

Actualización



## ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA TIROTOXICOSIS EN EL ADULTO

Coordinadoras: ORLANDI AM, VÁZQUEZ AM\*

Colaboradoras en coordinación bibliográfica: DEUTSCH S, SABÁN M

Autores: ALCARAZ G, BIELSKI L, BRENTA G, CASTRO JOZAMI L, DELFINO L, DEUTSCH S, FASSI J, FRASCAROLI G, GAUNA A, GONZÁLEZ BUJAN G, ILLERA V, LOWENSTEIN A, MARTÍNEZ MP, ORLANDI AM, PARISI C, PUSCAR A, REYES A, RUSSO PICASSO F, SABÁN M, SALA M, SILVA CROOME MC, SKLATE R, STORANI ME, VÁZQUEZ AM, ZUND S, ZUNINO A

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 21/01/2025

Revisión: 22/04/2025

Aceptado: 08/05/2025

Palabras clave:

Tirotoxicosis

Hipertiroidismo

Tratamiento

Drogas antitiroideas

Tiroidectomía

Terapia con radioyodo

### RESUMEN

La tirotoxicosis responde a distintas entidades patológicas presentando diversas manifestaciones clínicas según su etiología y en base a la misma, serán las distintas opciones terapéuticas. El apropiado tratamiento deberá considerar las características de la enfermedad y del paciente con el objetivo de ofrecer la herramienta terapéutica más adecuada. En este artículo se describe una actualización sobre el tratamiento de la tirotoxicosis siendo esta la primera publicación en nuestro medio sobre este tema desde las Guías de FASEN del año 2013.

El grupo de autores pertenece al Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo.

Se realizó una exhaustiva revisión de la literatura con el objetivo de actualizar los ítems ya discutidos en la Guía mencionada y desarrollar los contenidos con opciones de tratamiento más recientes.

Los tópicos principales desarrollados en esta actualización fueron tratamiento de la Enfermedad de Graves Basedow, de la oftalmopatía tiroidea, de otras causas de tirotoxicosis, el manejo del hipertiroidismo en distintas etapas de la vida, la crisis tirotóxica y la calidad de vida en el paciente hipertiroidico.

### ABSTRACT

Thyrotoxicosis is caused by several pathological entities and can present different clinical manifestations depending on its etiology. Based on this, the most appropriate therapeutic options must be selected. Treatment must consider the characteristics of both, the disease and the patient, to offer the most appropriate therapeutic tool. This article describes an update on the treatment of thyrotoxicosis, being the first publication in our field on this topic since the FASEN Guidelines of 2013.

The group of authors belongs to the Thyroid Department of the Argentine Society of Endocrinology and Metabolism.

A thorough review of the literature was carried out with the aim of updating the items already discussed in the aforementioned Guide and developing the content with more recent treatment options.

The main topics developed in this update were the treatment of Graves-Basedow disease, thyroid ophthalmopathy, other causes of thyrotoxicosis, the management of hyperthyroidism at different stages of life, thyrotoxic crisis and quality of life in hyperthyroid patients.

Keywords:

Thyrotoxicosis

Hyperthyroidism

Therapy

Antithyroid Drugs

Thyroidectomy

Radioiodine therapy

## INDICE

- I. INTRODUCCIÓN y OBJETIVO**
- II. TRATAMIENTO MÉDICO EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW**
  - a. TRATAMIENTO CON DROGAS ANTITIROIDEAS
  - b. EFECTOS ADVERSOS DE DROGAS ANTITIROIDEAS Y MANEJO DE LOS MISMOS
  - c. TRATAMIENTO ADYUVANTE
- III. TRATAMIENTO CON YODO131 EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW**
- IV. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW**
- V. TRATAMIENTO DE LA OFTALMOPATÍA TIROIDEA**
- VI. OTRAS CAUSAS DE TIROTOXICOSIS**
  - a. ADENOMA TÓXICO y BOCIO MULTINODULAR TÓXICO
  - b. HIPERTIROIDISMO CENTRAL
  - c. HIPERTIROIDISMO INDUCIDO POR GONADOTROFINA CORIÓNICA HUMANA
  - d. HIPERTIROIDISMOS DESTRUCTIVOS
  - e. HIPERTIROIDISMO YODO INDUCIDO
  - f. HIPERTIROIDISMO INDUCIDOS POR DROGAS
  - g. ESTRUMA OVÁRICO
  - h. METÁSTASIS FUNCIONALES DE CARCINOMAS TIROIDEOS DIFERENCIADOS
  - i. TIROTOXICOSIS FACTICIA
- VII. MANEJO DEL HIPERTIROIDISMO EN DISTINTAS ETAPAS DE LA VIDA**
  - a. ABORDAJE TERAPÉUTICO EN EMBARAZO Y POST PARTO
  - b. ABORDAJE TERAPÉUTICO EN EL ADULTO MAYOR
- VIII. CRISIS TIROTÓXICA**
- IX. CALIDAD DE VIDA EN HIPERTIROIDISMO**
- CONCLUSIONES**

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- Drogas antitiroideas (DAT)
- Metimazol (MMI)
- Propiltiouracilo (PTU)
- Puntaje de Actividad Clínica (CAS)
- Food and Drug Administration (FDA)
- Anticuerpo al receptor de TSH (TRAb)
- Anticuerpo antitiroperoxidasa (aTPO)
- Anticuerpo antitiroglobulina (aTg)
- Carbimazol (CBM)
- Oftalmopatía de Graves (OG)
- Inmunoglobulina estimulante de tiroides (TSI)
- Tiroidectomía total (TT)
- Tiroidectomía subtotal (TST)
- American Thyroid Association (ATA)
- Glucocorticoides (GC's)
- Estudios aleatorios controlados (RCT)
- Endovenoso (EV)
- Factor de crecimiento insulino similar (IGF-1)
- Adenoma tóxico (AT)
- Bocio multinodular tóxico (BMNT)
- Subunidad alfa (Su $\alpha$ )
- Gonadotropina coriónica humana (hCG)
- Tiroiditis subaguda (TSA)
- Antígeno leucocitario humano (HLA)
- Punción aspiración con aguja fina (PAAF)
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- Hipertiroidismo yodo inducido (HII)
- Hipertiroidismo amiodarona inducido (HAI)
- Tecnecio 99 (Tc 99)
- Interferón (IFN)
- Interleuquina 2 (IL-2)
- Inhibidores de la tirosina quinasa (ITK)
- Inhibidores de puntos de control inmunológico (ICPI)
- Programmed cell death-1 (PD-1)
- Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)
- Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )
- Reacciones adversas a medicamentos relacionados con el sistema inmunológico (RAMs)
- Tiroglobulina (Tg)
- Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)
- Hipertiroidismo gestacional transitorio (HGT)
- Globulina fijadora de tiroxina (TBG)
- Límite superior del método (LSM)
- Yoduro de potasio (IK)
- Recién nacidos (RN)
- Rango de referencia (RR)
- Ablación con yodo radiactivo (RAI)
- Calidad de vida (CdV)

## I. INTRODUCCIÓN y OBJETIVOS

La tirotoxicosis es la manifestación clínica de un grupo de desórdenes secundarios a la acción a nivel tisular de concentraciones de hormonas tiroideas circulantes inadecuadamente elevadas. Es relativamente frecuente, siendo el hipertiroidismo, la causa más prevalente de tirotoxicosis. Este último se refiere específicamente al exceso de síntesis y secreción de hormonas tiroideas por parte de la tiroides.

En áreas yodosuficientes, la causa más frecuente de tirotoxicosis no iatrogénica es el hipertiroidismo por enfermedad de Graves, seguida por la enfermedad nodular tiroidea autónoma y las tiroiditis destructivas.

La prevalencia global reportada de hipertiroidismo clínico en áreas yodosuficientes es de 0,2 a 1,3%<sup>(1)</sup> sin embargo, la misma varía con la edad, el nivel de ingesta de yodo, la raza (más frecuente en caucásicos y orientales que en hispanos y afroamericanos) y la región analizada.

En áreas con deficiencia de yodo, la prevalencia del hipertiroidismo es mayor, pudiendo llegar hasta el 10-15% para el hipertiroidismo clínico y subclínico combinados, siendo el bocio nodular tóxico más común que la enfermedad de Graves<sup>(2)</sup>. La corrección de la deficiencia de yodo con medidas de salud pública puede dar lugar a un aumento transitorio de la incidencia de hipertiroidismo, seguido de una disminución gradual hasta alcanzar los niveles registrados en las regiones yodosuficientes.

El objetivo de esta actualización es optimizar las modalidades terapéuticas disponibles para el control de la tirotoxicosis en el adulto, basándonos en las publicaciones más recientes, posteriores a las guías FASEN 2013<sup>(3)</sup>, ATA 2016<sup>(4)</sup> y ESMO 2018<sup>(5)</sup>, con un enfoque menos dogmático y más individualizado, adaptado al paciente y a nuestro medio.

## II. TRATAMIENTO MÉDICO EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW

### a. TRATAMIENTO CON DROGAS ANTITIROIDEAS

La enfermedad de Graves Basedow es responsable del 70-80% de las causas de hipertiroidismo en occidente y del 90% de las mismas en oriente. La incidencia anual de la enfermedad de Graves registrada en países europeos como Suecia es de 27,6 nuevos casos/100000 hab/año, en cambio en Corea, esta incidencia casi se triplica, reportándose 72 nuevos casos/100000 hab/año. Cerca de la mitad de los pacientes presentan el antecedente de disfunción tiroidea familiar. Es 10 veces más frecuente en el sexo femenino vs. el masculino (2 vs. 0,2%), con un pico en su incidencia en mujeres entre los 30 y 50 años<sup>(6,14)</sup>.

A más de un siglo de la implementación de la tiroidectomía y a más de 75 años del uso de otros recursos terapéuticos como el I<sup>131</sup> y las drogas antitiroideas (DAT) para el tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves, no han surgido nuevas opciones de tratamiento. Es de destacar que ninguna de las modalidades terapéuticas con las que contamos, está

dirigida al tratamiento etiológico de la enfermedad.

Los tratamientos considerados “definitivos” como el I<sup>131</sup> y la tiroidectomía, si bien son eficaces para revertir el hipertiroidismo, inducen un hipotiroidismo permanente con necesidad de opoterapia y controles de por vida<sup>(8)</sup>.

Por otra parte, el tratamiento tradicional arbitrario de 12 a 18 meses con tionamidas<sup>(9)</sup>, si bien logra en la mayoría de los pacientes controlar la producción excesiva de hormonas tiroideas, al suspenderlo, la remisión es alcanzada en no más de la mitad de los casos.

Con el objetivo de seleccionar los mejores candidatos a responder a los antitiroideos, muchas variables han intentado asociarse en forma individual a la remisión, pero con resultados inciertos<sup>(10,12)</sup>. Incluso utilizando modelos predictivos de riesgo como el GREAT Score<sup>(13,15)</sup>, un número considerable de pacientes se agrupa en clases de riesgo intermedio de remisión, muy inespecíficas para predecir recaída.

Por lo tanto, la elección de la opción de tratamiento más segura y efectiva sigue siendo compleja y resulta un desafío para el endocrinólogo, quien debería considerar múltiples factores antes de tomar una decisión terapéutica. Estos incluyen: riesgo de complicaciones agudas que requieran una intervención urgente (crisis inminente, taquiarritmias, isquemia cardíaca), edad y comorbilidades del paciente, embarazo o potencial embarazo, hábito tabáquico, manifestaciones extratiroideas (oftalmopatía, mixedema pretibial) y preferencias del paciente (se ha demostrado una preferencia fuertemente negativa de los pacientes en relación con el I<sup>131</sup>)<sup>(16)</sup>. También debe tenerse en cuenta la influencia de factores socioeconómicos como el acceso a centros de salud, la probabilidad de adherencia a la terapia médica, la pericia de los cirujanos en el medio donde se atiende el paciente y las regulaciones sanitarias para administrar I<sup>131</sup>.

Asimismo, se vienen observando cambios en la forma de presentación de la enfermedad de Graves en los últimos años, sobre todo un fenotipo clínico y bioquímico de menor severidad y también una menor incidencia<sup>(17,18)</sup>. Algunos autores postulan que ello podría estar relacionado con la yodoprofilaxis (explicando así, la disminución del tamaño del bocio), las restricciones actuales contra el tabaquismo, y a un mayor uso de píldoras anticonceptivas considerando que los estrógenos protegen contra la enfermedad de Graves. En igual sentido, se mencionan la mayor suplementación de micronutrientes, así como un diagnóstico y tratamiento más tempranos. Sin embargo, el hecho de que la enfermedad se presente actualmente a mayor edad refuta esta última hipótesis<sup>(18)</sup>. Estas observaciones avalan evitar los tratamientos radicales, ya que el hipertiroidismo puede controlarse en gran parte de los casos, con menores dosis iniciales de drogas antitiroideas, mínimas dosis de metimazol (MMI) para el mantenimiento y baja frecuencia de efectos adversos<sup>(19)</sup>.

En Cochrane 2016<sup>(20)</sup> se realizó un metaanálisis comparando distintos aspectos del tratamiento con MMI vs. I<sup>131</sup>. A pesar de la frecuencia de uso de ambos tratamientos, hay muy pocos

ensayos aleatorios controlados con más de 2 años de seguimiento que comparen ventajas y desventajas entre ambos a largo plazo.

Hasta hace poco más de una década, la terapia con  $I^{131}$  era la opción de tratamiento inicial más común en los Estados Unidos, mientras que en Europa y Japón eran preferidos los antitiroideos. Sin embargo, recientemente, esto ha cambiado en EE. UU, donde los antitiroideos son utilizados al inicio en el 58% de los casos seguido en un 35% por tratamiento inicial con  $I^{131}$ <sup>(8,28)</sup>. En nuestro medio, habitualmente, el tratamiento de elección en el primer episodio de hipertiroidismo por enfermedad de Graves es con tionamidas, MMI, preferible respecto al propiltiouracilo (PTU), por su mayor eficacia, vida media más prolongada (se puede tomar una sola vez al día), efectos tóxicos de menor severidad y disponibilidad en Argentina. Sin embargo, para las recurrencias del hipertiroidismo luego de un tratamiento inicial con antitiroideos, la preferencia por el  $I^{131}$  comienza a incrementarse y es indicado aproximadamente, en la mitad de los casos<sup>(21)</sup>.

La dosis inicial de MMI habitualmente utilizada es de 10-30 mg/día dependiendo de la severidad del hipertiroidismo y de las comorbilidades asociadas<sup>(4,5)</sup>. Dosis iniciales más elevadas, si bien permiten alcanzar el eutiroidismo más rápidamente, se asocian a mayor riesgo de efectos colaterales. Lograr la normalización de las hormonas periféricas puede llevar entre 4 y 12 semanas luego de iniciado el antitiroideo. A posteriori, el MMI deberá titularse gradualmente hasta alcanzar la dosis más baja necesaria para mantener el eutiroidismo. La TSH sérica, no es de utilidad para el ajuste inicial de dosis, ya que puede permanecer suprimida durante varios meses. Se debe evitar el sobretratamiento, dado que el hipotiroidismo puede provocar o empeorar la oftalmopatía. Alternativamente, algunos autores han propuesto, especialmente en enfermedades difíciles de controlar con severa oftalmopatía, utilizar un régimen llamado bloqueo/reemplazo en el que se administra el MMI a altas dosis (30 mg/d) para bloquear completamente la función tiroidea, acompañado de reemplazo con levotiroxina para evitar el hipotiroidismo subsecuente<sup>(22)</sup>.

En cuanto a la duración óptima del tratamiento del primer episodio de hipertiroidismo en la enfermedad de Graves con tionamidas, la conducta más recomendada hasta hace pocos años era sostenerlo al menos 12 meses y no prolongarlo más allá de los 18 meses. La evidencia actualmente respalda efectuar tratamientos a largo plazo, mayores a 24 meses, incluso de varias décadas<sup>(23,25)</sup>.

