados por macrófagos y células mononucleares locales que contribuyen al proceso inflamatorio local (29). También se sabe que en los fibroblastos hay sobreexpresión de receptores del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1) que contribuyen al proceso fisiopatológico (27).

El proceso natural de la enfermedad suele tener un curso bifásico, caracterizado por una fase de inflamación activa seguida de una fase de estabilización en la que puede haber fibrosis que impide el retorno a la anatomía normal (30). Para evaluar a estos pacientes existen escalas como el score de actividad clínica (CAS) y clasificaciones de severidad que ayudan a dirigir el manejo de esta condición de acuerdo a guías internacionales como las publicadas por la European Thyroid Association en conjunto con el European Group on Graves' Orbitopathy (31). El fumado es un factor de riesgo tanto para la aparición como para la progresión y severidad de la enfermedad, niveles elevados de TSH y de anticuerpos contra el receptor de TSH, el tratamiento con yodo radiactivo son factores de riesgo de progresión, el sexo femenino es un factor de riesgo para la aparición, mientras que el sexo masculino es un factor de riesgo para mayor severidad (29). La mayoría de estudios apuntan a que la tiroidectomía no es un factor de riesgo que contribuya a la progresión, sin embargo, algunos estudios con poblaciones pequeñas sugieren que puede haber exacerbación de la oftalmopatía posterior a la cirugía (30).

Además de las manifestaciones secundarias al aumento de la tasa metabólica, en los pacientes hipertiroideos se han documentado complicaciones varias. Su incidencia es variable de acuerdo a características individuales de los pacientes, como edad, sexo, comorbilidades, duración de la enfermedad y diagnóstico (32).

La taquicardia sinusal es la manifestación cardíaca más frecuente en el hipertiroidismo, sin embargo la fibrilación atrial se encuentra hasta en el 10 - 25% de los pacientes e incluso es más frecuente la aparición de eventos cerebrovasculares embólicos en pacientes con fibrilación

atrial por hipertiroidismo que en aquellos con fibrilación atrial sin hipertiroidismo (33). La edad avanzada, sexo masculino, enfermedades valvulares cardíacas y enfermedad arterial coronaria son factores de riesgo para el desarrollo de fibrilación atrial. Otras disritmias menos frecuentes que pueden aparecer como complicación del hipertiroidismo son el flutter atrial, taquicardia supraventricular y taquicardia ventricular (7).

El hipertiroidismo causa aumento del inotropismo y cronotropismo miocárdico, con aumento del gasto cardíaco y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El estado metabólico acelerado lleva a un aumento en el consumo miocárdico de oxígeno y producción de productos finales del metabolismo como lactato, además hay disminución de las resistencias vasculares periféricas que lleva a un aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la reabsorción de sodio y expansión del volumen intravascular, como efecto neto se da un aumento de la precarga y disminución de la poscarga. Este efecto, de manera prolongada lleva a una hipertrofia compensatoria del miocardio. Puede haber falla cardíaca derecha secundaria al incremento de las presiones arteriales pulmonares y las presiones de llenado de las cámaras cardíacas derechas. La taquicardia prolongada lleva a contractilidad miocárdica disminuida, distensibilidad diastólica anormal y congestión pulmonar que pueden desencadenar insuficiencia cardíaca izquierda (7). Alrededor de un 6% de los pacientes hipertiroideos desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca, aunque solo 1% muestran datos de dilatación del ventrículo izquierdo por ecocardiografía (34).

Por otro lado, a nivel óseo el exceso de hormonas tiroideas causa un aumento en la actividad osteoblástica y osteoclástica con ciclos de remodelado óseo que se ven acortados, sin embargo, esto se da a expensas de acortamiento de la fase de formación ósea, mientras que la fase de resorción se mantiene prácticamente igual, dando como resultado la pérdida neta de aproximadamente 10% del hueso mineralizado en cada ciclo de remodelado. La prevalencia de osteoporosis evaluada en estudios pequeños en pacientes hipertiroideos ha mostrado ser tan alta como 60% en poblaciones asiáticas, 45% en poblaciones africanas y de 10 – 20% en caucásicos. Si se toma en cuenta la osteopenia, las cifras llegan incluso al 90% de los pacientes (35,36). El riesgo de fracturas en pacientes con hipertiroidismo se ve aumentado, principalmente en mujeres postmenopáusicas, en hasta 3 veces en columna y 4 veces en cadera,

para una prevalencia de fracturas por fragilidad de hasta 4,5%, sin embargo, la evidencia no es tan clara en mujeres premenopáusicas ni en hombres, viéndose disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en estudios de poblaciones pequeñas y aumento de las concentraciones de marcadores de resorción ósea en niveles similares en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves y de BMNT. La duración y la severidad del estado tirotóxico impresionan correlacionar con la severidad de la disminución de la DMO y de la osteoporosis (37–39).

La parálisis tirotóxica periódica es otra complicación rara, caracterizada por parálisis muscular, hipocalcemia aguda y tirotoxicosis, la cual aparece principalmente en individuos asiáticos y tiene una prevalencia que va de 0,2% en poblaciones caucásicas hasta 2% en asiáticos. Se cree que esta ocurre en pacientes con mutaciones de canales de potasio cuya transcripción está regulada por hormonas tiroideas (32).

La tormenta tiroidea es una de las complicaciones más temidas del hipertiroidismo, afortunadamente es de las más raras, ocurre en menos del 1% de los pacientes y entre 1 – 10% de los pacientes admitidos a servicios de emergencias por tirotoxicosis. Ocurre principalmente en mujeres con diagnóstico de enfermedad de Graves y se caracteriza por signos y síntomas de hipertiroidismo exagerados y que se acompañan de disfunción orgánica múltiple, que llevan a una mortalidad de entre 10 – 30% de los casos. Se desconoce la razón por la que se da esta descompensación tan severa, pero se sabe que detonante como cirugías, infecciones, traumas y eventos cardiovasculares o tromboembólicos pueden precipitarla (40).

Por último, la mortalidad en el hipertiroidismo es aproximadamente 20% más alta que en la población general, esto se ha visto tanto en pacientes con hipertiroidismo subclínico como hipertiroidismo clínico, y principalmente en aquellos pacientes que no se logran controlar a pesar del tratamiento, sin embargo, hay controversia en este sentido (41,42).

En cuanto al diagnóstico del hipertiroidismo, estudios de laboratorio y de gabinete que evalúen la función tiroidea y la etiología del cuadro son esenciales a la hora de abordar a los pacientes con sospecha clínica. El diagnóstico de la mayoría de casos de hipertiroidismo se hace mediante la medición de TSH y T_{4L} , los cuales se encontrarán disminuidos y elevados respectivamente en la mayoría de las etiologías (43). Los niveles de T_{3L} pueden encontrarse elevados también,

existen casos de hipertiroidismo leve donde solo los niveles de esta hormona se ven elevados, sin que se eleven los de T_{4L} ; este comportamiento también se puede observar en algunos paciente con adenoma tóxico (44). Dependiendo de la población que se estudie, estos valores pueden variar, siendo por ejemplo de menos de 0,71 mU/L para TSH y mayor a 1,99 ng/dL para T_{4L} en un estudio realizado en una población mexicana (45).

Una vez hecho el diagnóstico bioquímico de hipertiroidismo, se debe determinar la causa de este. Las modalidades utilizadas para hacer el diagnóstico varían ampliamente dependiendo del contexto socioeconómico, población estudiada y trasfondo cultural. Así, la American Thyroid Association y American Association of Medical Endocrinologists recomiendan la realización de una prueba de captación de yodo radiactivo en aquellos pacientes en los que el diagnóstico clínico de enfermedad de Graves no sea evidente, mientras que en Europa y Asia se prefiere el uso del ultrasonido de tiroides y la medición de anticuerpos o inmunoglobulinas contra el receptor de TSH para hacer el diagnóstico (46,47).

La presencia de bocio difuso simétrico y oftalmopatía suele ser suficiente para realizar el diagnóstico de enfermedad de Graves. En aquellos casos en los que se tenga duda, se puede realizar estudios de medicina nuclear como la prueba de captación de material radiactivo o centellografías de la glándula. La captación con yodo radiactivo consiste en administrar una dosis pequeña del material y medir el porcentaje de retención en el tejido tiroideo luego de 24 horas; por su parte la captación con tecnecio utiliza pertechnetato y se mide el porcentaje de captación residual a los 20 minutos usualmente; en la enfermedad de Graves se observará aumento en la captación del material radiactivo. Los valores de referencia para la captación suelen ser menores al 25% en poblaciones sanas. En la centellografía se obtiene una imagen planar de la glándula tiroidea, observándose distribución uniforme y difusa del material radiactivo en toda la glándula (9,44,48).

Por otro lado, se puede realizar medición de los anticuerpos antiperoxidasa (TPOAb), antitiroglobulina (TgAb) y anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) o inmunoglobulinas estimuladoras de la tiroides (TSI), los cuales se encuentran elevados en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves, siendo que los primeros dos se encuentran presentes hasta en 70% de los pacientes y los últimos dos teniendo una sensibilidad y especificidad de

hasta 99%. Debe mencionarse que la medición de los TRAb en la mayoría de ensayos utiliza una metodología de unión competitiva y mide lo que se ha denominado inmunoglobulinas de unión al receptor de TSH inhibitorias, que no distinguen la funcionalidad de estos anticuerpos con respecto al estímulo que ejercen sobre el receptor de TSH, que puede ser de estimulación o de inhibición o incluso neutro; en cambio, la medición de TSI (o TSAAb como también se les ha llamado) se hace mediante bioensayos basados en modelos celulares que logran distinguir entre anticuerpos estimulantes y anticuerpos bloqueantes, los cuales son un biomarcador altamente sensible y predictivo para las manifestaciones extratiroideas de la enfermedad de Graves y del hipertiroidismo neonatal y fetal. La medición de estos anticuerpos ha permitido disminuir costos y disminuir el tiempo requerido para hacer el diagnóstico de la enfermedad de Graves hasta en un 50% (9,25,32,47,49).

La realización de ultrasonido en pacientes con enfermedad de Graves puede arrojar resultados variables, desde una glándula con crecimiento homogéneo hasta la presencia de un bocio multinodular concomitante con una enfermedad de Graves confirmada por anticuerpos positivos y por centellografía. Se han realizado estudios que muestran que hasta un tercio de los pacientes clasificados como enfermedad de Graves por clínica de bocio palpable difuso tenían en realidad nodularidad al ser examinados por ultrasonido (50). La realización de estudios Doppler mediante ultrasonido permite distinguir entre enfermedad de Graves y tiroiditis por otras causas (51).

En general, en Europa se prioriza la medición de anticuerpos para hacer el diagnóstico de enfermedad de Graves por sobre los otros métodos diagnósticos, en Estados Unidos se le asigna una prioridad similar a los estudios de medicina nuclear y a los anticuerpos (44,47).

En el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico por otro lado, a la exploración de la tiroides se pueden palpar nódulos los cuales se documentan por ultrasonido y cuyas características deben evaluarse para descartar o no la sospecha de malignidad. A la hora de realizar una centellografía se observan áreas de distribución del radiofármaco alternando entre "zonas calientes" donde hay mayor captación y que representan autonomía, alternando con "zonas frías" que representan sitios donde hay menor captura del fármaco por supresión del tejido no autónomo. En el adenoma solitario tóxico, por su parte, se observa generalmente una zona

caliente localizada. En los pacientes con enfermedad nodular, tanto múltiple como solitaria, no suele haber hallazgos de autoinmunidad (46,47,52).

Una vez identificada la causa, el tratamiento del hipertiroidismo se enfoca en dos vertientes, una de tratamiento sintomático y otra de tratamiento resolutivo. El tratamiento sintomático consiste en el uso de bloqueadores β -adrenérgicos, los cuales producen disminución del temblor, palpitaciones, taquicardia ansiedad e intolerancia al calor (53). El tratamiento resolutivo, por otro lado, dependerá de la causa del hipertiroidismo y deberá seleccionarse de manera individualizada, tomándose la decisión en conjunto con el paciente (46).

Las tres metodologías de tratamiento consisten en la utilización de medicamentos antitiroideos, ablación con yodo radiactivo o radioyodo (I^{131}) o cirugía. Las tres opciones son válidas en el contexto de la enfermedad de Graves, mientras que en el caso del bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico solo la cirugía y el I^{131} son opciones de tratamiento a largo plazo, pues estos pacientes raramente entran en remisión con los antitiroideos (32).

Previo a la década de los años 1940, el único tratamiento para el hipertiroidismo era la cirugía. Estudios realizados por esa época con sulfaguanidina y feniltiourea demostraron que estas sustancias tenían un efecto “bociogénico” por inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas. La tiourea fue el primer fármaco utilizado para el tratamiento de un paciente con hipertiroidismo en 1942, posteriormente se modificaron y sintetizaron cerca de 300 compuestos químicos derivados de la tiourea, aprobándose el uso de 6-n-propiltiouuracilo (PTU) en 1947, metimazol en 1949 y carbimazol, prodroga del metimazol, en 1953. Estos 3 medicamentos, conocidos como tionamidas, son los antitiroideos utilizados en la actualidad, un grupo de fármacos que bloquean la producción de hormona tiroidea mediante inhibición de la organificación del yodo por parte de la TPO, el PTU además puede inhibir la deiodinasa tipo I, disminuyendo la formación de T_3 a partir de T_4 . Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que el uso de las tionamidas podría tener efectos directos o indirectos disminuyendo la autoinmunidad en los pacientes hipertiroides, sin embargo se cree que estos efectos no son tan importantes como lo es el efecto que tiene controlar el hipertiroidismo *per se* sobre el sistema inmune y que mejora con el tratamiento con las tionamidas (54,55).

La remisión del hipertiroidismo ocurre en el 30 – 70% de los pacientes que toman antitiroideos y puede recurrir en un 30% de estos pacientes o permanecer en remisión en otro 30% de ellos. Un bocio de tamaño pequeño, tirotoxicosis leve, títulos bajos de anticuerpos contra el receptor de TSH antes de iniciar la terapia o que disminuyan con la misma son factores que predicen la remisión, mientras que el uso de tabaco y edad menor a 30 años son factores de riesgo para el fracaso de la terapia. Se recomienda que el tratamiento se de durante 12 – 18 meses, ya que se ha visto que dar los medicamentos por menos de 6 meses es un factor predictivo para la recurrencia y no se ha visto beneficio al extenderlos por más de este periodo (55).

Como todo medicamento, las tionamidas pueden ocasionar distintas reacciones adversas, las cuales incluyen desde brotes cutáneos en 5% de los pacientes, que pueden llevar a discontinuación del tratamiento pero sin comprometer la vida, hasta reacciones más serias pero más raras como vasculitis, hepatitis y agranulocitosis, las cuales pueden llegar a ocasionar la muerte y que aparecen en 0,1 – 0,5% de los individuos tratados (10). En un estudio pequeño realizado en Nueva Zelanda con 20 pacientes se observó una relación directamente proporcional entre la dosis de carbimazol y la incidencia de reacciones cutáneas, esta relación no se vio tan claramente definida con respecto a la agranulocitosis (56), siendo todavía considerada esta como una reacción idiosincrática no dosis dependiente en la mayoría de estudios (57).

La mayoría de los casos de agranulocitosis, definida como un conteo total de neutrófilos menor a 500, ocurre en los primeros 90 días de tratamiento, pero puede aparecer en cualquier momento del mismo. Su aparición suele ser abrupta pero se ha observado en estudios prospectivos que puede haber un descenso gradual de los conteos de granulocitos que permite predecir la complicación, sin embargo, las guías de manejo no tienen una recomendación a favor ni en contra del monitoreo mediante hemograma (55).

