

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL METIMAZOL EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO POR ENFERMEDAD DE GRAVES EN MENORES DE 18 AÑOS. BARRANQUILLA, 2013-2015

EFFICACY AND SAFETY OF METHIMAZOLE IN THE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM DUE TO GRAVES DISEASE IN UNDER 18 YEARS. BARRANQUILLA, 2013-2015

James Alvira¹, Guenola Galván², Jorge Ordóñez³, Carlos Parga⁴
Universidad Libre, Colombia

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del Metimazol en el tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves en pacientes menores de 18 años, en Barranquilla dentro del periodo enero de 2013 a abril de 2015.

Materiales y Métodos: Estudio analítico observacional en 20 pacientes entre los 1 a 18 años con diagnóstico confirmado de hipertiroidismo por enfermedad de Graves en la ciudad de Barranquilla en el periodo enero de 2013 a abril de 2015 que acuden a la consulta de endocrinología pediátrica (Dr. Jorge Luis Ordóñez). **Resultados:** El sexo femenino mostró la mayor frecuencia con un 75 %, edad media de $9,9 \pm 2,8$ años, el bocio fue el signo más frecuente con un 90 %; el 100 % de los pacientes ingresaron con niveles de TSH $< 0,6 \mu\text{U/ml}$, con una media de $0,10 \pm 0,25 \mu\text{U/ml}$, a los 18 meses se logró normalización en el 80 % con media de $2,80 \pm 2,27 \mu\text{U/ml}$ (valor de $p = 0,0001$).

Conclusiones: El tratamiento con Metimazol (0,4 mg/kg/día cada 8 h, mantenimiento: 0,2 mg/kg/día cada 8 h; dosis máxima: 30 mg) en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, es eficaz, demostrado por la adecuada respuesta de la TSH y la T4 libre, así como por la disminución de la frecuencia de los signos clínicos.

Palabras clave: Metimazol, Hipertiroidismo.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of Methimazole in the treatment of hyperthyroidism due to Graves disease in patients younger than 18 years, in Barranquilla in the period January 2013 to April 2015. **Materials and methods:** Observational analytical study in 20 patients aged 1 to 18 years with confirmed hyperthyroidism due to Graves' disease in the city of Barranquilla in January 2013 to April 2015 period attending the consultation of pediatric endocrinology (Dr. Jorge Luis Ordóñez). **Results:** Females showed the highest rate with 75 %, mean age of 9.9 ± 2.8 years, goiter was the most frequent sign with 90 %; 100 % of patients admitted with TSH levels $< 0.6 \mu\text{U/ml}$, with a mean of $0.10 \pm 0.25 \mu\text{U/ml}$, at 18 months normalization was achieved in 80 % with a mean of $2.80 \pm 2.27 \mu\text{U/ml}$ ($p = 0.0001$). **Conclusions:** Treatment with Methimazole (0.4 mg/kg/day every 8 hours, maintenance 0.2 mg/kg/day every 8 hours; maximum dose: 30 mg) in patients under 18 diagnosed with hyperthyroidism due to illness Graves, is effective, as demonstrated by the appropriate response of TSH and free T4, and by decreasing the frequency of clinical signs.

Keywords: Methimazole, Hperthyroidism.

Recibido: Octubre 8 de 2015

Aceptado: Noviembre 12 de 2015



1. MD Residente de Pediatría III año Universidad Libre. sneyder8@hotmail.com
2. MD Residente de Pediatría III año Universidad Libre.
3. MD Pediatra Endocrinólogo.
4. Centro de Investigaciones Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas son de vital importancia tanto en el crecimiento como en el desarrollo de la población infantil, participan en la mielinización del Sistema Nervioso Central (SNC), en el crecimiento, la pubertad y el metabolismo, por lo que las alteraciones de estas hormonas pueden causar efectos dañinos irreparables durante la infancia (1,2). El hipertiroidismo es un estado de hipermetabolismo ocasionado por el aumento de las hormonas tiroideas. La prevalencia en niños prepúberes es de 0,1/100.000 y en adolescentes 1/100.000, donde las mujeres son las más afectadas en todas las edades, tanto en población pediátrica como adulta. La etiología autoinmunitaria alcanza la mayor frecuencia, donde la enfermedad de Graves Basedow (EG) es la causa principal (95 %) (0,02 % - 1/500) y se caracteriza por la presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (2,3).

