

Tratamiento del bocio no tóxico: opciones no quirúrgicas

Ariel Sánchez
Centro de Endocrinología, Rosario

Glánd Tir Paratir 2009; (18): 36-39

Resumen

En sujetos normales, la supresión de la TSH mediante la administración de hormona tiroidea causa atrofia glandular. En el bocio difuso por deficiencia de yodo o por tiroiditis crónica, la TSH es una causa predominante en el crecimiento de la glándula. La fisiopatología del bocio uni- o multinodular es compleja, pero podría esperarse lógicamente una disminución del tamaño de los nódulos (o al menos, un freno al crecimiento nodular) mediante la hormonoterapia inhibitoria. En cambio, otros factores de crecimiento probablemente determinen el tamaño nodular en caso de nódulos únicos o múltiples, que suelen acompañarse de TSH sérica normal (o baja, en caso de autonomía funcional). Diversos trabajos han demostrado la efectividad de la levotiroxina (L-T4) para el tratamiento del bocio; generalmente la respuesta se da en los primeros 3 meses, y es mayor en bocios difusos que en los nodulares, en pacientes jóvenes, y en portadores de bocios chicos o de diagnóstico reciente. La dosis de L-T4 debe ser la necesaria para frenar la TSH sérica; un buen criterio del éxito del tratamiento es la reducción del tamaño tiroideo en un 50% o más. Un efecto colateral a tener en cuenta en los pacientes tratados con L-T4, es la disminución de la densidad mineral ósea.

Hay varios trabajos que muestran la experiencia en el tratamiento con radioyodo en pacientes más bien añosos, con bocios medianos o grandes (100-300 ml), generalmente con síntomas obstructivos, con riesgo quirúrgico aumentado o que rehusaban cirugía. Las dosis de ¹³¹I usadas en la mayoría de los estudios son de 100-200 µCi/g de glándula, semejantes a las utilizadas para el tratamiento del bocio tóxico difuso. La mayoría de los pacientes tratados reducen el tamaño del bocio, con disminución de los fenómenos obstructivos. Los factores que predicen el éxito del tratamiento radiante son menor edad, bocio relativamente pequeño y de menor tiempo de evolución, bocio multinodular con nódulo dominante, y dosis relativamente alta de radioyodo. La TSH inicial no predice el resultado, pero un valor normal alto predice hipotiroidismo ulterior. Recientemente se ha aplicado, a título experimental, la estimulación tiroidea con TSH recombinante humana antes de la administración del radioyodo, para favorecer la entrada de éste en zonas hipocaptantes y mejorar su efectividad; las dosis de rhTSH son considerablemente menores que las utilizadas en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. En los pacientes tratados la ocurrencia de hipertiroidismo autoinmune es de 1-5%, con desarrollo de anticuerpos anti-receptor de TSH al cabo de 3-10 meses postdosis, por supuesto que en pacientes con TRAb basal negativo.

Palabras clave: bocio, tratamiento médico, tratamiento radiante

Summary

TREATMENT OF NON-TOXIC GOITER: NON-SURGICAL OPTIONS

In normal subjects, TSH suppression by means of thyroid hormone administration causes glandular atrophy. In diffuse goiter due to iodine deficiency or chronic thyroiditis, TSH is a predominant factor determining glandular growth. The pathophysiology of uni- or multinodular goiter is complex, but it is logical to assume that TSH inhibition can help diminish nodular size. However, some nodules depend on other growth factors, and TSH levels are usually normal (or even low, in cases of functional autonomy). Several studies have shown the efficacy of levothyroxine (L-T4) treatment in the reduction of goiter size; generally the response is seen in the initial three months, it is better in diffuse goiters of small size, and in young patients having

Recibido para publicación: 29/05/09

Aceptado: 07/07/09

Correspondencia: Ariel Sánchez
asanchez@cimero.org.ar

a short duration of the disorder. The dose of L-T4 should be high enough to inhibit serum TSH levels; a good criterion of response is a 50% decrease in goiter size.

Several studies show the efficacy of therapeutic doses of radioactive iodine, mostly in elderly patients with relatively large goiters (100-300 ml) with compressive symptoms, who refuse surgery or present a poor surgical risk. The dose of ^{131}I is similar to that used in diffuse toxic goiter (100-200 $\mu\text{Ci/g}$). Most treated patients show a decrease of goiter size and compressive symptoms. Factors predicting therapeutic success are younger age, small goiter of short duration, multinodular goiter with dominant nodule, and higher dose of radioiodine. Initial TSH levels do not predict results, but a high-normal level predicts hypothyroidism. Recently recombinant human TSH has been experimentally used as a preparation before radioiodine administration, in order to improve its effectiveness. The doses of rhTSH are considerably smaller than those used for the treatment of differentiated thyroid cancer. In patients treated with radioiodine the occurrence of autoimmune hyperthyroidism is 1-5%, with development of positive thyroid receptor autoantibodies (TRAb) 3-4 months after the dose of the isotope.