La terapia prolongada con metimazol, mayor a 24 meses, ha demostrado ser una opción segura y efectiva para el tratamiento del hipertiroidismo en enfermedad de Graves. La revisión de la literatura más reciente muestra que el MMI, a largo plazo mantiene el eutiroidismo con complicaciones mínimas, con bajo costo financiero y buena calidad de vida. Así lo demostró un trabajo brasileño retrospectivo<sup>(26)</sup> que evaluó pacientes con recidiva del hipertiroidismo luego de 12-24 meses de metimazol: 114 se radioablacionaron con  $I^{131}$  y 124 recibieron

tratamiento con MMI a baja dosis (2,5 y 7 mg/día). Durante los 6 años de seguimiento, el porcentaje de pacientes eutiroides en los distintos momentos siempre fue mayor en los que recibían el antitiroideo que en los radioablacionados tratados con levotiroxina. El puntaje de actividad clínica (CAS) de la oftalmopatía al igual que el peso, empeoró en los tratados con  $I^{131}$  y no hubo diferencias entre ambos grupos en relación a la calidad de vida.

En Irán se condujo un estudio prospectivo<sup>(27)</sup> en 258 pacientes que luego de un tratamiento convencional con metimazol durante 18-24 meses fueron divididos en dos ramas: una rama a quienes se les suspendió el MMI y otra continuó con el fármaco entre 5 y 10 años más. Luego de la suspensión se realizó seguimiento durante 4 años adicionales. La tasa de recaída fue significativamente menor y más tardía en el grupo que recibió tratamiento prolongado (15%) respecto al grupo que lo suspendió a los 18-24 meses de iniciado (53%).

Por otra parte, en la selección del tratamiento óptimo de las recurrencias post suspensión de los antitiroideos, existen algunos factores a considerar<sup>(28)</sup>:

- Preferencia de los pacientes.
- Adherencia al tratamiento médico (el cumplimiento deficiente es la causa más frecuente de fracaso con antitiroideos).
- Presencia de otras comorbilidades asociadas que puedan agravarse con el hipertiroidismo.
- Persistencia de oftalmopatía activa, donde el  $I^{131}$  no sería la elección más adecuada.
- Si persisten factores de riesgo de recurrencia como un gran bocio o niveles muy elevados de anticuerpo al receptor de TSH (TRAb), se debe considerar el tratamiento radical (preferiblemente quirúrgico en el caso de los grandes bocios).
- Si la calidad de vida se ha deteriorado durante mucho tiempo, podría preferirse el tratamiento ablativo, incluso en pacientes jóvenes.

Asimismo, el responsable de generar el hipertiroidismo es el anticuerpo estimulante del receptor de TSH. La tendencia de sus niveles en el tiempo es lo que da una pauta de los diferentes tipos de pacientes que se deben enfrentar y su chance de remisión con drogas antitiroideas, siendo lo más extrapolable a lo que sería la evolución natural de la enfermedad si no mediara tratamiento<sup>(29,31)</sup>.

Como observaron Bandai y col. se describen 3 tipos de respuesta en relación con la tendencia de los TRAb en pacientes tratados en forma prolongada con antitiroideos<sup>(31)</sup>:

- Aproximadamente en un 20% de los casos, los TRAb no descienden nunca y de ellos, solo 1/5 pacientes logrará remitir a largo plazo.
- En alrededor del 40% de los pacientes los anticuerpos van

a fluctuar a lo largo de los años, en ciclos generalmente de 1.5 años, y menos de la mitad de ellos logrará la remisión.

- El 40% de los pacientes restantes presentará un declive temprano y persistente de TRAb por más de 5 años y de ellos solo recurrirá 1 de cada 9.

Según estos autores, el pronóstico es mejor si el TRAb desaparece dentro de los primeros 5 años sin fluctuaciones y, dado que es difícil predecir remisión pretratamiento, sugieren sostener al menos 5 años el metimazol antes de someterse a una terapia ablativa, a fin de evitar el hipotiroidismo permanente.

Recientemente un grupo iraní, basándose en un modelo de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores asociados con recaída, desarrollaron un modelo de puntuación de riesgo en el momento de la interrupción del tratamiento del MMI. El tratamiento corto con metimazol (24 meses) se asoció significativamente a una mayor tasa de recaída a largo plazo vs. terapia ininterrumpida con el antitiroideo durante más de 5 años. La edad  $\geq 50$  años, sexo masculino, bocio grado 1-2 (OMS), T3  $\geq 120$  ng/dL y nivel de TRAb  $\geq 1.75$  IU/mL al momento de la suspensión del MMI fueron predictores significativos de recaída tanto en los tratamientos cortos como en los prolongados. La T4 libre pre-suspensión  $\geq 17$  pmol/L (1.32 ng/L) solo fue predictor de recaída en el grupo de tratamiento prolongado. El modelo de puntuación de riesgo tuvo un buen poder de discriminación con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 62% en la puntuación de riesgo de 8 (rango 0-14)<sup>(32)</sup>.

En vista de las experiencias surgidas a posteriori de la publicación de la guía FASEN 2013<sup>(3)</sup> son necesarios enfatizar algunos cambios en el manejo con DAT del paciente con enfermedad de Graves hipertiroideo:

- Seleccionar los pacientes candidatos a presentar mayor probabilidad de remisión para implementar los antitiroideos como tratamiento de primera elección.
- Menor dosis de inicio de MMI (10-20 mg/d suelen ser apropiadas en la mayoría de los casos).
- Si el paciente logra sostener el eutiroidismo con bajas dosis de metimazol más allá de los 18 meses, ofrecer la posibilidad de un tratamiento prolongado a baja dosis si los TRAb aún persisten elevados y/o la TSH aún persiste suprimida.

## **b. EFECTOS ADVERSOS DE DROGAS ANTITIROIDEAS Y MANEJO DE LOS MISMOS**

A los ya conocidos efectos adversos de las DAT (ver Tabla I), esta actualización se focalizará en los efectos que se han reportado en los últimos años.

### **Artritis por metimazol**

Además de las ya conocidas artralgias, las tionamidas pueden

producir cuadros de artritis.

En 2020, D van Moorsel y col. publicaron un caso de artritis a los 20 días de inicio de 30 mg/día de MMI. El cuadro se caracterizó por dolor e hinchazón de manos, rodillas y tobillos, episodios febriles y limitación de los movimientos. El laboratorio mostró eritrosedimentación, recuento de glóbulos blancos, proteína C reactiva, factor reumatoideo, anticuerpos anticitrulina y HLA B27 dentro de parámetros normales<sup>(33)</sup>. La bibliografía coincide en que los síntomas se presentan como una poliartritis migratriz, aunque también se han descrito casos de monoartritis o de artritis episódica. La presentación clásica de mialgia, poliartritis, fiebre y rash ha sido llamada como síndrome de artritis antitiroidea<sup>(34,35)</sup>.

La literatura sugiere la suspensión inmediata del agente causal, con el objetivo de prevenir otros efectos autoinmunes. La rotación a otra tionamida ha sido útil en algunos casos<sup>(36,37)</sup>, aunque también se reporta una alta tasa de reactividad cruzada<sup>(34)</sup>.

### **Hepatotoxicidad por drogas antitiroideas**

En líneas generales, los estudios que evaluaron la hepatotoxicidad inducida por DAT, estuvieron limitados a reportes de casos, revisiones o pequeñas muestras de pacientes. Las publicaciones parecen indicar que hay diferentes perfiles de hepatotoxicidad para cada DAT<sup>(38,41)</sup>. Se menciona una severa necrosis hepatocelular relacionada con el PTU en contraposición a una injuria colestásica relativamente moderada por MMI. Sin embargo, también se han publicado casos de severa falla hepática o hepatitis por MMI/carbimazol (CBM)<sup>(42,43)</sup>.

En 2014, Men Ting Wang y col. evaluaron la incidencia y los riesgos comparativos de hepatotoxicidad por MMI/CBM vs. PTU en una población de 71379 pacientes hipertiroideos. Se observó que MMI/CBM tuvo un riesgo 2.8 veces mayor de hepatitis vs. PTU. Este efecto, si bien es más frecuente y en relación dosis dependiente, ha mostrado ser de menor gravedad que la producida por PTU, droga con la cual se han reportado hepatitis fulminantes y muertes por insuficiencia hepática aguda<sup>(44)</sup>.

En una revisión del 2014, se mencionan los mecanismos involucrados de la hepatotoxicidad por PTU. Se proponen inhibición de glucuronil transferasa, síntesis reducida de ácidos biliares y aumento del consumo de oxígeno por el hepatocito. Las biopsias hepáticas y estudios post mortem han mostrado hallazgos característicos de diversos grados de inflamación y necrosis hepáticas. Se estima que 1/10000 pacientes adultos pueden desarrollar hepatotoxicidad por PTU, y esta incidencia se ha visto significativamente aumentada en la población infantil. En relación con los datos sobre trasplante hepático, el PTU fue identificado como causa del mismo, mientras que no hay registros de trasplantes hepáticos secundarios al uso de MMI. Se reporta una mortalidad por hepatotoxicidad relacionada al PTU cercana al 25%<sup>(44)</sup>.

Respecto a la hepatotoxicidad por MMI/CBM es de menor

cuantía que la producida por PTU y en general se observa elevación de transaminasas dosis-dependiente y con patrón de colestasis. Es variable la aparición de los síntomas, desde pocos días a 5 meses. Se mencionan como posibles mecanismos una hipersensibilidad a la droga e inmunidad mediada por células como causa de hepatitis colestásica<sup>(44)</sup>. Respecto a datos sobre muertes relacionadas con el uso de MMI, las mismas no han sido reportadas por la FDA. El manejo en estos casos es usualmente la discontinuación del MMI, optando luego por otras alternativas de tratamiento. En algunos casos se ha sugerido el uso de ácido ursodesoxicólico para revertir el efecto colestático del antitiroideo<sup>(45)</sup>.

### **Miopatía por drogas antitiroideas**

La debilidad muscular es común en estados de función tiroidea alterada. La miopatía tirotóxica suele presentarse en forma gradual, con fatiga y debilidad musculares, sin mialgias y con CPK normal o disminuida.

En 2019, Ran Lu publicó dos casos de miopatía luego de la rápida corrección del hipertiroidismo, en un caso luego de 7 semanas de tratamiento con MMI y en otro, luego de Dosis Terapéutica de I<sup>131</sup>. En ambos casos, el cuadro se caracterizó por fatiga y mialgias con elevados niveles de CPK, los cuales corrigieron luego de la suspensión del antitiroideo en el 1° caso o luego del inicio de tratamiento de reemplazo en el 2°. Los autores reportan 17 casos de miopatía con DAT (PTU, MMI o CBM) además de casos secundarios a cirugía o I<sup>131</sup><sup>(46)</sup>.

### **Neumonía por propiltiouracilo**

Existen muy pocos casos reportados en la literatura de neumonía por PTU. En 2019 se publicó un caso de neumonía por PTU en una mujer con historia de hipertiroidismo tratada en otras ocasiones con MMI. Por recurrencia del cuadro fue medicada con 100 mg/día de PTU, desarrollando síntomas y signos de neumonía organizada varios meses luego del inicio del tratamiento, cuadro que fue confirmado por estudios de imágenes y pruebas de función pulmonar. La suspensión del PTU y el agregado de metilprednisona, lograron normalizar la función pulmonar luego de 4 semanas<sup>(47)</sup>.

En resumen, las DAT han demostrado seguir siendo un tratamiento efectivo y seguro para los pacientes con hipertiroidismo, especialmente por enfermedad de Graves. Si bien los efectos adversos tradicionalmente conocidos son en su mayoría reversibles con la suspensión de las mismas, es conveniente reconocer los efectos adversos menos conocidos reportados en los últimos años. De ellos, los más frecuentemente vistos son los que afectan la función hepática en grado diverso.

La opinión de los expertos es que, una vez que los efectos adversos se manifiestan, se debe suspender el fármaco antitiroideo, no aconsejando cruzar con otra DAT, dado que se han visto reacciones cruzadas.

Teniendo en consideración que la tirotoxicosis per se, puede cursar con cambios en el hepatograma, no hay un consenso

sobre la utilidad de efectuar pruebas de función hepática durante el tratamiento con DAT. Sin embargo, un seguimiento de los marcadores de función hepática, podrían alertar sobre la necesidad de suspensión del fármaco.

### **c. TRATAMIENTO ADYUVANTE**

En el tratamiento de la tirotoxicosis se pueden utilizar diversos recursos terapéuticos, complementando el tratamiento con DAT.

Estas terapias se utilizan transitoriamente y/o en forma coadyuvante al tratamiento con antitiroideos, yodo radioactivo o cirugía. Están indicadas cuando existen contraindicaciones para el uso de terapias convencionales, o con el objetivo de revertir rápidamente el impacto periférico de las hormonas tiroideas en pacientes de alto riesgo, hasta tanto actúen las DAT o se implementen los tratamientos definitivos. Las drogas utilizadas como adyuvantes, presentan diferentes mecanismos de acción. Según el fármaco, pueden ser de utilidad para paliar los efectos hiperadrenérgicos, la liberación de hormonas tiroideas, alterar el metabolismo de estas (inhibiendo su conversión periférica o aumentando su clearance) o por mecanismos inmunosupresores.

### **Yoduro inorgánico**

Hasta 1943 era el agente de tratamiento principal para la tirotoxicosis, antes del advenimiento de las DAT específicas<sup>(48)</sup>. En la actualidad, rara vez se usa como tratamiento único.

Sus principales acciones consisten en disminuir transitoriamente la síntesis de hormonas tiroideas mediante la inhibición de la oxidación y la organificación del yodo (efecto Wolff-Chaikoff) y bloquear la liberación de T4 y T3, inhibiendo la proteólisis de la tiroglobulina (Tg), siendo esta última, la acción más destacada en pacientes tirotóxicos<sup>(4,49)</sup>.

Los pacientes tratados solamente con yoduro inorgánico mejoran rápidamente y las concentraciones periféricas de T4 y T3 disminuyen sustancialmente, aunque excepcionalmente se logran alcanzar niveles dentro del rango normal. Este efecto máximo se registra alrededor de los 10-15 días de iniciado el tratamiento<sup>(48,50,51)</sup>. Posteriormente, en la mayoría de los casos, se produce el fenómeno de escape, reduciendo su utilidad, con el posible empeoramiento de los síntomas a medida que aumentan las concentraciones séricas de hormonas tiroideas.

Sin embargo, en algunos casos con tirotoxicosis leve, la enfermedad puede controlarse durante períodos prolongados con yoduro de potasio, administrado como solución de Lugol (Lugol 5%: 8 mg de yodo/gota) o como una solución saturada de yoduro de potasio (50 mg de yodo/gota)<sup>(52)</sup>. La dosis recomendada es de 3 a 5 gotas de solución de Lugol 3 veces al día o 1 gota de yoduro de potasio 3 veces/día. En la actualidad, las principales indicaciones del yoduro son: la preparación de pacientes para tiroidectomía, el tratamiento de la tormenta tirotóxica y en algunos casos, posterior al tratamiento con yodo radioactivo.

La terapia preoperatoria con yoduro se introdujo cuando era el único fármaco antitiroideo disponible. Además de reducir la secreción de hormonas tiroideas, reduce la vascularización intraglandular. Por esta razón es que principalmente se administra 10 días previos a una tiroidectomía en pacientes hipertiroideos con enfermedad de Graves<sup>(52)</sup>. Contrariamente, cabe aclarar que está contraindicado en la preparación quirúrgica de pacientes con bocio multinodular autónomo o enfermedad de Plummer ya que puede generar un efecto Jod-Basedow.

El yoduro ha mostrado respuestas variables cuando se lo administra solo luego de la terapia con yodo radioactivo<sup>(53,54)</sup> o combinado con DAT después de la misma<sup>(55)</sup> a fin de reducir más rápidamente la secreción tiroidea.

En un estudio italiano la combinación de yoduro y metimazol no produjo una reducción más rápida de las concentraciones séricas de T4 y T3 comparado con el MMI solo<sup>(56)</sup>, si bien, en un trabajo más reciente, el tratamiento combinado de ambos normalizó la función tiroidea con gran efectividad<sup>(55)</sup>.