La hepatotoxicidad, por su parte, puede presentarse con un espectro de manifestaciones que va desde elevación leve de las transaminasas hasta la falla hepática fulminante con necrosis que requiere trasplante hepático para salvar la vida. Tradicionalmente se ha mencionado en la literatura que el riesgo de enfermedad hepatocelular severa, caracterizada por elevaciones del aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT), es mayor con PTU,

observándose por el contrario un patrón colestásico con elevación de fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamyltransferasa (GGT) en pacientes que reciben metimazol. Sin embargo, estudios realizados en pacientes asiáticos han mostrado que la hepatotoxicidad puede ser mayor al utilizar metimazol, con tasas de colestasis similares a las de PTU; aunque la aparición de falla hepática con PTU sí fue mayor que con metimazol (55,58). Un estudio realizado en el año 2010 mostró una tasa de falla hepática con PTU desproporcionada con respecto a metimazol en pacientes menores a 17 años (59), razón por la que la Food and Drug Administration de los Estados Unidos lanzó una advertencia sobre el uso de PTU en niños. Debe mencionarse que hasta un tercio de los pacientes pueden presentar alteración de las pruebas de función hepática (PFH) desde el momento del diagnóstico y antes de iniciar tratamiento, siendo la elevación de FA la alteración más frecuente (60). Por ello es que se recomienda tener una medición basal de PFH antes de iniciar el tratamiento, pero dado que no se ha visto que el monitoreo seriado de estas prevenga la hepatotoxicidad, y dada su baja incidencia, no hay recomendaciones ni a favor ni en contra de realizarlas por parte de las asociaciones internacionales (44,47).

La vasculitis por anticuerpos anticitoplasmáticos perinucleares neutrofílicos (ANCAp) es otro efecto adverso raro que se ha reportado con el uso de tionamidas, sin embargo, esta, al contrario que la hepatotoxicidad y la agranulocitosis que suelen aparecer en los primeros meses del tratamiento, puede presentarse años después del uso de los medicamentos (55). Al igual que con la hepatotoxicidad, se ha visto mayor incidencia de vasculitis en niños tratados con PTU (59).

Las guías de manejo publicadas por la American Thyroid Association y la European Association recomiendan el uso de metimazol en la gran mayoría de los pacientes, mientras que el PTU se recomienda solo durante el primer trimestre del embarazo (dado que con metimazol se han reportado defectos congénitos durante este periodo), en casos de tormenta tiroidea y en pacientes que tienen reacciones adversas menores al metimazol y que no desean cirugía o ablación con yodo (44,47). En Costa Rica solo se encuentra disponible el PTU en la seguridad social (61).

El tratamiento con I^{131} es otra de las modalidades de tratamiento disponibles para el hipertiroidismo. El racional de administrar I^{131} consiste en que este es internalizado en las células

foliculares de la misma manera que el yodo de la dieta, una vez dentro del citoplasma este isótopo libera emisiones β que ocasionan necrosis de las células, produciendo ablación de la glándula al cabo de 6 – 18 semanas usualmente. El objetivo principal del tratamiento en la enfermedad de Graves es producir suficiente ablación de la glándula como para ocasionar hipotiroidismo, ya que el mantener al paciente eutiroides luego del tratamiento implica la existencia de tejido remanente que podría producir una recidiva de la enfermedad, mientras que en el adenoma tóxico y el bocio multinodular tóxico es de preferencia producir ablación únicamente de los nódulos autónomos. Aquellos pacientes que alcancen hipotiroidismo requerirán tratamiento de por vida con levotiroxina (62). El éxito de la terapia depende de la dosis de I^{131} administrada, medida en milicurios (mCi), se ha visto que dosis de 15 mCi alcanzan causan hipotiroidismo en 80% de los pacientes, sin embargo, al día de hoy no existe una recomendación sobre la utilización de dosis fijas por sobre el cálculo de la actividad de acuerdo al tamaño y la habilidad de la tiroides para captar radioyodo (44).

La monitorización de estos pacientes posterior al tratamiento se basa en medición seriada de niveles de T_{4L} , T_{3L} y TSH y la clínica que desarrollen. El 80% de los pacientes que se vuelven hipotiroideos lo hacen al cabo de 16 semanas, la gran mayoría al cabo de 6 meses ya ameritan tratamiento con levotiroxina. El momento de inicio del tratamiento es dictado por niveles de T_{4L} por debajo del límite inferior normal y los síntomas, la TSH puede no elevarse inmediatamente con el desarrollo del hipotiroidismo. En algunos pacientes se ha visto el desarrollo de un hipotiroidismo transitorio únicamente, por lo que la vigilancia activa de estos pacientes es esencial (44).

Los efectos adversos del tratamiento con radioyodo son raros, en 1% de los pacientes se observa tiroiditis por radiación, la cual es dolorosa y produce una exacerbación de los síntomas del hipertiroidismo. La mortalidad después del tratamiento se ve aumentada hasta por un año, sin embargo, se cree que este es un efecto del hipertiroidismo y no del tratamiento. No se ha comprobado que el riesgo de neoplasias malignas aumente en estos pacientes (62).

La terapia con radioyodo se ha asociado con desarrollo de novo o empeoramiento de oftalmopatía de Graves preexistente hasta en un 20% de los pacientes tratados; y de 7% de desarrollo de oftalmopatía severa. Niveles elevados de T_3 , tabaquismo y el hipotiroidismo

postyodo se asocian con un riesgo incrementado de desarrollar oftalmopatía, mientras que títulos elevados de TRAb son un factor de riesgo independiente para la progresión. Se cree que esto es debido a que el tratamiento con I^{131} produce liberación de antígenos tiroideos al torrente sanguíneo que exacerban el proceso autoinmune contra la glándula y, de manera secundaria, también contra los tejidos blandos periorbitales. En aquellos pacientes con oftalmopatía leve o con factores de riesgo para el desarrollo de esta se sugiere profilaxis con esteroides para prevenir el desarrollo y empeoramiento de la condición, si se va a dar tratamiento con yodo radiactivo (63).

El tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Graves ha sido reemplazado en la actualidad por las otras modalidades de tratamiento, se reserva para casos en los que los pacientes no desean tratamiento con radioyodo o antitiroideos, hay bocio de gran tamaño, nódulos sospechosos de malignidad, hiperparatiroidismo concomitante, deseo de embarazo en los próximos 6 meses o presencia de oftalmopatía moderada y severa. La cirugía implica la tiroidectomía total, en la cual existe riesgo de ocasionar lesión de los nervios laríngeos, hipoparatiroidismo, sangrado y complicaciones propias de una cirugía, además de que también implica la utilización de levotiroxina posteriormente (44,47). En cirujanos entrenados, la tasa de lesiones temporales y permanentes del nervio laríngeo recurrente es de 7% y 0,9% respectivamente, y de hipoparatiroidismo de 1,6% (64).

Por último, como se ha mencionado previamente, el tratamiento del bocio multinodular y del adenoma solitario hiperfuncionante es quirúrgico o con ablación. Los antitiroideos se utilizan solamente como preparación para estos procedimientos o en caso de que no se pueda aplicar ninguna de estas modalidades terapéuticas, ya que estas condiciones no suelen entrar en remisión (46).

Justificación

El objetivo del presente estudio es caracterizar a los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios durante el periodo del primero de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, definir sus características clínicas, la epidemiología de los mismos, tomando en cuenta la presentación de complicaciones propias del hipertiroidismo y de reacciones adversas al tratamiento que pongan en riesgo la vida o que ocasionen abandono del tratamiento. Lo anterior debido a que actualmente no se cuenta con estudios publicados con estadísticas similares en una población mayor de 13 años en Costa Rica y se desconoce si hay estudios similares corriendo paralelamente.

Objetivos

Objetivo general:

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013

Objetivos específicos:

1. Describir las características epidemiológicas generales de los pacientes con el diagnóstico de hipertiroidismo.
2. Identificar los porcentajes de incidencia y prevalencia de complicaciones cardiovasculares, oftalmopatía, osteoporosis y fracturas y otras complicaciones menos comunes del hipertiroidismo.
3. Determinar las características clínicas o bioquímicas que predigan falla terapéutica o la presentación de complicaciones asociadas con el tratamiento
4. Cuantificar las complicaciones que se hayan presentado como consecuencia del tratamiento del hipertiroidismo

Metodología

El presente es un estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico de revisión de expedientes, el cual se desarrolló en el Hospital San Juan de Dios y cuya área de atracción incluye pacientes de San José, Puntarenas y Cartago.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Haber sido atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del 1 de enero al 31 de diciembre del 2013
- Edad mayor a 13 años
- TSH menor a 0,4 $\mu\text{UI/mL}$ al momento del diagnóstico

Los criterios de exclusión por su parte fueron:

- Pacientes con tirotoxicosis iatrogénica o facticia
- Diagnóstico de tiroiditis subaguda.
- Pacientes con neoplasias y tratamiento quimioterapéutico o con hepatopatía previamente documentada, ya que estos pueden considerarse como distractores en el caso de complicaciones serias del tratamiento con antitiroideos
- Pacientes cuyo expediente clínico no se pueda localizar

Se recogieron datos de la historia clínica, examen físico, estudios de laboratorio y de gabinete de los pacientes desde el momento de su diagnóstico hasta la última valoración en el Hospital San Juan de Dios al 31 de diciembre del 2018. Para el diagnóstico de la causa del hipertiroidismo se tomó en cuenta si hubo realización de estudios como ultrasonido, estudios de medicina nuclear, medición de anticuerpos o si únicamente se realizó un diagnóstico clínico. Los datos obtenidos de la revisión de expedientes fueron recopilados en la hoja de recolección de datos que se encuentra en el anexo 1 al final de este trabajo. Debe realizarse una aclaración, en cuanto a que el criterio inicialmente escogido para declarar a un paciente como hipotiroideo posterior a terapia con yodo radiactivo fue un valor de TSH mayor a 10 $\mu\text{UI/mL}$, sin embargo, a la hora de

recolectar los datos se observó que el criterio que eligieron los médicos tratantes para hacer este diagnóstico fue muy variable, por lo que en la recolección de datos se constató el tiempo en meses que duró el paciente en desarrollar hipotiroidismo por criterio médico como subrogado de TSH mayor a $10 \mu\text{UI/mL}$.

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizaron pruebas de T Student para muestras independientes y pareadas. El nivel de significancia escogido fue del 0,05. Para las variables cualitativas con muestras pequeñas se utilizó análisis de varianza de mid-p exacto. Se utilizaron los programas de cómputo Excel y SPSS versión 23.

En los análisis estadísticos finales se incluyeron aquellos pacientes que no tuvieron pérdida del seguimiento o que alcanzaron al menos 18 meses de seguimiento en el servicio o que hubieran sido sometidos a tratamiento definitivo con radioyodo o cirugía. Se eligió este corte de 18 meses por ser el tiempo máximo recomendado de tratamiento con tionamidas y que permite observar complicaciones de este.

Aspectos bioéticos y fuentes de financiamiento

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios con el número de protocolo CEC-HSJD-07-2019.

Se respetaron todos los principios éticos básicos, el principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió en cuanto no se trabajó con individuos físicos, únicamente se realizó la revisión de expedientes, no se tuvo contacto personal con ningún paciente.

Para asegurar la confidencialidad de los pacientes se les asignó un número consecutivo que permitió anonimizar la información, los datos obtenidos se mantienen en una base digital protegida con contraseñas conocidas solo por los investigadores a cargo y archivos físicos bajo cerradura.

El estudio tiene un riesgo menor al mínimo y por lo mismo no se realizó consentimiento informado, además de que se trató de un estudio retrospectivo.

La investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que solo se revisaron expedientes clínicos. Los gastos de papelería e impresión fueron asumidos por los autores.

Resultados

En total, 95 pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo fueron atendidos por primera vez en el servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios en el año 2013. De estos, 77 fueron tratados, completaron su seguimiento y fueron dados de alta por el servicio de Endocrinología entre el 2013 y el 31 de diciembre del año 2018, o se encontraban aún en control para esa fecha. Por otro lado, 18 de los 95 pacientes tuvieron pérdida del seguimiento en el servicio de Endocrinología, de estos, 9 fueron incluidos en los análisis estadísticos finales ya que tuvieron seguimiento por al menos 18 meses o fueron sometidos a radioyodo o cirugía como parte de su tratamiento definitivo, para un total de 86 pacientes incluidos en el estudio. A la hora de analizar las distintas variables estadísticas recolectadas, y tratándose de un estudio de incidencias y prevalencias, se utilizaron tamaños de muestras diferentes dependiendo de la disponibilidad de los datos. La tabla 1 resumen las características demográficas de los 86 pacientes analizados.

Como se observa en la tabla, una mayoría importante de los pacientes provenían de la provincia de San José, un 90% eran mujeres y más del 75% fueron diagnosticados como enfermedad de Graves. El adenoma tóxico fue el diagnóstico menos frecuente con apenas 6% de los casos si se toma en cuenta que hubo dos pacientes que se presentaron como tirotoxicosis del embarazo cuya causa primaria no fue anotada en el expediente, estas dos pacientes se presentan como un diagnóstico y se analizan por aparte por las características clínicas que presentaron. En un 22% de los pacientes no se pudo determinar si había historia de tabaquismo ya que el dato no estaba constatado en los expedientes. La figura 1 ilustra de manera gráfica la distribución de los diagnósticos.

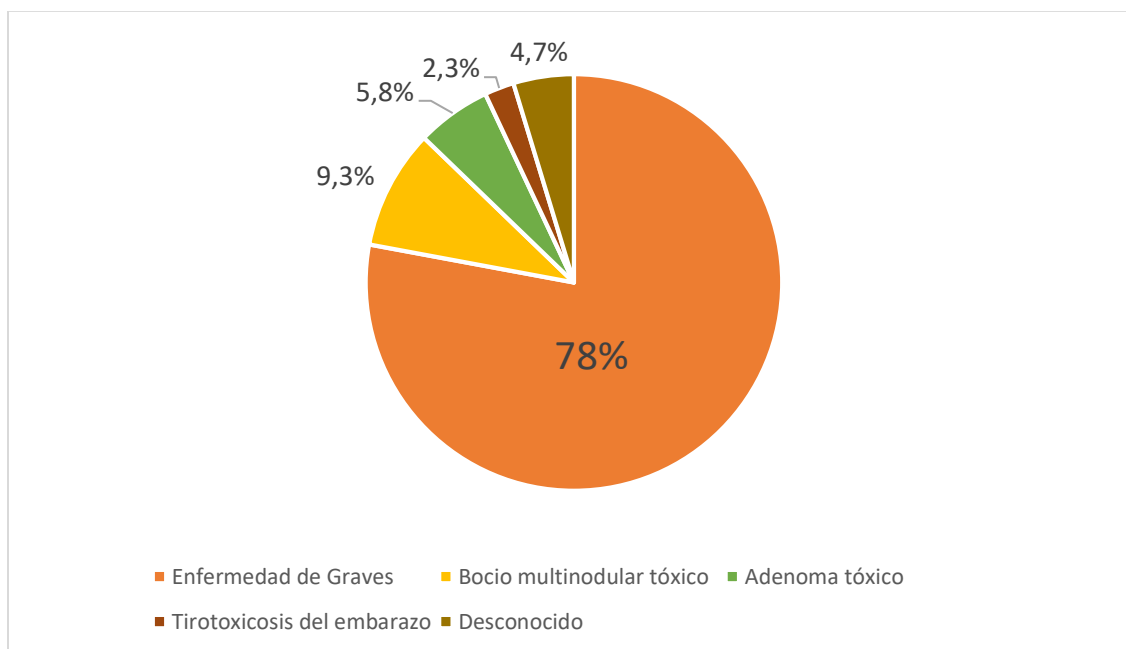
Tabla 1. Características generales de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Variable	Cantidad (n=86)	%
Provincia de residencia		
San José	79	91,9%
Puntarenas	7	8,1%
Sexo		
Masculino	9	10,5%
Femenino	77	89,5%
Diagnóstico		
Enfermedad de Graves	67	77,9%
BMNT	8	9,3%
Adenoma	5	5,8%
Tirotoxicosis del embarazo	2	2,3%
Desconocido	4	4,7%
Tabaquismo		
No	56	65,1%
Sí	11	12,8%
Desconocido	19	22,1%

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Como se observa en la tabla 2, la edad media de los sujetos fue de 44 años con una variabilidad importante, tuvieron un peso inicial promedio de 64,1 Kg y al final del seguimiento de 70,4 Kg con una $p < 0,001$. El seguimiento promedio fue de 39,6 meses, siendo tan variable como apenas 7 meses en un paciente hasta un máximo de 67 meses en otro.

