



Facultad de Medicina  
**Universidad** Zaragoza

# La enfermedad de Graves Basedow en la infancia

*“Graves Basedow's disease in childhood”*

Trabajo de Fin de Grado

Autora:

CAVERO ESPONERA, Cristina

Directora:

BUENO LOZANO, María Gloria

---



## LISTA DE ABREVIATURAS

GB: Graves Basedow

ATD: Fármacos antitiroideos (*"antithyroid drugs"*)

RAI: yodo radiactivo

TSH: hormona estimulante de la tiroides

MTZ: metimazol

CBZ: carbimazol

PTU: propiltiouracilo

TSHR-AB: anticuerpos estimulantes del receptor TSH

TBII: Inmunoglobulina inhibidora de la unión de la TSH a su receptor

TSI: Inmunoglobulina estimulante del tiroides

ATA: anticuerpos antitiroideos

AMA: anticuerpos antimitocondriales

OG: oftalmopatía de Graves

DE: desviación estándar

TA: tensión arterial

FC: frecuencia cardíaca

P: percentil

IMC: índice de masa corporal

ANCA+: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos

VO: vía oral

EV: endovenosa

IM: intramuscular

PTH: hormona paratiroidea



## Tabla de contenido

<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i> .....	2
RESUMEN .....	5
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
CASOS CLÍNICOS .....	6
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL HIPERTIROIDISMO Y LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW .....	8
DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE NIÑOS Y ADULTOS.....	9
ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	11
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW .....	12
CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL TRATAMIENTO EN NIÑOS .....	22
TIROTOXICOSIS INTRAUTERINA Y NEONATAL.....	24
RELACIÓN TERAPÉUTICA GENERAL DEL PACIENTE Y DEL MÉDICO .....	25
REFLEXIÓN SOBRE LOS CASOS CLÍNICOS.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	32

## RESUMEN

La enfermedad de Graves Basedow es la causa más frecuente de hipertiroidismo en los niños. Se trata de una enfermedad que se presenta con mucha menor frecuencia que en el adulto. Los aspectos clínicos y de tratamiento tienen algunas diferencias que merecen ser tenidas en cuenta y que se pretenden revisar. El tratamiento con fármacos antitiroideos como terapia inicial, sigue siendo el preferido por la mayoría de los endocrinólogos pediátricos, a pesar de sus efectos secundarios y una alta tasa de recaídas. No obstante, cuando se debe interrumpir el tratamiento con antitiroideos o después de una recaída, debe elegirse un modo definitivo de terapia. Las terapias definitivas (cirugía o  $I_{131}$ ) tampoco están exentas de efectos secundarios. Actualmente existe una tendencia creciente a abogar por el yodo radiactivo como una opción de tratamiento en niños mayores de cinco años que logran una alta tasa de remisión. Aunque los riesgos relativamente bajos, el bajo costo y la viabilidad del tratamiento con yodo radioactivo han favorecido esta terapia para los niños, al igual que para los adultos en los Estados Unidos, sigue siendo menos atractivo para los médicos europeos. El progreso en la comprensión inmunológica de la enfermedad de Graves y de sus antecedentes genéticos se espera elucidar las vías que conducen a la enfermedad de Graves, así como los factores que determinan quién está en alto riesgo de desarrollar enfermedad de Graves, y puede, en última instancia, promover nuevas estrategias para una terapia más exitosa y segura. Se presentan dos casos con la enfermedad de Graves en niños con el fin de subrayar la importancia de su diagnóstico y las dificultades en el seguimiento de esta enfermedad durante la infancia.

*Palabras clave: tirotoxicosis, Graves, hipertiroidismo, autoinmune, infancia, adolescencia.*

## ABSTRACT

Graves Basedow disease is the most common cause of hyperthyroidism in children. It is a disease that occurs much less frequently than in the adult. The clinical and treatment aspects have some differences that are worth reviewing. Treatment with antithyroid drugs as initial therapy continues to be preferred by most pediatric endocrinologists, despite its side effects and a high rate of relapse. However, when treatment with antithyroid drugs should be discontinued or after relapse, a definitive mode of therapy should be chosen. Definitive therapies (surgery or  $I_{131}$ ) are also not without side effects. There is currently a growing trend to advocate for radioactive iodine as a treatment option in children over five who achieve a high referral rate. Although the relatively low risks, low cost, and feasibility of radioactive iodine therapy have favored this therapy for children, as for adults in the United States, it remains less attractive to European physicians. Progress in the immunological understanding of Graves disease and its genetic background is expected to elucidate the pathways leading to Graves disease, as well as the factors that determine who is at high risk of developing Graves disease, and may ultimately promote new strategies for more successful and safe therapy. Two cases with Graves disease in children are presented in order to emphasize the importance of their diagnosis and the difficulties in the follow-up of this disease during childhood.

*Key words: thyrotoxicosis, Graves, hyperthyroidism, autoimmune, childhood, adolescence.*

## INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente trabajo es la presentación de dos casos clínicos con la enfermedad de Graves Basedow (GB) en contexto pediátrico, analizar su evolución y manejo terapéutico y aprovechar para hacer una revisión bibliográfica del tema. Tras la presentación de los casos se incluye un primer apartado en el que se refleja la revisión de los datos epidemiológicos de la enfermedad de GB apreciando las diferencias entre la población general, infancia y adolescencia y en embarazadas. A continuación, se hace referencia a la clínica con el objetivo de estudiar las diferencias que se puedan dar entre adultos y niños y además se estudia el GB como factor de riesgo para padecer otras enfermedades autoinmunes. Para terminar con la revisión del tema se añade otro apartado donde se pretende establecer las principales alternativas terapéuticas de la enfermedad de GB, indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos de cada una de ellas en la infancia. Señalar especial interés por ver las especiales consideraciones a tener en cuenta en la población infantil, la controversia actual sobre los distintos esquemas de tratamiento de la enfermedad. Por último, se expone una reflexión de los dos casos presentados aplicando toda la bibliografía revisada.

Material y métodos: Para la realización del trabajo se realizó una búsqueda en Pubmed con los criterios de inclusión siguientes: artículos tipo revisión bibliográfica y publicados entre los últimos diez años.

## CASOS CLÍNICOS

### PRIMER CASO:

Paciente de 11,8 años con cuadro clínico de un mes de evolución consistente en taquicardia y pérdida de 3 kg en 3 meses, ritmo deposicional normal y ausencia de trastornos del sueño. Por este motivo, su pediatra solicita hormonas tiroideas con el hallazgo de TSH<0,01 micrUI/mL (normal 0,55-4,78 microU/ml) y T4L de 8,81 ng/dL (normal 0,89-1,76 ng/dl) evidenciando la existencia de hipertiroidismo.

Antecedentes familiares: abuela materna con nódulos tiroideos; la tía materna con hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina. Abuela materna con menarquia a los 18 años. Talla diana: 164,2 cm Percentil (P)61, +0,3 DE (desviaciones estándar) para P50. Menarquia materna a los 12 años.

Antecedentes personales: embarazo controlado, ecografías normales. Parto vaginal, eutócico, 39 semanas. Peso: 3250g (P56, a +0,17 DE para P50). Longitud: 50 cm (P63, a +0,34 DE para P50). Lactancia materna exclusiva 3 meses. Introducción de la alimentación complementaria con buena tolerancia. Desarrollo psicomotor normal. Calendario vacunal completo. No alergias. No intervenciones quirúrgicas. Realiza 10 horas semanales de danza.

Exploración física: Peso: 34 Kg (P11, a -1,24 DE para P50); talla: 152,4 cm (P58, a +0,2 DE para P50); IMC (índice de masa corporal): 14.6 kg/m<sup>2</sup> (P8).

Tensión arterial (TA): 110/78 mmHg; Frecuencia cardiaca (FC): 104 lpm (latidos por minuto). Se aprecia un fenotipo asténico, piel caliente y sudorosa. Temblor intencional. Auscultación Cardiaca: soplo protosistólico II/IV Desarrollo puberal: Tanner I.

Se evidencia un bocio blando, de 2,3x2,5 cm de tamaño, homogéneo y sin nodularidad. Resto de aparatos compatibles con exploración normal.

La principal sospecha diagnóstica es de hipertiroidismo (Enfermedad de GB) por lo que se solicita ecografía tiroidea y analítica y se cita para control. Se pauta metimazol (MTZ) 20 mg/24h.

## SEGUNDO CASO:

Paciente de 9,4 años remitida por su pediatra por presentar TSH suprimida <0,01 microU/ml (normal 0,55-4,78 microU/ml) y T4L 4,28 ng/dl (normal 0,89-1,76 ng/dl). Dicha analítica fue realizada en contexto de cuadro clínico de aproximadamente 3 meses de evolución consistente en: cansancio fácil, episodios de taquicardia, alteración del sueño, nerviosismo, pérdida de peso y crecimiento acelerado. No refiere alteraciones en el hábito deposicional. No disfagia a sólidos ni líquidos. Desde hace 4 días inició tratamiento con propranolol 5 mg cada 24h por presentar electrocardiograma con taquicardia sinusal (en torno a 150 lpm).

Antecedentes familiares: no refieren antecedentes familiares de patología tiroidea. Talla paterna: 180,2cm, materna:170,8cm. Menarquia materna: 15 años.

Antecedentes personales: embarazo gemelar, primer gemelo, cesárea a las 34 semanas de gestación; Apgar 9/10. Perinatal: normal. Peso 2120 g (P60, a +0,26DE para P50) Longitud: 44cm (P53, a +0,09DE para P50). Introducción de la alimentación complementaria con buena tolerancia. Desarrollo psicomotor y escolarización correctas.

Exploración física: Peso: 32,8kg (P 46, a -0,11DE para P50); Talla: 144,9 cm (P92, a -1,44 DE para P50); IMC: 15,6 kg/m<sup>2</sup> (P23); TA: 137/78 mmHg; FC:135 lpm. A la inspección, se aprecia bocio; a la palpación es de 2x2cm, consistencia blanda, sin nodularidad. Estadío de Tanner: I. No axilarquia. Temblor distal, piel caliente. Leve exoftalmos. Resto de aparatos compatibles con la exploración normal.

Ante la sospecha de hipertiroidismo autoinmune, se solicita ecografía tiroidea y analítica sanguínea con detección de positividad de los anticuerpos contra tiroides microsomal y anticuerpos contra tiroides tiroglobulina. Además, se inicia tratamiento con metimazol 5mg/8h y se pauta continuar con propranolol 5mg/12h.

Tras un año de seguimiento y tras varios ajustes de tratamiento la paciente todavía no ha alcanzado la estabilidad clínica ni analítica. En la última consulta refiere taquicardia y discreto nerviosismo las últimas semanas por lo que se decidió aumentar la dosis de metimazol a 15mg/24h.



## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL HIPERTIROIDISMO Y LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW

La prevalencia de hipertiroidismo clínico en la población general es de 0,5% y la de subclínico va de 0,7% a 3,2%.<sup>2,12</sup>

El hipertiroidismo autoinmune (enfermedad de GB) corresponde a la forma más frecuente de hipertiroidismo y explica alrededor del 70% de los casos. La enfermedad de GB es causada por la producción de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides de tipo IgG. Aún no se conoce un tratamiento específico y exento de efectos colaterales que inhiba en forma exclusiva, la producción de este tipo de inmunoglobulinas.<sup>2</sup>

Infancia y adolescencia:

El hipertiroidismo en la infancia y adolescencia es muy infrecuente y de etiología multifactorial constituyendo solo el 5% de los casos totales de hipertiroidismo. En el 95 % de los casos la causa es la enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional (GB).<sup>2</sup>

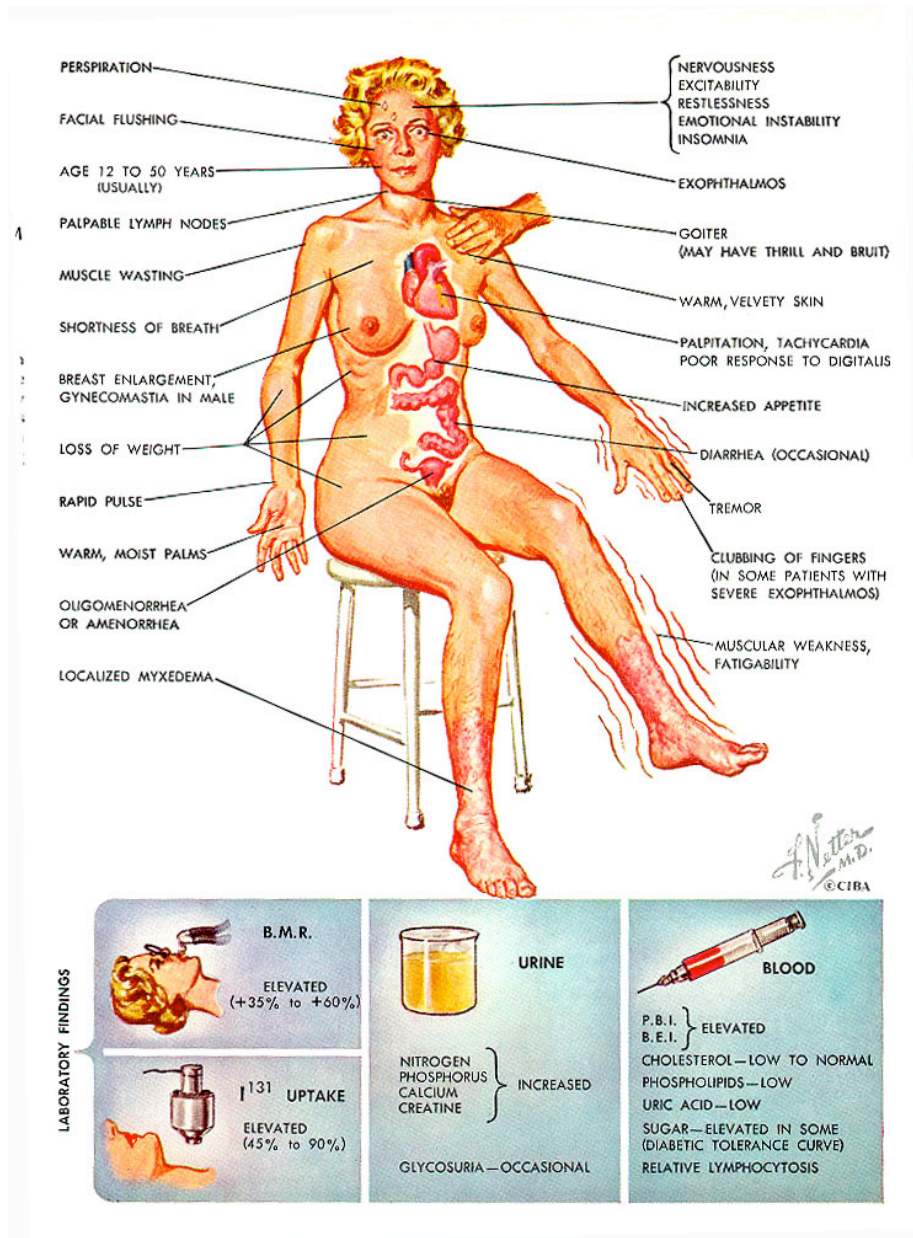
La incidencia anual de la enfermedad de GB está aumentando y se sitúa desde aproximadamente 0,1/100.000 en niños prepúberes hasta 3/100.000 en adolescentes. Solamente un 15% tienen edad de aparición entre 5-10 años de edad. El pico de presentación y la mayoría de los casos (80%) se diagnostican hacia los 10-15 años. La enfermedad de GB es más frecuente en niños con otras patologías autoinmunes y en niños con historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune. Al igual que en la población adulta predomina en mujeres.<sup>3,8,9,10</sup>

Hipertiroidismo y embarazo:

La incidencia de hipertiroidismo en la embarazada oscila entre 1:1,000 a 1: 2,000 embarazos, el hipertiroidismo autoinmune es la causa responsable en el 90 a 95% de los casos. Además, el hipertiroidismo es el segundo trastorno más frecuente en la embarazada después de la diabetes mellitus.<sup>2</sup>

# DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE NIÑOS Y ADULTOS

Figura 1. Signos y síntomas del hipertiroidismo. Fuente: Netter F H.



La mayoría de los niños y adolescentes que padecen la enfermedad de GB presentan los síntomas y signos típicos de hipertiroidismo. Los primeros síntomas son a menudo sutiles, con cambios en el comportamiento, irritabilidad, labilidad emocional, fatiga, nerviosismo, palpitaciones, temblores, insomnio, sudoración excesiva, aumento del apetito acompañado de poco o ningún aumento de peso o incluso pérdida de peso y diarrea. A menudo se asocian una disminución en el rendimiento académico y el deterioro de la capacidad de concentración. El tamaño de la glándula tiroides es muy variable y el bocio puede pasar desapercibido en

pacientes con una glándula tiroides ligeramente agrandada. La glándula tiroides suele ser simétrica, firme y uniformemente lisa. En algunos casos se puede palpar un “*thrill*” provocado por el aumento del flujo sanguíneo a través de la glándula. La oftalmopatía de Graves(OG) es menos severa en los niños que en los adultos, con la mirada fija y retracción palpebral. La crisis tirotóxica es también un acontecimiento muy poco frecuente.

Otros signos incluyen taquicardia, aumento de la presión arterial, “*thrill*” precordial e insuficiencia de la válvula mitral. Aumentos en la velocidad de crecimiento, con edad ósea avanzada, están relacionados con la duración de hipertiroidismo. Como en adultos, los niños con GD pueden presentar densidad ósea disminuida la cual a menudo se consigue restaurar tras dos años en estado eutiroideo bajo tratamiento antitiroideo. El mixedema pretibial es raro en la infancia.

Tabla 1. Síntomas y signos del hipertiroidismo en la infancia. Fuente: C Iglesias Fernández, MD Rodríguez Arnao.

SÍNTOMAS Y SIGNOS	PREVALENCIA (%)
Bocio	98
Taquicardia	82
Nerviosismo	82
Hipertensión arterial	71
Exoftalmos	65
Aumento del apetito	60
Temblor	52
Pérdida de peso	50
Intolerancia al calor	50
Palpitaciones	34
Diarrea	13

Dada la gran variedad de signos y síntomas, puede ocurrir que los niños sean referidos inicialmente a cardiólogos, oftalmólogos, psiquiatras y / o gastroenterólogos antes de ser referidos a un endocrinólogo por no pensar en el hipertiroidismo como causa desencadenante del cuadro.<sup>10,11</sup>

En contraste con la población infantil, habría que puntualizar que en la población de más avanzada edad es común la presentación de patología tiroidea con signos y síntomas atípicos (apatía, irritabilidad) que pueden dificultar la detección temprana.<sup>11</sup>

## ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La enfermedad de GB, por ser una patología autoinmune, puede aumentar el riesgo de padecer otras enfermedades autoinmunes. Varios estudios y publicaciones han tratado de analizar la relación entre las diferentes enfermedades tratando de establecer aquellas asociaciones que se dan con más frecuencia. Entre ellas, se destaca en este apartado la relación de las patologías del tiroides con la Diabetes Mellitus tipo 1.<sup>15</sup>

Por la alta prevalencia de las enfermedades del tiroides en la diabetes tipo 1, en todos los protocolos de diagnóstico se incluye la determinación rutinaria de hormonas tiroideas y de anticuerpos. La TSH al menos debe medirse anualmente.

Las asociaciones típicas con la diabetes tipo 1 son el hipotiroidismo autoinmune (enfermedad de Hashimoto) y el hipertiroidismo autoinmune (enfermedad de GB). Sin embargo, cualquier otra patología tiroidea, como bocio, nódulos o tumores también deben considerarse.

Por su parte, González Vázquez et al,<sup>16</sup> sugiere que la enfermedad celiaca está asociada con otros trastornos autoinmunes, especialmente enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, y enfermedades hepáticas autoinmunes. Estos pacientes presentan una predisposición genética común ya que los haplotipos HLA DQ2 y DQ8 están sobrerrepresentados en muchas enfermedades autoinmunes y en algunas series la prevalencia alcanza casi el 20%.

Por último, se ha encontrado otra publicación<sup>17</sup> que estudia la frecuencia de positividad de los anticuerpos antitiroideos y describe que está aumentada en otros desórdenes autoinmunes, rebasando la prevalencia de la población general y estableciendo de esa manera una relación entre ellos y la enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis crónica autoinmune, tiroiditis silente y enfermedad de GB), que es la forma más común de enfermedad autoinmune órgano-específica. Afirma que, en efecto, las enfermedades autoinmunes órgano-específicas (vitíligo, miastenia gravis, púrpura trombocitopénica, alopecia, síndrome de Sjögren) y las enfermedades autoinmunes sistémicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva) se asocian con la enfermedad tiroidea autoinmune. También asocia con la tiroiditis autoinmune otras enfermedades endocrinas autoinmunes, como, diabetes mellitus insulino-dependiente, adrenalitis autoinmune, hipoparatiroidismo autoinmune, hipofisitis autoinmune y el denominado síndrome poliglandular autoinmune, que afecta simultáneamente a varios órganos endocrinos. (Tabla 2).