En el contexto de la terapia con I<sup>131</sup>, el yoduro de potasio debe iniciarse 1 semana después de la administración del radioyodo para no interferir con la absorción del radiofármaco. Los pacientes tratados con I<sup>131</sup> tienen menos probabilidades de escapar de los efectos inhibitorios del yoduro sobre la oxidación y la organificación del yodo<sup>(52)</sup>.

Por lo antedicho, el yoduro inorgánico puede ser una herramienta muy útil como agente único en pacientes con tirotoxicosis recurrente, luego del tratamiento con I<sup>131</sup>, pero recordando su efectividad por tiempo limitado.

### Agentes de contraste radiográfico yodados

Lamentablemente ya no se encuentran disponibles los agentes de contraste radiográfico orales como el ipodato de sodio o el ácido iopanoico que, además de bloquear la secreción de hormonas tiroideas, eran potentes inhibidores de la actividad de las desyodinasas tipo I y tipo II, bloqueando la conversión periférica de T4 a T3<sup>(57,61)</sup>.

Estos agentes tenían escasos efectos secundarios con beneficios potenciales en pacientes con tormenta tirotóxica, intoxicación por T4 y otras condiciones en las que tanto el bloqueo rápido de la secreción tiroidea como la inhibición de la conversión periférica podrían ser beneficiosos<sup>(4)</sup>.

Los agentes de contraste radiográficos solubles en agua administrados por vía intravenosa para angiografías, pielografías y tomografías computadas también contienen altas concentraciones de yodo. Su deiodinación y el yoduro generado tienen la acción antitiroidea esperada, pero de corta duración, ya que estos agentes se excretan muy rápidamente. Por sí mismos, no tienen efecto sobre la secreción o el metabolismo de la hormona tiroidea en sujetos normales<sup>(52)</sup>.

### Perclorato de potasio

El anión perclorato (ClO<sub>4</sub>) es un inhibidor competitivo del transporte de yoduro tiroideo<sup>(62)</sup>. Se utilizó en el pasado como

terapia para la tirotoxicosis, pero se abandonó debido a sus severos efectos secundarios (anemia aplásica, úlcera gástrica) y a la aparición de drogas antitiroideas específicas (MMI o PTU). Se utilizaba en dosis de 400 a 600 mg/d con relativa efectividad y seguridad, ya sea solo o en combinación con DAT (MMI - PTU) en pacientes resistentes a altas dosis de estas últimas<sup>(63,64)</sup>. El perclorato ya no se encuentra disponible en nuestro medio.

### Carbonato de litio

Son bien conocidas las acciones del litio sobre la función tiroidea. Este metal se concentra en la tiroides mediante transporte activo<sup>(65)</sup>. Su acción principal es inhibir la liberación de T4 y T3, proceso que es estimulado por la TSH y mediado por AMPc<sup>(65,66)</sup>. También puede inhibir la síntesis de hormonas tiroideas<sup>(67,68)</sup>.

Al igual que con el yoduro, la glándula tiroidea tiende a escapar de las acciones inhibitorias del litio, por lo tanto, tiene un valor limitado para el tratamiento a largo plazo del paciente con tirotoxicosis. El litio tiene pocas ventajas sobre las DAT y tiene efectos secundarios considerables por su estrecho rango terapéutico.

En Dosis Terapéuticas disminuye las concentraciones séricas de tiroxina en aproximadamente 25% en 4 a 10 días<sup>(69,70)</sup>.

En la práctica, no debe administrarse como tratamiento primario de la tirotoxicosis, pero es una opción para pacientes con cuadros graves que son alérgicos al yoduro, y puede tener una función complementaria en pacientes tratados con I<sup>131</sup>, en aquellos con tirotoxicosis inducida por amiodarona<sup>(71)</sup> y para preparar a los pacientes para tiroidectomía.

En nuestro país, en el 2004, el grupo del Hospital Ramos Mejía publicó el caso de una paciente con una crisis tirotóxica tratada con antitiroideos, litio e hidrocortisona con excelente evolución<sup>(72)</sup>. Asimismo, el equipo de tiroides de la Unidad de Endocrinología del Hospital Álvarez presentó su experiencia con el uso de litio como adyuvante al radioyodo en el tratamiento de la enfermedad de Graves<sup>(73)</sup>.

Un reciente metaanálisis de Ahmed FW y col. sobre 755 pacientes analizó que la administración de litio (menos de 7 días) previo a la dosis de I<sup>131</sup> mostró ser más efectiva en la curación del hipertiroidismo y con menos efectos adversos en pacientes con enfermedad de Graves que cuando se administró I<sup>131</sup> solo<sup>(74)</sup>. La dosis recomendada de carbonato de litio es de 300 a 450 mg cada 8 horas vía oral con el objetivo de mantener la litemia en el rango de 1 mEq/l. Su efecto es limitado y transitorio<sup>(4)</sup>.

### Antagonistas betadrenérgicos

Los fármacos antagonistas β adrenérgicos son de utilidad para complementar el tratamiento de pacientes con tirotoxicosis<sup>(4,75)</sup>. Estudios recientes han demostrado su efectividad y acción rápida para el control de los síntomas adrenérgicos<sup>(76)</sup>.

Muchas de las manifestaciones de la tirotoxicosis imitan un estado hiperadrenérgico y el bloqueo de los receptores adrenérgicos proporciona al paciente un alivio considerable de

los síntomas, en particular la ansiedad, palpitaciones, temblores e intolerancia al calor, independientemente del nivel de catecolaminas<sup>(3)</sup>. Este beneficio clínico no se debe a cambios en la función tiroidea. Se ha reportado que el propranolol en dosis mayores a 120-160 mg/d podría tener una ventaja adicional al inhibir la conversión periférica de T4 a T3<sup>(77)</sup>, sin embargo, hasta el momento no hay clara evidencia acerca de este mecanismo<sup>(75,78,80)</sup>.

Aunque su acción es precoz, se trata de un tratamiento estrictamente sintomático y parcial ya que no modifican el curso de la enfermedad.

Si bien estos fármacos mejoran el equilibrio negativo de nitrógeno, disminuyen la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno, en pacientes con tirotoxicosis estos parámetros rara vez se normalizan por completo. Por lo tanto, estos agentes son útiles como tratamiento primario, solo en las tirotoxicosis transitorias (por ejemplo, las diversas formas de tiroiditis).

Asimismo, son útiles como terapia complementaria para el alivio de los síntomas durante la evaluación inicial hasta la confirmación del diagnóstico etiológico.

El propranolol es el fármaco de este grupo que se administró originariamente en pacientes con tirotoxicosis y todavía se usa ampliamente, pero otros  $\beta$  bloqueantes tienen una duración de acción más prolongada (atenolol, metoprolol, nadolol, bisoprolol), o son cardioselectivos (atenolol, metoprolol, bisoprolol, landiolol) o de vida media ultracorta (esmolol, landiolol).

La dosis inicial habitual de propranolol está en el rango de 80 mg/d; 50 mg/d para el atenolol o metoprolol y 40 mg/día de nadolol. En caso de tirotoxicosis severa habitualmente se utilizan dosis elevadas de propranolol (240 a 360 mg/d) para controlar la frecuencia cardíaca, debiendo administrarse bajo monitoreo cardiológico.

El esmolol, agente  $\beta$  bloqueante de acción ultracorta, se ha utilizado con éxito en el tratamiento perioperatorio de la tirotoxicosis grave y de la tormenta tiroidea. Una dosis de carga de 250 a 500  $\mu$ g/kg seguida de velocidades de infusión continua de 50 a 100  $\mu$ g/kg por minuto, permite una titulación rápida del nivel del fármaco hasta el efecto deseado<sup>(81)</sup>. Tanto el propranolol como el esmolol (cardioselectivo) se pueden administrar por vía endovenosa en pacientes en crisis tirotóxica aguda.

En general, estos fármacos son bien tolerados. Los principales efectos secundarios de los antagonistas B adrenérgicos consisten en náuseas, cefaleas, insomnio y depresión. Raramente pueden ocasionar erupción cutánea, agranulocitosis y trombocitopenia. Sin embargo, los betabloqueantes no cardioselectivos están contraindicados en pacientes con asma moderada a severa, insuficiencia cardíaca y diabéticos tratados con insulina y/o hipoglucemiantes orales<sup>(76)</sup>. En los casos de insuficiencia cardíaca congestiva moderada a severa, su indicación debe ser consensuada con cardiología<sup>(82,83)</sup>. El uso de betabloqueantes cardioselectivos  $\beta$ 1 es más seguro en este tipo de pacientes. (ver Tabla II)

Los bloqueantes cálcicos (diltiazem, verapamilo), los cuales no han sido utilizados ampliamente en pacientes con tirotoxicosis, podrían indicarse, aunque con una efectividad del 17% en la reducción de la frecuencia cardíaca comparable a la lograda con antagonistas B adrenérgicos<sup>(4,86)</sup>. Estas drogas deberían considerarse para pacientes en quienes están contraindicados los B bloqueantes.

Otra alternativa terapéutica, en estos casos, es la reserpina (2,5 a 5 mg por vía intramuscular cada 4 horas) o la guanetidina (30 a 40 mg por vía oral cada 6 horas). Sin embargo, ninguno de estos agentes debe utilizarse en casos de shock cardiovascular o hipotensión severa. La reserpina también ha sido de utilidad en casos de tormenta tiroidea refractaria a grandes dosis de propranolol<sup>(87)</sup>.

Este grupo de fármacos no son tratamientos de elección en la tirotoxicosis cuando existen otras alternativas terapéuticas más efectivas y accesibles

### Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC's) inhiben la conversión periférica de T4 a T3, y en pacientes con enfermedad de Graves reducen la secreción hormonal. Se utilizan en casos severos de hipertiroidismo y/o en crisis tirotóxicas. También son de gran utilidad previos a la cirugía tiroidea o al tratamiento con I<sup>131</sup> ya sea por vía endovenosa u oral y en los casos de tirotoxicosis destructivas como en el hipertiroidismo amiodarona inducido tipo II.

La dexametasona inhibe la secreción glandular de T4 y su conversión a T3 de forma inmediata, produciendo un rápido alivio de la sintomatología. En casos de tirotoxicosis severas, si se administra simultáneamente con yoduros y antitiroideos, puede lograrse un importante descenso de la T3 en 24-48 horas. La hidrotisona endovenosa está indicada cuando se desea prevenir la insuficiencia suprarrenal relativa que puede acompañar las tirotoxicosis severas o cuando se sospecha un Addison asociado. A altas dosis, tiene la ventaja de inhibir la conversión periférica, adicionalmente a su acción mineralocorticoidea.

Las dosis sugeridas de acuerdo con el cuadro inicial del paciente son:

- Dexametasona: 2 mg cada 6 hs (VO o EV)
- Hidrotisona: dosis de carga de 300 mg y luego continuar con 100 mg cada 8 hs (EV)<sup>(4,80)</sup>

### Colestiramina

La formación de glucuronoconjugados y sulfatoconjugados de hormonas tiroideas tiene lugar principalmente en el hígado y riñón. En el caso del hígado son excretados por la bilis al intestino, en donde son hidrolizados, volviendo a ser absorbidos como T4 y T3, o eliminados conjugados por las heces (circulación enterohepática). Esta vía es responsable de apenas el 10-20% del metabolismo de las hormonas tiroideas. La circulación enterohepática se encuentra aumentada en los

estados tirotóxicos<sup>(88)</sup>. Basándose en este concepto fisiológico, se ha probado el uso de resinas de intercambio iónico para ligar las hormonas tiroideas en el intestino, facilitar su excreción e impedir su reabsorción<sup>(89,90)</sup>.

La colestiramina, fármaco utilizado como tratamiento de la hipercolesterolemia, es una resina de intercambio iónico, que secuestra a nivel intestinal las hormonas tiroideas conjugadas, aumentando su excreción fecal<sup>(91)</sup> constituyendo un agente complementario seguro y eficaz en el tratamiento de la tirotoxicosis. Su mayor eficacia ocurre durante las primeras semanas de tratamiento. Puede ser también de utilidad cuando se sospecha una tirotoxicosis por ingesta exógena de hormonas tiroideas. Su posología es administrar 4 g cada 6 horas, siendo uno de sus efectos colaterales la intolerancia digestiva<sup>(92)</sup>.

### Plasmaféresis

En casos de tirotoxicosis grave refractaria ante la falla del tratamiento convencional, la plasmaféresis es una modalidad útil con el objeto de remover las hormonas tiroideas circulantes con resultados variables<sup>(76,93)</sup>.

Consiste en la separación extracorpórea y la eliminación de proteínas plasmáticas con T3/T4 unidas, como la globulina transportadora de hormonas tiroideas, albúmina, autoanticuerpos, citocinas y catecolaminas<sup>(94,95)</sup>. El plasma de reemplazo, la albúmina y los cristaloides se devuelven a la circulación. Esto da como resultado una rápida reducción de las hormonas tiroideas libres al proveer nuevos sitios de unión<sup>(95)</sup>.

Varios autores han demostrado que luego de 4 a 6 sesiones de plasmaféresis, se obtuvo una reducción significativa del 45% en T4 libre y una reducción del 60% en T3 libre<sup>(95,97)</sup>. Los mismos coinciden, además, en que es un procedimiento seguro durante el embarazo.

Indicaciones de plasmaféresis: crisis tirotóxica con falla hepática aguda o que no mejora en primeras 24-48 hs de tratamiento, tirotoxicosis facticia, agranulocitosis o trombocitopenia grave secundarias a DAT, comorbilidades cardíacas o pulmonares severas subyacentes, tormenta tiroidea por Jod Basedow, preparación quirúrgica en agudo en pacientes con tirotoxicosis severa<sup>(98)</sup>, hipertiroidismo causado por enfermedad molar, oftalmopatía grave, toxicidad severa inducida por amiodarona<sup>(80)</sup>.

Las sesiones de plasmaféresis se deben continuar hasta lograr la mejoría clínica del paciente con monitoreo diario de T3 y T4 libre luego de cada sesión.

En general es bien tolerada y los efectos adversos informados incluyen: anafilaxia, coagulopatías, hipocalcemia, hipotensión, reacciones transfusionales relacionadas al intercambio de plasma, lesión vascular, cambios de volumen y electrolitos, tetania, convulsiones, náuseas y vómitos relacionados al citrato y dificultad respiratoria<sup>(95,98)</sup>.

### L-carnitina

La L-Carnitina es una amina cuaternaria que se encuentra en fluidos biológicos y tejidos de mamíferos donde juega un rol

importante en el metabolismo energético. Antiguos estudios en animales demostraron que la L-Carnitina es capaz de contrarrestar los cambios impulsados por la hormona tiroidea, inhibiendo la entrada de T3 al núcleo celular (fibroblastos, hepatocitos, neuronas) explicando así el antagonismo periférico, sin acción inhibitoria sobre su secreción. No tiene toxicidad, teratogenicidad, contraindicaciones conocidas, interacción con otros fármacos ni efectos secundarios importantes. Además, el hipertiroidismo per se, empobrece los depósitos tisulares de carnitina, creando una verdadera deficiencia secundaria<sup>(99)</sup>.

En el hipertiroidismo cumpliría una doble función: por un lado, reponer los depósitos tisulares deplecionados y por otro, contrarrestar las acciones de las hormonas tiroideas aumentadas a nivel periférico. También permitiría utilizar dosis más bajas de DAT, como se recomienda en el embarazo y la lactancia, en trastornos hepáticos y/o hematológicos<sup>(100)</sup>.

Debido a que la carnitina atraviesa la barrera placentaria y carece de toxicidad fetal, sería una alternativa válida para el tratamiento de la tirotoxicosis fetal, complicación grave de gestantes hipertiroideas. La tirotoxicosis resistente a DAT o la tormenta tiroidea también son susceptibles de tratamiento con carnitina<sup>(100)</sup>.