Figura 1. Distribución de los diagnósticos finales de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Tabla 2. Edad, peso y tiempo de seguimiento de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Medida	Edad al diagnóstico (años)	Peso inicial (Kg)*	Peso final (Kg)*	Seguimiento (meses)
N	85	86	84	84
Media	43,9	64,1	70,4	39,6
Desviación estándar	16,0	15,5	17,8	18,5
Mínimo	15,0	24,9	35,0	7,0
Máximo	92,0	122,4	140,5	67,0

*Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el peso inicial y el final, $p < 0,001$.

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

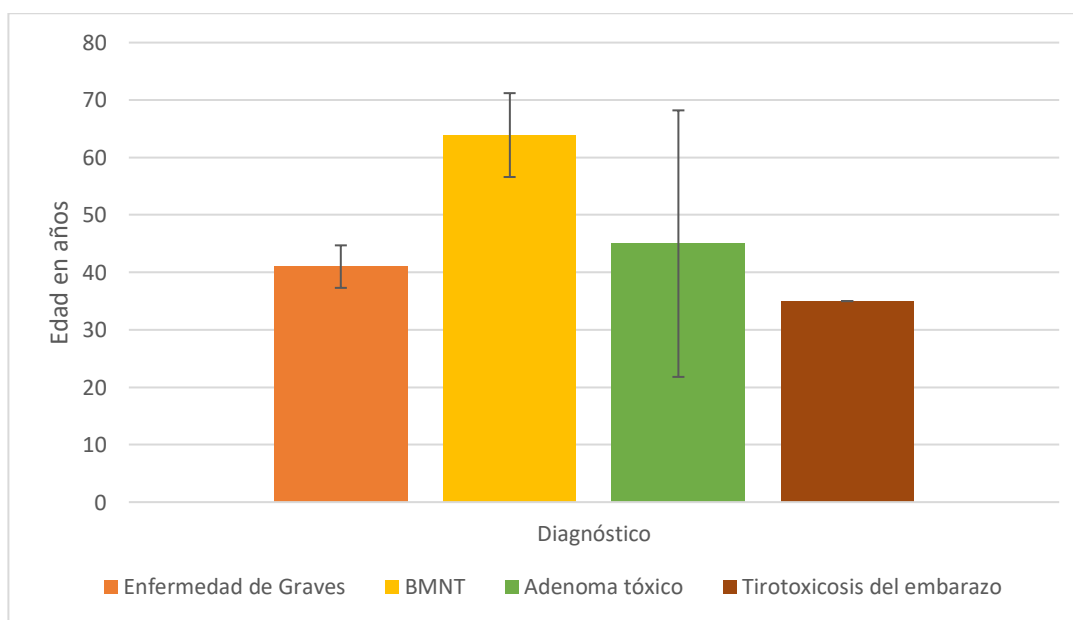
Cuando se realizó un análisis de la edad de acuerdo con el diagnóstico de los pacientes, se observó una diferencia significativa entre los pacientes con enfermedad de Graves y los pacientes con BMNT, mas no así entre el adenoma y los otros dos diagnósticos. Estos datos se resumen en la tabla 3 y se ilustran en la figura 2.

Tabla 3. Distribución según diagnóstico de la edad de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Diagnóstico	N	Promedio (años)	IC95%		Valor de p
Enfermedad de Graves	66	41,0	37,3	44,7	
BMNT	8	63,9	56,6	71,1	0,001
Adenoma	5	45,0	21,8	68,2	
Tirotoxicosis del embarazo	2	35	35	35	

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 2. Distribución según diagnóstico de la edad de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Como se observa en la tabla 4, los valores iniciales promedio de TSH mostraron ser mayores en pacientes con BMNT sin embargo no se alcanzó significancia estadística. No hubo diferencias en los valores iniciales de T_{4L} o T_{3L}.

Tabla 4. Distribución según diagnóstico de los valores iniciales de TSH, T_{4L} y T_{3L} de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Diagnóstico	N	Promedio	IC95%	
TSH inicial (μUI/mL)				
Enfermedad de Graves	62	0,018	0,006	0,030
BMNT	6	0,103	-0,026	0,232
Adenoma	4	0,009	-0,001	0,019
T_{4L} inicial (ng/dL)				
Enfermedad de Graves	58	3,34	2,88	3,79
BMNT	6	3,21	-1,11	7,54
Adenoma	4	1,48	0,53	2,44
T_{3L} inicial (pg/mL)				
Enfermedad de Graves	53	10,66	8,84	12,47
BMNT	3	7,30	-7,42	22,03
Adenoma	3	7,01	4,42	9,60

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

En la tabla 5 se observa como hubo una normalización de la TSH al final del estudio al igual que en el caso de T_{4L}, si bien la T_{3L} mostró tendencia a la disminución, no varió de manera significativa en los 11 pacientes en los que se midió de manera subsecuente.

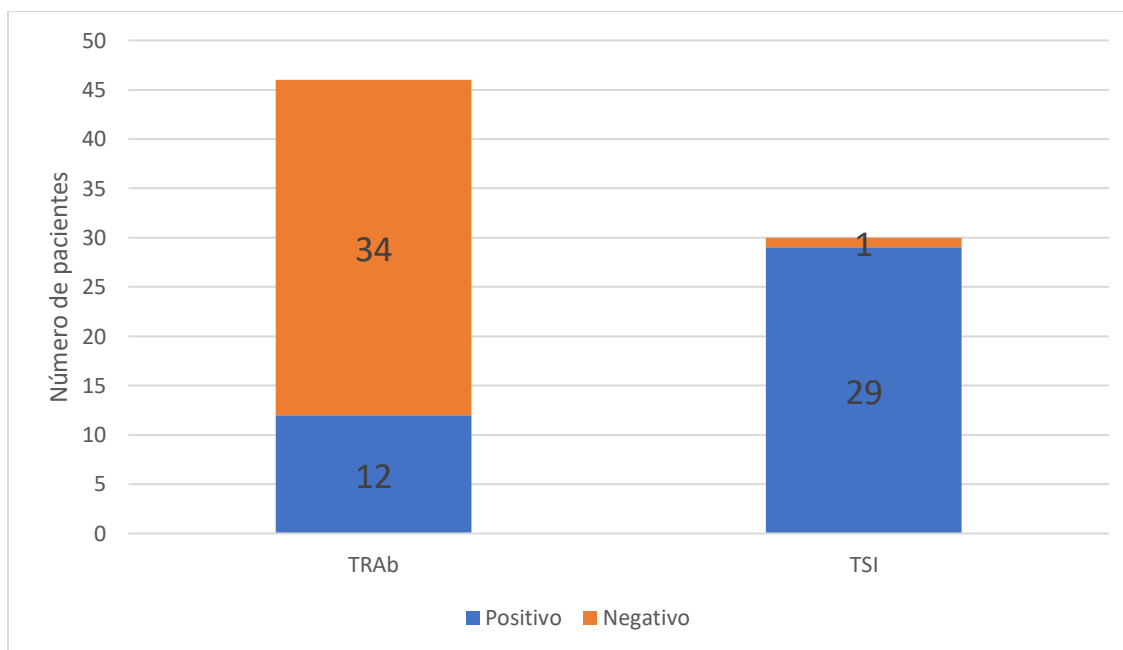
Los TRAb se encontraban positivos en 12 de los 67 pacientes con Graves, sin embargo, estos se midieron solo en 46 de los 67 pacientes, es decir, estuvieron positivos en 26% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves en quienes se midieron. Por su parte, los TSI estaban positivos en 29 de los 67 pacientes, se midieron en 30 pacientes en total, es decir, 97% de los pacientes con enfermedad de Graves en quienes se midieron estos anticuerpos mostraban positividad. La figura 3 ilustra estos resultados de manera gráfica.

Tabla 5. Pruebas tiroideas iniciales y finales de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Examen de laboratorio	N	Media	Desviación estándar	Valor de p
TSH inicial ($\mu\text{UI/mL}$)	75	0,028	0,062	<0,001
TSH final ($\mu\text{UI/mL}$)	75	2,990	5,883	
T _{4L} inicial (ng/dL)	62	3,0	1,7	<0,001
T _{4L} final (ng/dL)	62	1,5	1,2	
T _{3L} inicial (pg/mL)	11	9,7	7,0	0,078
T _{3L} final (pg/mL)	11	6,8	8,7	

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 3. Medición y positividad de los títulos de TRAb y TSI en pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 con enfermedad de Graves.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

En el caso de los títulos de TRAb y de TSI en pacientes en quienes se realizaron mediciones seriadas, se determinó que hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de TSI,

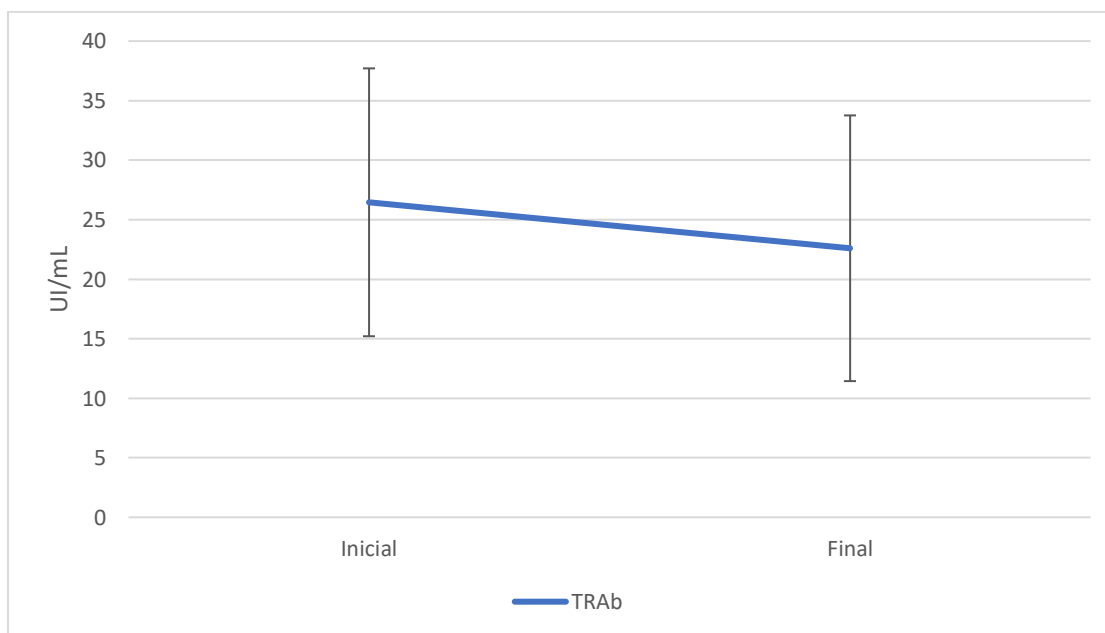
siendo estos menores luego de iniciado el tratamiento. No hubo diferencias en los títulos de TRAb según se aprecia en la tabla 6. Para este análisis se incluyeron tanto los pacientes considerados como “positivos” para los anticuerpos (es decir, títulos mayores a 30 UI/mL de acuerdo al laboratorio de referencia), como los “negativos” (títulos menores a 30 UI/mL) con el objetivo de buscar tendencias. Las figuras 4 y 5 muestran los resultados.

Tabla 6. TRAb y TSI de los pacientes con enfermedad de Graves, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Examen de laboratorio	N	Media	Desviación	
			estándar	Valor de p
TRAb inicial (UI/mL)	12	26,46	11,25	0,345
TRAb subsecuente (UI/mL)	12	22,60	11,16	
TSI inicial (UI/L)	7	8,54	9,91	0,044
TSI subsecuente (UI/L)	7	3,97	5,43	

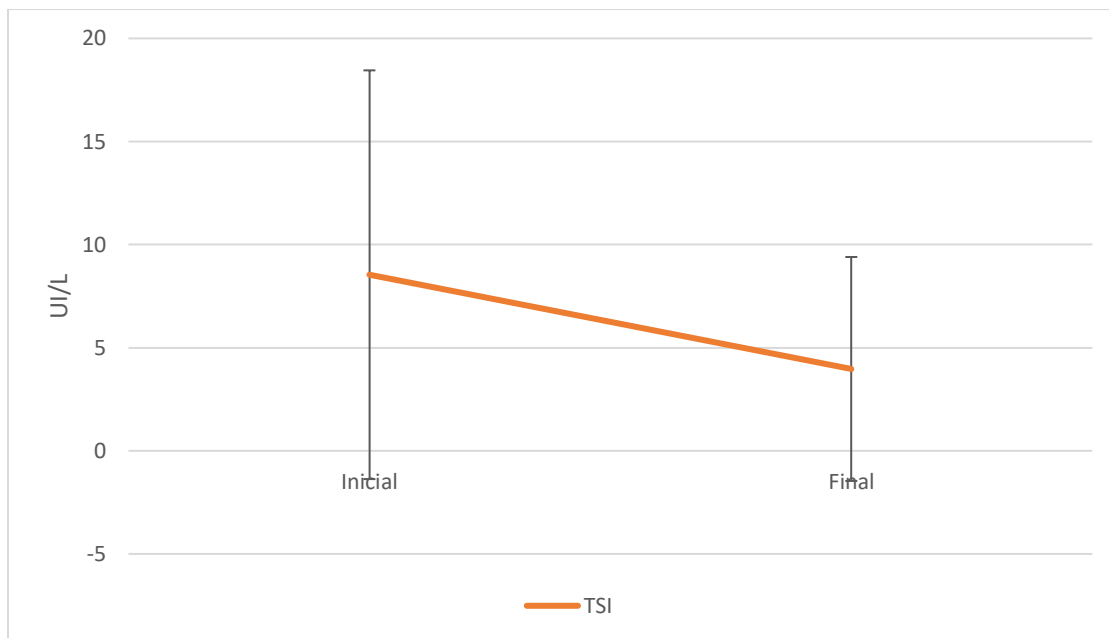
Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 4. Títulos de TRAb en pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 con enfermedad de Graves.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 5. Títulos de TSI en pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 con enfermedad de Graves.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

No se encontraron diferencias en los niveles iniciales de AST, ALT, FA o GGT de acuerdo al diagnóstico de los pacientes. Ver tabla 7.