Tabla 2. Enfermedades sistémicas que afectan al tiroides. Fuente: Marsiglia G Italo.<sup>17</sup>

I. Enfermedades sistémicas que afectan la tiroides

1. Infecciones
2. ETA asociada a otras enfermedades autoinmunes
  - a. síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico
  - b. enfermedad celíaca
  - c. enfermedad autoinmune múltiple y vitíligo
  - d. gastritis autoinmune
  - e. ETA y cáncer tiroideo asociado a crioglobulinemia mixta por virus de la hepatitis C
  - f. linfomas
3. Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, condrocalcinosis.
4. Arteritis temporal, arteritis de Takayasu, fibromialgia, colangitis esclerosante primaria.

II. Enfermedad neoplásica e inmunológica pluriglandular

1. Neoplasia endocrina múltiple Síndrome MEN2A y MEN2B y carcinoma medular de la tiroides
2. Síndrome poliglandular autoinmune tipo I y tipo II (Síndrome de Schmidt)

III. Enfermedad tiroidea y alteración de órganos y sistemas

1. aparato cardiovascular
2. piel
3. hígado

\*ETA: Enfermedad tiroidea autoinmune

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW

El objetivo del tratamiento de la enfermedad de GB es restaurar la función tiroidea normal y evitar la recaída del hipertiroidismo. Actualmente existen tres opciones: tratamiento farmacológico, cirugía y radioyodo (considerándose estos dos últimos tratamientos definitivos).<sup>1</sup> Ningún tratamiento es ideal ni está exento de efectos colaterales.

La mayoría de los pacientes se tratan inicialmente con fármacos ATD. La tiroidectomía total o casi total y la terapia con RAI se consideran en la recaída. Sin embargo, la opción óptima de tratamiento para la GD en niños y adolescentes sigue siendo una controversia importante debido a la alta tasa de recaída cuando se utilizan ATD, y la duración de la terapia con ATD para la inducción de la remisión aún no se ha establecido.

Actualmente existen tres formas de terapia primaria para la enfermedad de GB: (1) destrucción del tiroides por <sup>131</sup>I; (2) bloqueo de la síntesis hormonal por ATD; Y (3) ablación quirúrgica parcial o total de la tiroides. El yodo solo como una forma de tratamiento se usó ampliamente en el pasado, pero no se utiliza hoy porque sus beneficios pueden ser transitorios o incompletos y porque se dispone de métodos más efectivos. El yodo se utiliza principalmente ahora junto con ATD para preparar a los pacientes para la tiroidectomía

quirúrgica cuando se ha elegido ese plan de terapia. Sin embargo, hay cierto renacimiento de interés en el uso del tratamiento con yodo como se describe posteriormente. La irradiación tipo Roentgen también se utilizó en el pasado, pero no está aceptada actualmente. Se está intentando la supresión de la respuesta autoinmune, y actualmente se están investigando nuevos tratamientos que bloquean la acción de las inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides.<sup>11</sup>

La selección de la terapia depende de una multiplicidad de consideraciones. La disponibilidad de un cirujano competente y experimentado, por ejemplo, una preocupación emocional indebida acerca de los riesgos del RAI, o la probabilidad de adherirse a un régimen médico estricto, podría regir la decisión de uno con respecto a un programa de tratamiento en lugar de otro. Más del 90% de los pacientes son tratados satisfactoriamente acumulando los efectos de estos tratamientos.<sup>11</sup>

Este apartado se centra en el tratamiento de la DG y los predictores fiables de la remisión y la recaída en el tratamiento con ATD en niños y adolescentes.<sup>1</sup>

### *Tratamiento farmacológico del hipertiroidismo*

Es siempre la primera opción terapéutica. Los ATD son MTZ y el carbimazol (CBZ) (que se metaboliza a MTZ). El propiltiouracilo (PTU) no está actualmente recomendado en la infancia ni en la adolescencia por sus graves efectos secundarios (necrosis hepática fulminante), estando reservado sólo para el primer trimestre de gestación por los efectos teratogénicos de MTZ y CBZ.

Los ATD inhiben la síntesis de hormonas tiroideas actuando sobre la oxidación y organificación del yodo. El PTU además inhibe la conversión periférica de T4 a T3. Poseen también efectos inmunosupresores disminuyendo la concentración de anticuerpos estimulantes de receptor de TSH (TSHR-Ab, TSI). Ninguno de los fármacos actúa sobre la liberación de las hormonas tiroideas ya formadas, motivo por el cual la función tiroidea normaliza sólo después de varias semanas de tratamiento.

Una vez lograda la normalización de la función tiroidea, un porcentaje de pacientes mantiene remisión de la enfermedad, generalmente después de 18-24 meses de tratamiento, aunque puede prolongarse la terapia médica individualizada hasta diez e incluso más de veinte años, siendo más largo el tratamiento médico cuanto menor la edad de presentación.<sup>3</sup>

La dosis inicial de CBZ o MTZ para bloquear la producción de hormonas tiroideas es 0,1-1,0 mg/kg/día (máximo 30 mg/día). Pueden administrarse cada 8 – 12 – 24 h, por vía oral(VO). Por ejemplo, se utilizan en niños de 1-5 años: 2,5-5,0 mg/día; 5-10 años: 5-10 mg/día. 10-18 años: 10-30 mg/día. Si el hipertiroidismo es grave se recomiendan inicialmente dosis 50-100% mayores de las referidas.

Existen dos opciones en la utilización de los ATD:

1) Bloquear la producción de hormonas tiroideas mediante ATD y prevenir el hipotiroidismo consecuente añadiendo levotiroxina.

Las ventajas de esta opción son:

-Menor número de episodios de hiper o hipotiroidismo (fluctuaciones de la función tiroidea).

-Menor número de analíticas y de consultas hospitalarias.

Suele ser necesario añadir levotiroxina a dosis sustitutivas (1-2 mcg/kg/día oral) a las 4-8 semanas de iniciado el tratamiento, una vez comprobado el eutiroidismo bioquímicamente. Se mantiene el tratamiento aproximadamente dos años, aunque en niños a veces son necesarios tratamientos prolongados de hasta cuatro años para alcanzar la remisión o poder realizar tratamiento definitivo.

2) Disminuir progresivamente las dosis de ATD hasta alcanzar niveles de T4L y TSH dentro de la normalidad.

Las ventajas de esta opción son:

-Mejora del cumplimiento terapéutico al tomar sólo una medicación.

-Menor número de efectos secundarios de la medicación, al ser una dosis más baja, ya que la mayoría de efectos secundarios son dosis-dependientes.

En esta opción de tratamiento se realiza una reevaluación a las 4-6 semanas y en el caso de buena evolución, si se consigue normofunción tiroidea, las dosis se reducen progresivamente un 30-50%, posteriormente se realizan controles periódicos cada 4-6 semanas para lograr un estado de eutiroidismo sin añadir levotiroxina, manteniéndose el tratamiento a dosis bajas durante el tiempo necesario (2-10 años en niños), para alcanzar la remisión. Es la pauta recomendada en la infancia por la posibilidad de efectos adversos dosis-dependiente de ATD.

Los niveles séricos de TSH pueden permanecer suprimidos durante meses en pacientes con hipertiroidismo de larga evolución, por lo tanto, determinaciones precoces de TSH pueden no ser valorables, debiendo monitorizarse el tratamiento con T4L (fases de hipertiroidismo subclínico).<sup>3</sup>

- Efectos adversos de los ATD:

Los ATD se asocian con una serie de efectos adversos, los cuales se dividen en "menores" y "mayores" según la gravedad de las complicaciones y/o del riesgo de vida. Son más frecuentes en niños que en adultos y la mayoría de las veces son leves<sup>3,5</sup>.

Los efectos menores se producen en un 5 a 25% de los pacientes tratados, tales como urticaria, molestias gastrointestinales, fiebre y artralgias, y que pueden obligar a su suspensión.

Dentro de los efectos “mayores”, la agranulocitosis, es el más temido, siendo su ocurrencia de aproximadamente de 0,35 a 0,5 % en grandes series de pacientes tratados. La mayoría de los casos de agranulocitosis se presentan en los primeros dos a tres meses de tratamiento antitiroideo, siendo más frecuente ante dosis mayores del fármaco y en pacientes de mayor edad. El mayor riesgo de los primeros meses de tratamiento se mantiene con cada nuevo inicio de tratamiento.

Actualmente existe controversia en cuanto a la conveniencia de llevar a cabo analíticas periódicas en los pacientes que reciben ATD. No obstante, se recomienda realizar hemograma urgente y suspensión inmediata de MTZ ante la aparición de síntomas de agranulocitosis (fiebre y/o dolor de garganta).

La vasculitis y/o la aparición de ANCA+ (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos) están más relacionadas con el uso de PTU, y su aparición bajo tratamiento con MTZ es excepcional. Se recomienda la suspensión del ATD.

La artritis es un efecto adverso ligado casi indistintamente al uso de PTU y/o MTZ. Presenta una fuerte reacción cruzada y es necesaria la suspensión del ATD.

En relación con la toxicidad hepática, su frecuencia oscila entre 0,1 y 0,2%. El PTU tiende a producir hepatitis parenquimatosa y el MTZ de tipo colestático; la hepatotoxicidad debida a PTU ocurre en un tiempo promedio de 3 meses una vez iniciado el tratamiento. Corresponde a una reacción de idiosincrasia y se caracteriza por destrucción hepática masiva con marcada elevación de las transaminasas y con una mortalidad de hasta el 50%<sup>5</sup>.

## TASA DE REMISIÓN Y DURACIÓN ÓPTIMA DEL TRATAMIENTO ATD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. FACTORES PREDICTORES DE REMISIÓN/RECAÍDA

La duración apropiada de la terapia con ATD en niños y adolescentes sigue siendo controvertida y difícil de alcanzar. Varios estudios revisados sugieren una duración óptima del tratamiento con ATD para el régimen de ajuste de dosis de 12 a 18 meses<sup>2,5</sup>

Una de las revisiones estudiadas afirma que si la remisión en adultos no ocurre después de 12-18 meses de terapia, hay pocas posibilidades de remisión a largo plazo de la terapia.<sup>1</sup> Aunque la remisión en adultos es del 40% al 60%, menos del 30% de los niños tratados con ATD durante un promedio de 2 años logran la remisión, definida como la función tiroidea normal mantenida durante al menos 1 año después de la terminación del tratamiento en niños y adolescentes. Puede ser necesario un uso más prolongado de ATD en niños que en adultos para lograr la remisión. Algunos estudios informan que la tasa de remisión aumenta en un 25% por cada 2 años adicionales de tratamiento ATD.<sup>1</sup> La tasa de remisión varía entre áreas geográficas.