La enfermedad de Graves es una alteración autoinmunitaria que cursa con hipertiroidismo, bocio difuso y oftalmopatía, siendo hasta en un 95 % la principal causa de hipertiroidismo en la edad pediátrica (4,5), aunque su prevalencia (0,02 %) es muy baja comparada con la del adulto (0,4 %). La incidencia aumenta entre los 11 y 15 años y afecta más al sexo femenino en una relación 4 a 1 con respecto al sexo masculino (6).

La clínica suele aparecer paulatinamente con deterioro del rendimiento escolar, labilidad emocional, nerviosismo y pérdida de peso; los síntomas y signos clínicos de mayor frecuencia son el bocio (98 %), taquicardia (83 %), nerviosismo (82 %), exoftalmos (65 %), aumento del apetito (60 %), temblor (52 %), pérdida de peso (50 %) e intolerancia al calor (30 %) (7); en niñas adolescentes pueden producir-

se alteraciones asociadas al ciclo menstrual (oligomenorrea o amenorrea) (6,7,8).

Dentro del arsenal terapéutico está la utilización de drogas antitiroideas (DAT), Yodo radioactivo (I^{131}) y la resección quirúrgica de la glándula tiroidea (2). Los fármacos antitiroideos actúan inhibiendo la síntesis de hormonas tiroideas, son utilizados desde hace más de 50 años y a pesar de esto aún constituyen la primera elección en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves (4,5,9,10). En el día a día se observa, en el medio local, que la principal opción terapéutica son los fármacos antitiroideos especialmente el Metimazol (MTZ), las dosis descritas en niños son 0,3-0,5 mg/Kg/día, no requiriendo ajustes en pacientes con insuficiencia renal ni hepática (11,12); la tasa de remisión en pacientes tratados con Metimazol (MTZ) varía de un 15 % a 60 % y esta variedad es dependiente de forma inversa a los niveles de anticuerpos TRAb, al tamaño del bocio y a la severidad de la enfermedad al inicio del tratamiento (13,14,15).

La respuesta máxima a fármacos antitiroideos (ATD), es lograda entre las 4-6 semanas; cuando la clínica cede, los ATD se ajustan hasta que los valores de T4 son normales; para lograr este objetivo existen dos esquemas, el primero la utilización de antitiroideos en monoterapia, disminuyendo paulatinamente la dosis hasta conseguir la mínima necesaria; un segundo esquema basado en antitiroideos a dosis de bloqueo y L-tiroxina sustitutiva (8); no se han logrado evidenciar diferencias en cuanto a la eficacia entre uno u otro esquema. La duración del tratamiento en niños se desconoce, aunque es más prolongado que en los adultos y puede llegar a dos años o más. La tasa de remisión varía del 34-64 % presentándose una mayor tasa en púberes

que en prepúberes; el mayor inconveniente de los fármacos antitiroideos radica en la baja tasa de remisión, el incumplimiento terapéutico y su elevada toxicidad (5,6,8); la hepatitis y la agranulocitosis son las complicaciones más severas asociadas al tratamiento y se pueden presentar hasta en el 0,4 % (8,16); efectos adversos asociados al Metimazol como artralgias, urticaria y trastornos gastrointestinales han sido reportados entre el 1-5 %; sin embargo, estos efectos no llevan a la suspensión del tratamiento. Con el MTZ las tasas de complicaciones descritas son dosis dependientes, siendo casi nulas con dosis menores de 10 mg/día (2).

En general, el tratamiento con antitiroideos (ATD) y entre estos el Metimazol suele ser la opción inicial en pediatría, sin embargo su eficacia y seguridad no se han evidenciado a nivel local.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico observacional, diseñado bajo los fundamentos del paradigma cuantitativo, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del Metimazol en el tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves en pacientes menores de 18 años, en Barranquilla en el periodo enero de 2013 a abril de 2015.

La población está compuesta por pacientes entre los 1 a 18 años con diagnóstico confirmado de hipertiroidismo por enfermedad de Graves en la ciudad de Barranquilla en el periodo enero de 2013 a abril de 2015 que acuden a la consulta de endocrinología pediátrica (Dr. Jorge Luis Ordóñez); muestra por conveniencia en 20 pacientes que reciben tratamiento con Metimazol y cumplen criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre los 1 a 18 años.
- Con diagnóstico de hipertiroidismo por Enfermedad de Graves.
- En tratamiento con Metimazol.
- Se cumple el número de controles planteado.
- Datos completos en historia clínica.

Se excluyeron:

- Pacientes con descompensaciones metabólicas.
- Con alteraciones neurológicas.
- Datos incompletos en historia clínica.

