En la enfermedad de Graves, ¿tiene utilidad indicar fármacos antitiroideos por un pe

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Viernes, 15 Julio 2022 13:15
Escrito por: Sofia
Visitas: 6663

Appropriate duration of antithyroid drug treatment as a predictor for relapse of Graves' disease: a systematic scoping review

La duración apropiada del tratamiento con antitiroideos como un predictor de recurrencia en enfermedad de Graves: Una revisión sistemática de alcance.

> Esta revisión demuestra la efectividad y seguridad del tratamiento antitiroideo por más de 5 años y revisa la evolución a través del tiempo del uso de estos fármacos para el manejo de la enfermedad de Graves así como los factores involucrados en su recaída.

Azizi F y col, Journal of Endocrinological Investigation 2022, Vol. 45, No. 6, 1139-1150

Disculpe su navegador web no soporta audios.
Descargar ¿Tiene utilidad indicar fármacos antitiroideos por un periodo mayor a 18-24 meses?

Puntos de interés: El tratamiento con antitiroideos para la enfermedad de Graves se ha convertido en el de elección a nivel mundial. La duración del mismo, así como los factores asociados a recurrencia del hipertiroidismo, están en constante revisión. El tratamiento prolongado con estos fármacos demuestra ser en la actualidad una opción segura y eficaz.

Resumen:

Phoca PDF

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Viernes, 15 Julio 2022 13:15
Escrito por: Sofia
Visitas: 6663

Contexto: Luego del tratamiento convencional con antitiroideos de 12-18 meses en Enfermedad de Graves el 50% de los pacientes presentan una recurrencia de su hipertiroidismo.

Objetivo: El propósito de esta revisión sistemática es una valoración crítica de la duración del tratamiento con antitiroideos (ATT) en los últimos 80 años.

Métodos: Los artículos publicados entre Enero 1941-Abril 2021 fueron identificados a través de Pubmed. Todos los tipos de estudios fueron incluidos. Los artículos eran elegidos si describían la duración del tratamiento con ATT, las concentraciones de hormonas tiroideas y anticuerpos contra el receptor de TSH (TRab) y, específicamente, aquellos con datos sobre tasas de remisión/recurrencia.

Resultados: Se evidenció una progresión en relación a la duración del tratamiento con ATT y sus alcances cada 20 años. Los artículos entre 1941-1960 estaban focalizados a determinar el tratamiento favorable, la dosis mínima efectiva, efectos adversos y tasa de remisión luego de menos de 12 meses de tratamiento. Estudios con mayor número de pacientes y seguimiento más prolongado aparecieron entre 1961-1980 y éstos reportaban una mayor tasa de remisión luego de 18-24 meses versus 6 meses de tratamiento con ATT. Los artículos entre 1981-2000 focalizaron en la identificación de factores asociados con tasas de remisión más altas luego de discontinuar los ATT. Entre 2001 y 2021, los ATT se convirtieron en la primera opción de tratamiento en muchos países. Sin embargo, 12-18 meses de ATT fue arbitrariamente elegido como la opción más apropiada. De acuerdo a estudios recientes, la normalización persistente de los TRab ocurre luego de 5 años de tratamiento con metimazol y el uso de ATT por más de 60 meses puede lograr una tasa de remisión del 85% a 4 años.

Conclusiones: El tratamiento prolongado con ATT por más de 60 meses es seguro y efectivo, tiene la más alta tasa de remisión y cura a la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves. Por tanto, debería ser considerado como la duración de tratamiento más apropiada en estos pacientes.

Comentario:

La enfermedad de Graves, causada por una desregulación autoinmune, está asociada a un incremento del riesgo de morbilidad cardiovascular y de cualquier causa de mortalidad. En esta enfermedad, los TRab estimulan al receptor de TSH en las células tiroideas y esto resulta en un incremento en la producción y liberación de hormonas tiroideas. El curso de la enfermedad de Graves consiste en periodos de remisión y recaída que duran varios años. Recientemente los ATT se han convertido