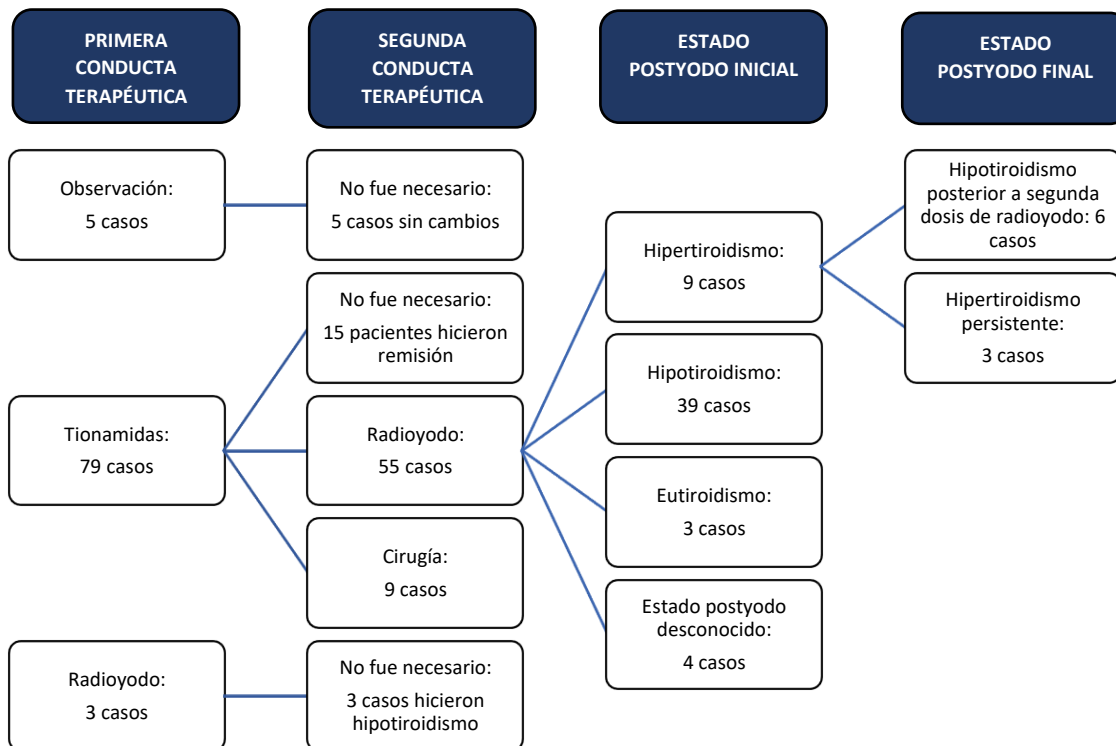
La figura 6 ilustra en forma esquemática como fue el tratamiento de los pacientes. En 5 de ellos se realizó vigilancia activa únicamente dado que se trataba de pacientes con hipertiroidismo subclínico o leve, ninguno de estos 5 pacientes ameritó tratamiento adicional. Tres de los pacientes fueron sometidos a radioyodo como conducta terapéutica inicial, ninguno ameritó algún tratamiento adicional. Por último, en 79 de los pacientes se inició terapia con tionamidas, de los cuales 15 entraron en remisión con el tratamiento y 64 ameritaron una segunda conducta terapéutica, de estos 9 fueron operados y 55 se llevaron a radioyodo. Más adelante se describe como se comportaron estos pacientes.

Tabla 7. Distribución según diagnóstico de los valores iniciales de AST, ALT, GGT y fosfatasa alcalina de los pacientes hipertiroides, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Diagnóstico	Cantidad	Promedio	IC95%	Valor de p
AST inicial (UI/L)				
Enfermedad de Graves	11	33,2	23,8	42,6
BMNT	2	18,5	12,1	24,9
Adenoma tóxico	1	17,0	-	-
ALT inicial (UI/L)				
Enfermedad de Graves	11	38,6	24,5	52,8
BMNT	2	17,0	-8,4	42,4
Adenoma tóxico	1	16,0	-	-
GGT inicial (UI/L)				
Enfermedad de Graves	4	28,8	14,7	42,8
BMNT	0		-	-
Adenoma tóxico	1	22,0	-	-
FA inicial (UI/L)				
Enfermedad de Graves	4	123,3	44,7	201,8
BMNT	1	133,0	-	-
Adenoma tóxico	1	74,0	-	-

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 6. Distribución de los tratamientos aplicados y la condición posterior al tratamiento de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

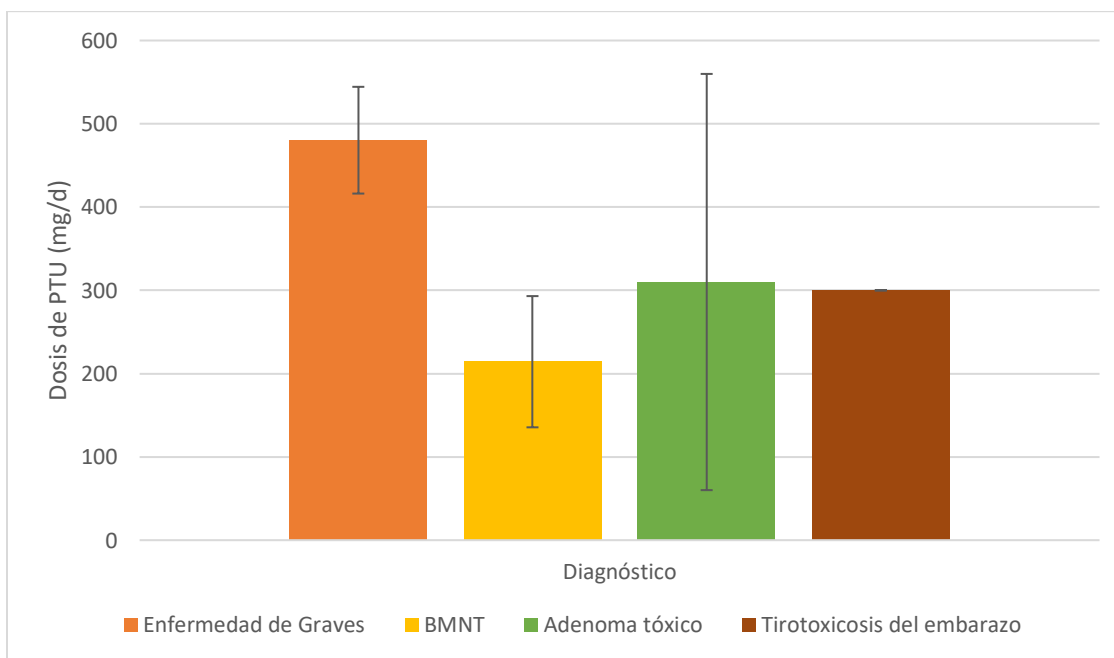
En todos los casos en que se administraron tionamidas el fármaco utilizado fue el PTU. Como se aprecia en la tabla 8 y la figura 7, se utilizaron dosis mayores en los pacientes con enfermedad de Graves.

Tabla 8. Comparación según diagnóstico de la dosis máxima diaria de PTU de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Diagnóstico	n	Dosis máxima de PTU		Valor de p
		promedio (mg/d)	IC95%	
Enfermedad de Graves	61	480,3	416,2 544,5	0,021
BMNT	7	214,3	135,5 293,1	
Adenoma tóxico	5	310,0	60,1 559,9	
Tirotoxicosis del embarazo	1	300	300 300	

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 7. Comparación según diagnóstico de la dosis máxima diaria de PTU de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

En cuanto al tiempo que estuvieron en tratamiento con el PTU, en la tabla 9 se observa que en promedio los pacientes que más tiempo utilizaron el tratamiento tenían diagnóstico de adenoma tóxico, seguidos de BMNT y finalmente de enfermedad de Graves. Dada la variabilidad de los tiempos y el número pequeño de pacientes, no se alcanzó significancia estadística. En la tabla 10 se observa un subanálisis de estos mismos datos, se comparan los tiempos en aquellos pacientes que solo utilizaron PTU, con aquellos que utilizaron PTU y luego radioyodo; y aquellos que utilizaron PTU y luego fueron sometidos a cirugía, datos que también se ilustran en la figura 8.

Tabla 9. Tiempo total en meses que utilizaron PTU los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según diagnóstico.

Diagnóstico	n	Promedio (m)	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Enfermedad de Graves	58	20,3	15,6	1,0	78,0
BMNT	7	25,7	31,8	6,0	96,0
Adenoma tóxico	5	30,0	19,0	9,0	60,0
Tirotoxicosis del embarazo	2	14,0	1,4	13,0	15,0
Total	72	21,3	17,5	1,0	96,0

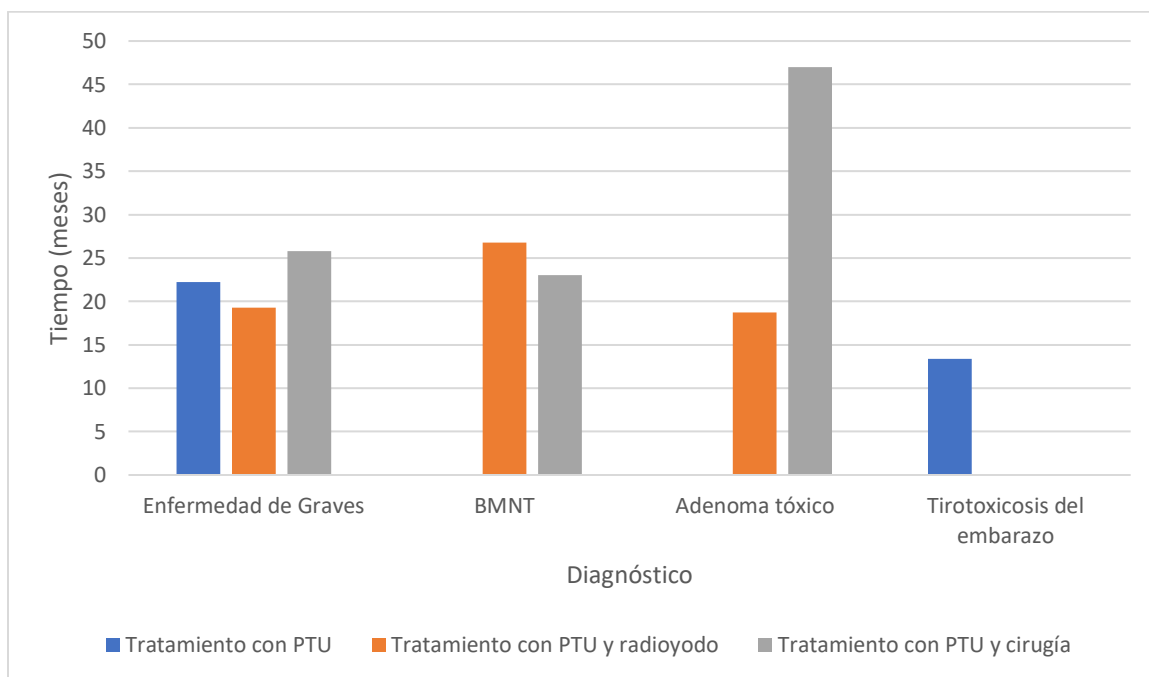
Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Tabla 10. Tiempo total en meses que utilizaron PTU los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según diagnóstico y terapias adicionales utilizadas.

Diagnósticos y terapias utilizadas	n	Promedio de tiempo que utilizaron el PTU (m)	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Enfermedad de Graves					
PTU únicamente	12	22,2	19,92	6	78
PTU y I ¹³¹	42	19,3	14,38	1	64
PTU y cirugía	4	25,8	15,04	15	48
BMNT					
PTU únicamente	0	-	-	-	-
PTU y I ¹³¹	5	26,8	38,79	6	96
PTU y cirugía	2	23	4,24	20	26
Adenoma tóxico					
PTU únicamente	0	-	-	-	-
PTU y I ¹³¹	3	18,7	8,39	9	24
PTU y cirugía	2	47	18,38	34	60
Tirotoxicosis del embarazo					
PTU únicamente	2	14,0	1,4	13	15
PTU y I ¹³¹	0	-	-	-	-
PTU y cirugía	0	-	-	-	-

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 8. Tiempo total en meses que utilizaron PTU los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según diagnóstico y terapias adicionales utilizadas.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

De los pacientes que iniciaron tratamiento con propiltiouracilo, casi un 80% ameritó una segunda modalidad de tratamiento, anotándose la falla terapéutica al PTU como principal razón para indicar un segundo tratamiento y la aparición de efectos adversos únicamente en 7% de los pacientes. Ninguno de los sujetos del estudio ameritó ser tratado con las tres modalidades (tionamidas, yodo radiactivo y cirugía), aunque a uno de los individuos se le indicó inicialmente tiroidectomía luego de hacer falla terapéutica al PTU y dado el tiempo de espera prolongado para el procedimiento, finalmente se le administró radioyodo. La tabla 11 da una visión global en este aspecto.

Tabla 11. Características de la segunda conducta terapéutica tomada en los pacientes hipertiroides atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Variable	N	%
Necesidad de una segunda conducta terapéutica	86	
No	23	26,7%
Sí	63	73,3%
Razón que se utilizó para prescribir segunda conducta terapéutica	63	
Falla terapéutica	49	78,0%
Diagnóstico distinto a Graves	12	19,1%
Recaída de enfermedad	7	11,1%
Efectos adversos	6	9,5%
Severidad de los síntomas	3	4,8%
Mala adherencia al tratamiento inicial	2	3,2%

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

En total, 58 de los pacientes fueron tratados con radioyodo (incluyendo pacientes en quienes se administró como primera opción terapéutica). La tabla 12 ilustra las dosis de tratamiento con I^{131} que fueron administradas a los pacientes en quienes se tomó esta conducta. El 75% de ellos ameritó tratamiento con menos de 20 mCi, solo a 6 se les administró una segunda dosis. No se pudo obtener la información de las dosis en 2 de los pacientes sometidos al tratamiento. La tabla 13 muestra las dosis de acuerdo con el diagnóstico de los pacientes, no se observaron diferencias entre las dosis utilizadas, también se observan estos datos en la figura 9.

Tabla 12. Dosis de I^{131} administradas a los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Medida	Dosis inicial de radioyodo (mCi)	Segunda dosis de radioyodo (mCi)	Dosis total de radioyodo (mCi)
N	56	6	56
Media	13,4	16,3	15,2
Desviación estándar	4,6	2,2	6,7
Mínimo	6,0	15,0	6,0
Máximo	29,0	20,0	34,0
P25	10,0	15,0	10,0
P50	12,0	15,0	12,5
P75	15,0	18,5	19,8

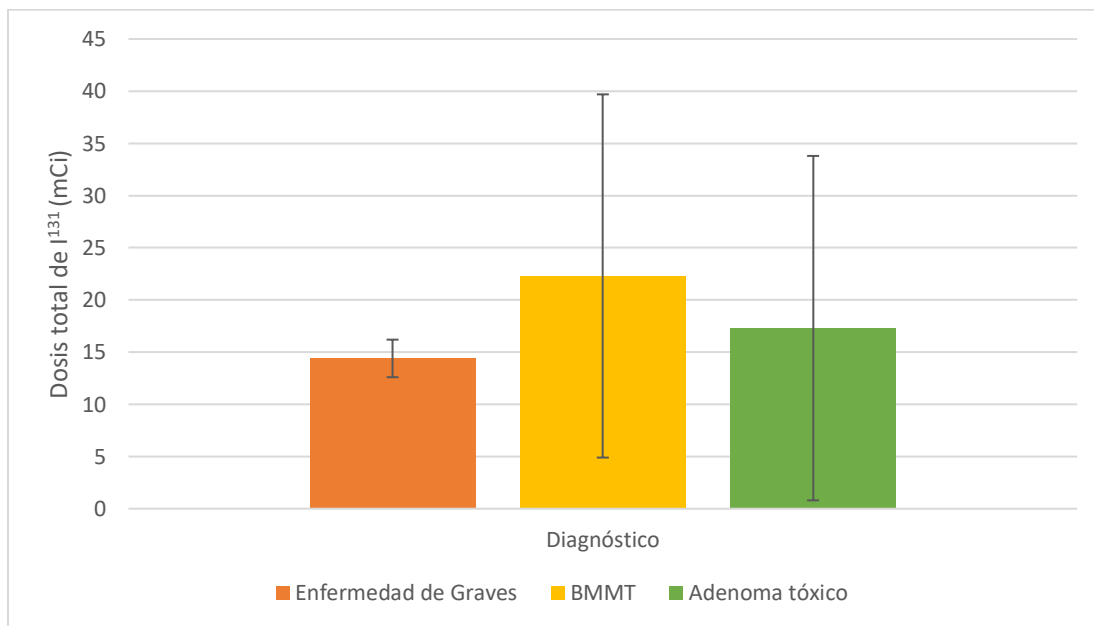
Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Tabla 13. Comparación según diagnóstico de la dosis total de radioyodo administrada a los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Diagnóstico	n	Dosis total de radioyodo (mCi)		Valor de p
			IC95%	
Enfermedad de Graves	46	14,4	12,6 16,2	
BMNT	4	22,3	4,9 39,6	0,064
Adenoma tóxico	3	17,3	0,8 33,9	

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 9. Comparación según diagnóstico de la dosis total de radioyodo administrada a los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Con los datos recolectados se determinó el estado tiroideo al finalizar el estudio de los pacientes que recibieron radioyodo, información que se ilustra en la tabla 14. En el caso de 4 de los pacientes no se pudo determinar el estado postyodo, ya que se les dio de alta de manera temprana posterior al tratamiento o perdieron el seguimiento en la consulta. Tres de los pacientes persistían hipertiroideos al final del estudio, ya que, a pesar de que se les indicó una nueva dosis de tratamiento, este no se les pudo administrar por captación baja en gammagrafía de tiroides. De los pacientes con enfermedad de Graves a los que se les recetó, casi un 90% alcanzó estado de hipotiroidismo postyodo.