Se seleccionaron los pacientes en consulta externa endocrinología pediátrica, que presentaron diagnóstico confirmado de hipertiroidismo por enfermedad de Graves; se mostró la información necesaria sobre la investigación a la persona responsable del menor, y se autorizó mediante un consentimiento informado. Se realizaron laboratorios previos al inicio de Metimazol (0,4 mg/kg/día cada 8 h, mantenimiento: 0,2 mg/kg/día cada 8 h; dosis máxima: 30 mg); y se realizó seguimiento clínico y de laboratorio inicial a los 2, 4 y 6 meses de acuerdo a evolución del paciente; los resultados de evolución se presentan a controles a los 6, 12 y 18 meses.

La corrección, revisión de los datos, incluye la tabulación de los resultados que se efectuó mediante programa EpiInfo 7.0; se valoraron parámetros estadísticos descriptivos de frecuencias absolutas, porcentajes, media y desviación estándar, se realizará prueba de T-student para comparar medias, se considerarán valores estadísticamente significativos a $p < 0,05$; el índice de confianza es del 95 %.

RESULTADOS

El sexo femenino mostró la mayor frecuencia con un 75 %, con una media de edad $9,9 \pm 2,8$ años y mayor distribución en pacientes entre 6 a 10 años con un 60 %.

En cuanto a signos y síntomas de presentación clínica, el bocio fue el más frecuente con un 90 %, le sigue la taquicardia 60 %, exoftalmos 55 %, pérdida de peso 45 %, sudoración 25 % palpitaciones 20 %; otros síntomas el 35 %, dentro de los que se mencionan los temblores, piel caliente.

En la Tabla 1 se muestra el comportamiento de los niveles de TSH al ingreso al estudio y en los diferentes controles, observándose diferencias estadísticamente significativas ($t= 5,25$ valor de $p= 0,0001$) al comparar los niveles de TSH de los pacientes al ingreso y al control a los 18 meses; donde se percibe que se logró normalizar la TSH en el 80 % de ellos.

Media inicio = $0,10 \pm 0,25$ $\mu\text{U/ml}$

Media 1er control = $1,71 \pm 2,21$ $\mu\text{U/ml}$

Media 2do control = $3,92 \pm 4,70$ $\mu\text{U/ml}$

Media 3er control = $2,80 \pm 2,27$ $\mu\text{U/ml}$

Tabla 1. Distribución de acuerdo a niveles de TSH al inicio de tratamiento y en controles

Evolución TSH	Tiempo		Ingreso		6 meses		12 meses		18 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
< 0,6 $\mu\text{U/ml}$	20	100	10	50	4	20	3	15		
0,6 – 6,3 $\mu\text{U/ml}$	0	0	9	45	13	65	16	80		
> 6,3 $\mu\text{U/ml}$	0	0	1	5	3	15	1	5		
TOTAL	20	100	20	100	20	100	20	100		

Fuente: Historias clínicas y formulario de recolección de la información

En cuanto a la evolución de los niveles de T4 libre, se observó descenso significativo ($t= 7,67$ valor de

$p= 0,0001$) de estos en los controles realizados, donde durante el control a los 18 meses el 95 % de los pacientes presentó niveles normales de T4 libre (Tabla 2).

Media inicio = $3,30 \pm 1,17$ ng/dl

Media 1er control = $2,08 \pm 2,19$ ng/dl

Media 2do control = $1,35 \pm 1,05$ ng/dl

Media 3er control = $1,23 \pm 0,26$ ng/dl

Tabla 2. Distribución de acuerdo a niveles de T4 libre al inicio de tratamiento y en controles

Evolución T4 libre	Tiempo		Ingreso		6 meses		12 meses		18 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
< 0,8 ng/dl	0	0	2	10	2	10	1	5		
0,8 – 2,3 ng/dl	2	10	14	70	17	85	19	95		
> 2,3 ng/dl	18	90	4	20	1	5	0	0		
TOTAL	20	100	20	100	20	100	20	100		

Fuente: Historias clínicas y formulario de recolección de la información

En la Tabla 3 se observa la evolución de parámetros clínicos desde el inicio y durante los controles, en los cuales se muestra evolución satisfactoria de la clínica en el 95 %, donde a los 18 meses el 5 % de los pacientes presentaba persistencia del bocio y del exoftalmos, indicando que no respondieron adecuadamente al Metimazol, por lo cual se prescribió yodoterapia.