Phoca PDF

en el tratamiento de elección de esta enfermedad en muchos países a lo largo del mundo. En los años iniciales de uso de ATT, estos fármacos se indicaban por pocos meses. Luego la duración se incrementó a 1–2 años dada la alta tasa de recurrencia de enfermedad. Sin embargo, con esta duración convencional de tratamiento, entre el 20 y el 70% (promedio 50%) de los pacientes sufren una recurrencia del hipertiroidismo. Algunos estudios de diferentes partes del mundo demostraron tasas de remisión más duraderas utilizando el tratamiento continuo y prolongado con ATT y un meta análisis demostró que la tasa de remisión se incrementaba un 16% por cada año de tratamiento adicional luego de los 24 meses de uso. Estos hallazgos clínicos, junto con la demostración que aún con el tratamiento con ATT los niveles de TRab no se vuelven indetectables por varios años en muchos pacientes con Graves, lleva a que el tratamiento prolongado con ATT sea una opción atractiva a ser considerada en las recomendaciones de diversas sociedades científicas. La duración exacta del tratamiento con ATT para curar la enfermedad de Graves es aún incierta. En esta revisión sistemática de alcance se buscó dar una perspectiva histórica tanto de la duración del tratamiento con ATT como a la identificación de factores predictores de recurrencia de hipertiroidismo. Se buscaron las razones que llevaron a adoptar el tratamiento por 12–18 meses como el de duración indicada en el pasado y se estudiaron el tratamiento prolongado con ATT junto a la tendencia de los niveles de TRab para determinar su duración óptima y lograr la remisión más prolongada en enfermedad de Graves.

Se incluyeron artículos en idioma inglés buscados en Pubmed entre 1941 y 2021 que informaran la duración del tratamiento con ATT, la tendencia en las variaciones de hormonas tiroideas y TSH y, específicamente, aquellos con datos de remisión/recurrencia. También se incluyeron artículos entre 1980 y 2020 con datos sobre variaciones en los niveles de TRab. Se excluyeron artículos sobre animales o estudios *in vitro* y aquellos sobre población pediátrica o adolescente.

Se analizaron 85 artículos que fueron subclasificados en cuatro periodos (1941–1960, 1961–1980, 1981–2000, and 2001–2021) y en cada uno de ellos se analizaron los progresos logrados en relación a los objetivos de estudio de esta revisión. Luego se analizó de modo general lo hallado en tres categorías: factores predictores de recurrencia, tendencia de los niveles de TRab y tiempo de duración del tratamiento con ATT. Se definió como remisión a la normalización de los niveles de TSH y hormonas tiroideas (T3 y T4 libre) luego de al menos un año de discontinuación del tratamiento con ATT.

Artículos 1941–1960: Estos artículos iniciales estaban focalizados en determinar el tiempo para alcanzar el efecto deseado del tratamiento, la dosis mínima efectiva, efectos adversos y la remisión luego de

Phoca PDF

menos de 1 año de tratamiento con ATT, sobre todo propiltiouracilo (PTU). Se demostró la eficacia y seguridad de los ATT para todas las causas de hipertiroidismo y la utilidad del uso de ATT para la preparación pre quirúrgica de los pacientes. En la primera mitad de este periodo de tiempo analizado, los pacientes eran tratados por 2-6 meses con ATT con una tasa de remisión variable entre 0-85%. Entre 1950-1960 se publicaron artículos con mayor n de pacientes y con tratamientos más duraderos, logrando con 6-18 meses de uso de ATT una tasa de remisión del 50-60%. Se demostró que el metimazol controlaba los síntomas de hipertiroidismo más rápidamente que el PTU, lo que llevó al primero a convertirse en el tratamiento de elección.

Artículos 1961-1980: En la primera parte de este periodo, los estudios se focalizaron en métodos para predecir recurrencia de enfermedad (basado en captación de radioyodo). Algunos trabajos analizaron un segundo curso de tratamiento con ATT luego de 12-24 meses del primero. Existieron algunos reportes con pacientes tratados por 5-12 años con buen control y sin complicaciones. También se realizaron trabajos que compararon 6 meses versus 18-24 meses de tratamiento demostrando mayor remisión a mayor tiempo de uso de ATT.

Artículos 1981-2000: Se demostró que la concentración de yodo podía influenciar el efecto del tratamiento ATT. Se comenzó a recomendar al radioyodo como tratamiento de elección del hipertiroidismo por su seguridad, facilidad en la administración y por la alta tasa de recaídas al suspender los ATT. Una encuesta de la American Thyroid Association (ATA) evidenció que el tratamiento de elección para enfermedad de Graves era para el 69% de los respondedores radioyodo y para el 30% el uso de ATT. Un artículo publicado por el Dr. Cooper demostraba que a mayor tiempo de tratamiento con ATT se alcanzaba mayor remisión y concluía “el tratamiento prolongado con ATT es atractivo dado que no es ablativo, pero no es para todos los pacientes”.