En cuanto a los aspectos clínicos y de laboratorio útiles para predecir remisión del hipertiroidismo, valorada al año de la suspensión del tratamiento, la mayoría de los autores coinciden en que los mejores resultados se obtienen en casos de bocio de menor tamaño, en sujetos del género femenino y sin OG; y con mayor frecuencia de recaída en varones, a mayor edad, con TSHR-Ab a títulos más elevados, en pacientes que requieren dosis elevadas de ATD al final del tratamiento, y/o T3 elevada al diagnóstico.<sup>1,2,3</sup>

En los últimos años las técnicas de laboratorio para cuantificar los TSHR-Ab han evolucionado desde ensayos de primera, segunda y tercera generación, utilizando técnicas de radioreceptor tanto de membranas animales como de células humanas y, recientemente, ensayos de electroquimioluminiscencia. Dada la variabilidad de las diferentes técnicas de laboratorio, los puntos de corte entre normales y aquellos con hipertiroidismo autoinmune, y entre éstos y los que presentan otras patologías tiroideas como tiroiditis indolora, han variado de acuerdo al ensayo utilizado, habiéndose considerado como normales títulos de TSHR-Ab menores de 9 UI/L con la técnica de radioreceptor y < 0,8 UI/L con el método de electroquimioluminiscencia, y 1,5 UI/L como punto de corte entre tiroiditis indolora e hipertiroidismo autoinmune.

Asimismo, se acepta que los valores normales, varían de acuerdo a factores geográficos, raciales y étnicos, por lo que éstos deberán ser establecidos de acuerdo a la población estudiada.

En conclusión, la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo autoinmune recaen después del tratamiento con ATD. Ciertos elementos de juicio tales como edad del paciente, género, presencia de OG, tamaño del bocio y valores de TSHR-Ab, son útiles para predecir aquellos pacientes que tendrán remisión después de un periodo de ATD, lo que puede ser útil para decidir entre tratamiento médico con ATD o tratamiento ablativo con RAI o cirugía.

- Tratamiento adyuvante

Los tratamientos adyuvantes son aquellos tratamientos dirigidos a atenuar el impacto del hipertiroidismo por enfermedad de GB, por mecanismos diferentes a la disminución de la síntesis de hormonas tiroideas.

Pueden actuar inhibiendo los efectos hiperadrenérgicos, la liberación de hormonas tiroideas, alterando el metabolismo de las hormonas tiroideas (ya sea inhibiendo la conversión periférica de T4 a T3 o incrementando su eliminación renal) y/o disminuyendo la vascularización o a través de mecanismos inmunosupresores. Estas terapias se utilizan asociadas a ATD, al tratamiento con RAI o la cirugía tiroidea, pero tienen un rol principal en los casos en que exista contraindicación del uso de terapias convencionales ya sea por razones de atopía como por la aparición de efectos colaterales severos.

Cobran importancia cuando se requiere rápida estabilización del paciente con hipertiroidismo severo, comorbilidades de base o previo al tratamiento definitivo.

**Betabloqueantes:**

El control inicial de los síntomas del hipertiroidismo se realiza con betabloqueantes mientras comienza el efecto de los ATD. Suele utilizarse propranolol (dosis 0,5-2,0 mg/kg/día), cada 8 horas, hasta que disminuyen la taquicardia, la sudoración y el nerviosismo. Progresivamente se retiran, en aproximadamente dos semanas, coincidiendo con el comienzo de la actividad de los ATD. Los fármacos betabloqueantes deben ser evitados en pacientes con asma e insuficiencia cardíaca.<sup>3</sup>

**Glucocorticoides:**

Los glucocorticoides a dosis farmacológicas bloquean la conversión de T4 a T3 en forma parecida al propranolol, inhiben la liberación de las hormonas tiroideas y la síntesis de TSHR-Ab. Recomendándose además su empleo para el tratamiento de la OG, en la crisis tiroidea y para la preparación rápida de los pacientes hipertiroides para cirugía, en combinación con el ipodato de sodio, propranolol, y en caso de ser posible, con ATD.

Las dosis sugeridas son: hidrocortisona 100mg VO/EV cada 8 h; dexametasona 2 mg VO/EV cada 6h; betametasona 0,5mg VO/EV/IM (vía oral/endovenosa/intramuscular) cada 6h. Realizar descenso paulatino a partir de las 72 h de haber realizado el tratamiento definitivo.<sup>5</sup>

**Yodo inorgánico:**

El yodo inorgánico disminuye la síntesis de T4 y T3 mediante inhibición de su oxidación y organificación (efecto de Wolff-Chaikoff). También bloquea la liberación de T4 y T3 al inhibir la proteólisis de la tiroglobulina. Su efecto es rápido pero su duración no es prolongada, siendo de sólo unas semanas, observándose posteriormente elevación de las hormonas tiroideas en suero debido al fenómeno de escape. Además, el yodo disminuye la vascularización de la glándula, propiedad que explica su empleo en forma de solución de Lugol (contenido de yodo 8 mg por gota) a dosis de 3 a 5 gotas tres veces al día. También se puede administrar el yodo contenido en los agentes colecistográficos (ipodato de sodio) a dosis de 1,000 mg diarios, el que también bloquea la conversión periférica de T4 a T3.<sup>2</sup>

**Carbonato de litio:**

El principal mecanismo del litio en el tratamiento del hipertiroidismo es la inhibición de la liberación de hormona tiroidea, pero tiene varios mecanismos de acción y efectos colaterales indeseables como el fallo renal.

La dosis sugerida es de 300 mg VO 3 o 4 veces al día (dosis total diaria de 800 a 1200 mg/dL). Además, se puede utilizar litio para aumentar la efectividad de la dosis de radioyodo y evitar la exacerbación del hipertiroidismo tras la suspensión de MTZ. Los esquemas proponen iniciar tratamiento con 900 mg/d de carbonato de litio a partir del día de la dosis o durante 5-6 días previo a la dosis (desde la suspensión de MTZ) y hasta 7 a 14 días posdosis.<sup>5</sup>

**Colestiramina:**

Dado que en el hipertiroidismo la circulación enterohepática de las hormonas tiroideas se encuentra aumentada, se ha utilizado la colestiramina asociada con MTZ y propranolol, con lo

que se ha obtenido una respuesta más rápida en el descenso de las hormonas tiroideas en suero en comparación con el MTZ y el propranolol solamente; lo que puede constituir una ventaja en pacientes hipertiroideos que requieren de preparación para ser intervenidos quirúrgicamente, en especial si existe contraindicación para el uso de ATD<sup>2</sup>.

#### **Otros agentes:**

El octreótido puede disminuir la proptosis<sup>3</sup>.

Recientemente se ha utilizado el rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20 de los linfocitos B. El rituximab produce disminución de la producción de anticuerpos por depleción de estos linfocitos y disminución de la generación de células plasmáticas.

Dado su elevado costo, experiencia limitada y efectos colaterales, su empleo se encuentra en investigación.

Otros abordajes propuestos incluyen la inhibición del receptor de TSH por medio de una pequeña molécula "agonista alostérico inverso" del receptor de TSH.

### **Tratamiento definitivo del hipertiroidismo: cirugía**

El tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo autoinmune (tiroidectomía total) está indicado en casos de bocio de gran tamaño, bocios multinodulares, especialmente si existen manifestaciones compresivas, cuando existe con una neoplasia tiroidea maligna asociada, en caso de elección de este tipo de tratamiento por el paciente o de rehusar el tratamiento con RAI y en la embarazada cuando existe contraindicación para el uso de ATD. También es una opción indicada en casos de no adherencia al tratamiento con ATD, no remisión y en recaídas tras tratamiento médico prolongado el tiempo suficiente.

Algunos autores también recomiendan el tratamiento quirúrgico en niños y adolescentes especialmente si presentan las características previamente descritas, si bien también se ha recomendado el uso de RAI en la población pediátrica.

Algunos estudios han demostrado que la tiroidectomía mejora el exoftalmos y que esto sucede independientemente de la extensión de ésta, por lo que también se indica en casos de OG. Cabe señalar en este punto que Es controvertida la elección de cirugía en pacientes con OG activa moderada a severa y está contraindicada en pacientes con comorbilidades que inhabiliten la cirugía.<sup>2,5</sup>

- Preparación de los pacientes con Graves Basedow para la tiroidectomía:

Los pacientes con GB deben estar eutiroideos al momento de la tiroidectomía. Estos pacientes son preparados para la cirugía con ATD, completándose con la administración de solución de Lugol (iodoiodurada) entre 1 y 3 días previos a la cirugía. El tratamiento preoperatorio con solución de lugol disminuye la vascularización de la glándula y por lo tanto, la pérdida

sanguínea intraoperatoria, mejorando las condiciones quirúrgicas. En cuanto a las ATD, la duración previa del tratamiento con MTZ o PTU tiene directa relación con la reducción del sangrado intraoperatorio<sup>5</sup>.

El objetivo de esta preparación es evitar una posible crisis tiroidea. El cuidado posoperatorio debe incluir la evaluación del metabolismo fosfocálcico midiendo la calcemia y/o hormona paratiroidea (PTH) sérica, y suplementar calcio y calcitriol en base a estos resultados. No debe suspenderse el beta-bloqueante en forma brusca posterior a la cirugía. Se sugiere reducir la dosis en forma paulatina, de acuerdo a la evolución clínica, hasta la suspensión definitiva. El tratamiento hormonal con levotiroxina sódica a dosis sustitutivas (1,6 mg/kg/día) debe comenzar inmediatamente tras la cirugía midiendo TSH sérica a las 6-8 semanas de iniciado el tratamiento.

Las posibles complicaciones de la cirugía incluyen hipoparatiroidismo permanente, lesiones del nervio laríngeo recurrente. Debe realizarse por cirujanos expertos en patología tiroidea (más de 30 tiroidectomías/año).<sup>1</sup>

La mortalidad de la cirugía en manos experimentadas es prácticamente nula. La incidencia de hipoparatiroidismo y lesión del nervio laríngeo recurrente es de 1 a 2%, y la de hipotiroidismo oscila entre 12 a 80% en el primer año y 1 a 3% posteriormente en forma anual, por lo que la administración de terapia substitutiva es prácticamente necesaria en todos los casos.

En los pacientes tóxicos que requieren cirugía de urgencia se pueden utilizar  $\beta$ -bloqueantes, ATD, litio y/o glucocorticoides.

En relación con las tendencias de los principales recursos de tratamiento (ATD, RAI y cirugía), el tratamiento médico con ATD es preferido en Europa y Japón, mientras que el RAI es utilizado principalmente en Norteamérica.