Tabla 3. Distribución de acuerdo a evolución de parámetros clínicos al inicio de tratamiento y en controles

Parámetros clínicos	Tiempo		Ingreso		6 meses		12 meses		18 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Bocio	18	90	1	5	1	5	1	5		
Taquicardia	12	60	4	20	0	0	0	0		
Exoftalmos	11	55	3	15	1	5	1	5		
Pérdida peso	9	45	1	5	1	5	0	0		
Sudoración	5	25	1	5	0	0	0	0		
Palpitaciones	4	20	0	0	0	0	0	0		

Fuente: Historias clínicas y formulario de recolección de la información

En cuanto a los efectos adversos asociados al tratamiento, no se presentó ninguno en el 85 %, se evidenció 10 % hipotiroidismo que requirió ajuste de dosis, y 10 % leucopenia leve (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de acuerdo a efectos adversos

Efectos adversos	No.	%
Hipotiroidismo	2	9,5 %
Otros	2	9,5 %
Ninguno	17	81 %

Fuente: Historias clínicas y formulario de recolección de la información

DISCUSIÓN

El hipertiroidismo se caracteriza por la hiperproducción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides, y obedece a múltiples causas. Su forma clínica más frecuente es el bocio tóxico difuso o enfermedad de Graves Basedow. Es un síndrome caracterizado por manifestaciones de tirotoxicosis, bocio y extra-tiroideas, entre las que se encuentra el exoftalmos. Este estudio describe las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y de respuesta al tratamiento con Metimazol en 20 pacientes que se logró control a 18 meses, en consulta externa de endocrinología pediátrica; por tratarse de un centro especializado, no es posible tener datos de incidencia y prevalencia. De acuerdo al sexo, en esta investigación se observó mayor frecuencia en el sexo femenino con el 75 %, esta ha sido ampliamente descrita en diferentes series, con porcentajes que van desde el 73 % en el estudio de Zanolli (3) hasta el 84,6 % en el de Godoy *et al.* (2). La media de la edad fue de $9,9 \pm 2,8$ años con mayor frecuencia en pacientes entre los 6 a 10 años con un 60 %, diferente a lo manifestado por Godoy (2) que reporta la mayor frecuencia en pacientes entre 10 a 14,9 años con el 57,6 %; este mismo pico de incidencia fue descrito por Mayyayo (7), entre otros autores.

El bocio fue la principal manifestación clínica en los pacientes en estudio, con un 90 %; constituye la forma más frecuente de hiperfunción de la glándula tiroidea; múltiples estudios (2,3,7,14,17) así lo confirman. Otra manifestación muy frecuente fue la taquicardia 60 %, similar a lo descrito por De Luis *et al.* (12) que describe frecuencia del 68 %; el exoftalmos estuvo presente en el 55 % de los pacientes en estudio, similar al 52 % descrito por Godoy *et al.* (2), y muy superior a los 21,8 % reportado por De Luis *et al.* (12), quien además refiere que su principal manifestación clínica fue la pérdida de peso con un 74,6 %, que en esta investigación fue de 45 %; otras manifestaciones como la sudoración, palpitaciones y temblores presentaron comportamiento similar al enunciado en la literatura (2,3,7,9,17).

La valoración de parámetros de laboratorio mostró que el 100 % de los pacientes ingresaron con niveles de TSH $< 0,6 \mu\text{U/ml}$, con una media de $0,10 \pm 0,25 \mu\text{U/ml}$, para el control realizado a los seis meses se logró normalización en el 45 % ($0,6-6,3 \mu\text{U/ml}$) con una media de $1,71 \pm 2,21 \mu\text{U/ml}$, estos niveles se obtuvieron en el 65 % en el control a los 12 meses con media de $3,92 \pm 4,70 \mu\text{U/ml}$, y en el 80 % a los 18 meses de tratamiento con media de $2,80 \pm 2,27 \mu\text{U/ml}$; se demostró diferencia estadísticamente significativa entre los niveles al inicio del tratamiento con los de los 18 meses (valor de $p=0,0001$); este comportamiento fue similar para la T4 libre, donde al ingreso el 90 % presentó niveles $> 2,3$ con media $3,30 \pm 1,17 \text{ ng/dl}$; a los seis meses se observó descenso de estos niveles con media de $2,08 \pm 2,19 \text{ ng/dl}$, donde el 70 % presentó niveles entre $0,8-2,3 \text{ ng/dl}$, a los 12 meses estos niveles se alcanzaron en el 85 % con media de $1,35 \pm 1,05 \text{ ng/dl}$ y en el 95 % a los 18 meses con media de $1,23 \pm 0,26 \text{ ng/dl}$, demostrándose un descenso significativo en la T4 libre en los diferentes controles (valor

de $p= 0,0001$); el objetivo de “normalización” de niveles de hormonas tiroideas en esta investigación está por encima de lo descrito por Cooper (14), quien reporta que esta puede llegar al 80 % a los dos años de tratamiento, sin embargo se demostró una buena eficacia del tratamiento con Metimazol, al valorar el comportamiento evolutivo de las hormonas tiroideas.