Key words: goiter, medical treatment, radioiodine

Consideraciones fisiopatológicas

En sujetos normales, la supresión de la TSH mediante la administración de hormona tiroidea causa atrofia glandular.

En el bocio difuso por deficiencia de yodo o por tiroiditis crónica, la TSH es una causa predominante en el crecimiento de la glándula.

La fisiopatología del bocio uni o multinodular es compleja; pero podría esperarse lógicamente una disminución del tamaño de los nódulos (o al menos, un freno al crecimiento nodular) mediante la hormonoterapia inhibitoria.

En cambio, otros factores de crecimiento probablemente determinen el tamaño nodular en caso de nódulos únicos o múltiples, que suelen acompañarse de TSH sérica normal (o baja, en caso de autonomía funcional).

Consideraciones clínicas

El volumen tiroideo es mayor en pacientes añosos. Cuanto mayor es la duración de la enfermedad nodular, mayor es el tamaño del bocio. Y cuanto mayor es el tamaño del bocio, menor es la concentración sérica de la TSH. Es esperable entonces una falta de respuesta cuando la TSH es normal-baja antes de iniciar el tratamiento.

Los nódulos tiroideos palpables pueden ser únicos (verdaderos adenomas) o múltiples. La multinodularidad muchas veces sólo puede ser evidenciada mediante ecografía en 20-40% de pacientes con diagnóstico clínico de nódulo único.

Tratamiento con Levotiroxina (L-T4)

Perspectiva histórica. El uso de hormona ti-

roidea para reducir el tamaño del bocio fue reportado inicialmente por Reinhold en 1894¹; dos años después una serie grande de Bruns mostraba efectividad en 74% de los pacientes tratados². A comienzos del siglo XX este tratamiento cayó en descrédito en los Estados Unidos, pero Greer y Astwood publicaron en 1954 resultados positivos en 2/3 de los pacientes³.

Más recientemente la efectividad del tratamiento inhibitorio con levotiroxina fue comprobada —entre otros— por Berghout y col, que al cabo de 9 meses demostraron una reducción promedio de un 15% en el tamaño del bocio, y una diferencia significativa *versus* placebo; el agregado de drogas antitiroideas no aumentó la eficacia de la hormona tiroidea. Unos 10 meses después de suspender el tratamiento, los bocios habían recuperado su tamaño inicial⁴.

Ross publicó en *Thyroid* una revisión de 7 estudios no aleatorizados de terapia supresiva por bocio no tóxico; 60% de 722 pacientes mostraron alguna reducción del tamaño durante el tratamiento con hormona tiroidea. La reducción tendía a ocurrir dentro de los 3 primeros meses del tratamiento, y los pacientes con bocios difusos respondieron mejor que aquéllos con bocio nodular⁵. La literatura sugiere que la eficacia es mayor en pacientes jóvenes y en portadores de bocios chicos o de diagnóstico reciente.

Criterios usuales de efectividad del tratamiento. Debemos asegurarnos de que la TSH esté inhibida ($< 0,5$ mUI/L); la dosis de L-T4 necesaria suele ser de 2-2,5 $\mu\text{g/kg.día}$, superior a la habitualmente usada para opoterapia de re-

emplazo (1,7 µg/kg.día). El tratamiento debe ser prolongado por 3-6 meses antes de evaluar el tamaño del bocio por ecografía.

El objetivo de la intervención terapéutica debe ser obtener una reducción de 50% o más en el tamaño del bocio. Reducciones menores hacen aconsejable la suspensión de la hormonoterapia.

El éxito terapéutico es una clara evidencia de que conviene extender la hormonoterapia en el tiempo, si no surgen contraindicaciones.

Tratamiento con Radioyodo

La ablación con radioyodo no se considera una terapéutica usual del bocio no tóxico, pero en realidad es segura y efectiva.

Hay varios trabajos –la mayoría europeos– que muestran la experiencia en pacientes más bien añosos, con bocios medianos o grandes (100-300 ml), generalmente con síntomas obstructivos, con riesgo quirúrgico aumentado o que rehusaban cirugía.