### **Tratamiento definitivo del hipertiroidismo: yodo radiactivo**

El tratamiento del hipertiroidismo con RAI está indicado en pacientes con hipertiroidismo autoinmune, nódulo tiroideo y bocio multinodular tóxico sin fenómenos compresivos o sin evidencia de carcinoma, previa determinación de una captación adecuada de  $I_{131}$ , así como también para pacientes con hipertiroidismo autoinmune con recaída después del tratamiento con ATD por 12 a 18 meses, en no remisiones o en casos de no aceptar el tratamiento con cirugía.<sup>2,3</sup>

En cuanto a las principales contraindicaciones, cabe señalar: embarazo, lactancia, coexistencia de cáncer tiroideo o sospecha del mismo, pacientes que no puedan cumplir las medidas de seguridad y pacientes con intención de embarazo en los próximos 6-12 meses.<sup>5</sup>

Cuando el tiroides no capta el yodo radiactivo y en caso de sospecha de contaminación por yodo, se puede esperar algunas semanas y realizar nuevamente una captación con la finalidad de ver si se logra la captación adecuada. En aquellos pacientes tratados con amiodarona o en los que se haya realizado una linfangiografía o mielografía con medio de contraste yodado, la captación baja puede durar desde meses hasta años. La captación de  $I_{131}$  se puede incrementar

con una dieta baja en yodo durante una semana y/o la administración de un diurético de asa como furosemida en dosis de 20 mg al día los cinco días previos.<sup>2</sup>

El tratamiento con  $I_{131}$  comenzó hace más de 60 años en Estados Unidos, habiendo reportado más de un millón de pacientes hipertiroideos tratados, de los que 1.200 eran de edad pediátrica.

Para su posible administración hay que valorar riesgos/beneficios. La remisión con este tratamiento es superior a 95%. El objetivo del tratamiento es inducir hipotiroidismo. Las recomendaciones actuales lo consideran un tratamiento seguro, pero debe utilizarse a dosis elevadas (ablativas) (>de 200 uCi de  $I_{131}$  por gramo de tejido tiroideo estimado) para asegurar la destrucción de la glándula. En glándulas de más de 80 gr. de tejido estimado puede no ser efectivo y ser preferible cirugía.

Algunos Centros administran 15 mCi como dosis fija en niños, pero se recomienda realizar dosis calculada, porque puede ser suficiente administrar menor cantidad de  $I_{131}$ .

Si los niveles de T4L son elevados pre dosis de  $I_{131}$  deben utilizarse previamente betabloqueantes y MTZ o CBZ hasta mejoría y entonces administrar el  $I_{131}$ . Los ATD se suspenden cinco a siete días antes de administrar RAI, manteniendo betabloqueantes si necesarios.<sup>3</sup>

Si no hay OG no precisan cobertura esteroidea para terapia con  $I_{131}$ .

El tratamiento ablativo tiroideo induce hipotiroidismo primario yatrógeno, que precisa tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina oral. Tras  $I_{131}$ , el hipotiroidismo suele aparecer hacia los 2 meses del tratamiento. En algunas series la levotiroxina se inicia a dosis de 1 mcg/Kg/día a los 15 días de la administración del  $I_{131}$  para evitar el hipotiroidismo que empeoraría la afectación ocular hipertiroidea.

La glándula tiroidea comienza a disminuir de tamaño aproximadamente a las 8 semanas de recibido el  $I_{131}$ . Si a los 6 meses de la administración del  $I_{131}$  persiste hipertiroidismo, una segunda dosis de  $I_{131}$  es requerida. En caso de recidiva del hipertiroidismo tras tratamiento quirúrgico se recomienda el uso de  $I_{131}$ , con ablación del resto tiroideo, ya que el riesgo de complicaciones es mayor en una segunda intervención quirúrgica.

- Edad de utilización del I-131 en hipertiroidismo

Se ha reportado el paciente más joven al año de edad. En niños menores de 5 años parece razonable evitarlo por ser mayor el riesgo de tumores a edades más tempranas. Se considera adecuado después de los 10 años de edad, y si no hay un grupo quirúrgico experto disponible en presencia de efectos secundarios graves por ATD.

Basados en recomendaciones del Comité de Efectos Biológicos de Radiaciones Ionizantes (BEIR) por riesgos teóricos no se recomienda  $I_{131}$  en menores de 5 años y en los pacientes entre 5-10 años evitar >10mCi de  $I_{131}$ .<sup>3</sup>

- Efectos secundarios del yodo radiactivo:

Náuseas leves, dolor local en cara anterior del cuello, pueden requerir tratamiento sintomático y antiinflamatorios. Muy rara vez desencadena crisis tirotóxica, relacionada con niveles muy elevados de T4L pre tratamiento con  $I_{131}$ . Deben controlarse niveles de Vitamina D para evitar hipocalcemias posteriores.

Los pacientes que reciben  $I_{131}$  deben evitar el contacto con otros niños de familia/colegio, sobre todo menores de tres años de edad, durante al menos siete días postdosis, aunque al ser menor de 33mCi las dosis recibidas no precisen ingreso en aislamiento hospitalario. La dieta pobre en yodo, utilizada en neoplasias tiroideas con ablación con  $I_{131}$ , no está indicada en GB, aumenta la radiación corporal por mayor concentración de isótopo circulante.

- Yodo radiactivo y neoplasias tiroideas:

Las radiaciones de  $I_{131}$  en desastres como Hiroshima y Nagasaki, Chernobil, o Fukushima demuestran una incidencia multiplicada por 6.000 de cáncer de tiroides, mayor en niños y jóvenes. El riesgo parece ser mayor con estas radiaciones de baja intensidad (0,1 – 25 Gy, <30 uCi/g) que con la dosis ablativa del tejido tiroideo (250 Gy, 200 uCi/g).

En niños con GB tratado con dosis no ablativas terapéuticas de  $I_{131}$  se han reportado neoplasias tiroideas: 5 años de edad, 50 uCi/g; 9 años, 5 mCi; 11 años, 1,2 mCi; 16 años, 3 mCi. No hay actualmente descritas neoplasias tiroideas post RAI terapéutico si las dosis son mayores de 150 Gy (160 uCi/g).

- Orbitopatía hipertiroidea:

El control de la OG requiere revisiones en centro de oftalmología.

Los casos leves son tratados sintomáticamente. Lágrimas artificiales, metilcelulosa al 1% en colirio, suero salino tópico, elevar la cabecera de la cama, proteger ojos del sol, del viento. Puede empeorar tras tratamiento con ATD(10%), tras cirugía (16%) o tras tratamiento con  $I_{131}$  (33%).

La OG empeora tras el tratamiento con RAI por elevar las concentraciones de TSI (inmunoglobulina estimulante del tiroides) y otros antígenos tiroideos por el efecto de la radiación sobre las células T. Puede evitarse esta exacerbación administrando glucocorticoides. En OG moderada a severa deben recibir corticoides pre y post  $I_{131}$ . Las dosis recomendadas de esteroides son prednisona 0,3 – 0,5 mg/Kg oral (1 – 3 días después del  $I_{131}$ ), con reducción progresiva y mantenimiento hasta dos - tres meses después o hasta fase normofuncional. Evitar hipotiroidismo.

Factores de riesgo y empeoramiento de OG con  $I_{131}$ : es importante mantener a estos pacientes eutiroides. Puede administrarse post  $I_{131}$  levotiroxina a dosis de 1 mcg/Kg/día incluso comenzando 15 días post RAI. La OG suele ser más leve en la infancia que en adultos. Suele estabilizarse y resolverse sin necesidad de intervenciones especiales. La radioterapia se

considera contraindicada en niños. En casos muy alarmantes podría valorarse la posibilidad de realizar cirugía orbitaria, pero en la mayoría la estrategia conservadora es la recomendada.

- Iodo radiactivo y gestación:

En las adolescentes y mujeres con hipertiroidismo que hayan sido tratadas con yodo radioactivo no se aconseja gestación hasta después de seis meses del tratamiento con I<sub>131</sub>. Si la causa era enfermedad de GB, el paso de TSHR-Ab por placenta puede inducir hipertiroidismo neonatal transitorio, aunque la madre esté eutiroidea o hipotiroidea en tratamiento con levotiroxina.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL TRATAMIENTO EN NIÑOS

Como en los adultos, los tres métodos convencionales de tratamiento son los ATD, la tiroidectomía y el RAI. Aunque la ATD está asociada con efectos secundarios y una alta tasa de recaída incluso después de una terapia prolongada, todavía parecen ser elegidos como la primera línea de terapia para el GB en la infancia por la mayoría de los endocrinólogos pediátricos, aunque algunos han comenzado a usar RAI como su primera modalidad terapéutica. Sin embargo, cuando se debe interrumpir el tratamiento con ATD o después de una recaída que puede ocurrir durante o después del tratamiento con ATD, debe elegirse un modo definitivo de terapia. Dado que la tiroidectomía tiene las desventajas de la hospitalización y las complicaciones quirúrgicas, existe ahora una tendencia creciente a abogar por el radio yodo como una opción de tratamiento en niños mayores de cinco años que logran una alta tasa de remisión. Debe tenerse en cuenta que, con tiroidectomía y tratamiento con RAI, el hipotiroidismo permanente es muy común y requiere una terapia de reemplazo de por vida. Según los datos de seguimiento a largo plazo que se han publicado, el tratamiento con RAI en niños y adolescentes mayores parece ser seguro y eficaz. Aunque los estudios de niños con GB tratados con dosis ablativas de yodo radioactivo no han revelado un aumento aparente del riesgo de malignidad tiroidea, se necesita un estudio a largo plazo de poblaciones más grandes para definir la verdadera incidencia de neoplasia tiroidea y otros posibles efectos secundarios, En niños tratados con yodo radioactivo. Aunque los riesgos relativamente bajos, el bajo costo y la viabilidad del tratamiento con yodo radioactivo han favorecido esta terapia para los niños, al igual que para los adultos, en los Estados Unidos, sigue siendo menos atractivo para los médicos europeos. El progreso en la comprensión inmunológica de GB y de sus antecedentes genéticos se espera elucidar las vías que conducen a GB, así como los factores que determinan quién está en alto riesgo de desarrollar GB, y puede, en última instancia, promover nuevas estrategias para una terapia más exitosa y segura.<sup>10,11</sup>

Volviendo a los defensores de la terapia con ATD, estos creen que existe una mayor tendencia a la remisión de la tirotoxicosis en niños en comparación con los adultos y que la terapia

antitiroidea evita los problemas psíquicos y físicos causados por la cirugía en este grupo de edad. Con los fármacos la necesidad de cirugía (o RAI) puede retrasarse casi indefinidamente hasta que las condiciones se vuelvan favorables.