Tabla 14: Distribución de los diagnósticos y el estado postyodo de los pacientes tratados con I^{131} atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013

Diagnóstico	Distribución		Estado postyodo			
	Cantidad (n=58)	%	Hipo	Eu	Hiper	Desconocido
Enfermedad de Graves	47	81,04%	42	2	1	2
BMNT	5	8,62%	2	1	2	0
Adenoma tóxico	3	5,17%	1	0	0	2
Desconocido	3	5,17%	3	0	0	0

Eu: eutiroidismo Hipo: hipotiroidismo Hiper: hipertiroidismo

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

La tabla 15 recopila la información sobre el tiempo transcurrido entre la última dosis de radioyodo y el desarrollo de hipotiroidismo. De los 48 pacientes que alcanzaron hipotiroidismo, un 75% alcanzó el hipotiroidismo al cabo de 8 meses, para un promedio de 5,9 meses.

Tabla 15. Tiempo que transcurrió entre la administración de I^{131} y el estado de hipotiroidismo de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Medida	Tiempo entre administración de radioyodo e hipotiroidismo (meses)
N	48
Media	5,9
Desviación estándar	3,7
Mínimo	2,0
Máximo	18,0
P25	3,25
P50	5,0
P75	8,0

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Tabla 16. Características de los pacientes hipertiroideos sometidos a radioyodo, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según estado postyodo.

Variable	Hipotiroidismo		Eutiroidismo		Hipertiroidismo	
	Cantidad (n= 47)	%	Cantidad (n= 3)	%	Cantidad (n=3)	%
Promedio de edad ± DS	39,23 ± 16,56		58,3 ± 11,59		52 ± 27,5	
Sexo						
Masculino	4	8,5%	0	0%	1	33,3%
Femenino	43	91,5%	3	100%	2	66,7
Valor promedio de TSH inicial ± DS	0,018 ± 0,043		0,075 ± 0,003		0,006 ± 0,123	
Valor promedio de T_{4L} inicial ± DS	3,30 ± 1,71		5,41 ± 5,26		2,54 ± 2,33	
Valor promedio de T_{3L} inicial ± DS	10,83 ± 6,09		7,66 ± 0		9,55 ± 6,99	
Dosis diaria promedio de tionamidas ± DS	504,7 ± 231,5		633,3 ± 288,7		566,7 ± 360,6	
Tiempo promedio en meses que utilizó tionamidas ± DS	18,1 ± 13,9		17,3 ± 9,7		43 ± 47,8	
Dosis promedio total de I¹³¹ ± DS	15,5 ± 6,8		10,3 ± 2,5		19,5 ± 13,4	
Tiempo promedio de seguimiento ± DS	41,1 ± 17,8		43 ± 25,2		43,7 ± 31,8	

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

La tabla 16 resume las características clínicas y bioquímicas de los pacientes que fueron sometidos a radioyodo según el estado postyodo alcanzado. Se observa que en general los pacientes que alcanzaron el hipotiroidismo eran de menor edad y utilizaron menores dosis de tionamidas.

La información obtenida sobre las complicaciones propias del hipertiroidismo se resume en la tabla 17 y la figura 10.

Las arritmias se presentaron en un 6% del total de pacientes con hipertiroidismo, 2 de las cuales fueron las pacientes con tirotoxicosis del embarazo.

Con respecto al 10% de pacientes que presentaron disminución de DMO, debe aclararse que la DMO no fue medida en todos los pacientes y que la información recolectada de los expedientes en este sentido fue debida al azar, ya que en ninguno de los pacientes la razón para solicitar la densitometría ósea fue su diagnóstico de hipertiroidismo y en varios de estos no fue el médico especialista en endocrinología quien solicitó el estudio. Solo en uno de los pacientes en quienes se realizaron mediciones densitométricas no se observó disminución de la DMO. Uno de los sujetos con Graves, de una edad de 92 años, se presentó con fractura, mientras que hubo otra fractura en una mujer postmenopáusica con diagnóstico de BMNT.

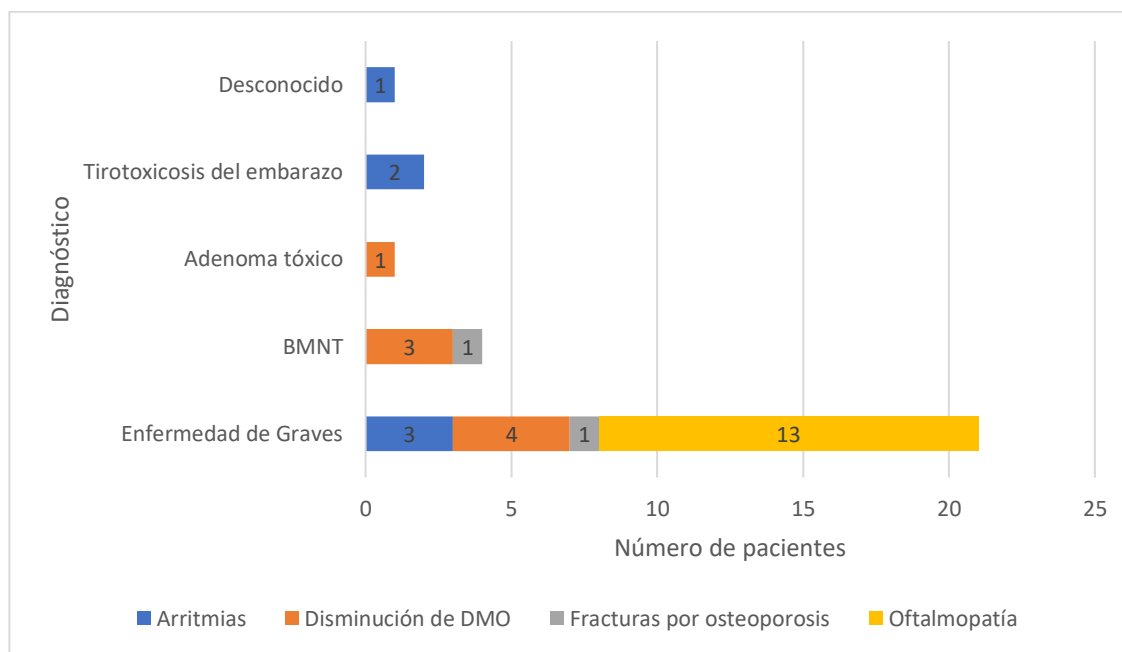
Trece de los pacientes con enfermedad de Graves total presentaron datos de oftalmopatía, equivalente a 17% de sujetos con este diagnóstico, de estos, 6 ameritaron uso de esteroides por oftalmopatía severa y solo uno de estos ameritó intervención quirúrgica por Oftalmología, para un equivalente de 9% de oftalmopatía severa. De manera interesante uno de los pacientes se presentó inicialmente al servicio por oftalmopatía aislada sin hipertiroidismo, desarrollando posteriormente hipertiroidismo.

Tabla 17. Distribución de las complicaciones asociadas a la patología tiroidea según diagnóstico, en los pacientes hipertiroides atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Diagnóstico	Arritmias n (%)	Disminución de DMO	Fracturas por osteoporosis n (%)	Oftalmopatía n (%)
Enfermedad de Graves n=67	3 (4,5%)	4 (6%)	1 (1,5%)	13 (19,4%)
BMNT n=8	0	3 (37,5%)	1 (12,5%)	-
Adenoma tóxico n=5	0	1 (20%)	-	-
Tirotoxicosis del embarazo n=2	2 (100%)	-	-	-
Desconocido n=4	1 (25%)	-	-	-
Total n=86	5 (5,9%)	8 (10,5%)	2 (2,3%)	NA

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 10. Distribución de las complicaciones asociadas a la patología tiroidea según diagnóstico, en los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

La tabla 18 resume las complicaciones que se presentaron como resultado del tratamiento. En general hubo aparición de complicaciones en un 10% de los pacientes tratados con tionamidas, siendo las más frecuentes la intolerancia gástrica y los brotes cutáneos. Ningún paciente presentó una reacción adversa severa. Por su parte, 5% de los que recibieron I^{131} mostraron complicaciones con el tratamiento al desarrollarse 1 caso nuevo de oftalmopatía y 2 casos de exacerbación de oftalmopatía previa. Por último, 5 de los pacientes operados sufrieron hipoparatiroidismo posterior a la cirugía, 3 de estos permanentes.

Tabla 18. Cuantificación de las complicaciones y efectos adversos asociados a los tratamientos de los pacientes hipertiroideos atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Complicaciones y efectos adversos según		
tratamiento	Cantidad (n)	%
Tionamidas (n=79)		
Agranulocitosis	0	0,0%
Brotes cutáneos	2	2,5%
Alteración de PFH	2	2,5%
Vasculitis	0	0,0%
Intolerancia gástrica	3	3,8%
Leucopenia	1	1,3%
Radioyodo (n=58)		
Desarrollo de oftalmopatía leve	1	1,7%
Exacerbación de oftalmopatía previa	2	3,5%
Cirugía (n=9)		
Sangrado	0	0,0%
Disfonía	0	0,0%
Hipocalcemia transitoria	2	22,2%
Hipocalcemia permanente	3	33,3%

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

No se pudo realizar un análisis estadístico para establecer relaciones entre la dosis total o el tiempo de uso de las tionamidas y la aparición de efectos adversos dada la baja incidencia de estos, ni tampoco con las dosis de radioyodo y la aparición de complicaciones.

A la hora de analizar los estudios de laboratorio en los pacientes en tratamiento con tionamidas no se observaron diferencias en las PFH previo y posterior a la instauración del tratamiento, en cambio con respecto a los valores absolutos de neutrófilos se observó un aumento estadísticamente significativo luego de iniciar el tratamiento. Ver tabla 19.

Tabla 19. Exámenes de laboratorio de control para evaluar complicaciones del tratamiento con PTU en los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Examen de laboratorio	N	Desviación		Valor de p
		Promedio	Estándar	
Bilirrubina inicial (mg/dl)	1	0,4	-	
Bilirrubina subsecuente (mg/dl)	1	2,2	-	-
AST inicial (UI/L)	9	34,6	15,2	0,547
AST subsecuente (UI/L)	9	32,0	12,9	
ALT inicial (UI/L)	9	40,9	22,8	0,655
ALT subsecuente (UI/L)	9	46,2	32,5	
GGT inicial (UI/L)	2	36,0	0,0	0,816
GGT subsecuente (UI/L)	2	32,2	18,1	
FA inicial (UI/L)	2	115,5	43,1	0,075
FA subsecuente (UI/L)	2	91,7	47,1	
Neutrófilos iniciales	14	2972,9	906,0	0,029
Neutrófilos subsecuentes	14	3820,6	1608,2	

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

En los pacientes diagnosticados con enfermedad de Graves se intentó establecer una relación entre los títulos de anticuerpos y la aparición de complicaciones del hipertiroidismo, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas, tanto para los niveles de TRAb como para los de TSI. Ver tabla 20

Tabla 20. Comparación de los niveles de TRAb y TSI según la aparición de complicaciones asociadas a la patología tiroidea en los pacientes hipertiroideos con enfermedad de Graves, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Medida	Sin complicaciones	Con complicaciones	Valor de p
Promedio de TRAb (UI/mL)	30,09	26,82	0,749
Promedio de TSI (UI/L)	21,46	7,47	0,324

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

No se demostró que el consumo de tabaco fuera un factor de riesgo para el desarrollo de oftalmopatía de Graves, mientras que en aquellos pacientes con oftalmopatía confirmada no se puede hacer una asociación estadística entre la severidad de la condición y el uso de tabaco ya que únicamente 2 de los 9 pacientes que desarrollaron oftalmopatía y en quienes se conocía sobre sus hábitos de fumado eran tabaquistas. Ver tabla 21.

Tabla 21. Asociación entre el tabaquismo y la aparición de oftalmopatías en los pacientes hipertiroides con enfermedad de Graves, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Tabaquismo	Oftalmopatía (-)		Oftalmopatía (+)		Valor de p
	N	%	N	%	
No	39	84,78%	7	15,22%	0,873
Sí	10	83,33%	2	16,67%	

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

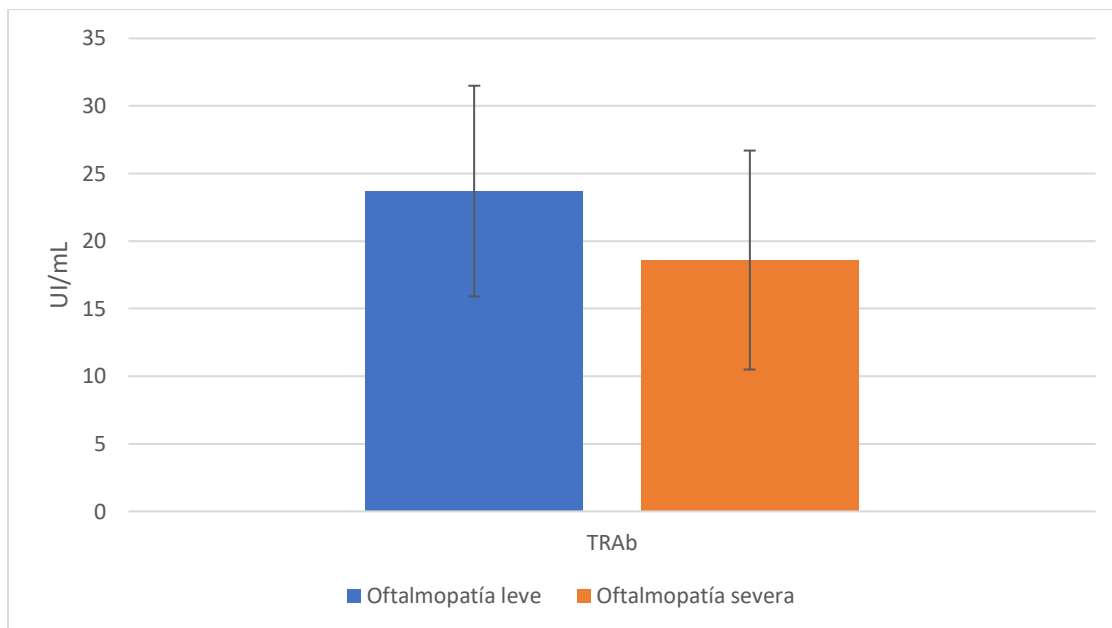
En el caso de la oftalmopatía, esta se clasificó como severa si el paciente ameritó tratamiento sistémico con esteroides o mediante cirugía de órbita. La tabla 22 y las figuras 11 y 12 muestran los promedios y desviaciones estándar de los niveles de TRAb y TSI de acuerdo con la severidad de la oftalmopatía. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 22. Distribución del TRAb y TSI de los pacientes con oftalmopatía, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según severidad de la oftalmopatía.