### Nuevos horizontes terapéuticos en la enfermedad de Graves

Nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología y la inmunobiología de la enfermedad de Graves han llevado a explorar diversas propuestas terapéuticas<sup>(101)</sup>. Drogas inmunosupresoras y con efectos antiproliferativos como el micofenolato<sup>(84)</sup> o con capacidad de inducir la depleción de los linfocitos B solas o asociadas a drogas antitiroideas<sup>(102)</sup>, así como la inhibición del BAFF (B-cell activation factor) involucrado en la activación, diferenciación y supervivencia de células B, son estudios que actualmente están en proceso<sup>(103)</sup>.

Varios anticuerpos monoclonales apuntando a diversos antígenos involucrados en enfermedades autoinmunes están siendo explorados en ensayos clínicos en pacientes con enfermedad de Graves. El anti CD-40 iscalimab, con capacidad de bloquear las interacciones del receptor CD40 y atenuar la señal de activación de los linfocitos B, ha demostrado efectos beneficiosos en una cohorte de 15 pacientes de un estudio abierto con 5 dosis EV por 12 semanas<sup>(104)</sup>. Otros agentes novedosos terapéuticos, en distintas fases de desarrollo son aquellos que apuntan al complejo TRAb y su receptor<sup>(105)</sup>.

Incluso tratamientos induciendo inmunotolerancia<sup>(106)</sup> o modulaciones de la microbiota intestinal han sido propuestos como terapéutica en EG con oftalmopatía<sup>(107)</sup>.

Aunque estas herramientas terapéuticas están en fases preliminares y son necesarios estudios de eficacia y seguridad a largo plazo, muestran un futuro promisorio, ampliando el arsenal terapéutico en la EG, el cual se mantiene sin cambios desde hace más de 60 años<sup>(7)</sup>.

## Selenio

El selenio (Se) es un elemento mineral natural considerado un micronutriente involucrado en evitar el daño causado por productos reactivos de la actividad celular normal, así como, importantes acciones en la función inmune y en el metabolismo tiroideo, siendo la glándula tiroidea el órgano con la más alta concentración de Se por gramo de tejido. Se encuentra en compuestos inorgánicos en forma de selenito o selenato, y en los orgánicos como selenio-cisteína y selenio-metionina de origen animal y vegetal respectivamente. Estos últimos son incorporados a las selenio-proteínas: glutatión-peroxidasas, tioredoxina peroxidasas y deiodinasas regulando el metabolismo de las hormonas tiroideas y removiendo radicales libres de oxígeno. Los niveles de Se en los organismos dependen básicamente de la composición de la tierra y la cadena alimentaria, encontrándose importantes diferencias en la distribución geográfica del estado de Se<sup>(108)</sup>.

Además del estado nutricional y de residir en áreas Se-deficientes, otros factores como enfermedades crónicas, inflamación, hepatopatías e incluso embarazo, son causas individuales que definen el estado de Se o interfieren en su metabolismo<sup>(109)</sup>.

### ¿Es el déficit de Se un factor de riesgo para la disfunción tiroidea?

El déficit de Se debe ser considerado un factor de riesgo establecido para desarrollar bocio, nódulos tiroideos, hipotiroidismo subclínico y clínico y tiroiditis autoinmune<sup>(110,112)</sup>, pero su rol en el hipertiroidismo y la enfermedad de Graves aún no está definido.

Wang<sup>(113)</sup> comparó dos poblaciones chinas cuya única diferencia era el contenido de Se en la tierra, describió igual prevalencia de hipertiroidismo en mujeres en ambas poblaciones y una menor tasa de hipertiroidismo en hombres con la ingesta más alta de Se, planteando un dimorfismo sexual entre los niveles de Se y el riesgo de hipertiroidismo.

Bulow Pedersen<sup>(114)</sup> en Dinamarca, Kim<sup>(115)</sup> en Corea y Dehina<sup>(116)</sup> en Alemania reportaron niveles de Se levemente menores, aunque con diferencias significativas, en pacientes con enfermedad de Graves respecto de los controles.

Estos hallazgos podrían ser solo una evidencia más de la disminución del Se en procesos inflamatorios con producción aumentada de especies reactivas de oxígeno, así como el aumento de la demanda de selenio-proteínas, que a su vez puede exacerbar el estrés oxidativo, comprometiendo la respuesta anti-oxidativa en detrimento de actividad anti-inflamatoria<sup>(117)</sup>.

### ¿Es útil la suplementación de Se en la disfunción tiroidea?

Ventura y col.<sup>(108)</sup> publicaron en 2017 una revisión de la literatura resumiendo los estudios que evalúan la suplementación con Se y concluyeron que, en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto, el uso de Se se asoció a reducción de aTPO, disminución de la ecogenicidad así como mejoría en la

calidad de vida. Contrariamente, una revisión Cochrane<sup>(110)</sup> que incluyó 4 estudios con 463 participantes demostró escasos beneficios, más allá de una limitada reducción del título de anticuerpos antitiroideos.

Huwiler y col.<sup>(118)</sup> publicaron recientemente un metaanálisis que incluyó 869 sujetos de 7 cohortes. La conclusión fue que la suplementación con Se en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto, sin tratamiento con levotiroxina, disminuye los niveles de TSH, así como títulos de aTPO, con una certeza de evidencia moderada y sin cambios en los niveles de hormonas tiroideas periféricas, títulos de anticuerpos antitiroglobulina (aTg), volumen tiroideo ni efectos adversos.

Estudios murinos con suplementación de Se en diversas dosis, no hallaron cambios en los niveles de TRAb entre los diferentes niveles de Se administrados, ni en las concentraciones de Cd4+, CD8+ o relación CD4+/CD8+, células Th1 o Th2 ni la relación Th1/Th2, la presencia de infiltración linfocitaria o la determinación de malondialdehído y capacidad antioxidante<sup>(6)</sup>.

Un estudio randomizado mostró reducir significativamente los niveles de T4L y mejorar la calidad de vida en los sujetos en los que se asoció Se y vitamina D al metimazol durante 180 días<sup>(119)</sup>.

Un metaanálisis realizado por Zheng<sup>(120)</sup> incluyendo 10 ensayos con 796 pacientes sugiere que la suplementación con Se podría lograr una mejoría del hipertiroidismo a los 3 y 6 meses y descenso de los TRAb a los 6 meses, sin beneficios adicionales en la función tiroidea ni en los TRAb cuando la suplementación se extendió por más de 9 meses.

Existe un estudio en curso, el ensayo GRASS (Graves' disease Selenium Supplementation trial)<sup>(121)</sup>, el cual incluyó 492 pacientes con enfermedad de Graves tratados con drogas antitiroideas y randomizados a recibir 20 mcg/día de levadura enriquecida con Se vs. placebo durante 30 meses. Los resultados podrían ser concluyentes acerca de los efectos de la adición de Se en cuanto a frecuencia y tiempo de remisiones y recurrencias, con evaluación adicional de parámetros de calidad de vida y aportar criterios para la toma de decisiones clínicas.

La discrepancia en los estudios puede ser debida a tipo, duración y dosis de la suplementación con Se, así como a los niveles basales en las distintas poblaciones estudiadas. Aun cuando no hay fuertes evidencias de beneficios de la suplementación con Se en el hipertiroidismo parece razonable asegurar una adecuada ingesta del mismo y evitar su deficiencia. Los individuos con esta condición podrían ser más susceptibles a estrés fisiológico adicional debido a una protección antioxidante deteriorada, así como polimorfismos en los genes que codifican para Se-proteínas podrían determinar diferentes susceptibilidades en la suplementación.

### ¿Cuál es el rol del Se en la oftalmopatía de Graves (OG)?

Un ensayo clínico randomizado conducido por Marcocci y col.<sup>(122)</sup> en diversos sitios de Europa, describió menor tasa de progresión de la oftalmopatía y mejor calidad de vida en sujetos que recibieron 200 mcg/día de selenito de sodio vs. placebo

durante 6 meses y seguidos luego por 6 meses más. Basado en este estudio la ETA y la ATA<sup>(123)</sup> recomiendan la suplementación con Se en OG leves por un período de 6 meses, por la mejoría de parámetros de compromiso ocular y posible entretencimiento de la progresión de la patología, aun cuando diversas publicaciones no informan beneficios<sup>(115,116)</sup>.

### ¿Cuáles son los efectos adversos del Se?

Existe una alta prevalencia de enfermedades asociadas al déficit severo y prolongado de Se, como la miocardiopatía de Keshan o la osteoartropatía de Kashin-Beck en áreas definidas de Asia. Pero debemos poner una especial atención a los excesos crónicos en las concentraciones de Se, ya sean endémicos o iatrogénicos. Entre ellos, molestias gastrointestinales, alopecia y trastornos ungueales que caracterizan a la selenosis hasta el riesgo incrementado de cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas e incluso DBT tipo 2<sup>(124,125)</sup> o mortalidad general<sup>(126)</sup> para citar solo algunos ejemplos, sugiriendo una relación en forma de U entre el status de Se y el riesgo de desarrollar diversas patologías.

Parece prudente para prevenir la sobreexposición, restringir la suplementación con Se a individuos considerados deficientes y evitar dosis que sobrepasen los 200 µg/día y por períodos cortos, especialmente en hombres. Tener presente que la suplementación con compuestos orgánicos tales como la selenio-metionina contenida en la levadura enriquecida con Se (que tiene mejor absorción y efectividad), pueden acumularse en hígado y/o hueso y producir toxicidad a largo plazo.

Por el momento, la suplementación con Se está recomendada únicamente en pacientes con enfermedad de Graves con oftalmopatía leve por un período no mayor a 6 meses.

## III. TRATAMIENTO CON YODO131 EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW

La glándula tiroides tiene la capacidad de captar y acumular casi todo el yodo corporal. Es debido a esto que se utiliza al yodo radioactivo como herramienta terapéutica para el tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves. Se administra por vía oral, una única dosis de yoduro de sodio marcado con yodo 131 ( $I^{131}$ ), en forma líquida o en cápsula.

El  $I^{131}$  puede ser elegido como primera o segunda línea de tratamiento, según la preferencia y experiencia del médico tratante y de las características y deseos de cada paciente.

El mismo resultó el tratamiento de elección para la enfermedad de Graves en Estados Unidos, según encuestas de los años '90, siendo preferido por el 69% de los endocrinólogos consultados en ese momento, distinto de lo publicado por relevamientos similares respecto a la preferencia de endocrinólogos europeos, latinoamericanos o japoneses que solían preferir tratamiento con DAT como opción inicial. Para el año 2011, solo el 59% de los endocrinólogos en EE. UU. seguían eligiendo al  $I^{131}$  como primera opción terapéutica vs. el 13% en Europa y el 29% en Asia<sup>(127)</sup>.

La elección del tipo de tratamiento para la enfermedad de Graves dependerá entonces de múltiples consideraciones. Según la guía de la ATA 2016<sup>(4)</sup> no existen evidencias científicas consistentes para recomendar una u otra alternativa terapéutica como opción inicial.

Una vez efectuado el diagnóstico, el médico debe discutir con el paciente cuáles son sus alternativas terapéuticas, considerando la logística, beneficios, expectativas, velocidad de recuperación y costos de cada modalidad de tratamiento, a fin de definir la opción a utilizar.

Ventajas del tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves con  $I^{131}$ <sup>(3)</sup>:

1. Lograr el tratamiento definitivo del hipertiroidismo
2. Evitar la cirugía tiroidea
3. Evitar los efectos adversos de las DAT

El tratamiento con  $I^{131}$  sería de elección frente a pacientes con<sup>(4)</sup>:

1. Reacciones adversas severas o mayores a DAT
2. Recidiva del hipertiroidismo
3. Incapacidad para cumplir adecuadamente con el tratamiento con DAT
4. Paciente que desee rápida resolución del hipertiroidismo y no tenga acceso a cirujanos experimentados en cirugías de cuello
5. Pacientes con contraindicaciones a las DAT
6. Pacientes que no respondan al tratamiento con DAT
7. Pacientes con comorbilidades: parálisis periódica hipokalémica, insuficiencia cardíaca derecha, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva

Contraindicaciones del tratamiento con  $I^{131}$ <sup>(4)</sup>:

1. Embarazo
2. Lactancia (esperar 3 meses luego de suspender para poder recibir Dosis Terapéutica)<sup>(128)</sup>
3. Pacientes que no pueden cumplir con las normas de seguridad de la radiación para recibir  $I^{131}$
4. Coexistencia o sospecha de cáncer de tiroides

Preparación del paciente en caso de elección del  $I^{131}$  como tratamiento:

1. Solicitar  $\beta$ -hCG para descartar embarazo en caso de tratarse de una mujer en edad fértil
2. Solicitar captación y centellograma tiroideo con  $I^{131}$  para calcular actividad de radioyodo a administrar
3. Considerar la administración de betabloqueantes, especialmente en pacientes añosos o con comorbilidades para evitar la exacerbación transitoria de los síntomas del hipertiroidismo post  $I^{131}$

4. Considerar el uso previo de DAT en pacientes añosos, hipertiroides clínicamente severos y/o con comorbilidades (fibrilación auricular, falla cardíaca, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, infecciones, DBT descompensada, enfermedades cerebrovasculares y respiratorias)<sup>(3)</sup>, que podrían desarrollar complicaciones por exacerbación del hipertiroidismo luego de la administración de la Dosis Terapéutica<sup>(129-131)</sup>
5. En pacientes bajo tratamiento antitiroideo, el mismo debe discontinuarse por lo menos 2 a 3 días previos a la toma del I<sup>131</sup><sup>(4)</sup>
6. Pacientes con hipertiroidismo severo con alto riesgo de sufrir complicaciones, el tratamiento con DAT podría ser reiniciado entre 3 a 7 días post Dosis Terapéutica<sup>(4)</sup>
7. Pacientes hipertiroides jóvenes, clínicamente compensados a pesar de presentar un cuadro de hipertiroidismo bioquímico, pueden recibir Dosis Terapéutica sin tratamiento previo con DAT
8. Algunos reportes recomiendan el uso de litio para disminuir la liberación de hormonas tiroideas al torrente sanguíneo en pacientes con hipertiroidismo severo, en quienes se suspenden las DAT previo a la administración de yodo. Esta práctica no es universalmente aceptada, por lo tanto, según la guía de la ATA 2016 no existiría evidencia consistente para recomendarla sistemáticamente<sup>(132,133)</sup>.

Algunos estudios y metaanálisis<sup>(134)</sup> sugieren que el agregado de DAT pre y post radioyodo puede reducir la tasa de éxito del mismo para lograr el eutiroidismo. Para estos casos, se sugiere considerar administrar Dosis Terapéuticas más altas para compensar la menor efectividad del yodo frente al uso de las DAT<sup>(131,134)</sup>.

Consideraciones para tomar en cuenta previo al tratamiento con I<sup>131(4)</sup>:

1. Explicar al paciente qué tratamiento se le va a realizar, sus ventajas y desventajas, la posibilidad de desarrollar hipotiroidismo como parte de la evolución de la enfermedad de Graves o como consecuencia del tratamiento, así como, la posibilidad de recidiva del hipertiroidismo
2. Indicaciones de aislamiento
3. Indicaciones de contracepción por el término de 6-12 meses para las mujeres y 3-4 meses para los hombres
4. Optimizar el tratamiento de cualquier comorbilidad previo a la administración del I<sup>131</sup>
5. Una semana antes de recibir la Dosis Terapéutica de I<sup>131</sup> se deben evitar los suplementos dietarios con alto contenido de yodo y algas
6. Firma del consentimiento informado para realizar el tratamiento con I<sup>131</sup>.

1. Considerar el uso previo de DAT en pacientes añosos, hipertiroides clínicamente severos y/o con comorbilidades (fibrilación auricular, falla cardíaca, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, infecciones, DBT descompensada, enfermedades cerebrovasculares y respiratorias)<sup>(3)</sup>, que podrían desarrollar complicaciones por exacerbación del hipertiroidismo luego de la administración de la Dosis Terapéutica<sup>(129-131)</sup>
2. En pacientes bajo tratamiento antitiroideo, el mismo debe discontinuarse por lo menos 2 a 3 días previos a la toma del I<sup>131(4)</sup>
3. Pacientes con hipertiroidismo severo con alto riesgo de sufrir complicaciones, el tratamiento con DAT podría ser reiniciado entre 3 a 7 días post Dosis Terapéutica<sup>(4)</sup>
4. Pacientes hipertiroides jóvenes, clínicamente compensados a pesar de presentar un cuadro de hipertiroidismo bioquímico, pueden recibir Dosis Terapéutica sin tratamiento previo con DAT
5. Algunos reportes recomiendan el uso de litio para disminuir la liberación de hormonas tiroideas al torrente sanguíneo en pacientes con hipertiroidismo severo, en quienes se suspenden las DAT previo a la administración de yodo. Esta práctica no es universalmente aceptada, por lo tanto, según la guía de la ATA 2016 no existiría evidencia consistente para recomendarla sistemáticamente<sup>(132,133)</sup>.