Como argumentos contra la cirugía, hay que considerar la morbilidad y posible, aunque rara, mortalidad. Cirugía significa una cicatriz permanente, y la tasa de recurrencia es mucho mayor (hasta 15%) que la observada en adultos. Si la tasa de recurrencia se mantiene aceptablemente baja realizando tiroidectomías casi totales, siempre hay un aumento de la frecuencia de hipotiroidismo permanente y un mayor potencial de daño a los nervios laríngeos recurrentes y las glándulas paratiroides. El daño a las paratiroides requiere un programa médico complicado que puede ser permanente, y es una de las razones principales para oponerse a la terapia quirúrgica de rutina en esta enfermedad.<sup>10</sup>

Los autores concluyen que el tratamiento es seguro y eficaz cuando se realiza por cirujanos experimentados<sup>2,3,5,6,10</sup>. Otros han señalado la alta tasa de recaída con todas las formas de terapia en el grupo de edad pediátrica.<sup>10</sup>

El argumento principal que favorece la cirugía es que puede corregir la tirotoxicosis con seguridad y rapidez y resulta en menos interrupción de la vida normal y el desarrollo que está asociado con la administración a largo plazo de ATD y la supervisión médica constante concomitante. A menudo, los niños son incapaces de mantener el cuidadoso esquema de dosificación necesario para el control de la enfermedad.<sup>5,10</sup>

Si los ATD se eligen como tratamiento primario, al paciente se le administra inicialmente un tratamiento durante uno o dos años, de acuerdo con el esquema de dosificación correspondiente. La dosificación de PTU (si se usa) es generalmente de 120-175 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal diaria dividida en tres dosis iguales cada ocho horas. El MTZ puede usarse en lugar de PTU; Aproximadamente una décima parte en miligramos. El MTZ es ahora el fármaco preferido. Durante la terapia la dosis generalmente puede reducirse gradualmente. Muchos pacientes serán controlados satisfactoriamente por tratamiento de una vez al día. Aunque la vida media plasmática del MTZ en los niños es de sólo 3-6 horas, el fármaco se concentra en la tiroides y mantiene niveles más altos allí durante hasta 24 horas después de una dosis.

El programa es similar al empleado en la tirotoxicosis de adultos. Es razonable ver al niño una vez al mes, y en ese momento para asegurarse de que el programa se está siguiendo y los progresos realizados. Cualquier evidencia de depresión de la médula ósea debe inducir un cambio en un fármaco alternativo o en una forma diferente de tratamiento, como se discute a continuación.

Al final de uno o dos años el medicamento es retirado. Si la tirotoxicosis se repite, puede administrarse un segundo tratamiento de duración de un año o más. Una disminución en el tamaño del bocio durante la terapia es una buena evidencia de que se ha logrado una remisión. La ampliación progresiva de la glándula durante la terapia implica que se ha producido hipotiroidismo. Esta ampliación puede controlarse mediante la reducción de la dosis de ATD mediante la administración de una hormona tiroidea de reemplazo. No hay una regla adecuada para decidir cuando la terapia médica ha fracasado. Después de los cursos de terapia



con ATD de un total de dos a seis años y el logro de la edad de 15 años, si el paciente todavía no ha entrado en una remisión permanente es probablemente mejor proceder con el tratamiento quirúrgico o 131-I.<sup>11</sup>

## TIROTOXICOSIS INTRAUTERINA Y NEONATAL

La tirotoxicosis intrauterina es un síndrome raro pero reconocido que ocurre en mujeres embarazadas con TSHR-Ab en el suero, debido al paso transplacentario de anticuerpos. También puede desarrollarse en el recién nacido. Es posible detectar este riesgo mediante el ensayo de TSHR-Ab en suero de mujeres embarazadas con enfermedad de GB conocida o anterior. La tirotoxicosis intrauterina causa taquicardia fetal, falta de crecimiento, aceleración de la edad ósea, cierre prematuro de las suturas y ocasionalmente muerte fetal. Se han registrado múltiples embarazos secuenciales con este problema. El diagnóstico clínico es obviamente inexacto. Pueden administrarse ATD, pero el control de la dosis es incierto. Se considera que el PTU es el fármaco más seguro para ser utilizado en el primer trimestre, debido a las anomalías fetales atribuidas a la exposición al MTZ en el inicio del embarazo, con el cambio al MTZ en el segundo y tercer trimestre.

La medición de TSHR-Ab es importante. Las madres con el ensayo negativo de TSHR-Ab, y no en ATD, rara vez tienen cualquier problema fetal. Las madres con TSHR-Ab positivo o con ATD deben ser monitoreadas siguiendo los niveles hormonales y TSH de la madre, crecimiento fetal, frecuencia cardíaca y por ultrasonido para evidencia de bocio u otros signos de hiper o hipotiroidismo fetal. Si los niveles hormonales maternos son bajos y la TSH elevada, con bocio fetal y evidencia de hipotiroidismo, la terapia ATD se reduce y se puede administrar T4 intraamniótica. Si los niveles maternos de T4 son altos y la TSH baja, con bocio fetal y signos de hipertiroidismo fetal, se sugieren dosis mayores de ATD. Si el probable estado metabólico del feto no está claro, el muestreo fetal de sangre es factible, aunque conlleva un riesgo significativo para el feto. Se ha recomendado la plasmaféresis para reducir el TSHR-Ab materno, pero hay pocos datos disponibles.<sup>10</sup>

La tirotoxicosis es rara en el recién nacido y suele asociarse con el hipertiroidismo materno presente o pasado.

El hipermetabolismo neonatal generalmente surge del paso transplacentario de TSHR-Ab. Frecuentemente el bebé no es reconocido como tirotóxico al nacer, pero desarrolla síntomas de inquietud, taquicardia, mala alimentación, ocasionalmente exceso de hambre, pérdida de peso excesiva y posiblemente fiebre y diarrea unos días después del nacimiento. El feto convierte T4 a T3 pobremente en el útero, pero cambia a normal. El feto convierte T4 a T3 pobremente en el útero, pero cambia a la desiodación normal de T4 a T3 al nacer. Este fenómeno puede proporcionar normalmente una medida de protección en el útero que se pierde al nacer, lo que permite el desarrollo de tirotoxicosis en unos pocos días. El síndrome puede persistir durante dos a cinco semanas, hasta que desaparezcan los efectos de los anticuerpos maternos. El paciente puede ser tratado con propranolol, ATD administrados según el esquema anterior, y yoduro. El ATD puede administrarse parenteralmente si es necesario en solución salina después de la esterilización por filtración a través de un filtro

Millipore. Los recién nacidos con tirotoxicosis suelen estar extremadamente enfermos, y la terapia auxiliar, incluida la sedación, el enfriamiento, los líquidos en grandes cantidades, el reemplazo electrolítico y el oxígeno, son probablemente tan importantes en el tratamiento como la terapia específica para la tirotoxicosis. El propranolol se utiliza para controlar la taquicardia. Debido al aumento del metabolismo de estos lactantes, la atención al equilibrio de líquidos y la adecuación de la nutrición son importantes.

El paciente por lo general sobrevive a la tirotoxicosis, y la enfermedad es típicamente autolimitada, con el estado eutiroideo establecida en uno o dos meses. Los ATD puede ser retirada gradualmente en este momento.

La enfermedad de GB también puede ocurrir en el recién nacido porque la misma alteración que está causando el trastorno en la madre también está ocurriendo de forma independiente en el niño. DeGroot et al describe un estudio que cuenta la experiencia de estos pacientes. Las madres no necesariamente tenían una enfermedad activa durante el embarazo. La enfermedad de Graves persistió en estos pacientes desde el nacimiento mucho más allá del tiempo durante el cual TSHR-Ab de origen materno podría persistir. La edad avanzada del hueso fue una característica del trastorno. Los trastornos del comportamiento se encontraron más tarde en algunos de estos niños en un momento en que se hallaban eutiroideos.<sup>11</sup>

## RELACIÓN TERAPÉUTICA GENERAL DEL PACIENTE Y DEL MÉDICO

La discusión anterior explica varios métodos para disminuir específicamente la formación de hormona tiroidea. En cierto sentido, son no fisiológicas y traumáticas para el paciente. Como un buen médico se da cuenta en cualquier problema, pero especialmente en la enfermedad de Graves, la atención a todo el paciente es obligatorio.

Durante las entrevistas iniciales y posteriores, el médico que cuida a un paciente con enfermedad de GB debe reconocer cualquier estrés psicológico y físico. Con frecuencia los principales problemas emocionales salen a la luz después de que el paciente reconoce el interés sincero del médico. El trastorno puede estar profundamente arraigado y puede implicar ajustes muy difíciles por el paciente, pero característicamente está relacionado con factores identificables en el ambiente. Dicho de otro modo, el problema no es una reacción emocional endógena sino un difícil ajuste a los problemas externos reales. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la labilidad emocional del paciente tirotóxico puede ser una prueba para aquellos con quienes él o ella debe vivir, así como para el paciente. Así, la tirotoxicosis misma puede crear problemas interpersonales. De cualquier causa que surjan, estos problemas son tratados en la medida de lo posible por el médico.

Es cierto que el paciente hipertiroides podría obtener un gran beneficio de la atención psiquiátrica, pero es innegable la necesidad que tiene el paciente de que su médico le acompañe con empatía a lo largo del tratamiento.<sup>6,7,11</sup>

Además de proporcionar asistencia en la solución de problemas personales, otras dos medidas terapéuticas generales son importantes. El primero es el descanso. El paciente con enfermedad de GB debe tener tiempo fuera de los deberes normales para ayudar en el restablecimiento de su equilibrio psíquico y fisiológico. Los pacientes pueden recuperarse y recuperarse con la terapia apropiada mientras continúan trabajando, pero se obtienen progresos más rápidos y ciertos si se puede proporcionar un período fuera de la ocupación habitual. DeGroot et al sugiere que un sedante suave o tranquilizante podría ser útil.<sup>11</sup>

Otra medida general importante es la atención a la nutrición. Los pacientes con enfermedad de Graves tienen un agotamiento nutricional en proporción a la duración y severidad de su enfermedad. Hasta que el metabolismo se restablezca a la normalidad, y durante algún tiempo después, las necesidades calóricas y proteicas del paciente pueden estar muy por encima de lo normal. Pueden existir deficiencias vitamínicas específicas, y está indicado el suplemento multivitamínico. La ingesta de calcio debe estar por encima de lo normal.<sup>11</sup>

Por último, la enfermedad de Graves se asocia al consumo de tabaco, constituye el principal factor de riesgo modificable de la misma y está ligada a una mala evolución y mala respuesta al tratamiento médico.<sup>18</sup>

Los pacientes que fuman tienden a desarrollar cuadros progresivos, más severos, y deberían ser aconsejados de las ventajas de abandonar el hábito tabáquico.<sup>19</sup>

El número de cigarrillos fumados por día, es un factor determinante independiente para la incidencia de proptosis y diplopia. El hábito tabáquico, en todos los grupos de edad incluidos los adolescentes, se asocia a una peor respuesta a esteroides en el tratamiento del brote agudo orbitario, así como a la radioterapia, en comparación con no fumadores.