Oftalmopatía	TRAb (UI/mL)	TSI (UI/L)
Leve	23,7 ± 7,8	20,3 ± 26,8
Severa	18,6 ± 8,1	4,3 ± 2,6

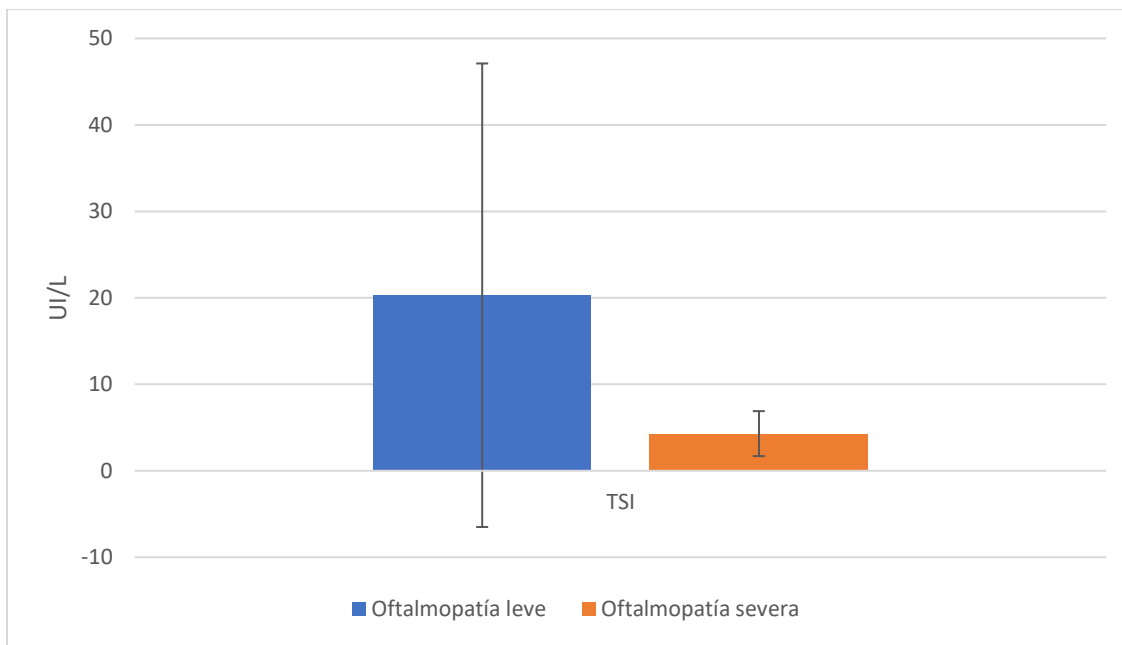
Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 11. Distribución del TRAb de los pacientes con oftalmopatía, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según severidad de la oftalmopatía.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Figura 12. Distribución del TSI de los pacientes con oftalmopatía, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según severidad de la oftalmopatía.



Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Finalmente se realizó un análisis de subgrupos, clasificando a los pacientes en hipertiroidismo subclínico o abierto. Se excluyeron del análisis aquellos pacientes en los que no se consignaron en el expediente clínico los niveles de T_{4L} o T_{3L} al momento del diagnóstico, ya que no se les pudo clasificar en uno u otro grupo. Ninguno de los 5 pacientes que se manejaron de manera expectante requirió ser sometido a tratamiento durante el seguimiento, el paciente con hipertiroidismo clínico al cual se le dio manejo de manera expectante entró en remisión rápidamente y se le dio de alta. La tabla 23 resume estos datos.

Tabla 23. Características de los pacientes hipertiroideos, atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013, según severidad del hipertiroidismo.

Variable	Hipertiroidismo subclínico		Hipertiroidismo clínico	
	Cantidad (n= 14)	%	Cantidad (n= 65)	%
Promedio de edad ± DS	53,1 ± 20,4		41,6 ± 15,4	
Sexo				
Masculino	5	35,7%	5	7,7%
Femenino	9	64,3%	60	92,3%
Valor promedio de TSH ± DS	0,094 ± 0,122		0,013 ± 0,021	
Valor promedio de T_{4L} ± DS	1,172 ± 0,229		3,467 ± 1,968	
Valor promedio de T_{3L} ± DS	3,752 ± 0,702		11,047 ± 6,078	
Tratamiento inicial				
Observación	4	28,6%	1	1,5%
Tionamidas	10	71,4%	61	93,8%
Radioyodo	0	0,0%	3	4,6%
Segundo tratamiento				
No requirió	7	50,0%	18	27,7%
Radioyodo	7	50,0%	40	61,5%
Cirugía	0	0,0%	7	10,8%
Dosis diaria promedio de tiamidas ± DS	188,9 ± 74,1		471,7 ± 241,2	
Tiempo promedio en meses que utilizó tiamidas ± DS	21,3 ± 30,8		21,3 ± 16,7	
Dosis promedio total de I¹³¹	21,3 ± 9,9		14,3 ± 5,9	
Meses promedio que pasaron para alcanzar hipotiroidismo	3,7 ± 0,6		4,8 ± 1,8	
Tiempo promedio de seguimiento ± DS	42,3 ± 18,7		38,1 ± 19,0	
Complicaciones				
Arritmias	1	7,1%	5	7,7%
Disminución de DMO	2	14,3%	4	6,2%
Fracturas	2	14,3%	0	0,0%
Oftalmopatía	0	0,0%	12	18,5%
Insuficiencia cardiaca	0	0,0%	0	0,0%

Fuente: datos obtenidos de la revisión de expedientes clínicos

Discusión

En el presente estudio se observó que, en concordancia con la distribución poblacional de las áreas de atracción del Hospital San Juan de Dios que tienen como mayoría cantones de la capital, la mayor parte de los pacientes provenían de San José. Una gran mayoría de los pacientes tratados en el servicio fueron mujeres, con porcentajes que son similares a los reportados previamente en la literatura. Un 78% de los pacientes se presentaron con el diagnóstico de enfermedad de Graves, de los cuales cerca del 90% eran mujeres de edades cercanas a los 40 años, similar al promedio a nivel mundial, ya que se reporta que la enfermedad de Graves suele aparecer entre los 20 y 50 años de edad en las poblaciones estudiadas, y es hasta 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres (18,65). Por su parte el BMNT tuvo una representación de casi 10% de los pacientes con edades cercanas a los 60 – 70 años, cifras que concuerda con los reportes internacionales en áreas con suficiente yodo en la dieta (32,66). El adenoma tóxico rondó el 5% con edades similares a las de la enfermedad de Graves. Las diferencias significativas entre las edades de los pacientes con enfermedad de Graves y BMNT refuerzan el hecho de que estas patologías se presentan en grupos etarios diferentes. Por el contrario, el que no haya habido diferencias en la edad de presentación de adenoma tóxico concuerda con literatura publicada (67). La tirotoxicosis del embarazo se presentó únicamente en 2 pacientes de 35 años ambas. El curso clínico que siguieron, con enfermedad persistente luego del parto pero que entró en remisión con PTU, junto con el hecho de que se trata de mujeres de edad fértil, hace sospechar que se trató de cuadros de enfermedad de Graves (68), sin embargo, dado que no había en el expediente un diagnóstico certero ni formas de llegar al mismo por estudios de gabinete ni de laboratorio, para efectos del presente estudio el diagnóstico final fue desconocido.

Al comparar los datos obtenidos con los que se encontraron en el estudio costarricense del 2011 se observa que el porcentaje de hombres en el presente trabajo fue menor (20% vs 11,58%). Debe considerarse que el estudio previo fue realizado en una población que fue sometida a I¹³¹ en el 100% de los casos, mientras que menos del 60% de que nuestros pacientes fueron expuestos al radioyodo. Tomando en cuenta que los pacientes masculinos con menor frecuencia

hacen remisión duradera al utilizar tionamidas y por ende requieren terapia adicional (69,70), se podría inferir que la razón por la que hubo más hombres en el primer estudio fue porque esta población tenía más factores de riesgo para hacer falla terapéutica a PTU.

Hubo una diferencia en el peso de los pacientes, con un aumento de 6 kg en promedio entre el momento del diagnóstico y la última visita al servicio, lo cual sugiere una adecuada respuesta al tratamiento. Esta cifra se asemeja a otras previamente reportadas, en las que se ha observado ganancia de peso de aproximadamente 5,4 kg al cabo de 2 años de seguimiento (71).

Con respecto a los niveles de TSH al momento del diagnóstico, se encontró que los pacientes con BMNT presentaban niveles ligeramente superiores al comparar con la enfermedad de Graves, quienes usualmente se presentan con TSH suprimidas o indetectables. No es infrecuente que el hipertiroidismo subclínico, con niveles de TSH bajos, pero no suprimidos totalmente, se presente en BMNT (8), esto podría explicar la tendencia. No hubo diferencias en las mediciones iniciales de T_{4L} y T_{3L} , a pesar de que se ha reportado que en el caso de los adenomas tóxicos hay ocasiones en las que la tirotoxicosis es mayormente por elevación de T_{3L} que de T_{4L} (10). Esto podría deberse a que la T_{3L} es un analito cuya medición no está bien validada (72) y además que esta tirotoxicosis por T_{3L} no se presenta en la mayoría de pacientes (73).

En los pacientes con enfermedad de Graves en quienes se hicieron mediciones iniciales y subsiguientes del TRAb no se observó que hubiera una disminución de los niveles de los anticuerpos luego de que se instaurara el tratamiento. Debe tomarse en cuenta que estas mediciones seriadas se hicieron únicamente en 12 de los pacientes, muestra muy pequeña como para demostrar una significancia estadística, además, como se había mencionado previamente, a la hora de medirse TRAb se están contando en realidad tanto anticuerpos estimulantes, como inhibitorios y neutros con respecto a la actividad que ejercen sobre el receptor de TSH, por lo que se desconoce si podría haber sucedido un cambio en cada una de estas fracciones por separado. Además, cuando se han realizado estudios de seguimiento con mediciones seriadas de estos anticuerpos al cabo de 5 años, se han hecho análisis de acuerdo al tipo de terapia administrada a los pacientes, viéndose que posterior a la cirugía y los antitiroideos los títulos suelen bajar, en cambio, en pacientes tratados con radioyodo los títulos suelen mantenerse elevados o incluso pueden aumentar (74).

Por el contrario, en aquellos pacientes con enfermedad de Graves que tuvieron mediciones tanto iniciales como subsecuentes de TSI, sí se observó disminución significativa con respecto a la cuantificación inicial, manteniéndose siempre positivos a lo largo de la enfermedad. Se debe tomar en cuenta que solo a 7 de los pacientes se les hicieron mediciones subsecuentes y a ninguno de los pacientes se le midieron los anticuerpos una vez que fueron sometidos a tratamiento definitivo con yodo radiactivo, a tiroidectomía o entraron en remisión con el PTU, por lo que se desconoce cómo se comportaron los títulos en estos individuos una vez eutiroideos y la significancia que estos niveles representarían a futuro en ellos con respecto a las manifestaciones extratiroides. Algunos estudios publicados han logrado demostrar, por ejemplo, que títulos altos de estos anticuerpos antes de suspender el PTU se correlacionan con mayores tasas de recidiva de la enfermedad de Graves (75).

A la hora de analizar los datos, se encontró que solo a una minoría de los pacientes se les hicieron mediciones de AST, ALT, GGT y de FA previo al inicio del tratamiento a pesar de que la afectación en las mismas es una de las manifestaciones que se pueden encontrar en el hipertiroidismo no tratado (60). En aquellos pacientes en quienes se hicieron pruebas basales y posteriores al inicio de PTU, no se observaron diferencias en los valores, situación que se podría explicar por la baja incidencia de hepatopatía en los pacientes que toman PTU, además de que estas reacciones se consideran idiosincráticas, incluso en las guías de manejo publicadas de manera más reciente por la American Thyroid Association no hay recomendaciones ni a favor ni en contra sobre la realización seriada de estas pruebas por este último motivo (44,47).

De manera interesante, en aquellos pacientes en los que se hicieron hemogramas antes del inicio de la terapia y luego de instaurarse la misma, se encontró una diferencia significativa entre los niveles de neutrófilos, siendo estos mayores en las mediciones subsecuentes que en las iniciales. La literatura reporta que los cambios secundarios a la administración de PTU son principalmente la disminución de los neutrófilos, presentándose la agranulocitosis en menos del 0,5% del total de pacientes (55). Esta es, al igual que la alteración de las pruebas de función hepática, una reacción que puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento y con cualquier dosis del mismo, por lo que tampoco hay recomendación sobre la medición de neutrófilos de manera rutinaria en pacientes hipertiroides en tratamiento con tionamidas (47). Sin embargo,

se sabe que el hipertiroidismo *per se* puede causar neutropenia en 1 de cada 7 pacientes y que el tratamiento aumenta los valores de estas células en sangre con independencia del tratamiento utilizado, esta es una de las razones por las que se recomienda al menos una medición basal de los neutrófilos previo a iniciar tionamidas, ya que niveles bajos de neutrófilos posterior al iniciar tratamiento podrían deberse a efecto del hipertiroidismo y no de las tionamidas (76,77). Este efecto supresor de la médula ósea podría ser el que explique el hallazgo de niveles de neutrófilos que aumentaron en el presente trabajo.

Se observó que los pacientes con enfermedad de Graves requieren mayores dosis de PTU que los pacientes con BMNT, no hubo diferencia con respecto al adenoma tóxico. Cuando se clasifica la severidad del hipertiroidismo, se ha observado que la causa más frecuente de hipertiroidismo severo es la enfermedad de Graves (78), por lo que se puede inferir que los pacientes con enfermedad de Graves requieren mayores dosis de PTU para controlarse.

En promedio, el 75% de los pacientes utilizaron PTU durante 26 meses o menos, al analizar los datos según el diagnóstico no hubo diferencias significativas en la cantidad de tiempo que utilizaron el medicamento, aunque se observó cierta tendencia a que los pacientes con adenomas tóxicos y BMNT utilizaran el tratamiento por más tiempo. Cuando se realiza un análisis más minucioso y se toma en cuenta cuales terapias fueron utilizadas finalmente por los pacientes, se observa que quienes utilizaron tionamidas por más tiempo fueron aquellos pacientes que también se sometieron a tratamiento con I^{131} o tiroidectomía. Dado que la recomendación actual es tratar con PTU por un máximo de 12 – 18 m (44), la inercia clínica o los tiempos prolongados de espera entre la indicación del tratamiento y la ejecución del mismo podrían explicar estos hallazgos.

La gran mayoría de pacientes requirieron menos de 20 mCi de yodo radiactivo en total, solo un 10% de los pacientes ameritaron retratamiento con I^{131} . Previamente se ha descrito que cerca del 15% de los pacientes con enfermedad de Graves, 6 – 18% de los pacientes con BMNT y 1 – 30% de los pacientes con adenoma tóxico requieren una segunda o tercera dosis (74). También se ha demostrado en la enfermedad de Graves que dosis de 16 mCi tienen un éxito de aproximadamente 85% cuando se utilizan en conjunto con tionamidas. Las dosis de tratamiento en adenomas tóxicos y BMNT suelen ser mayores que en Graves (79). El hecho de que se

alcanzara hipotiroidismo en 90% de los pacientes podría deberse a que las dosis utilizadas en el Hospital San Juan de Dios fueron más elevadas que las que se reportan en la literatura, además de que en este centro se hacen cálculos de dosis y no administración de dosis fijas. A pesar de que la tendencia del BMNT y el adenoma de requerir más dosis de I^{131} se repitió en el presente estudio, no se vio una diferencia significativa, la cantidad pequeña de pacientes con estos diagnósticos incluidos en este trabajo podrían explicar este resultado. Los resultados obtenidos con respecto al tiempo que debe transcurrir para alcanzar el hipotiroidismo concuerdan con lo publicado, en cuanto se ha observado que la mayoría de pacientes al cabo de 6 meses ameritan iniciar tratamiento con levotiroxina (62). En el estudio previamente realizado en el Hospital San Juan de Dios se había observado que el tamaño del bocio y el sexo masculino eran predictores de la falla al tratamiento en pacientes con enfermedad de Graves (24). Otros estudios han reportado que los niveles elevados de T_{4L} y T_{3L} al momento del diagnóstico (80), un porcentaje de captación de tecnecio elevado (81) y la severidad de la tirotoxicosis (82) son factores predictores de falla al tratamiento, mientras que el sexo y la edad no (83).