Artículos 2001-2021: Se produjeron muchos cambios en cuanto a la elección del tratamiento en este periodo. ***El uso de ATT paso a ser opción de primera elección*** en países como Estados Unidos. El radioyodo dejó de ser el tratamiento ideal por las siguientes razones: sus efectos adversos, requiere más tiempo para alcanzar mejoría bioquímica, peor calidad de vida y la presencia de hipotiroidismo permanente. ***El PTU dejó de ser de primera línea, quedando el metimazol como ATT de elección.*** En este periodo además comenzó a existir ***mayor experiencia clínica con el uso de tratamiento prolongado con metimazol,*** con revisiones sistemáticas y metaanálisis que demostraron que esta ***es una opción segura y eficaz.*** Por otra parte, se diseñaron modelos que, combinando diferentes factores, pueden predecir recaída de enfermedad. Se desarrollaron trabajos sobre las variaciones de TRab

Phoca PDF

en el tiempo que aportaron mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad. En la actualidad, existen en desarrollo diversos estudios clínicos y preclínicos sobre nuevos fármacos para abordar esta patología.

Factores predictores y riesgo de recurrencia: Dentro de los factores predictores de recurrencia del hipertiroidismo luego de suspendidos los ATT se describen: sexo masculino, pacientes jóvenes, tabaquismo, grandes bocios, orbitopatía, patologías psiquiátricas, problemas de la vida cotidiana, duración de síntomas previo al diagnóstico, cambios en el tamaño del bocio durante el tratamiento, severidad de la tirotoxicosis, ratio T3/T4 elevado, niveles elevados de TRab antes o al final del tratamiento ATT y falta de normalización de TSH. Aquellos factores que presentan mayor asociación con recaída de enfermedad son: niveles de TRab, volumen tiroideo, orbitopatía, severidad bioquímica de la enfermedad, periodo post parto, tabaquismo y duración del tratamiento con ATT. Dentro de ellos, los únicos pasibles de ser modificados son el tabaquismo y la duración del tratamiento con ATT. Cada factor de riesgo *per se* tiene poca sensibilidad y especificidad para predecir recaída y no es útil para tomar decisiones. Por lo tanto, usar una combinación de factores de riesgo es más útil. Existe un método de puntaje con varios factores denominado GREAT (Gravesâ Recurrent Event After Therapy) integrado por la edad, grado de bocio, niveles de T4 Libre y TRab. A mayor puntaje del score, mayor riesgo de recurrencia de enfermedad.

Tendencia de los TRab y riesgo de recurrencia: Los niveles basales de TRab pueden o no predecir recurrencia, pero los niveles de estos anticuerpos durante o al final del tratamiento con ATT si se asocian con mayor riesgo de recaída. Las guías de la ATA 2016 sugieren medir TRab a los 12-18 meses antes de suspender los ATT porque esto ayuda a predecir qué pacientes pueden suspender estos fármacos. Una revisión sobre la tendencia de los TRab durante la enfermedad de Graves demostró negativización de los anticuerpos en 50-60% de los pacientes, persistencia de TRab en el 10% y fluctuaciones de los mismos en el 30-40% luego de años de tratamiento con ATT.

Duración del tratamiento antitiroideo y riesgo de recurrencia: Estudios con una duración de tratamiento con ATT mayor a dos años comenzaron entre 1980-1990 y fueron publicados en las últimas dos décadas. En total son 11 artículos que incluyeron 2682 pacientes. La mediana/media duración de tratamiento fue entre 3,4 y 14,2 años. En una revisión reciente de la literatura, se incluyeron todos los ensayos clínicos que incluyeron pacientes tratados por más de 18 meses con ATT entre 1950 y 2018. En total fueron 10.000 pacientes y en el 97% sólo se describieron efectos adversos menores durante el primer año de tratamiento. Pasado este periodo no se describen efectos

Phoca PDF

adversos mayores. Sólo se reportó una vasculitis luego de 6 años en un paciente tratado con PTU. En este trabajo se demostró que la tasa promedio a la recurrencia es en pacientes tratados por 12–24 meses de 48 ±24% y de 46 ±23% en aquellos tratados por 24–48 meses, sin diferencia estadísticamente significativa. ***Trabajos posteriores que analizaron la tasa de recurrencia luego de suspendidos los ATT por un periodo de 132 meses de tratamiento demostraron que la mayor tasa de remisión se logra incrementado la duración del tratamiento antitiroideo.***

Los cambios en los niveles de TRab pueden explicar la falta de descenso de la tasa de recaída con menos de 5 años de tratamiento con ATT. La mitad de los pacientes con enfermedad de Graves no logran normalizar sus niveles de TRab antes de los 5 años de tratamiento con ATT. La caída de los anticuerpos ocurre en los años siguientes y se asocia a menores tasas de recurrencia (ver **Fig 1**).