Los mecanismos por los que el tabaco afecta a la enfermedad orbitaria son desconocidos, aunque se postula la posibilidad de la interacción de ciertos receptores de citoquinas como el Interferón Gamma, el Factor de Necrosis Tumoral alpha y, más recientemente con la Interleucina-1.<sup>18</sup>

## REFLEXIÓN SOBRE LOS CASOS CLÍNICOS

Tras haber realizado una revisión del tema, se procede al análisis comparativo de los casos clínicos propuestos.

Tal y como se ha mencionado previamente, la Enfermedad de GB es más frecuente en mujeres y se observa que ambas pacientes pertenecen al sexo femenino. Además, prestando atención a su edad, son prepúberes y adolescentes, correspondiendo con la edad de mayor aparición de la enfermedad dentro de la población pediátrica.

Con respecto a los antecedentes familiares, tan solo una de ellas tiene familiares afectos (que además también son mujeres).

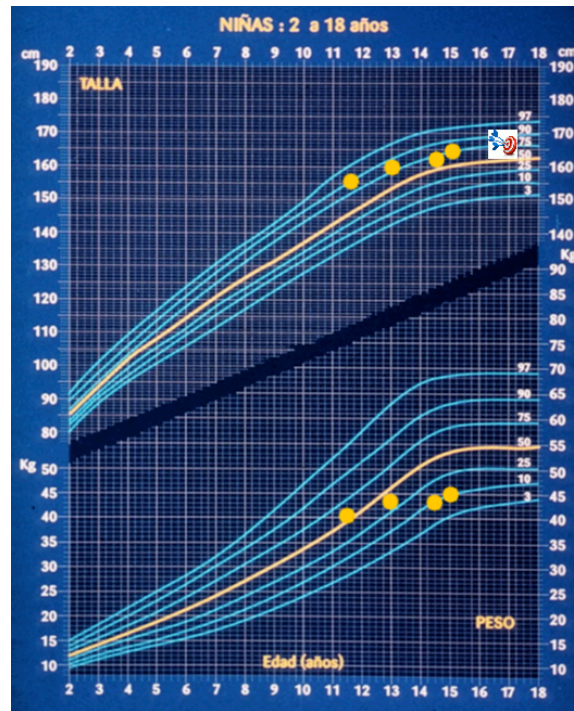
Atendiendo a la sintomatología clínica, ambas presentan la semiología típica del hipertiroidismo: taquicardia, pérdida de peso, piel caliente y sudorosa y astenia. Buscando diferencias, la primera presenta además un ligero temblor intencional mientras que la segunda presenta además nerviosismo, insomnio y ligero exoftalmos. Cabe señalar en este punto que la OG se ve con más frecuencia en adultos y que en la población infantil se aprecia mayor afectación de la conducta y capacidad de concentración. Por último, la primera presenta un retraso puberal mientras que la segunda refiere crecimiento acelerado.

El tiempo de seguimiento de ambas difiere en que la primera se ha seguido durante aproximadamente cuatro años mientras que la segunda un año.

• **Evolución del caso 1:**

La siguiente tabla contrasta los datos en la exploración física de la paciente desde el principio del seguimiento hasta la última consulta:

Exploración física	Al diagnóstico	A los 4 años de tratamiento
Peso (kg)	34	45,2
Talla (cm)	152,4	164,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	14,6	16,7
FC (lpm)	130	95
T.A. (mmHg)	110/78	118/56

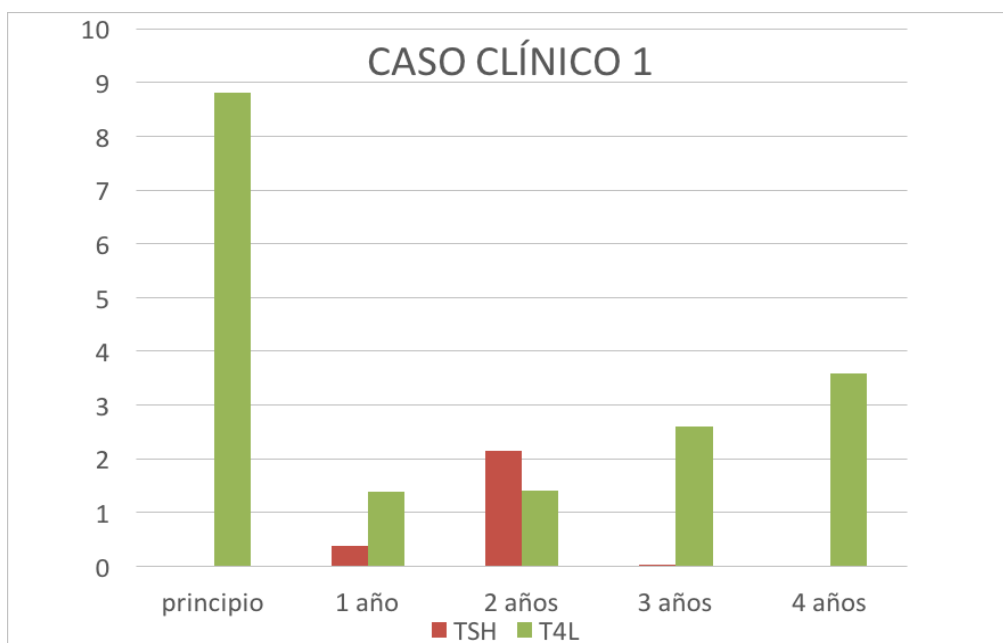


Con respecto al desarrollo sexual, la paciente ha evolucionado de un estadio Tanner I (con 11,7 años) a un estadio Tanner IV (con 15 años). La paciente ya no presenta semiología de hiperfunción tiroidea. El bocio ha disminuído dejando de ser evidente a la inspección, si bien a la palpación se aprecia un bocio de 2,5x2,5 cm de tamaño, homogéneo y sin nodularidad.

La ecografía tiroidea informó un tiroides agrandado de tamaño. Lóbulo derecho de 2,2x4,7x2,4 cm de diámetro. Lóbulo izquierdo de 2,2x3,8x2,3 cm de diámetro.

Los anticuerpos detectados positivos fueron: TSI: 2,89 (normal hasta 1,86), anticuerpos antitiroideos (ATA) 134 UI/ml y anticuerpos antimitocondriales (AMA) 179,5 UI/ml. La edad ósea (2013) estaba retrasada un año.

La siguiente tabla refleja la evolución analítica de un año de seguimiento, en tratamiento con MTZ:



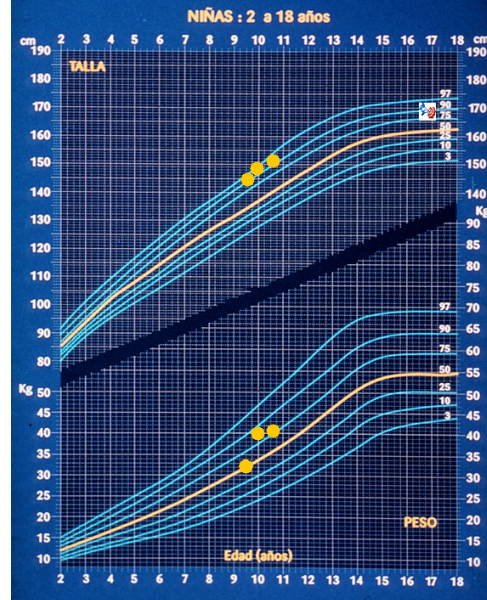
Tiempo tratamiento	Tratamiento Con MTZ	TSH Normal: 0,55-4,78 microU/ml	T4L Normal: 0,89-1,76 ng/dl
Principio	20mg/24h	<0,01	8,81
1 año	10mg/24h	0,38	1,39
2 años	10mg/24h	2,15	1,4
3 años	5mg/24h	0,01	2,59
4 años	5mg/24h	<0,01	3,59

La paciente inició tratamiento con MTZ 20mg/24h en oct 2013 y ha estado en seguimiento durante cuatro años. En la última consulta tomaba dosis de 5mg/24h y con el objetivo de mejorar los resultados que se mostraron en la analítica se decide aumentar dosis a 10mg de MTZ al día y ver evolución.

- **Evolución del caso 2:**

La siguiente tabla contrasta los datos en la exploración física de la paciente desde el principio del seguimiento con su estado tras un año de tratamiento:

Exploración física	Al diagnóstico	Al año de tratamiento
Peso (kg)	32,8	41,4
Talla (cm)	144,9	150,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15,6	18,3
FC (lpm)	135	105
T.A. (mmHg)	137/78	110/69



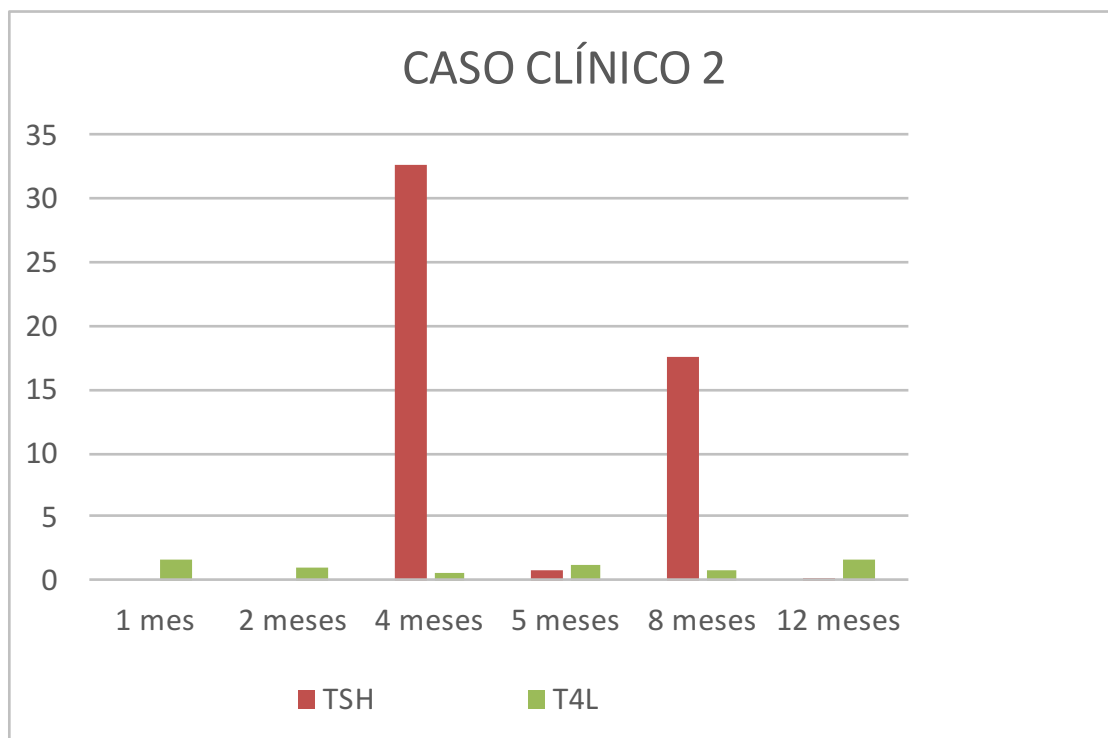
En la gráfica se muestra la evolución del peso y la talla del paciente a lo largo del seguimiento: Se observa un aumento progresivo y proporcionado de ambas. Con respecto al desarrollo sexual, la paciente ha evolucionado de un estadio Tanner 1 (marzo 2016) a un estadio Tanner: telarquia 2, pubarquia 2, axilarquia (+). El leve exoftalmos que presentaba se ha mantenido estable sin complicaciones. El bocio no ha presentado cambios clínicos.