Con respecto a las complicaciones del hipertiroidismo, se documentó disminución de la DMO en 9% de los pacientes y fracturas osteoporóticas en 2,3%. Estos resultados muestran una prevalencia de osteopenia u osteoporosis mucho menor a la reportada previamente, la prevalencia de fracturas osteoporóticas fue ligeramente menor al 4,5% que se ha descrito con anterioridad (36,39). Debe nuevamente mencionarse que la realización de densitometrías óseas no fue universal en los pacientes tratados en el Hospital San Juan de Dios, por lo que se desconoce cuál habría sido la prevalencia real en la población actual si se hubieran tamizado todos los pacientes.

Las arritmias se presentaron en 5,8% de los pacientes, este porcentaje fue mucho menor al reportado en la literatura ya que se describe hasta 15% de pacientes hipertiroideos que desarrollan fibrilación atrial. El sexo masculino, tirotoxicosis por T_3 , edad avanzada son factores de riesgo para el desarrollo de la fibrilación atrial, viéndose que en menores de 60 años la incidencia es de 5%, mientras que en mayores de 60 años es del 25% y en pacientes con BMNT la prevalencia se acerca a 45%, comparado con 10% de pacientes con enfermedad de Graves; este último dato se atribuye a la edad más avanzada de los pacientes con BMNT (84). Los

pacientes en el presente estudio que presentaron arritmias tuvieron edades de los 20 a los 61 años, dada la poca incidencia no se pudieron establecer correlaciones. Dos de estas pacientes se presentaron como tirotoxicosis durante el embarazo, una revisión de la literatura no arroja datos de prevalencia o incidencia de arritmias en estas pacientes, se sabe que el hipertiroidismo se presenta en menos del 1% de los embarazos (16).

Como se mencionó anteriormente, la insuficiencia cardiaca se ha encontrado hasta en 6% de los pacientes con hipertiroidismo (34), sin embargo, mencionarse que esta se manifiesta principalmente en pacientes con cardiopatía preexistente, de origen isquémico, hipertensivo o alcohólico entre otros, en las que las demandas metabólicas aceleradas empeoran la función de un miocardio ya débil (7). La ausencia de estas condiciones en los pacientes reclutados en el estudio podría explicar por qué no se documentó insuficiencia cardiaca en ninguno de los pacientes. Otra razón para estos hallazgos podría ser que en los pacientes tratados en el Hospital San Juan de Dios no se buscó de manera activa alguna de estas complicaciones, siendo que estas se anotaron en el expediente únicamente si eran referidas por el paciente o si fueron sintomáticas.

Con respecto a la oftalmopatía de Graves, su prevalencia en general mostró ser menor a la reportada previamente, mientras que la oftalmopatía severa que ameritó tratamiento sí se presentó en porcentajes similares a los publicados en el pasado (27). Dicho comportamiento en nuestros pacientes podría deberse a que quienes no ameritan tratamiento tienen en ocasiones manifestaciones imperceptibles y que el médico anota solo si se hace la consulta directa, quedando por tanto subdiagnosticada la condición de oftalmopatía leve. Por su parte, en aquellos pacientes con oftalmopatía a los que se les midieron anticuerpos contra el receptor de TSH no se observó que la enfermedad fuera más severa a mayores títulos de anticuerpos, tanto para los TRAb, como para los TSI, a diferencia de lo que se ha reportado en la literatura publicada donde los TSI predicen la severidad de la condición (85). De similar manera no se encontraron diferencias en la incidencia de oftalmopatía o su severidad entre aquellos pacientes que consumían o no tabaco, a pesar de que se ha demostrado que este es un factor de riesgo para la aparición y progresión de la orbitopatía (86). El pequeño tamaño del estudio podría explicar el bajo poder estadístico para confirmar o descartar estas correlaciones.

De manera interesante uno de los pacientes se presentó inicialmente al servicio por oftalmopatía aislada sin hipertiroidismo, desarrollando posteriormente hipertiroidismo. Está descrito que alrededor de un 5% de los pacientes con orbitopatía se presentan con eutiroidismo o hipotiroidismo y un 80% de estos pacientes desarrollan hipertiroidismo al cabo de 18 meses (29).

Cuando se analiza la incidencia de complicaciones de acuerdo con los títulos de anticuerpos, se observó que no hubo diferencia entre aquellos pacientes que tenían títulos altos de anticuerpos o títulos bajos, sin importar si se trataba de TRAb o TSI. En un trabajo presentado en un simposio de la American Heart Association se observó que niveles elevados de TRAb podrían ser factor de riesgo para el desarrollo de fibrilación atrial en pacientes eutiroides, sin embargo, no hay estudios publicados en pacientes hipertiroideos (87). Algunos estudios han mostrado que niveles de TRAb correlacionan de manera positiva con la DMO, mientras que otros sugieren que hay una correlación negativa. Estos resultados parece depender de la severidad del hipertiroidismo, siendo los anticuerpos deletéreos en el hipertiroidismo subclínico pero protectores en el hipertiroidismo abierto, sin embargo esto no se ha comprobado y se desconoce el mecanismo que explicaría este efecto dual (88,89).

El porcentaje de incidencia de efectos adversos leves con tiamidas fue ligeramente mayor al reportado en la literatura y no hubo efectos adversos severos, sin embargo, debe mencionarse que en 2 pacientes que presentaron alteración de las transaminasas y uno que presentó leucopenia se decidió suspender el medicamento antes de que la afectación fuera severa. El seguimiento seriado de los laboratorios fue el que permitió detectar el aumento y la disminución de las transaminasas y de los neutrófilos respectivamente, sin embargo, al día de hoy la única recomendación con respecto al seguimiento y prevención de efectos adversos serios es explicarle al paciente cuales son los signos y síntomas que deben hacerle consultar (44,47).

De los 57 pacientes a los que se les realizó ablación con I^{131} se observó el desarrollo de oftalmopatía *de novo* en un caso (1,8%), la cual fue leve, y en dos pacientes se observó exacerbación de su oftalmopatía previamente diagnosticada que requirió uso de esteroides. La aparición de nuevos casos de oftalmopatía se ha reportado hasta en 15 – 33% de pacientes con

enfermedad de Graves (90). La menor incidencia de oftalmopatía en el presente estudio podría deberse a subdiagnóstico de casos leves.

Algunas publicaciones sugieren que en pacientes con enfermedad de Graves, la tasa de incidencia de complicaciones posterior a la tiroidectomía, incluyendo la hipocalcemia, es mayor que la reportada en pacientes operados por bocio multinodular o por cáncer de tiroides (91), otros estudios sugieren que solo la hipocalcemia transitoria se presenta en mayor medida en pacientes con enfermedad de Graves al comparar con grupos operados por otros diagnósticos (92). Aun tomando en cuenta estos datos, la incidencia de hipocalcemia en el presente estudio fueron superiores a los reportados previamente. Los elevados porcentajes de hipoparatiroidismo postquirúrgico pueden deberse al bajo volumen de cirugías de tiroides realizadas por los cirujanos, ya que está comprobado que hay menos complicaciones en centros con alto volumen de pacientes (93). A pesar de que el Hospital San Juan de Dios es un centro de referencia, también es un centro de formación universitaria, por lo que es posible que los pacientes hipertiroideos hayan sido operados por cirujanos en formación con poca experiencia.

Finalmente, el hipertiroidismo subclínico es más común en pacientes mayores y en mujeres (94). La progresión a hipertiroidismo abierto es de apenas 0,5 – 8% al año, dependiendo de los niveles iniciales de TSH (95), estos datos podrían explicar porque en este trabajo un porcentaje menor de pacientes con hipertiroidismo subclínico ocuparon una segunda terapia en comparación con los pacientes con hipertiroidismo abierto. Las dosis de PTU utilizadas los pacientes con hipertiroidismo subclínico fueron menores como es de esperar según la severidad de la enfermedad. El hecho de que las 2 fracturas se presentaran en los pacientes con hipertiroidismo subclínico se explica al analizar con detenimiento las características de estos dos pacientes, uno era un paciente de 92 años y la otra una paciente postmenopáusica, ambas condiciones factores de riesgo importantes para la incidencia de fracturas, aparte del hipertiroidismo (96).

Entre las limitaciones del estudio debe mencionarse que se trató de un trabajo retrospectivo en el que se recolectaron datos de pacientes tratados por al menos 6 médicos distintos que trabajaron sin un protocolo establecido, lo cual se refleja en la variedad de datos consignados en los expedientes clínicos y los distintos parámetros que se utilizaron para tratar a los pacientes. Al ser un estudio retrospectivo no hubo una búsqueda sistemática de los efectos

adversos y complicaciones que se pudieron haber presentado. El hecho de que no se lograran detectar factores predictores para la presentación de efectos adversos de las terapias utilizadas de primera o segunda línea pudo deberse al número relativamente bajo de pacientes totales del estudio y a la poca incidencia de las complicaciones y efectos adversos por si mismos. También debe mencionarse que durante el periodo que se estudió hubo cambios en la metodología de medición de anticuerpos contra el receptor de TSH que involucraron una curva de aprendizaje tanto por parte del personal de laboratorio como de los médicos tratantes, lo cual podría explicar los resultados que no concuerdan con la literatura reportada.

Conclusiones

1. De los pacientes con hipertiroidismo, un 89,5% eran mujeres y un 10,5% hombres. La enfermedad de Graves fue el diagnóstico más frecuente con un 77,9%, seguida en orden descendente por el bocio multinodular tóxico, el adenoma tóxico y la tirotoxicosis del embarazo.
2. Las arritmias se presentaron en 5,8% de los pacientes, la disminución de la densidad mineral ósea y fracturas en 9,3% y 2,3% respectivamente. Por su parte, la oftalmopatía se presentó en 19,4% de los pacientes con Graves. No hubo ningún caso de insuficiencia cardíaca
3. En el presente estudio, los niveles de anticuerpos contra el receptor de TSH y la historia de tabaquismo no predijeron falla terapéutica ni la presentación de complicaciones.
4. No hubo presentación de complicaciones severas con el uso de tionamidas. El uso de radioyodo se asoció con 1 caso nuevo de oftalmopatía y 2 de exacerbación de oftalmopatía previamente diagnosticada. La hipocalcemia se presentó en 5 de los pacientes sometidos a cirugía.

Recomendaciones

- La realización de una historia clínica completa que permita establecer diagnósticos diferenciales y relaciones clínicas.
- Medición de PFH y hemogramas basales para tener como parámetro comparativo en caso de sospecha de efectos adversos severos.
- La medición sistemática de TSI permitiría prever cuáles pacientes pueden ser tratados con tionamidas únicamente o tienen mayor riesgo de falla terapéutica, además de identificar pacientes en riesgo para el desarrollo o exacerbación de oftalmopatía.
- Establecer un protocolo de seguimiento a corto plazo y durante un tiempo prudencial, de los pacientes sometidos a I^{131} para identificación temprana y oportuna del estado tiroideo.
- La realización de procedimientos por cirujanos con mayor experiencia podría disminuir la cantidad de complicaciones postquirúrgicas.
- Se podría realizar un estudio retrospectivo que abarque mayor cantidad de años o incluso un estudio prospectivo en el que se evalúe de manera sistemática la presentación de efectos adversos de la terapia y complicaciones del hipertiroidismo, en el que se recolecte información como densidad mineral ósea, medición de anticuerpos contra receptor de TSH, realización de electrocardiogramas y manifestaciones subclínicas de la oftalmopatía de Graves.

Bibliografía

1. Salvatore D, Davies T, Schlumberger M. Fisiología de la tiroides y evaluación diagnóstica de pacientes con trastornos tiroideos. En: Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronember H, editores. Williams Tratado de Endocrinología. 13a ed. Elsevier; 2016.
2. Mullur R, Liu Y, Brent G. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* (94):355–382.
3. Statathos N. Thyroid physiology. *Med Clin N Am.* 2012;(96):165–73.
4. Kansagra S, McCudden C, Willis M. The challenges and complexities of thyroid hormone replacement. *Laboratory Medicine.* junio de 2010;41(6):338–48.
5. Yen P. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. julio de 2001;81(3):1097–142.
6. Ron E, Brenner A. Non-Malignant Thyroid Diseases Following a Wide Range of Radiation Exposures. *Radiat Res.* Dic de 2010;174(6):877–88.
7. Devereaux D, Tewelde S. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. . *Emerg Med Clin N Am.* 2014;(32):277–92.
8. Biondi B, Cooper D. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med.* junio de 2018;378(25):2411–9.
9. Smith T, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* el 20 de octubre de 2016;375(16).
10. Seigel S, Hodak S. Thyrotoxicosis. *Med Clin N Am.* 2012;(96):175–201.
11. Tomer Y. Mechanisms of Autoimmune Thyroid Diseases: From Genetics to Epigenetics. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2014;9(1):147–56.

12. LiVolsi V, Zubair W. The pathology of Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(737).
13. Krohn K, Führer D, Bayer I, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocrine Reviews*. 2005;26(4):504–24.
14. Tonacchera M, Führer D. Toxic Adenoma and Multinodular Toxic Goiter. En: Hegedüs L, Vitti P, editores. *Thyroid Diseases Endocrinology*. Springer Cham; 2018.
15. Mitra E, Niederkohr R, Rodríguez C, El-Maghraby T, McDougall R. Uncommon causes of thyrotoxicosis. *J Nucl Med*. 2008;(49):265–78.
16. Labadzhyan A, Brent G, Hershman J, Leung A. Thyrotoxicosis of pregnancy. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. (1):140e144.
17. McGrogan A, Seaman H, Wright J, de Vries C. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clinical Endocrinology*. 2008;(69):687–696.
18. Vanderpump M. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*. 2011;(99):39–51.
19. Ministerio de Salud, República de Costa Rica, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Yodación de sal en Costa Rica. Una experiencia de aprendizaje. 1a ed. San José, Costa Rica: UNICEF; 2013.
20. Brownlie B, Wells J. The epidemiology of thyrotoxicosis in New Zealand: Incidence and geographical distribution in North Canterbury, 1983-1985. *Clinical Endocrinology*. 1990;(33):249–59.
21. Hollowell J, Staehling N, Flanders D, Hannon W, Gunter E, Spencer C. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489–99.

22. Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. septiembre de 1999;51(3):361–7.
23. Guevara-Sánchez O, Holst-Schumacher I, Boza-Oreamuno S. Disfunción tiroidea subclínica en población adulta costarricense. *An Fac med*. 2015;76(4):333–8.
24. Badilla-Barboza O. Efecto del 131I en el tratamiento del hipertiroidismo en el Hospital San Juan de Dios en el período del 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2007 [Tesis para el grado de especialista en Endocrinología]. Universidad de Costa Rica; 2011.
25. Brent G. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2008;(358):2594–600.
26. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(5):1026.
27. Bahn R. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. febrero de 2010;362(8).
28. Garrity J, Bahn R. Pathogenesis of Graves Ophthalmopathy: Implications for Prediction, Prevention and Treatment. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;142(1):147–53.
29. Stan M, Garrity J, Bahn R. The Evaluation and Treatment of Graves Ophthalmopathy. *Med Clin N Am*. 2012;(96):311–328.
30. Campi I, Vannucchi G, Salvi M. Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175(3):R117–R133.
31. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly G, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1).
32. De Leo S, Lee S, Braverman L. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906–18.