Algunos estudios y metaanálisis<sup>(134)</sup> sugieren que el agregado de DAT pre y post radioyodo puede reducir la tasa de éxito del mismo para lograr el eutiroidismo. Para estos casos, se sugiere considerar administrar Dosis Terapéuticas más altas para compensar la menor efectividad del yodo frente al uso de las DAT<sup>(131,134)</sup>.

Consideraciones para tomar en cuenta previo al tratamiento con I<sup>131(4)</sup>:

1. Explicar al paciente qué tratamiento se le va a realizar, sus ventajas y desventajas, la posibilidad de desarrollar hipotiroidismo como parte de la evolución de la enfermedad de Graves o como consecuencia del tratamiento, así como, la posibilidad de recidiva del hipertiroidismo
2. Indicaciones de aislamiento
3. Indicaciones de contracepción por el término de 6-12 meses para las mujeres y 3-4 meses para los hombres
4. Optimizar el tratamiento de cualquier comorbilidad previo a la administración del I<sup>131</sup>
5. Una semana antes de recibir la Dosis Terapéutica de I<sup>131</sup> se deben evitar los suplementos dietarios con alto contenido de yodo y algas
6. Firma del consentimiento informado para realizar el tratamiento con I<sup>131</sup>.

tratamiento con hormona tiroidea. Esto es debido a que los niveles de TSH pueden permanecer inhibidos por largo tiempo aun cuando el hipertiroidismo haya sido resuelto. Por lo tanto, los niveles de TSH deben ser interpretados cautelosamente, siempre acompañados por los niveles de T4 y/o T3 para decidir iniciar tratamiento sustitutivo con LT4, debiendo evitar el hipotiroidismo clínico severo, especialmente en pacientes con oftalmopatía.

### ¿Qué hacer si el hipertiroidismo persiste a pesar del tratamiento con I<sup>131</sup>?

Si esto ocurre más allá de 6 meses, se sugiere planear un nuevo tratamiento con I<sup>131</sup>

#### Oftalmopatía de Graves y Yodo131

La Oftalmopatía de Graves (OG) es una enfermedad inflamatoria ocular que se desarrolla en asociación a la autoinmunidad tiroidea. Alrededor de 1/3 de los pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves pueden presentar algún síntoma o signo asociado a OG, pero solo el 5% de ellos desarrollará compromiso ocular moderado a severo<sup>(4)</sup>. Es sabido que, luego de un tratamiento ablativo con I<sup>131</sup> por enfermedad de Graves, alrededor del 15%<sup>(3,134)</sup> - 39%<sup>(3,4)</sup> de los pacientes podrían, especialmente luego del primer año de su administración, desarrollar oftalmopatía de novo o sufrir progresión de la ya existente<sup>(3,143)</sup>.

El uso de corticoides post Dosis Terapéutica de I<sup>131</sup>, suele disminuir este riesgo de aparición o progresión<sup>(144)</sup>. Uno de los parámetros más utilizados para cuantificar severidad y/o actividad de la OG es el publicado por el Consenso Europeo para Orbitopatía de Graves (EUGOGO)<sup>(145)</sup>, que permite clasificar a la oftalmopatía en leve, moderada o grave, en función de la parámetros objetivos, cuantificando su actividad y/o severidad, con el fin de definir si un paciente hipertiroides es candidato o no a recibir tratamiento con I<sup>131</sup><sup>(3,4)</sup>.

Se han identificado algunos factores de riesgo que pueden empeorar o favorecer el desarrollo de OG en pacientes hipertiroides, los cuales deben ser considerados a la hora de elegir su tratamiento. Entre los factores predisponentes para empeorar la OG post radioyodo se encuentran:

- Tabaquismo<sup>(146)</sup>
- Niveles altos de TRAb/TSI<sup>(147)</sup>
- Hipotiroidismo no tratado rápidamente luego de administración del tratamiento con I<sup>131</sup>

Cambios oculares más severos han sido descritos en pacientes con OG que permanecen hipertiroides o hipotiroides por largos períodos de tiempo, comparados con aquellos que alcanzan el estado de eutiroidismo más rápidamente. Por lo tanto, la restauración y mantenimiento del eutiroidismo es fundamental para la evolución de la oftalmopatía.

Además, los pacientes con OG moderada a severa requieren en primer lugar el tratamiento específico de la oftalmopatía y luego

indicar el tratamiento definitivo del hipertiroidismo<sup>(3,137)</sup>.

En pacientes fumadores con hipertiroidismo por enfermedad de Graves es importante la recomendación de dejar de fumar a fin de prevenir su progresión, especialmente en el grupo de pacientes con OG activa<sup>(148,150)</sup>.

En pacientes no fumadores, sin oftalmopatía clínica aparente, con oftalmopatía inactiva, el tratamiento con I<sup>131</sup> (sin corticoides asociado), tratamiento con DAT o la resolución quirúrgica, resultan opciones terapéuticas igualmente aceptables<sup>(4)</sup>.

Los pacientes con oftalmopatía activa leve y sin factores de riesgo para el deterioro de la misma, que opten por yodo radioactivo como opción de tratamiento, deberían ser considerados para el agregado concomitante de corticoides<sup>(4,3,145)</sup>. Mientras que, los pacientes con oftalmopatía activa leve, fumadores o con otros factores de riesgo, deberán siempre recibir corticoides de manera concomitante ante el tratamiento con I<sup>131</sup><sup>(4,151)</sup>.

En pacientes con oftalmopatía activa moderada a severa deben ser considerados para otra opción de tratamiento distinta al I<sup>131</sup><sup>(4,151)</sup>.

## IV. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW

La tiroidectomía es el tratamiento de la tirotoxicosis por enfermedad de Graves que menos se utiliza como primera elección, tanto en EE. UU. como en Europa, reservándose su indicación para las recurrencias o casos refractarios<sup>(4,5)</sup>.

Las indicaciones de cirugía en hipertiroidismo por enfermedad de Graves son:

- Bocios grandes (mayores a 80 gramos) o con síntomas compresivos
- Sospecha o confirmación de cáncer
- Coexistencia de hiperparatiroidismo primario con indicación quirúrgica
- Oftalmopatía de Graves activa, moderada o severa
- Pacientes que se niegan a recibir radioyodo o DAT
- Mujeres que planificarán embarazo en un plazo de 4-6 meses
- Relativa baja captación de radioyodo.

La tiroidectomía es el tratamiento más exitoso para controlar el hipertiroidismo en términos de recurrencia. Según el metaanálisis de Palit y col.<sup>(152)</sup> la tiroidectomía total (TT) tiene casi 0% de recurrencia, mientras que la tiroidectomía subtotal (TST) tiene hasta 8% dentro de los primeros 5 años de la cirugía. La extensión de la tiroidectomía ha sido un tema de debate en el pasado. Esta controversia se basaba en reportes que indicaban que las complicaciones definitivas eran mayores luego de la TT cuando se comparaba con la TST. La evidencia más reciente demuestra que la incidencia de complicaciones permanentes no es mayor en tiroidectomías totales, siempre y cuando las mismas sean realizadas por cirujanos altamente entrenados<sup>(4,153)</sup>.

Asimismo, la cirugía realizada por cirujanos de alto volumen (más de 25 tiroidectomías al año), ha demostrado ser el tratamiento definitivo de mayor costo-efectividad<sup>(4,154)</sup>.

Las ventajas de la TT son: alcanzar un estado de eutiroidismo rápida y consistentemente, evitar el uso de radioyodo y los potenciales efectos adversos de las DAT, estudio histológico de la pieza quirúrgica y un riesgo de recaída prácticamente nulo. Asimismo, se ha asociado a mejoría en la orbitopatía, atribuible a exceso de actividad adrenérgica<sup>(156)</sup> y a un descenso post quirúrgico de los TRAb a diferencia del pico de anticuerpos observado post radioyodo<sup>(147,155)</sup>.

Las desventajas de la tiroidectomía total se deben al riesgo de complicaciones. Cuando el procedimiento es realizado por cirujanos de alto volumen, el riesgo de parálisis recurrencial es <1%, el de hipoparatiroidismo definitivo <2%, y el de hematoma que requiera reoperación <1%. La incidencia de complicaciones permanentes no difiere significativamente cuando se comparan TT con TST<sup>(4,5,152-156)</sup>. El riesgo de hipoparatiroidismo transitorio es significativamente mayor, tanto cuando se comparan TT con TST, como cuando se comparan TT en pacientes controlados vs. no controlados (con tirotoxicosis activa)<sup>(157)</sup>. La incidencia de paresia/parálisis de la rama externa del nervio laríngeo superior es desconocida. Adicionalmente, luego de la cirugía se produce un hipotiroidismo, que requiere tratamiento de por vida con hormona tiroidea.

Para minimizar el riesgo intra y post operatorio de exacerbación de la tirotoxicosis en la enfermedad de Graves (no así en bocio multinodular tóxico ni en adenoma tóxico), tanto las guías de la ATA como las de la European Thyroid Association, recomiendan que el hipertiroidismo debe ser adecuadamente controlado con DAT (con o sin el agregado de  $\beta$ -bloqueantes o corticoides), previo a la tiroidectomía<sup>(4,5)</sup>. El uso de solución saturada de yoduro de potasio o de solución de Lugol (solución diluida de yodo + yoduro de potasio) previo a la intervención, se considera útil para disminuir la vascularización tiroidea y consecuentemente, la pérdida de sangre intraoperatoria<sup>(4,5,154,156)</sup>.

La solución de Lugol al 1% se administra a razón de 10 gotas por día durante los 10 días previos a la cirugía. Sin embargo, esta preparación es utilizada en menos del 40% de los casos<sup>(5)</sup>, y en varios estudios clínicos, no se observaron diferencias significativas en tiempo quirúrgico, pérdida hemática ni en la incidencia de complicaciones post operatorias<sup>(158,159,160)</sup>.

Asimismo, la deficiencia de vitamina D, debería ser corregida durante el preoperatorio para prevenir el riesgo de hipocalcemia post quirúrgica. Sin embargo, en un trabajo de cohorte retrospectivo recientemente publicado por Fazendin y col.<sup>(161)</sup>

los autores afirman que la tiroidectomía en pacientes con hipertiroidismo activo (no controlado), puede realizarse en forma segura, no precipita “tormenta tirotóxica”, y presenta una tasa de morbilidad comparable a la tiroidectomía realizada en pacientes que se intervienen eutiroides o controlados. Por otro lado, el estudio prospectivo randomizado publicado por Schiavone y col. de la Universidad de Padua, concluye que la

administración de solución de Lugol reduce significativamente los niveles de T3 y T4 libre, pero no disminuye la pérdida hemática intra y post operatoria, la duración del procedimiento ni la tasa de complicaciones<sup>(162)</sup>.

En el post operatorio, los pacientes deben ser monitoreados minuciosamente para descartar hipocalcemia, una complicación potencialmente grave<sup>(156)</sup>. Dosajes de PTH intraoperatoria <10-15 pg/ml en el post operatorio inmediato, predicen hipocalcemia sintomática y la necesidad de suplemento con calcio y vitamina D<sup>(4)</sup>. En caso de hipocalcemia post quirúrgica, el dosaje de fósforo sérico contribuye al diagnóstico diferencial con el fenómeno de hueso hambriento, observado en algunos pacientes expuestos previamente a tirotoxicosis muy severas o prolongadas. Las DAT deben suspenderse inmediatamente luego de la tiroidectomía en el caso de pacientes que se operaron eutiroides. Si el paciente tomaba  $\beta$ -bloqueantes en el preoperatorio, deben suspenderse en forma escalonada<sup>(4,5)</sup>, enfatizando que el paciente debe ser externado bajo tratamiento de reemplazo con levotiroxina para evitar el hipotiroidismo post quirúrgico, especialmente si tiene oftalmopatía asociada.

## V. TRATAMIENTO DE LA OFTALMOPATÍA DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES

La OG es una enfermedad inflamatoria inmunomediada caracterizada por la expansión de los músculos extraoculares y grasa de la órbita. Es la manifestación extratiroidea más frecuente, con una incidencia estimada en mujeres del 16/100000/año y en hombres del 3/100000/año<sup>(163)</sup>. La OG afecta aproximadamente al 30% de los pacientes con enfermedad de Graves, aunque menos del 10% presenta formas severas que requieran tratamientos inmunosupresivos. El manejo de la misma requiere un equipo multidisciplinario. La patogénesis se basa en tres fenómenos: 1) inflamación de tejidos blandos periorbitarios; 2) sobreproducción de glicosaminoglicanos y 3) hiperplasia de tejido adiposo<sup>(164)</sup>.

La OG en general presenta una fase inflamatoria o fase activa seguida de una fase inactiva. EUGOGO ha propuesto estandarizar la evaluación de ACTIVIDAD y SEVERIDAD de esta enfermedad a través de puntajes prácticos que se obtienen de la evaluación oftalmológica. Conocerlos permite una interpretación uniforme de la enfermedad pudiendo ofrecer un óptimo tratamiento<sup>(165)</sup>.

Ítems para Puntaje de Actividad Clínica:

- Dolor con los movimientos oculares
- Inyección conjuntival
- Eritema palpebral
- Edema conjuntival
- Inflamación de carúncula
- Dolor espontáneo o retrobulbar
- Edema palpebral

Enfermedad ocular tiroidea activa\*: CAS  $\geq 3/7$ .

\*Los antecedentes o la documentación de progresión con empeoramiento subjetivo u objetivo de la visión, de la inflamación, motilidad o proptosis es indicativo de OG activa independientemente del CAS. (Ver Tabla IV)

Es fundamental prevenir tanto la aparición de la OG como su progresión. Para ello se deben evitar los factores de riesgo tales como tabaquismo, TRAb, disfunción tiroidea, estrés oxidativo, radioyodo e hipercolesterolemia<sup>(155)</sup>.

El control de la oftalmopatía en cada consulta y la oportuna derivación al oftalmólogo debe ser la regla. El tratamiento debe ser individualizado en un marco multidisciplinario. Un paciente con síntomas o signos de OG de alto riesgo (añoso, diabético, fumador, de sexo masculino), o un paciente con progresión de OG, o signos inflamatorios moderados debe ser visto por el oftalmólogo en pocas semanas. Ante la falta de visión de colores o pérdida de visión o signos inflamatorios severos debe considerarse una urgencia y ser visto en el día por un oftalmólogo<sup>(166)</sup>.

Puntos clave:

- Deben considerarse los factores de riesgo: tabaquismo, TRAb, disfunción tiroidea, estrés oxidativo, radioyodo e hipercolesterolemia. Aconsejar a los pacientes fumadores suspender el tabaquismo y conectarlos con centros especializados. Evitar ambientes de humo. Asegurar normolipemia
- En los pacientes con OG activa debe lograrse y mantenerse el eutiroidismo rápidamente
- El manejo multidisciplinario con la oportuna derivación al oftalmólogo en los pacientes con OG y el control en cada consulta debe ser la regla.

La elección del tratamiento del hipertiroidismo, si el paciente tiene oftalmopatía, presenta consideraciones especiales. El tratamiento a largo plazo con DAT conlleva a una disminución gradual de los TRAb y puede ser beneficioso para la OG. A diferencia de esto, el tratamiento con radioyodo puede empeorar la OG en el 15-20% de los casos. Dos ensayos randomizados mostraron que el radioyodo presentó mayor riesgo de progresión de la OG activa, comparado con las DAT o cirugía, sobretodo en fumadores con OG leve<sup>(167,144)</sup>. Un tercer trabajo mostró la progresión de OG preexistente post RAI, así como, la aparición de novo de la misma<sup>(144,168)</sup>. En la OG inactiva el riesgo es mínimo<sup>(169)</sup>.