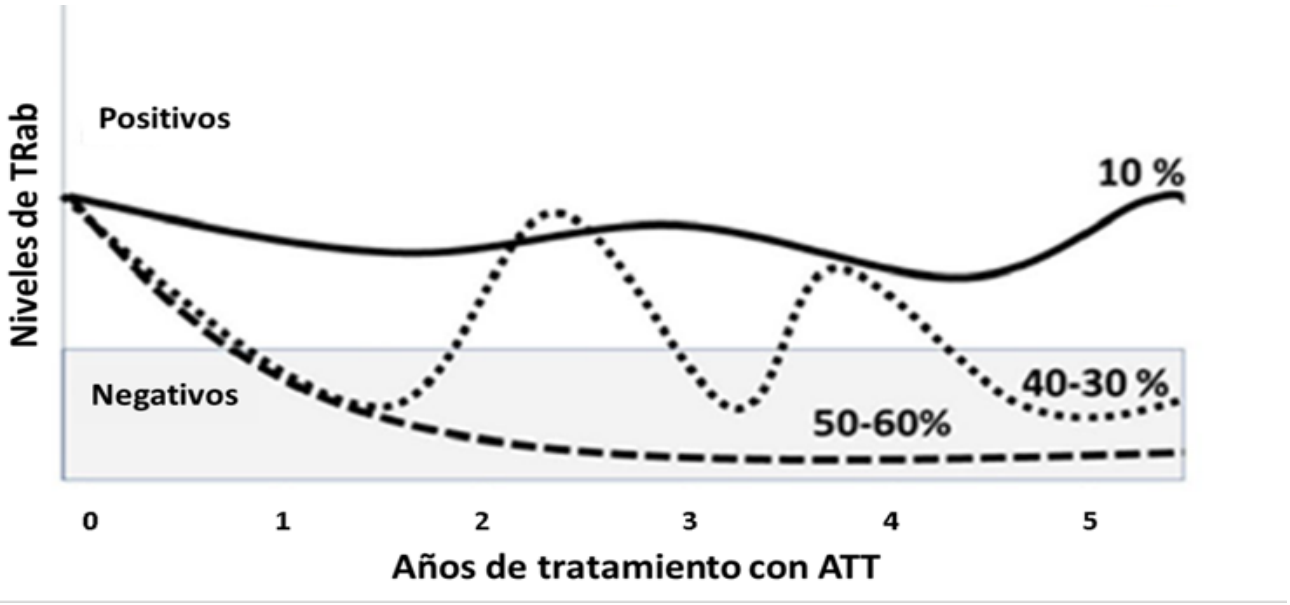


Fig 1: Muestra la tendencia de los títulos de TRAb a lo largo de años de tratamiento con ATD. Las remisiones observadas en aproximadamente la mitad de los pacientes después de 1 a 2 años de terapia se asocian con una leve disminución de TRAb. La tasa de recaída persistente a los 4 años de tratamiento con ATD se asocia con niveles altos de TRAb de tipo fluctuante. La disminución en la tasa de recaída con la terapia ATD de más de 5 años se asocia con la normalización de TRAb en la mayoría de los pacientes con un patrón fluctuante.

Limitaciones: Los datos se basaron únicamente en la búsqueda de artículos en Pubmed y fueron seleccionados por un sólo autor. También esta revisión carece de estudios randomizados de alta calidad que hagan comparaciones directas entre diferentes duraciones de tratamiento con ATT sobre todo en el rango de 2–5 años.

Phoca PDF

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Viernes, 15 Julio 2022 13:15
Escrito por: Sofia
Visitas: 6663

Conclusiones: Los hallazgos de esta revisión demuestran que 18 meses de tratamiento con ATT es un periodo de tiempo seleccionado de modo arbitrario. Extender el tratamiento a 48 meses no incrementa la tasa de remisión luego de suspendidos los ATT, por tanto, ***se debería incrementar este periodo a más de 5 años que es cuando la chance de negativización o descenso de TRab aumenta.*** Por tanto, ***la correcta definición de tratamiento prolongado con ATT es de 5 años o más.*** El manejo de la enfermedad de Graves es complejo y requiere de la consideración de muchas variables. ***El tratamiento prolongado con ATT por más de 60 meses tiene las más altas tasas de remisión y cura a la mayoría de los pacientes con Graves. Es seguro y efectivo*** y debe ser agregado a la lista de tratamientos crónicos.

Copyright 2022. Endoweb.net



Phoca PDF