Las dosis de ¹³¹I usadas en la mayoría de los estudios son de 100-200 µCi/g de glándula, semejantes a las utilizadas para el tratamiento del bocio tóxico difuso.

Los resultados han sido evaluados por Ross en una reciente revisión⁶. Prácticamente todos los pacientes redujeron el tamaño del bocio en 34-60%. En algunos el efecto ocurrió en pocas semanas, y en la mayoría de los casos dentro del año, aunque algunos bocios continuaron reduciéndose durante varios años de seguimiento. Los síntomas obstructivos mejoraron en la mayoría de los casos (la disnea mejoró en 75%; la disfagia en 88%); hubo 18-36% de aumento en el área seccional de la tráquea.

Con respecto a los efectos colaterales, no se produce exacerbación aguda de los síntomas obstructivos, aunque no se haga cobertura con corticoides. La tiroiditis radiante sintomática es poco frecuente (3-13% según las series). Aproximadamente 5% de los pacientes tienen hipertiroidismo transitorio, con aumentos del 20% en la T4L, y del 13% en la T3 a las 2-3 semanas de la administración del radioyodo. Hay hipotiroidismo en 6-45% de casos, según distintas series; se informa una incidencia del 10-40% de hipotiroidismo subclínico. La dosis de radioyodo a veces es inefectiva (2-18%)⁶.

Los factores que predicen el éxito del trata-

miento radiante son⁷:

- Menor edad
- Bocio relativamente pequeño y de menor tiempo de evolución
- Bocio multinodular con nódulo dominante
- Dosis relativamente alta de radioyodo.

La TSH inicial no predice el resultado, pero un valor normal alto predice hipotiroidismo ulterior.

Recientemente se ha aplicado, a título experimental, la estimulación tiroidea con TSH recombinante humana antes de la administración del radioyodo, para favorecer la entrada de éste en zonas hipocaptantes y mejorar su efectividad. Las dosis de rhTSH son considerablemente menores que las utilizadas en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides⁸.

Hipertiroidismo autoinmune post radioyodo por bocio no tóxico.

La ocurrencia de hipertiroidismo autoinmune es de 1-5%, con desarrollo de anticuerpos anti-receptor de TSH al cabo de 3-10 meses postdosis, por supuesto que en pacientes con TRAb basal negativo. El fenómeno es 10 veces más común en pacientes con títulos altos de anticuerpos anti-tiroperoxidasa antes del tratamiento⁹⁻¹¹. El trastorno puede tratarse con drogas antitiroideas o con más radioyodo⁸.

Comparación de radioyodo y LT4 en el tratamiento del bocio nodular no tóxico

Wesche y col compararon ambas modalidades de tratamiento en un ensayo aleatorizado, y concluyeron que el radioyodo es más efectivo y mejor tolerado; además, los pacientes tratados con levotiroxina tienen pérdida de densidad mineral ósea al cabo de dos años¹².

Bibliografía

1. Reinhold G. Ueber Schilddrüsen-therapie bei kropfleidenden Geisteskranken. München med Wchnschr 1894; 41: 613.
2. Bruns P. Beobachtungen und Untersuchungen über die Schilddrüsenbehandlung des Kropfes. Beitr z klin Chirurg 1896; 16: 521.
3. Greer MA, Astwood EB. Treatment of simple goiter with thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1953; 13: 1312-31.
4. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, y col. Comparison of placebo with l-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. Lancet 1990; 336: 193-7.

5. Ross DS. Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic nontoxic goiter. *Thyroid* 1992; 2: 263-9.
6. Ross DS. Thyroid hormone suppressive therapy for thyroid nodules and benign goiter. En: *UpToDate* (Rose BD, editor). *UpToDate*; Waltham, 2007.
7. LeMoll R, Wesche MF, Tiel-van-Buul MM, y col. Determinants of longterm outcome of radioiodine in sporadic non-toxic goiter. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 783-9.
8. Ross DS. Radioiodine therapy for nontoxic multinodular goiter and goitrous Hashimoto's. En: *UpToDate* (Rose BD, editor). *UpToDate*; Waltham, 2007.
9. Huysmans DA, Hermus RM, Edelbroek MA, y col. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiter. *Thyroid* 1997; 7: 535-9.
10. Nygaard B, Knudsen JH, Hegedus L, y col. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of 131I treatment in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2926-30.
11. Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M, y col. Incidence of postradioiodine immunogenic hyperthyroidism/ Graves' disease in relation to a temporary increase in thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease. *Thyroid* 2006; 16: 281-8.
12. Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 994-7.