El tratamiento profiláctico con GC's es capaz de prevenir la progresión de la OG por el RAI<sup>(170)</sup>. La dosis a administrar y el tiempo referido pueden variar según los factores de riesgo y el tiempo de evolución de OG. Dosis bajas de prednisona, 0.1-0.2 mg/kg, son tan efectivas como dosis mayores (0,3-0,5 mg/kg) que se reservan para pacientes de riesgo alto<sup>(171,172)</sup>.

El desarrollo de hipotiroidismo es una situación altamente frecuente luego del tratamiento con radioyodo y este es un factor

de alto riesgo de progresión de la OG. La corrección del hipotiroidismo post Dosis Terapéutica es muy importante para evitar la progresión<sup>(173,174)</sup>.

Puntos clave:

- En los pacientes hipertiroides con OG leve activa y sin factores de riesgo para el deterioro de su enfermedad ocular, el tratamiento con radioyodo, MMI o tiroidectomía total son consideraciones terapéuticas igualmente aceptables
- En los pacientes hipertiroides con OG leve activa con factores de riesgo, el tratamiento con radioyodo, MMI o TT son consideraciones terapéuticas igualmente aceptables, pero debe ser instituido el tratamiento profiláctico con corticoides si se opta por administrar radioyodo
- En los pacientes con OG moderada/severa, el tratamiento de la OG debe ser priorizado. La terapia con MMI es de preferencia y puede prolongarse hasta tanto la OG sea inactiva. Si se considera el radioyodo debe ser siempre asociado a corticoterapia
- En los pacientes con OG se debe asegurar el eutiroidismo post dosis
- En los pacientes con OG con amenaza de visión, el tratamiento de la OG es absolutamente prioritario y el MMI es el tratamiento del hipertiroidismo hasta inactivación de la oftalmopatía
- El manejo y modalidad de tratamiento de la OG depende de la severidad y actividad de la enfermedad. En la enfermedad activa, dependiendo del grado de severidad, la indicación son los tratamientos inmunosupresores. En la OG inactiva el tratamiento quirúrgico es la única indicación

En la OG activa leve: en un RCT de 159 pacientes, la administración de selenio por 6 meses indujo una mejoría en la calidad de vida y el compromiso ocular en relación con placebo y pentoxifilina, así como también previno la progresión de la OG a formas más severas<sup>(122)</sup>.

En la OG activa moderada a severa: la selección del tratamiento depende de la eficacia basada en la evidencia, la seguridad, la evaluación de costos y disponibilidad de medicamentos.

Seguridad: confección de historia clínica con antecedentes y medicación habitual, solicitud de análisis de rutina general, glucemia, ionograma, serología para hepatitis autoinmune, hepatitis B y C y la eventual evaluación cardiológica, permite detectar pacientes con contraindicaciones para alguno de los tratamientos, tales como:

- Si es menor a 35 años, evitar radioterapia
- Si presenta coronariopatía o lesión hepática, evitar corticoides
- Si presenta antecedentes de patología auditiva,

enfermedad gastrointestinal activa o DBT, evitar teprotumumab

- Si presenta infección crónica, enfermedad gástrica activa o DBT, evitar tocilizumab
- Si presenta enfermedad cardiovascular o infección crónica, evitar rituximab<sup>(123)</sup>.

La terapia con glucocorticoides es la más utilizada, por lo que continúa siendo la primera línea de tratamiento. Pueden ser usados como monoterapia o en combinación con otros tratamientos.

Sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores se alcanzan dada su interferencia en la función de linfocitos T y B, así como, el reclutamiento de monocitos y macrófagos, secreción de citoquinas y síntesis de glicosaminoglicanos<sup>(123,175,176)</sup>.

Fue demostrado que la vía endovenosa es más efectiva y bien tolerada que la oral, con una eficacia aproximada del 80% dependiendo de la selección de los pacientes<sup>(176,182)</sup>.

En una revisión sistemática de siete RCTs la motilidad ocular mejoró en 57% de los casos, la diplopía en el 64% y el exoftalmos mostró una disminución entre 1.14-1.58 mm<sup>(184)</sup>. La recurrencia post tratamiento es de un 10%<sup>(183)</sup>. El mismo está contraindicado en pacientes con hepatitis viral reciente, enfermedad psiquiátrica o cardiovascular severa, y bajo estricto control, en pacientes diabéticos o hipertensos. El esquema mayormente utilizado es metilprednisolona EV, 500 mg, una vez/semana por 6 semanas, seguido de 250 mg/semana por otras 6 semanas<sup>(178)</sup>. Esquemas con mayores dosis en formas más severas pueden ser utilizados, no superando los 8 g/ciclo y que cada dosis aplicada sea menor de 750 mg<sup>(184)</sup>. Si no fuera factible implementar la vía endovenosa, la vía oral es la alternativa. Los efectos adversos, si bien son frecuentes, generalmente son menores, siendo el más grave la hepatotoxicidad referida con dosis más altas a las expuestas previamente.

En un estudio donde se evaluó la respuesta a GC's EV, la misma se observó antes de las 6 semanas en el 30%, manteniéndose como respondedores en el 64% al final del tratamiento. Un 40% responde hacia la segunda mitad del ciclo de tratamiento, por lo cual se avala el régimen de 12 semanas con o sin otro inmunomodulador<sup>(185)</sup>.

La combinación de GC's con otras drogas inmunosupresoras o radioterapia puede potenciar los efectos de la monoterapia con GCs<sup>(186,188)</sup>.

**a) Micofenolato:** inhibe la proliferación de células T y B, producción de anticuerpos y formación de moléculas de adhesión.

Un estudio europeo multicéntrico comparó pacientes con monoterapia GC's EV vs. asociados a Micofenolato 720 mg/d vía oral por 24 semanas. El resultado a las 24 y 36 semanas mostró que la combinación fue más efectiva en cuanto a respuesta total y cambios de cada ítem en particular, siendo el mismo bien tolerado<sup>(189)</sup>.

**b) Ciclosporina:** droga inmunosupresora tanto para inmunidad

celular como humoral usada en combinación con prednisona oral mostró ser más efectiva que la monoterapia con prednisona<sup>(189,190)</sup>.

**c) Azatioprina:** inmunosupresor utilizado en OG. Un RCT mostró mayor efectividad de este agente asociado a prednisona, comparado con GC's solos, aunque un gran número de pacientes debió suspenderlo por efectos adversos<sup>(191)</sup>.

**d) Radioterapia orbitaria:** es conocida su acción antiinflamatoria debida a la radiosensibilidad de los linfocitos que infiltran la órbita. La efectividad fue observada en distintos estudios, sobretodo si la OG es <18 meses y con trastornos de motilidad ocular y diplopía<sup>(192,193)</sup>. La combinación de radioterapia con GC's EV fue más efectiva que la combinación con GC's orales<sup>(177,194)</sup>. El esquema habitual es de 10 dosis diarias de 2 Gy durante dos semanas o 20 dosis diarias de 1 Gy semanal durante 20 semanas<sup>(194,195)</sup>. Es un tratamiento seguro y debiera ser evitado en diabéticos, hipertensos y menores de 35 años.

En la experiencia del Hospital Ramos Mejía, de 35 pacientes que recibieron tratamiento con glucocorticoides EV en primera línea (10 por amenaza para la visión y 25 por OG moderada a severa activa), 4 necesitaron adyuvancia con radioterapia y 13 con azatioprina. En estos últimos, la azatioprina se indicó en 7 para mantener la respuesta a GC's EV y en 6 como segunda línea de tratamiento. Se indicó en 4 pacientes cirugía en actividad, como tercera línea de tratamiento. Vale mencionar la falta de accesibilidad a los agentes biológicos en nuestro medio. La respuesta final al tratamiento fue satisfactoria en más del 93% de los casos.

**e) Agentes biológicos:** Los resultados son muy prometedores y el debate radica en si ellos pueden reemplazar a los GC's como tratamiento de primera línea.

- **Teprotumumab:** anticuerpo monoclonal bloqueante del receptor de IGF1. Este receptor se relaciona con el receptor de TSH y es efectivo en el manejo de la progresión o desarrollo de la OG. En un RCT multicéntrico, una infusión EV de teprotumumab cada 3 semanas por 8 semanas vs. placebo, mostró una reducción del CAS mayor o igual a 2 puntos, con un promedio de 3.4 puntos vs. 2.1 en el grupo placebo. A las 24 semanas, mostraron inactividad el 69% de los pacientes con un CAS 0-1 vs. solo el 21% en el grupo placebo. El efecto más relevante se dio sobre el exoftalmos. Se observó una reducción promedio de 2.5 mm vs. 0.12 del grupo placebo, con una disminución del exoftalmos de 4 mm o más en el 40% de los pacientes. Los grados de diplopía inconstante y constante al ingreso estuvieron presentes en el 52% de los pacientes pretratamiento y persistieron en el 31% de ellos en la semana 24. La calidad de vida mejoró tanto en la escala funcional como de apariencia<sup>(196)</sup>.

Un RCT posterior del mismo grupo de investigadores en fase 3 multicéntrico (OPTIC), mostró una respuesta positiva en cuanto al objetivo primario de disminución de 2 mm o más en el exoftalmos del 83% vs. 10% del placebo y de los objetivos secundarios (CAS, score de diplopía, calidad de vida) **significativamente mejor en el grupo de**

teprotumumab<sup>(196,197)</sup>. Estos resultados en OG moderada a severa motivó llamativamente la aprobación de la FDA en enero del 2020 para el tratamiento de la OG en todos los grados de severidad o estados de actividad. Posteriormente, los mismos investigadores realizaron un análisis del grupo de datos de los dos estudios con un seguimiento más prolongado a 72 semanas, observando que el exoftalmos recayó en el 33% de los pacientes, la diplopía en el 31% y un 17% no pudo considerarse respondedor<sup>(198)</sup>. En el estudio Optic-X que incluyó tanto a los no respondedores a teprotumumab del Optic, a los que recayeron y a los del grupo placebo, la respuesta fue positiva en la mayoría de los casos tratados o retratados con teprotumumab<sup>(199)</sup>. Un punto para destacar de este fármaco, a confirmar en futuros trabajos, es que mejoró significativamente la proptosis de larga duración/baja inflamación, demostrando eficacia, independientemente de la duración y actividad de la enfermedad<sup>(199,200)</sup>.

En cuanto a la seguridad, los estudios citados consideran que es una droga relativamente segura, con efectos adversos de leves a moderados (espasmos musculares, diarrea e hiperglucemia). Fue referido un caso de encefalopatía amiloide y dos casos de enfermedad intestinal inflamatoria<sup>(201-203)</sup>.

El efecto adverso más preocupante fue la pérdida de audición en 13/190 pacientes de cinco series<sup>(204)</sup>. Cabe mencionar el muy alto costo de este fármaco y la falta de un RCT multicéntrico comparando GC's EV vs. Teprotumumab.

- **Rituximab**: es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido a linfocitos B CD20 positivos. Su acción inmunosupresora principal radica en la deleción de estas células. Se han publicado dos RCT con resultados discordantes. En el de la Clínica Mayo, rituximab vs. placebo, no se demostraron beneficios<sup>(205)</sup> y en el RCT italiano, rituximab vs. GC's EV, se mostró disminución del CAS en 2 o más puntos o inactivación de la OG en forma prolongada, si bien, dos pacientes presentaron neuropatía óptica distiroidea, posiblemente por compresión subclínica del nervio óptico<sup>(205,206)</sup>. En un estudio pequeño con dosis bajas (100 mg) la inactivación ocurrió en el 90% de los pacientes y mejoró la severidad en el 60% de los mismos<sup>(207)</sup>.

- **Tocilizumab**: puede ser considerado un tratamiento de segunda línea de la OG moderada a severa, sobre todo en las resistentes a GC's EV<sup>(208,210)</sup>.

- **Nuevas terapéuticas en estudio**: inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (etanercept, infliximab, adalimumab, belimumab) que interfieren con cascada de citoquinas. Iscalimab, Ac monoclonal anti CD40 (presente en superficie de célula presentadora de antígeno y del tirocito) y también terapias dirigidas al receptor de TSH.

La OG con riesgo de visión: ya sea por compromiso del nervio óptico o lesión de córnea se trata de una urgencia que requiere tratamiento inmediato. La lesión de córnea requiere cuidados locales intensivos con el uso de adhesivos, antibióticos, blefarorrafia, tarsorrafia y alargamiento palpebral.

En pacientes con lesión del nervio óptico, las guías actuales recomiendan:

1. Administración EV de metilprednisolona 500-1000 mg/d por tres días consecutivos o en días alternos
2. Repetir el ciclo la semana siguiente
3. En caso de obtenerse una buena respuesta continuar con infusiones semanales como se procede en la OG moderada a severa
4. Si la respuesta fuera ausente o pobre indicar cirugía descompresiva<sup>(145,210)</sup>.

Tratamiento de la OG inactiva: Si el paciente presenta un CAS < a 3 estable por al menos 6-12 meses, se considera OG inactiva<sup>(211)</sup>. De ser necesario tratamiento, la cirugía es la única indicación aceptada actualmente. Puede ser cosmética y/o reparadora: exoftalmos severo, asimetría con deterioro de la calidad de vida, estrabismo, herniación grasa. Como se mencionó anteriormente, el teprotumumab en este grupo de pacientes podría desempeñar un papel prometedor en un futuro cercano reduciendo la necesidad de cirugías<sup>(200,211)</sup>.

Puntos clave:

- En la OG activa leve basta con medidas generales. El uso de selenio podría considerarse en casos seleccionados
- En la OG activa moderada/severa, el tratamiento de elección es la metilprednisolona EV con dosis acumulativa de 4.5 g en combinación con micofenolato sódico 720 mg/día por 24 semanas u otro inmunosupresor como azatioprina
- En las formas más severas de OG activa moderada/severa, la dosis de GC's EV acumulativa puede extenderse a 7.5 g.
- En la OG activa moderada/severa en la que no se obtuvo respuesta o la misma fue parcial a las 6 semanas de iniciado el tratamiento de primera línea, se debe indicar un tratamiento de segunda línea
- Los tratamientos de segunda línea a considerar son: 1) Un segundo curso de GC's EV con dosis acumulativa de 7.5 g; 2) GC's con ciclosporina o azatioprina; 3) Teprotumumab; 4) Rituximab; 5) Tocilizumab
- En la OG con riesgo de visión por lesión de córnea, iniciar tratamiento urgente con uso de adhesivos, antibióticos y asegurar buena oclusión palpebral
- En la OG con riesgo de visión, la administración EV de metilprednisolona 500-1000 mg/d por tres días consecutivos o en días alternos, repitiendo el ciclo la semana siguiente. En caso de obtenerse una buena respuesta continuar con infusiones semanales como se procede en la OG moderada a severa. Si la respuesta fuera ausente o pobre, indicar la cirugía descompresiva
- En la OG inactiva: evaluar tratamiento quirúrgico

## VI. OTRAS CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

### a) ADENOMA TÓXICO y BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

El adenoma tóxico (AT) y el bocio multinodular tóxico (BMNT) constituyen la presentación clínica de la autonomía tiroidea. Representan la segunda causa de tirotoxicosis luego de la enfermedad de Graves en individuos jóvenes, y la primera en sujetos de mayor edad, predominando en áreas yododeficientes<sup>(212)</sup>.

Clásicamente se consideraba que el tratamiento de elección del hipertiroidismo por autonomía tiroidea requería de una terapia ablativa definitiva, ya fuera radioyodo o cirugía. Los fármacos antitiroideos quedaban relegados al control transitorio de la tirotoxicosis por su incapacidad para inducir remisión a largo plazo. En este apartado revisaremos las diferentes estrategias terapéuticas para el manejo de esta patología a la luz de la evidencia actual.