Resultados de pruebas complementarias:

Los TSHR-AB resultaron positivos: ATA(+), inmunoglobulina inhibidora de la unión de la TSH a su receptor (TBII): 3,09 UI/L (normal: <0,7), la ecografía tiroidea informa de una glándula discretamente aumentada de tamaño (lóbulo tiroideo derecho de 14 x 12 x 37 mm y lóbulo tiroideo izquierdo de 13 x 15 x 40 mm), con ecoestructura levemente homogénea e imágenes pseudonodulares hipoeoicas de 3mm de lóbulo tiroideo derecho.

La edad ósea (realizada en marzo del 2016) se aproxima a los 10 años.

La siguiente tabla refleja la evolución analítica de un año de seguimiento, tratamiento con MTZ y ajuste con levotiroxina sódica (T4):



Tiempo en tratamiento	Tratamiento	TSH (0,55-4,78 microU/ml)	T4L (0,89-1,76 ng/dl)
1 mes	MTZ 15mg/24h	<0,01	1,58
2 meses	MTZ 15mg/24h	<0,01	0,95
4 meses	MTZ 15mg/24h	32,64	0,51
5 meses	MTZ 10mg/24h T4 50mcg/24h (1mes)	0,82	1,12
8 meses	MTZ 5mg/24h	17,63	0,85
12 meses	MTZ 5 mg/24h	0,01	1,56

La paciente inició tratamiento con propranolol 5 mg/12h y MTZ 15mg/24h en febrero del año 2016. A la semana de iniciar dicho tratamiento se pudo suspender el propranolol. A los tres meses de tratamiento presentó hipofunción tiroidea por lo que se disminuye MTZ a 10mg/24h

y se pautó levotiroxina sódica 50mcg durante un mes, con el objetivo de mejorar los resultados en la analítica de junio 2016.

En el momento actual (marzo 2017) la paciente sigue con tratamiento con MTZ 5mg/24h. Acude a consulta refiriendo taquicardia y discreto nerviosismo las últimas semanas. Con este contexto clínico-analítico se decide aumentar la dosis de MTZ a 15mg/24h y ver evolución.

- **Problemas en el tratamiento**

Como recordatorio del apartado en el que se discutían las diferentes formas de tratamiento, varios estudios sugieren una duración óptima de tratamiento con ATD para el régimen de ajuste de dosis de 12 a 18 meses. Sin embargo, en ninguna de las pacientes se ha alcanzado la restauración de la función normal tiroidea evitando recaídas en ese periodo de tiempo.

Dado el carácter inestable de la enfermedad en la historia de las pacientes, sería adecuado valorar una terapia definitiva optando por la tiroidectomía o el tratamiento con RAI. Quizá se podría contemplar la evolución en tratamiento con ATD durante más tiempo en el caso clínico 2, ya que solo lleva 12 meses de evolución.

A favor de elegir la terapia con RAI se podría decir que en ninguna de las dos parece haber neoplasias concomitantes ni ninguna desea quedarse embarazada a corto plazo. Como se ha referido previamente, el RAI es la terapia de elección en América y varios estudios lo defienden como un método seguro y eficaz. Sería el método elegido en el caso de que fueran adultos, pero, con objetivo de evitar radiación en nuestras pacientes menores de edad habría que pasar a considerar la cirugía como el tratamiento óptimo definitivo. Además, a favor de aplicar cirugía en el caso clínico 2 se podría mencionar el ligero exoftalmos que padece, ya que la bibliografía revisada defiende una posible remisión del mismo con la tiroidectomía total (cuando la orbitopatía sea moderada o severa la cirugía es controvertida) mientras que con la RAI podría empeorar.

Para terminar, se trata de dos pacientes que requieren especial interés por parte del médico. No solo interés a las analíticas, sino también a reconocer el estrés psicológico y físico que puedan sufrir ambos casos por llevar a cuestas la enfermedad. Es innegable la necesidad que tiene todo paciente de que su médico le acompañe con empatía a lo largo de su enfermedad.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Lee HS, Hwang JS. The treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Sep; 19(3): 122–126 doi: 10.6065/apem.2014.19.3.122
2. Bolaños-Gil de Montes F, Rangel-Sánchez G, Navarro-Hermosillo L. Tratamiento de las principales formas de tirotoxicosis. Tiocarbamidas y cirugía (primera de dos partes)." *Rev Endocrinol Nutr. Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición.* 2011;19:21-30 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2011/er111e.pdf>
3. Bolaños-Gil de Montes F, Rangel-Sánchez G, Navarro-Hermosillo L. Tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo (segunda de dos partes). *Rev Endocrinol Nutr. Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición.* 2011; 19: 74-82 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2011/er112e.pdf>
4. Rodríguez-Arnao M.D., Rodríguez Sánchez A., Sanz Fernández M. Hipertiroidismo y yodo radioactivo en infancia y adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6 Suppl(1) Doi. 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Apr.286
5. Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Fármacos antitiroideos para el tratamiento del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Fadel A Ana, Gutiérrez Silvia, Novelli José L, Orlandi Ana M, Parma Ricardo, Silva Croome María del Carmen et al . Tratamiento del hipertiroidismo por Enfermedad de Graves en pacientes adultos no embarazadas. *Rev. argent. endocrinol. metab.* [Internet]. 2013 Jul [citado 2017 Mar 16] ; 50( 2 ): 107-126. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-30342013000200007&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342013000200007&lng=es).
7. Sundaresh et al. Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(9): 3671–3677. doi: 10.1210/jc.2013-1954

8. Sundaresh et al. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study. *Thyroid*. 2017 Feb 6. doi: 10.1089/thy.2016.0343
9. Cury et al. Clinical experience with radioactive iodine in the treatment of childhood and adolescent Graves' disease. *Endocr Connect*. 2013 Mar 1; 2(1): 32–37 doi: 10.1530/EC-12-0049
10. Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Mar;14(3):229-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11308041>
11. Kaguelidou F, Carel JC, Léger J. Graves' Disease in Childhood: Advances in Management with Antithyroid Drug Therapy. *Horm Res* 20 09;71:310 –317 doi:10.1159/000223414
12. DeGroot LJ. Diagnosis and Treatment of Graves' Disease. [Updated 2016 Nov 2]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285548/>
13. Abraham P, Shamasunder Acharya. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6: 29–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2817786/>
14. Diagne et al. Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Basedow en Médecine Interne au CHU Ledantec Dakar (Sénégal). *Pan Afr Med J*. 2016; 25: 6. Doi: 10.11604/pamj.2016.25.6.7868
15. Shun CB et al. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2014 Feb;31(2):126-35. doi: 10.1111/dme.12318. Epub 2013 Nov 8.

16. González-Vázquez L. et al. Enfermedades Autoinmunes Asociadas A Enfermedad Celiaca Diagnosticada En Adultos. Rev Clin Esp. 2014;214 (Espec Congr):63 Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es/congresos/xxxv-congreso-nacional-sociedad-espanola/15/sesion/inflamacion-enfermedades-autoinmunes/1340/enfermedades-autoinmunes-asociadas-a-enfermedad/14202/>
17. Marsiglia G Italo. Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas. Gac Méd Caracas [Internet]. 2005 Dic [citado 2017 Mar 16] ; 113( 4 ): 453-465. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0367-47622005000400002&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622005000400002&lng=es).
18. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):59-64. Epub 2006 Oct 17
19. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: a systematic **review**. Allergy. 2017 Apr 13. doi: 10.1111/all.13182.
20. Léger J. Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease. Horm Res Paediatr. 2017;87(1):1-6. doi: 10.1159/000453065. Epub 2016 Dec 16.
21. Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. Clin Exp Optom. 2017 Jan;100(1):20-25. doi: 10.1111/cxo.12472. Epub 2016 Oct 4.
22. Szczapa-Jagustyn J, Gotz-Więckowska A, Kocięcki J. An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016 Oct 1;29(10):1115-1122. doi: 10.1515/jpem-2016-0122.
23. Hussain YS et al. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. Endocrine. 2017 Jun;56(3):568-578. doi: 10.1007/s12020-017-1306-5. Epub 2017 May 6.
24. Pishdad P et al. Thyroid Ultrasonography in Differentiation between Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. J Biomed Phys Eng. 2017 Mar 1;7(1):21-26. eCollection 2017 Mar.

25. Espinosa-Muñoz E et al. Graves' disease in a 3 year-old patient with agranulocytosis due to anti-thyroid drugs: Radioiodine ablation therapy as an effective alternative. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017 Apr 6. pii: S2253-654X(16)30180-9. doi: 10.1016/j.remn.2016.12.005. [Epub ahead of print] English, Spanish.
26. Autilio C et al. ANNALS EXPRESS: Stimulating TSH receptor autoantibodies immunoassay: analytical evaluation and clinical performance in Graves' Disease. *Ann Clin Biochem.* 2017 Jan 1:4563217700655. doi: 10.1177/0004563217700655.
27. Sadeghi Y, Obéric A, Theintz G, Hamédani M. Graves' Ophthalmopathy in a Paediatric Population. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017 Apr;234(4):591-594. doi: 10.1055/s-0043-100566.
28. Leger J, Carel JC. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2017 Apr 5. pii: EJE-16-0938. doi: 10.1530/EJE-16-0938.
29. Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D.* 2017 Mar;17(1):91-96. doi: 10.1007/s40268-017-0172-1. *Drugs R D.* 2017 Mar;17(1):91-96. doi: 10.1007/s40268-017-0172-1
30. Sundaresh V, Brito JP, Thapa P, Bahn RS, Stan MN. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study. *Thyroid.* 2017 Apr;27(4):497-505. doi: 10.1089/thy.2016.0343.