Por otra parte se valoró la evolución de parámetros clínicos, donde el bocio pasó de un 90 % al inicio del tratamiento a un 5 % a los 18 meses, así mismo la taquicardia disminuyó en su totalidad, al igual que la pérdida de peso, la sudoración y las palpitaciones; solo el exoftalmos se mantuvo en un paciente (5 %) que al inicio se presentó en el 55 %; esta respuesta clínica de los pacientes concuerda con lo enunciado por Azizi (8), quien describe una respuesta clínica del 70-85 % en pacientes que reciben tratamiento con Metimazol, siendo este superior en cuanto a este tipo de evolución a otros esquemas terapéuticos; cabe anotar por último que el 85 % de los pacientes no presentó efectos adversos asociados durante el seguimiento; se presentó 10 % de hipotiroidismo que requirió ajuste de dosis, y 10 % leucopenia leve, lo que demuestra la seguridad de este tratamiento, tal como lo evidencia Azizi (8) y Kaguelidou *et al.* (17), entre otros autores.

CONCLUSIONES

El tratamiento con Metimazol (0,4 mg/kg/día cada 8 h, mantenimiento: 0,2 mg/kg/día cada 8 h; dosis máxima: 30 mg) en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, es eficaz, demostrado por la adecuada respuesta de la TSH y la T4 libre, así como por la disminución de la frecuencia de los signos clínicos.

Así mismo el tratamiento con Metimazol demostró una adecuada seguridad, ya que los efectos adversos asociados fueron escasos y corregidos con ajuste de dosis.

El comportamiento epidemiológico, clínico, de laboratorio y de respuesta a tratamiento no difiere de los descritos en la literatura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 439-45.
2. Godoy C, Acevedo M, Barrera A, Yismeyán A, Ugarte F. Hipertiroidismo en niños y adolescentes. *Rev. chil. pediatr.* 2009; 80(1): 21-9.
3. Zanolli M, Araya A, Cattani A, Orellana P, Martínez A. Enfermedad de Basedow Graves en pacientes pediátricos. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79: 26-35.
4. Muñoz M, Argente J. Fundamentos clínicos del hipertiroidismo en la infancia y la adolescencia. *Horm Fact Crec.* 2008; (12): 64-73.
5. Hung W, Sartis N. Autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism in pediatric patients: A review and personal commentary on management. *Ped Endocrinol Rev.* 2004; 2: 21-38.
6. Clayton GW. Thyrotoxicosis in children. In: Kaplan SA, editor. *Clinical pediatric and adolescent endocrinology*. Philadelphia: MB Sanders; 1982. p. 110-7.
7. Mayyayo E, Labarta J, Mar M. Enfermedad tiroidea. *An Pediatr Contin.* 2006; 4: 361-74.
8. Azizi F. The safety and efficacy of antithyroid drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; (5): 107-116.

9. Caballero M, Muñoz M, López J, Argente J. Poliartritis severa asociada al tratamiento con Metimazol en paciente con enfermedad de Graves. *An Pediatr.* 2011; 75: 74-5.
10. Rivkees SA, Sklar CH, Freemark M. The management of Graves' disease in children with special emphasis on radioiodine treatment. *Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3767-76.
11. Escobar Jiménez F, Luna López M, Fernández Soto ML, Quesada M, Glinoyer D. Evolución de los criterios diagnósticos y terapéuticos en la enfermedad de Graves en España. Comparación de los resultados de dos encuestas realizadas en 1987 y 1995. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 205-10.
12. De Luis D, Arconada A, Aller R, Cuéllar L, Terrroba M. Evolución clínica de una cohorte de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow tratados con Metimazol. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(20): 777-8.
13. Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998; 8: 119-24.
14. Cooper D. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves Disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3474-81.
15. Barrio R, Lopez-Capape M, Martinez-Bodás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M, Alonso M. Graves' disease in children and adolescent: Response to long-term treatment. *Acta Paediatr.* 2005; 94:1583-9.
16. Rodríguez Arnao MD, Clarence M, Cipei L, et al. Hipertiroidismo. En: *Guías Diagnóstico-terapéuticas en Endocrinología Pediátrica.* Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2000.
17. Kaguelidou F, Carel JC, Léger J. Graves' disease in childhood: Advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res.* 2009; 71: 310-7.