#### Farmacoterapia

Las drogas antitiroideas continúan teniendo indicación para lograr la mejoría clínica de la tirotoxicosis antes del tratamiento definitivo, o para mantener al paciente eutiroideo hasta tanto se logre la respuesta completa luego de la administración de I<sup>131</sup>, especialmente en pacientes mayores o con enfermedad cardiovascular. La dosis de MMI necesaria para restablecer el eutiroidismo suele ser baja, entre 5-10 mg/día. Los β bloqueantes también se pueden utilizar para disminuir la sintomatología, en particular en pacientes con mayor riesgo de desarrollar taquiarritmias (> 60 años o enfermedad cardiovascular preexistente)<sup>(4,213)</sup>.

Debido a que el hipertiroidismo suele recurrir en aproximadamente un 95% de los pacientes al discontinuar las DAT, habitualmente se postulaba realizar un ciclo corto de tratamiento con DAT (menor a 6 meses) previo al tratamiento definitivo. Las guías de la ATA sugieren el tratamiento a largo plazo con antitiroideos a dosis bajas solamente en personas añosas, pacientes con comorbilidades con riesgo quirúrgico aumentado o que no fueran candidatos a recibir radioyodo, así como pacientes con limitada expectativa de vida<sup>(4)</sup>.

Recientemente se publicaron dos estudios que proponen el tratamiento a largo plazo con dosis bajas de antitiroideos como una alternativa válida y segura para esta patología. En un trabajo de 2019, Azizi y col.<sup>(214)</sup> compararon la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con MMI vs. el radioyodo en pacientes con BMNT. Se trató de un estudio randomizado, de grupos paralelos, que incluyó 130 pacientes consecutivos, con un seguimiento de 60 a 100 meses. De los pacientes asignados al tratamiento con metimazol, el 96.2% se mantuvieron eutiroideos hasta el final del seguimiento. La dosis promedio necesaria para mantener el eutiroidismo fue de 14 ± 5 mg/día al comienzo, disminuyendo a 4.7 mg/día luego del primer año, manteniéndose baja hasta el final del estudio. La tasa de eventos adversos fue reducida y ocurrieron solo durante los primeros 3 meses de tratamiento. Por su parte, el grupo asignado a

radioyodo alcanzó una tasa de éxito (definida como eu o hipotiroidismo) del 78% con una sola dosis, llegando al 96% con tratamientos adicionales. Al final del seguimiento, 41% de los pacientes evolucionaron al eutiroidismo. El tiempo de permanencia en hipertiroidismo al final del primer año fue mayor entre los que recibieron dosis de I<sup>131</sup> vs. los tratados con MMI (42% vs. 17%). Los autores concluyeron que el tratamiento a largo plazo con DAT constituye una alternativa eficaz, segura y no inferior al radioyodo para el manejo de esta patología<sup>(214)</sup>.

El segundo trabajo de los mismos autores<sup>(215)</sup> evaluó el seguimiento a 12 años de la misma cohorte de pacientes del estudio previo, con el objetivo de comparar el grado de control del hipertiroidismo entre ambas modalidades terapéuticas. El tiempo en alcanzar la normalización de la TSH fue significativamente menor entre los tratados con MMI (4.3 meses vs. 11.4 meses en el grupo que recibió radioyodo). El 95.8% de los que recibieron DAT permanecieron eutiroideos durante los 12 años de seguimiento, mientras que esta proporción fue significativamente menor (72.4%) entre los tratados con radioyodo. Un 46% de los pacientes que recibieron I<sup>131</sup> evolucionaron al hipotiroidismo, requiriendo tratamiento sustitutivo con levotiroxina. No se detectaron eventos adversos relevantes en ninguno de los grupos. Finalmente, los autores concluyen que, si bien ambas alternativas son efectivas para el tratamiento de esta patología, el uso de DAT podría ser superior al radioyodo cuando el objetivo es controlar rápidamente la tirotoxicosis y mantener el eutiroidismo a largo plazo<sup>(215)</sup>.

Algunas limitaciones de estos trabajos residen en que fueron realizados en un solo centro de Irán, en un área yodosuficiente. El tamaño del bocio fue 2 a 3 veces mayor a lo normal, con lo cual los resultados pueden no ser los mismos en bocios más grandes. Por último, los estudios no fueron doble ciego, por lo tanto, no pueden excluirse sesgos de selección.

En conclusión, en el tratamiento farmacológico del bocio nodular tóxico, existe evidencia reciente que avalaría mantener el eutiroidismo con dosis bajas de antitiroideos durante largo tiempo, más allá del control inicial de la tirotoxicosis.

#### Tratamiento con I<sup>131</sup>

La administración de I<sup>131</sup> es utilizada desde hace muchas décadas y establecida como segura y eficaz.

El objetivo del tratamiento con I<sup>131</sup> es la rápida eliminación del hipertiroidismo, restauración del eutiroidismo, a través de la ablación de las áreas que funcionan en forma autónoma<sup>(4,216)</sup>.

Las diferentes guías recomiendan indicar I<sup>131</sup> cuando el BMNT y AT presentan alta captación de I<sup>131</sup> y supresión del resto del parénquima. Además, hay situaciones que favorecen la modalidad del tratamiento con I<sup>131</sup> como: la edad avanzada, comorbilidades que aumentan el riesgo quirúrgico, baja expectativa de vida, bocios pequeños, pacientes que fueron operados previamente o hayan recibido radioterapia externa, en aquellos que no pueden acceder a cirujanos de alto volumen o que rechazan la cirugía. Las contraindicaciones del tratamiento

con  $I^{131}$  son absolutas en mujeres embarazadas o en período de lactancia y, dependiendo de las diferentes guías, pueden ser absolutas o relativas en mujeres con potencial embarazo antes de los 4 a 6 meses post tratamiento, en quienes coexiste un cáncer de tiroides y en los individuos que no pueden respetar las normas de seguridad del  $I^{131}$ .

El  $I^{131}$  tiene una vida media de 8 días, emite partículas beta que actúan en forma indirecta produciendo radicales libres que interactúan con las moléculas celulares y en forma directa causando daño en el ADN. Este efecto radiobiológico combinado, causa apoptosis celular con destrucción de los folículos tiroideos y reemplazo del parénquima tiroideo por tejido fibrótico. El  $I^{131}$  actúa principalmente en los nódulos que presentan la mutación somática del receptor de TSH, responsable de la concentración autónoma. El parénquima tiroideo extranodular estaría exento de la mayor parte del daño radiobiológico. Cuando el o los nódulos hiperfuncionantes han involucionado debido a la apoptosis y necrobiosis generada por el  $I^{131}$ , el parénquima extranodular reanuda su funcionamiento normal<sup>(217)</sup>. Por este mecanismo es posible el eutiroidismo en el 75-95% de los pacientes entre los 3 a 6 meses post dosis de  $I^{131}$ .

Respecto al tamaño glandular, se observa la reducción del volumen del bocio del 35 al 45% de su tamaño inicial entre los 3 y los 24 meses post  $I^{131}$ , logrando en muchos casos la resolución de los síntomas compresivos<sup>(218)</sup>.

El riesgo de necesitar re-tratamiento con  $I^{131}$  comparado con la cirugía, es aproximadamente del 20%, mientras que para la cirugía es menor al 1%. De persistir el hipertiroidismo luego de una primera dosis de  $I^{131}$ , puede indicarse una segunda dosis. La evolución al hipotiroidismo después de 3 meses fue del 82% con la resolución quirúrgica y del 21% con el  $I^{131}$ <sup>(219)</sup>.

La respuesta al tratamiento con  $I^{131}$ , es muy disímil según la bibliografía. Depende de múltiples variables como la dosis de  $I^{131}$  utilizada, el tamaño del bocio y su uni o multinodularidad. En un trabajo italiano donde evaluaron la respuesta final del  $I^{131}$  a 12 años de seguimiento en 153 pacientes con BMNT tratados con una dosis fija de 15 mCi  $I^{131}$ , observaron un 61% de pacientes eutiroides, 12% hipertiroides y 27% de hipotiroides, con un 88% de curación del hipertiroidismo. La media de aparición del hipotiroidismo fue de 3 años post  $I^{131}$ , coincidiendo con el tiempo donde se observó la mayor reducción del tamaño del bocio<sup>(220)</sup>.

En otros trabajos mencionan que el nivel de TSH predosis (suprimida o normal), podría condicionar la respuesta al tratamiento. Cuando la TSH es normal, el eutiroidismo se produciría más tardíamente (12 meses vs. 1.5 meses con TSH suprimida) y sería un factor de riesgo predictor de evolución al hipotiroidismo (8% vs. 17% con TSH suprimida o normal, respectivamente)<sup>(218)</sup>.

Un trabajo en 55 pacientes con AT demostró que con una dosis más baja de  $I^{131}$  (5 a 15 mCi, media = 10 mCi) y un seguimiento medio de 5 años, no se registraron pacientes que evolucionaran al hipotiroidismo, mientras que en 3/55 requirieron una segunda dosis<sup>(221)</sup>.

La evolución al hipotiroidismo post dosis  $I^{131}$  es mayor en los BMNT que en los AT, según la bibliografía, ya que el AT solitario inhibe mejor el resto del parénquima excluyéndolo del efecto del  $I^{131}$ .

En el metaanálisis de Ahmed y col. si bien el litio previo a la dosis de  $I^{131}$  incrementó su efectividad en enfermedad de Graves, esta ventaja no se observó en el BMN ni en el AT<sup>(74)</sup>.

¿Cuál sería la dosis correcta de  $I^{131}$ ?:

El objetivo es dar una dosis única. En caso de persistencia o recaída del hipertiroidismo, se indicará una segunda dosis no antes de los 6 meses.

Hay dos formas de calcularla: como dosis fija o a través de una fórmula que tiene en cuenta el volumen del bocio medido por estudios de imágenes y la captación de  $I^{131}$  a las 24 hs. El cálculo que se realiza para el BMNT y AT es de 150 a 200  $\mu$ Ci (5,55 a 7,4 MBq) por gramo de tejido, corregido por la captación a las 24 hs. Son dosis mayores a las que se utilizan en la enfermedad de Graves porque los valores de captación a las 24 hs para el BMNT y AT suelen ser más bajos que en la EG. La dosis fija que se usa es de 10-20 mCi (370-740 MBq). La bibliografía concluye que, mientras más alta la dosis, más posibilidad de resolver el hipertiroidismo en una sola aplicación, mayor disminución del volumen del bocio y mayor riesgo de evolución al hipotiroidismo<sup>(4)</sup>.

Para la preparación del paciente antes de la dosis se solicita estudio de captación y centellograma tiroideo con  $I^{131}$  para poder calcular la actividad a administrar, se explican las ventajas y desventajas del tratamiento en cuanto a la evolución hacia el hipotiroidismo o el riesgo de re-tratamiento si no se soluciona el hipertiroidismo con una sola dosis. Asimismo, se indica respetar las medidas de seguridad del aislamiento, en mujeres en edad fértil, se solicita análisis previo de subunidad  $\beta$ -hCG para descartar embarazo y se informa sobre medidas de contracepción por 6-12 meses post dosis<sup>(3)</sup>.

Si en el centellograma se observa algún nódulo que no capta yodo o que por ecografía presenta signos de sospecha de malignidad, se sugiere realizar punción con aguja fina y continuar con el algoritmo de nódulo antes de indicar el  $I^{131}$ <sup>(4,216)</sup>.

Si el paciente presenta un hipertiroidismo moderado a severo, o si presenta arritmia u otras comorbilidades cardíacas, es conveniente que se le indiquen  $\beta$  bloqueantes antes de la dosis.

La indicación de los  $\beta$  bloqueantes sirve además, para prevenir la posible exacerbación del hipertiroidismo post dosis de  $I^{131}$ <sup>(4)</sup>.

En algunos pacientes, es conveniente la administración de antitiroideos por un período corto y su suspensión antes de la dosis. En estos casos hay que tener en cuenta el nivel de la TSH predosis, ya que si está normal o ligeramente elevada podría dañar el tejido sano. Dicha situación generaría mayor posibilidad de hipotiroidismo, pero podría ser favorable si se busca como objetivo también reducir el volumen del bocio.

El efecto indeseable post dosis de  $I^{131}$  es la tiroiditis actínica con dolor, fiebre y exacerbación del hipertiroidismo. En general evoluciona favorablemente desapareciendo en pocos días,

aunque podría ser grave si hay crecimiento del bocio produciendo compresión traqueal y esofágica con dificultad respiratoria, estridor, disfagia o disfonía. Por este motivo, se sugiere la administración de glucocorticoides predosis y post dosis como tratamiento preventivo en los bocios muy grandes<sup>(222)</sup>.

Los controles posteriores a la dosis se realizan con dosajes hormonales de T3, T4 libre y TSH después de 30 a 60 días y se continúan cada 4 a 6 semanas, observando la evolución de cada paciente. El desarrollo del hipotiroidismo se tratará con medicación de reemplazo y, si después de 6 meses de seguimiento el hipertiroidismo persiste o recidiva, se podrá dar una segunda Dosis Terapéutica. En caso de hipertiroidismo refractario al I<sup>131</sup> y a las drogas antitiroideas, se indicará cirugía<sup>(4)</sup>.

La radiación generada por I<sup>131</sup> podría producir una respuesta autoinmune pasajera, con la liberación de parte del receptor de TSH a la circulación, aumentando los niveles de TRAb y produciendo un hipertiroidismo autoinmune, aun en pacientes con anticuerpos negativos predosis, como sucede en el AT o BMN<sup>(223)</sup>. Otros autores, refieren que la detección de TRAb, en estos casos, es en realidad, debida a la metodología empleada para medir los anticuerpos y no a una producción de estos generada por el I<sup>131</sup><sup>(224)</sup>.

Con respecto a la posibilidad de producir cáncer posterior a dosis de I<sup>131</sup> utilizadas en enfermedades benignas, la información es disímil, concluyendo que el riesgo es muy bajo y que el I<sup>131</sup> sería seguro<sup>(225)</sup>. Un trabajo reciente, reutilizando la misma base de datos pero actualizada con otra metodología para medir la absorción de dosis en cada tejido u órgano, nos transmite la preocupación de aparición de neoplasias malignas después del tratamiento por hipertiroidismo con I<sup>131</sup>, incluido el cáncer de mama<sup>(226)</sup>.

Hubo respuestas a este trabajo, observando como falencias que no hubo comparación con grupo control de pacientes hipertiroides que no recibieron I<sup>131</sup> en la aparición de cánceres; que la metodología utilizada para medir la absorción de I<sup>131</sup> en cada órgano no estaba validada y que no se analizaron otros confundidores como factores de riesgo de cáncer (obesidad, cigarrillo, alcohol, etc.)<sup>(227)</sup>.

Hasta la fecha, todas las sociedades científicas de endocrinología apoyan la terapia del hipertiroidismo con I<sup>131</sup> como una práctica médica segura y eficiente.

### Tratamiento quirúrgico

En pacientes con AT o BMNT sintomáticos, la cirugía, junto con el radioyodo son los tratamientos de elección<sup>(4)</sup>. Respecto a la cirugía, refuerzan su indicación la presencia de síntomas compresivos, extensión retroesternal, sospecha o confirmación de malignidad en un nódulo autónomo (raros) u otro nódulo presente y patología paratiroidea de resolución quirúrgica. En embarazo, la indicación de cirugía es excepcional, solo frente a casos graves o con contraindicaciones para antitiroideos.

En el AT, la opción terapéutica de primera línea preferida es la

lobectomía tiroidea con o sin istmectomía.

La morbilidad asociada a la lobectomía es generalmente mínima, ya sea en lo que respecta a paresia/parálisis recurrente, hemorragia y lesión de la rama externa del nervio laríngeo superior. La incidencia de hipotiroidismo es baja, con reportes de 12% de hipotiroidismo subclínico y 4% de hipotiroidismo clínico<sup>(156)</sup>. En BMNT estaría indicada la tiroidectomía total.

El tratamiento quirúrgico no está indicado ante comorbilidades severas, enfermedades terminales, carencia de centros quirúrgicos y/o cirujanos de alto volumen.