33. Sayin I, Ertek S, Mustafa C. Complications of Hyperthyroidism. En: Diaz-Soto G, editor. Thyroid Disorders [Internet]. IntechOpen; 2014. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/thyroid-disorders-focus-on-hyperthyroidism/complications-of-hyperthyroidism>
34. Dahl P, Danzi S, Klein I. Thyrotoxic cardiac disease. *Curr Heart Fail Rep.* septiembre de 2008;5(3):170–6.
35. Krølnér B, Jørgensen JV, Nielsen SP. Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of Thyroid hormone(s) and antythyroid treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* mayo de 1983;18(5):439–46.
36. Ale AO, Ogbera AO, Ebili HO, Adeyemo OL, Afe TO. Prevalence, Predictive Factors, and Characteristics of Osteoporosis in Hyperthyroid Patients. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1–7.
37. Tuchendler D, Bolanowski M. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Res.* 2014;7(12).
38. Hadidy E, Ghoneim M, Abd El Gawad S, Abou El Atta M. Impact of Severity, Duration, and Etiology of Hyperthyroidism on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Men. *BMC Endocrine Disorders.* 2011;11(15).
39. Maccagnano G, Notarnicola A, Pesce V. The Prevalence of Fragility Fractures in a Population of a Region of Southern Italy Affected by Thyroid Disorders. *BioMed Research International.* 2016;5.
40. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid Storm: An Updated Review. *J Intensive Care Med.* marzo de 2015;30(3):131–40.
41. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix T. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *European Journal of Endocrinology.* 2011;(165):491–7.

42. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* el 1 de julio de 2017;102(7):2301–9.
43. Surks M, Chopra I, Mariash C, Nicoloff J, Solomon D. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory test in thyroid disorders. *JAMA.* 1990;(263):1529–32.
44. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* octubre de 2016;26(10):1343–421.
45. Flores-Rebollar A, Moreno-Castañeda L, Vega-Servín N, López-Carrasco G, Ruiz-Juvera A. Prevalence of autoimmune thyroiditis and thyroid dysfunction in healthy adult Mexicans with a slightly excessive iodine intake. *Nutr Hosp.* 32(2):918–24.
46. Bahn R, Burch H, Cooper D, Garber J, Greenlee M, Klein I. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Hyperthyroidism Management Guidelines. Endocr Pract.* 2011;17(3).
47. Kahaly G, Bartalena L, Hegedüs L. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7:167–86.
48. Okosieme OE, Chan D, Price SA, Lazarus JH, Premawardhana LDKE. The utility of radioiodine uptake and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism: Radioiodine uptake scans and hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* enero de 2010;72(1):122–7.
49. Vaidya B, Pearce S. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ.* 349(5128).
50. Varadhan L, Varughese G, Sankaranarayanan S. Hyperthyroidism and Graves' disease: Is an ultrasound examination needed? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(6):866.

51. Hiraiwa T, Tsujimoto N, Tanimoto K, Terasaki J, Amino N, Hanafusa T. Use of Color Doppler Ultrasonography to Measure Thyroid Blood Flow and Differentiate Graves' Disease from Painless Thyroiditis. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2013 [citado el 30 de junio de 2019]; Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/350560>
52. Gavilán-Villarejo I, Larrán-Escandón L, Vílchez-López L, Aguilar-Diosdado M. Hipertiroidismo. *Medicine*. 2012;11(14):813–8.
53. Geffner D, Hershman J. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med*. 93(1).
54. Abraham P, Avenell A, Park C, Watson W, Bevan J. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2015;153:489–98.
55. Burch HB, Cooper DS. Antithyroid drug therapy: 70 years later. *Eur J Endocrinol*. noviembre de 2018;R261–74.
56. Grebe S, Feek C, Ford H, Fagerström J, Cordwell D, Delahunt J, et al. A randomized trial of short-term treatment of Graves' disease with high-dose carbimazole plus thyroxine versus low-dose carbimazole. *Clinical Endocrinology*. 1998;(48):585–92.
57. Franklyn J. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1994;330:1731–8.
58. Wang M-T, Lee W-J, Huang T-Y, Chu C-L, Hsieh C-H. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study: Antithyroid drug-associated hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. septiembre de 2014;78(3):619–29.
59. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar Hepatotoxicity Profiles of Propylthiouracil and Methimazole in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. el 1 de julio de 2010;95(7):3260–7.
60. Huang M-J, Liaw Y-F. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. junio de 1995;10(3):344–50.

61. Lista oficial de medicamentos [Internet]. Caja Costarricense de Seguro Social; 2019 [citado el 1 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/lom>
62. Ross D. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* el 11 de febrero de 2011;364(6).
63. Ponto KA, Zang S, Kahaly GJ. The Tale of Radioiodine and Graves' Orbitopathy. *Thyroid.* julio de 2010;20(7):785–93.
64. Palit TK, Miller CC, Miltenburg DM. The Efficacy of Thyroidectomy for Graves' Disease: A Meta-analysis. *J Surg Res.* mayo de 2000;90(2):161–5.
65. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. *JAMA.* el 15 de diciembre de 2015;314(23):2544.
66. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* mayo de 2018;14(5):301–16.
67. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* mayo de 2011;164(5):801–9.
68. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* noviembre de 2012;8(11):650–8.
69. Anagnostis P, Amidou F, Polyzos S, Katargari S, Karathanasi E, Zouli C, et al. Predictors of long-term remission in patients with Graves' disease: a single center experience. *Endocrine.* octubre de 2013;44(2):448–53.
70. Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Akdemir N, Erdogmus B, Buyukkaya R. Predictors of time to remission and treatment failure in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil. *Clin Invest Med.* el 1 de junio de 2009;32(3):E199-205.

71. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. agosto de 2001;55(2):233–9.
72. Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. septiembre de 2017;46(3):631–48.
73. Sterling K. T3 Thyrotoxicosis: Thyrotoxicosis Due to Elevated Serum Triiodothyronine Levels. *JAMA*. el 27 de julio de 1970;213(4):571.
74. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. enero de 2008;158(1):69–75.
75. Kwon H, Kim WG, Jang EK, Kim M, Park S, Jeon MJ, et al. Usefulness of Measuring Thyroid Stimulating Antibody at the Time of Antithyroid Drug Withdrawal for Predicting Relapse of Graves Disease. *Endocrinol Metab*. 2016;31(2):300.
76. Ford HC, Carter JM. The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis. *Postgrad Med J*. el 1 de octubre de 1988;64(756):735–42.
77. Aggarwal N, Tee SA, Saqib W, Fretwell T, Summerfield GP, Razvi S. Treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs corrects mild neutropenia in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. diciembre de 2016;85(6):949–53.
78. Iglesias P, Dévora O, García J, Tajada P, García-Arévalo C, Díez JJ. Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. abril de 2010;72(4):551–7.
79. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. The Effect of Methimazole on Cure Rates After Radioiodine Treatment for Graves' Hyperthyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Thyroid*. febrero de 2002;12(2):135–9.

80. Schneider DF, Sonderman PE, Jones MF, Ojomo KA, Chen H, Jaume JC, et al. Failure of Radioactive Iodine in the Treatment of Hyperthyroidism. *Ann Surg Oncol*. diciembre de 2014;21(13):4174–80.
81. Mittal B, Bhansali A, Bhattacharya A, Bhoil A, Dutta P, Manohar K. Factors Predicting Treatment Failure in Patients Treated with Iodine-131 for Grave's Disease. *World J Nucl Med*. 2013;12(2):57.
82. F.W. Gibb, N.N. Zammit, G.J. Beckett, M.W.J. Strachan. Predictors of treatment failure, incipient hypothyroidism, and weight gain following radioiodine therapy for Graves' thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* [Internet]. octubre de 2013 [citado el 7 de julio de 2019];36(9). Disponible en: <http://doi.org/10.3275/8949>
83. El-Sayed Husseni ME-K. The Incidence of Hypothyroidism Following the Radioactive Iodine Treatment Of Graves' Disease and the Predictive Factors Influencing its Development. *World J Nucl Med*. 2015;0(0):0.
84. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res*. 2009;2(1):4.
85. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A Novel Thyroid Stimulating Immunoglobulin Bioassay Is a Functional Indicator of Activity and Severity of Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. el 1 de mayo de 2010;95(5):2123–31.
86. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye*. septiembre de 2007;21(9):1135–45.
87. Park D, Kim B, You G, Cha T. Abstract 20620: The Relationship Between Thyroid-Related Antibodies and Atrial Fibrillation in Euthyroid Patients [Internet]. American Heart Association's 2016 Scientific Sessions and Resuscitation Science Symposium; [citado el 2 de julio de 2019]. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.134.suppl_1.20620

88. Ercolano MA, Drnovsek ML, Croome MCS, Moos M, Fuentes AM, Viale F, et al. Negative correlation between bone mineral density and TSH receptor antibodies in long-term euthyroid postmenopausal women with treated Graves' disease. *Thyroid Res.* 2013;6(1):11.
89. Siderova M, Hristozov K, Tsukeva A. TSH-receptor antibodies may prevent bone loss in pre- and postmenopausal women with Graves' disease and Graves' orbitopathy. *Arch Endocrinol Metab.* abril de 2018;62(2):221–6.
90. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine Therapy in Benign Thyroid Diseases: Effects, Side Effects, and Factors Affecting Therapeutic Outcome. *Endocr Rev.* el 1 de diciembre de 2012;33(6):920–80.
91. Rubio GA, Koru-Sengul T, Vaghaiwalla TM, Parikh PP, Farra JC, Lew JI. Postoperative Outcomes in Graves' Disease Patients: Results from the Nationwide Inpatient Sample Database. *Thyroid.* junio de 2017;27(6):825–31.
92. Welch KC, McHenry CR. Total Thyroidectomy: Is Morbidity Higher for Graves' Disease than Nontoxic Goiter? *J Surg Res.* septiembre de 2011;170(1):96–9.
93. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery.* diciembre de 2013;154(6):1346–53.
94. Kim YA, Park YJ. Prevalence and Risk Factors of Subclinical Thyroid Disease. *Endocrinol Metab.* 2014;29(1):20.
95. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149–63.
96. Ross PD. Risk Factors for Osteoporotic Fracture. *Endocrinol Metab Clin North Am.* junio de 1998;27(2):289–301.

Anexos

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

Hoja de recolección de datos para el estudio observacional retrospectivo:

Epidemiología y características clínicas de los pacientes hipertiroides atendidos por primera vez en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013

1. Número consecutivo del paciente: _____
2. Edad al momento del diagnóstico _____ años
3. Provincia de residencia: _____
4. Sexo: _____
5. Peso del paciente al inicio del estudio _____ y al final del estudio _____
6. ¿Es tabaquista el paciente? () Sí () No.
7. ¿Tuvo abandono del tratamiento o control médico? () Sí () No
8. El paciente estuvo en seguimiento durante _____ meses
9. Diagnóstico del paciente:
 - A. Enfermedad de Graves
 - B. Bocio multinodular tóxico
 - C. Adenoma tóxico
 - D. Otro: _____
10. TSH al momento del diagnóstico: _____ TSH al final del estudio _____
11. T4L al momento del diagnóstico: _____ T4L al final del estudio _____
12. T3L al momento del diagnóstico: _____ T3L al final del estudio _____
13. Primeros niveles de TSI o TRAb medidos durante el seguimiento _____ niveles de TSI o TRAb al final del estudio _____
14. Bilirrubina total al momento del diagnóstico _____ y en primera medición subsecuente _____
15. AST al momento del diagnóstico _____ y en primera medición subsecuente _____
16. ALT al momento del diagnóstico _____ y en primera medición subsecuente _____
17. GGT al momento del diagnóstico _____ y en primera medición subsecuente _____
18. FA al momento del diagnóstico _____ y en primera medición subsecuente _____
19. Conteo de neutrófilos al momento del diagnóstico _____ y en primera medición subsecuente _____
20. ¿Presentó el paciente alguna de las siguientes complicaciones del hipertiroidismo?
 - A. Arritmias () Sí () No
 - B. Disminución de la densidad mineral ósea () Sí () No
 - C. Fracturas osteoporóticas () Sí () No
 - D. Oftalmopatía () Sí () No
 - E. Insuficiencia cardíaca () Sí () No
 - F. Otra: _____
21. ¿Cuál método de tratamiento se le administró al paciente inicialmente?
 - A. Tionamidas
 - B. Radioyodo
 - C. Tiroidectomía o cirugía
22. ¿Se le indicó una segunda modalidad de tratamiento al paciente? () Sí () No.
 - A. La razón por la que el paciente requirió una segunda modalidad de tratamiento fue:
 - i. Falla terapéutica () Sí () No.
 - ii. Efecto adverso () Sí () No.
 - iii. Otra: _____
 - B. ¿De utilizarse una segunda modalidad de tratamiento, cuál se utilizó?
 - i. Tionamidas

- B. Radioyodo
C. Tiroidectomía o cirugía
22. ¿Se le indicó una segunda modalidad de tratamiento al paciente? () Sí () No.
- A. La razón por la que el paciente requirió una segunda modalidad de tratamiento fue:
- Falla terapéutica () Sí () No.
 - Efecto adverso () Sí () No.
 - Otra: _____
- B. ¿De utilizarse una segunda modalidad de tratamiento, cuál se utilizó?
- Tionamidas
 - Radioyodo
 - Tiroidectomía o cirugía.
23. ¿Se le indicó una tercera modalidad de tratamiento al paciente? () Sí () No.
- A. La razón por la que el paciente requirió una tercera modalidad de tratamiento fue:
- Falla terapéutica () Sí () No.
 - Efecto adverso () Sí () No.
 - Otra: _____
- B. ¿De utilizarse una tercera modalidad de tratamiento, cuál se utilizó?
- Tionamidas
 - Radioyodo
 - Tiroidectomía o cirugía.
24. De habersele dado tionamidas al paciente:
- A. La dosis de tratamiento máxima fue: _____ mg/día
- B. El tiempo total que utilizó las tionamidas fue de _____ meses
- C. ¿Presentó el paciente alguna de las siguientes reacciones adversas con las tionamidas?
- Agranulocitosis () Sí () No
 - Brotos cutáneos () Sí () No
 - Alteración en pruebas de función hepática () Sí () No
 - Vasculitis () Sí () No
 - Otra: _____
25. De habersele administrado radioyodo al paciente:
- A. La dosis inicial del tratamiento fue de ____ mCi
- B. ¿Requirió una dosis adicional de radioyodo? () Sí () No.
- De haber requerido una dosis adicional esta fue de _____ mCi
- B. La dosis total de radioyodo administrada fue de _____ mCi
- C. El tiempo transcurrido entre la administración de la última dosis de radioyodo y la aparición de TSH mayor a 10 mUI/mL fue de _____ meses
- D. ¿Presentó alguna complicación posterior a la administración de radioyodo? () Sí () No.
- De haber presentado una complicación, esta fue: _____
26. De habersele realizado cirugía:
- A. El tiempo que pasó entre la indicación de la cirugía y el procedimiento fue de _____ meses
- B. ¿Presentó alguna de las siguientes complicaciones posterior a la cirugía?
- Sangrado () Sí () No
 - Disfonía () Sí () No
 - Hipocalcemia () Sí () No
- De haber presentado hipocalcemia, ¿fue esta permanente? () Sí () No

Anexo 2: valores de referencia de los exámenes de laboratorio analizados en el Hospital San Juan de Dios

- TSH 0,4 – 4 uUI/mL,
- T_{4L} 0,742 - 1,76 ng/dL
- T_{3L} 1,8 - 4,71 pg/mL
- TRAb mayor a 30 UI/mL: positivo
- TSI mayor a 1,0 UI/L: positivo
- AST 13 - 39 UI/L
- ALT 7 – 52 UI/L
- Bilirrubinas totales 0,3 – 1 mg/dL
- GGT 9 – 64 UI/L
- Fosfatasa alcalina 34 – 104 UI/L