- Ventajas de la cirugía: en un solo procedimiento se elimina el hipertiroidismo en forma inmediata evitando las recaídas tardías, soluciona los síntomas compresivos y permite el estudio histológico de la pieza. En los casos de AT, la lobectomía, adicionalmente, preserva el lóbulo contralateral, con la posibilidad de evitar la terapia de reemplazo con levotiroxina.

- Desventajas de la cirugía: Hipotiroidismo definitivo en el 100% de las TT, requiere internación, anestesia general, tiene mayor costo que el I<sup>131</sup> y mayores complicaciones post quirúrgicas como daño del recurrente o hipoparatiroidismo.

Recientemente se han comunicado vías de abordajes remotas como cirugía tiroidea transoral vestibular endoscópica (TOETVA) y cirugía robótica. Los casos incluidos de autonomía son pocos y están incorporados a series de nódulos benignos. Los resultados son promisorios, con baja prevalencia de complicaciones, menores aun que en la cirugía convencional, ventajas cosméticas y aceptación en los pacientes, especialmente jóvenes<sup>(228)</sup>.

### Técnicas mínimamente invasivas

El uso de procedimientos ablativos bajo guía ecográfica se ha constituido en los últimos años en una opción atractiva para el tratamiento de nódulos autónomos.

La técnica más utilizada hasta el momento es la ablación térmica, por Radiofrecuencia (RF) y Laser (AL). Con HIFU (ultrasonido de alta intensidad) hay escasa experiencia y por microondas demostró ser menos efectiva que la RF. La ablación por químicos, como el etanol, no está indicada<sup>(229)</sup>.

A pesar de que en los nódulos autónomos se discute la indicación de la punción y citología por ser muy baja la malignidad<sup>(230)</sup>, una citología benigna debe preceder a cualquiera de estos procedimientos:

- Recomendación: RF nódulos autónomos pequeños, menores a 3 cm, en general con hipertiroidismos leves. En nódulos mayores cirugía o I<sup>131</sup><sup>(231)</sup>
- Contraindicaciones: grandes bocios, con prolongación retroesternal, embarazo

Puede considerarse la asociación I<sup>131</sup> + RF en grandes bocios con compresión

Deben diferenciarse los resultados entre AT y BMNT. Las experiencias muestran que, al año de una sesión de RF, el

hipertiroidismo se controló en el 72% y 25% de los AT y BMNT respectivamente, y con dos procedimientos, en el 83 y 40%.

Por ahora los métodos por ablación no parecen estar indicados en BMNT. En AT menores a 5 ml (2,12 cm) el control del hipertiroidismo al año es de 86%, siendo del 45% en nódulos medianos. Nódulos mayores a 20 ml (3,36 cm) requieren más de un procedimiento con persistencia del tamaño nodular<sup>(232,233)</sup>.

Al comparar entre distintas opciones terapéuticas hay que considerar reducción de tamaño, control del hipertiroidismo, costos, ventajas cosméticas y efectos adversos.

Comparando la ablación térmica con el I<sup>131</sup>, hay menor prevalencia de hipotiroidismo, menor control del hipertiroidismo, mayor posibilidad de reaparición de hipertiroidismo tardío y el procedimiento es más costoso según las sondas empleadas. Deberían evaluarse los costos del tratamiento a largo plazo teniendo en cuenta también, el seguimiento del hipotiroidismo.

Los costos de la RF comparados con la lobectomía son menores según algunos autores, para otros depende del costo de la sonda. En la cirugía, el control del hipertiroidismo es inmediato, no existe persistencia ni recrecimiento<sup>(234,236)</sup>.

- Controles post ablación con técnicas mínimamente invasivas: debe realizarse el primer control de laboratorio entre 1-3 meses, teniendo en cuenta que el nivel de las hormonas puede elevarse en el 1º mes por necrosis tiroidea y liberación de hormonas. Se aconseja luego control bioquímico cada 6 meses. Respecto al control ecográfico, debe hacerse a los 6 y 12 meses. Para controlar la respuesta a largo plazo y detectar precozmente el recrecimiento, se aconseja control ecográfico anual.

## b) HIPERTIROIDISMO CENTRAL

### Tirotropinoma

Los tirotropinomas son adenomas poco frecuentes secretores de TSH (0.5-3% de los tumores hipofisarios), principalmente de localización hipofisaria<sup>(237,239)</sup>, si bien hay casos reportados de tirotropinomas ectópicos en seno esfenoidal, seno cavernoso, clivus y nasofaringe<sup>(240)</sup>. La relación mujer/varón es de 1:1.

Estos tumores secretan TSH en forma autónoma y se manifiestan clínicamente con hipertiroidismo de grado variable y bocio (80%), en ocasiones multinodular (59%), e incluso se pueden asociar a enfermedad de Graves<sup>(241,242)</sup> y a carcinoma papilar de tiroides<sup>(240)</sup>. En este último caso se propone la resolución del tirotropinoma y a posteriori la tiroidectomía para evitar el crecimiento tumoral<sup>(243)</sup>. Si bien la secreción de TSH es continua, se han descrito fluctuaciones cíclicas<sup>(244)</sup>. Un diagnóstico erróneo puede llevar a un retraso terapéutico de varios años. No es infrecuente ver pacientes que han sido inapropiadamente tratados con DAT, radioyodo o tiroidectomía previa a la detección del tirotropinoma<sup>(237,240)</sup>.

La mayoría de estas lesiones co-secretan altas cantidades de subunidad  $\alpha$  (SU $\alpha$ ) de hormonas glicoproteicas, produciendo una elevada relación molar SU $\alpha$ /TSH. Los hallazgos de las series con mayor número de pacientes indican que los niveles plasmáticos de SU $\alpha$  casi siempre son normales en los

microadenomas, sugiriendo que la hipersecreción de SU $\alpha$  es un fenómeno de diferenciación progresiva cuando el tumor alcanza mayor tamaño<sup>(4)</sup>.

Existen variaciones en la glicosilación de la TSH tumoral, que modifican su vida media y su actividad biológica. Una TSH con mayor actividad biológica explica el hallazgo frecuente de hormonas tiroideas elevadas con TSH normal. Por el contrario, una TSH muy alta con hormonas tiroideas no tan elevadas resultaría de una TSH biológicamente menos activa<sup>(245)</sup>.

En un reciente metaanálisis<sup>(246)</sup> el hipertiroidismo fue clínico en el 67% y bioquímico en el 90% de los pacientes. La cosecreción de otras hormonas hipofisarias estuvo presente en el 42% de los casos. Se encontraron macroadenomas en el 79% de los pacientes, presentando extensión extraselar e invasión del seno cavernoso en el 44% y el 30% de los casos, respectivamente. Un 25% de los tirotropinomas co-secretan otras hormonas hipofisarias, principalmente GH y PRL<sup>(245,247,248)</sup>, presentándose como macroadenomas cuando se registran estas hipersecreciones asociadas<sup>(237)</sup>. En un 5% pueden estar asociados a neoplasia endocrina múltiple<sup>(237)</sup>.

La resección quirúrgica transesfenoidal selectiva del tumor es el tratamiento de elección, describiéndose mayor tamaño del adenoma en pacientes con radioablación o tiroidectomía previa<sup>(249)</sup>.

La cirugía hipofisaria presenta una tasa de curación entre 35-58%<sup>(237,245,250)</sup>, alcanzando en algunas series entre el 75%<sup>(247)</sup> y el 84%<sup>(248,251)</sup>. El tamaño tumoral y su extensión son los mayores factores pronósticos<sup>(252)</sup>. El descenso en los niveles de TSH en el post operatorio inmediato, 12 hs post cirugía, representa un fuerte predictor de curación, con un límite de corte de 0.62  $\mu$ UI/mL<sup>(251)</sup>.

La radioterapia es útil cuando hay contraindicación quirúrgica, o como tratamiento adyuvante en casos de resección incompleta, mejorando el porcentaje de remisión bioquímica<sup>(246)</sup>.

El tirotropinoma se caracteriza por expresar receptores de somatostatina, principalmente SSTR2 y SSTR5. Los análogos de acción prolongada de somatostatina, como el octreotide, se utilizan en el prequirúrgico para el diagnóstico diferencial de hipertiroidismo central de otras causas de síndrome inapropiado de secreción de TSH (valor predictivo positivo del 88%)<sup>(253)</sup>.

Asimismo, son utilizados para el tratamiento de pacientes con tumores irreseccables o después del fracaso de la cirugía inicial<sup>(254)</sup>, describiéndose buena evolución con tratamientos prolongados<sup>(255)</sup>. Como alternativa también se ha reportado tratamiento exitoso con pasireotide<sup>(256)</sup>. Los análogos de somatostatina son efectivos en el control del hipertiroidismo en el 65-73% de los pacientes<sup>(237,245)</sup> y pueden reducir hasta un 50% el tamaño tumoral<sup>(237,257)</sup>.

### c) HIPERTIROIDISMO INDUCIDO POR GONADOTROFINA CORIÓNICAHUMANA

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glicoproteína sintetizada por la placenta y por algunos tumores, y está constituida por 2 subunidades, alfa y  $\beta$ , unidas en forma no covalente. La subunidad alfa de la hCG es común a las gonadotropinas hipofisarias y a la TSH. Por su similitud estructural posee actividad TSH-simil pudiendo ser responsable de cuadros de hiperfunción tiroidea en casos de exceso de sus concentraciones<sup>(258)</sup>.

#### Enfermedad trofoblástica

La enfermedad trofoblástica gestacional describe un grupo heterogéneo de trastornos que surgen de la proliferación anormal del tejido trofoblástico placentario. La clasificación diagnóstica abarca desde las condiciones premalignas de la mola hidatidiforme completa y la mola hidatidiforme parcial hasta las condiciones malignas de la mola invasiva, el coriocarcinoma, el tumor trofoblástico del sitio placentario y el tumor trofoblástico epitelioide<sup>(259)</sup>, conocidos colectivamente como neoplasia trofoblástica gestacional<sup>(260,261)</sup>. Son el resultado de un embarazo aberrante con un cariotipo anormal debido a una fertilización incorrecta y, finalmente, a una proliferación anormal de las vellosidades placentarias<sup>(258)</sup>. A pesar de que se puede observar hipertiroidismo bioquímico en hasta un 64% de los casos, solo un pequeño porcentaje (aproximadamente 7%-10%) desarrollará un cuadro de hipertiroidismo clínico<sup>(262,264)</sup>, siendo muy infrecuente como manifestación inicial. Si bien la mayoría de los cuadros de tirotoxicosis son leves, se han descrito casos de tormenta tiroidea<sup>(265,267)</sup>.

La posibilidad de desarrollar hipertiroidismo no solo depende de los niveles de  $\beta$ -hCG por su baja potencia y capacidad de unión al receptor de TSH, sino también del tiempo en que se mantengan estos niveles elevados<sup>(265)</sup>.

La ecografía permitió realizar el diagnóstico entre el 60 y 90% de las molas hidatidiformes completas, mientras que en las parciales la posibilidad diagnóstica con este método es menor<sup>(268,269)</sup>.

La hCG juega un papel importante en el diagnóstico y el tratamiento de mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional, valores de hCG mayores a la edad gestacional inducen a sospecharla<sup>(267)</sup>.

El tratamiento de elección es la evacuación uterina, y eventual quimioterapia según control evolutivo de descenso de la hCG<sup>(269,270)</sup>.

#### Coriocarcinoma en el varón

El coriocarcinoma testicular es un tumor de células germinales no seminomatoso altamente agresivo que muestra diferenciación trofoblástica estando constituido por células con diferenciación sincitio y citotrofoblástica. El coriocarcinoma como patrón puro es relativamente infrecuente a nivel testicular suponiendo entre el 0,3 y el 1% de las neoplasias en esta localización. No obstante, es relativamente frecuente (hasta

8%) encontrar este patrón en conjunción con otros tumores de células germinales configurando neoplasias mixtas<sup>(271)</sup>. Un 5-7% de los tumores germinales son extragonadales<sup>(272,273)</sup>, soliendo ser diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad.

A menudo la presentación inicial de los tumores de células germinales puede deberse a la manifestación clínica de un síndrome paraneoplásico asociado a la producción hormonal<sup>(4,274,275)</sup> y/o a síntomas vinculables a la presencia de metástasis (hemoptisis, disnea, disfunción del SNC, hematemesis, melena, anemia)<sup>(276-280)</sup>, más que al hallazgo de la masa tumoral testicular o extragonadal, por lo que resulta un desafío diagnóstico detectar precozmente este tipo de tumores.

El hipertiroidismo puede no ser sospechado por superponerse con los signos de la enfermedad metastásica<sup>(281)</sup>. La hCG, producida por las células trofoblásticas malignas, se encuentra elevada hasta en el 85%-100% de estos pacientes<sup>(282)</sup>, si bien no todos presentan hipertiroidismo<sup>(275,279,281,283)</sup>, dado que existen isoformas circulantes con distintos grados de sialización y/o glicosilación que modifican su actividad biológica. Por otro lado, los receptores de TSH presentan polimorfismos que modifican la sensibilidad de estos a la hCG<sup>(284)</sup>. Aunque no se conoce la causa de esta disociación, se presume que uno de los factores involucrados sería la corta duración del exceso hormonal. Al mismo tiempo, las modificaciones en los oligosacáridos de las subunidades y los polimorfismos en los receptores de TSH explicarían la falta de correlación de los niveles hormonales con el cuadro clínico en muchos de estos pacientes<sup>(285)</sup>. El hipertiroidismo puede variar desde una presentación oligosintomática hasta una crisis tirotóxica<sup>(286)</sup>.

En una cohorte de 144 pacientes portadores de tumores germinales productores de  $\beta$ -hCG, se observó hipertiroidismo en solo el 3.5% de los casos, elevándose ese porcentaje al 50% cuando los niveles de  $\beta$ -hCG eran mayores a 50.000 UI/L<sup>(281)</sup>.

El tratamiento de elección es la resección del tumor. En caso de metástasis está indicada la quimioterapia con bleomicina, etopósido y cisplatino alcanzando una mortalidad entre el 45 y 50%<sup>(278,280,287)</sup>. La radioterapia se reserva para casos seleccionados. En los últimos años se han asociado al tratamiento convencional inhibidores de tirosinquinasa, inmunoterapia y diversos agentes de terapia dirigida con resultados variables<sup>(287)</sup>.

Para el control del hipertiroidismo pueden asociarse al tratamiento oncológico específico, betabloqueantes y/o DAT<sup>(4,16)</sup> ya que habitualmente los pacientes retornan al eutiroidismo con el descenso de la hCG<sup>(278,281)</sup>. En caso de neutropenia durante el tratamiento con metimazol se puede optar por un tratamiento definitivo con una Dosis Terapéutica de I<sup>131</sup>.

### d) HIPERTIROIDISMOS DESTRUCTIVOS

El exceso de hormonas tiroideas proviene de la liberación de las mismas por destrucción de la glándula. Nos referiremos a la tiroiditis subaguda (de Quervain o granulomatosa) (TSA) y a la actínica.

### Tiroiditis subaguda granulomatosa

Consiste en una inflamación de la glándula tiroidea secundaria a una infección viral en personas con predisposición genética por los virus de la influenza, sarampión, parotiditis, Epstein Barr, adenovirus, ECHO, Coxsackie y SARS-CoV-2. Se demostró que varios alelos del antígeno leucocitario humano (HLA), como el HLA-B\*35:01, HLA-B\*18:01 y HLA-C\*04:01, no solo aumentan el riesgo de TSA, sino que también se correlacionan con el curso clínico de la misma y determinan el riesgo de recurrencia<sup>(288,289)</sup>.

Constituye la causa más común de dolor tiroideo. Puede comenzar con un síndrome prodrómico de vías respiratorias altas caracterizado por mialgias, febrícula, astenia, sensación de cuerpo extraño en la garganta. La fase aguda se caracteriza por dolor tiroideo intenso que puede irradiar a los oídos, la mandíbula o la garganta por la distensión de la cápsula glandular con hiperestesia cutánea<sup>(290)</sup>. Se acompaña de tirotoxicosis de grado variable, seguida por un período asintomático transitorio eutiroideo. Puede presentar hipotiroidismo posterior, generalmente reversible. Su diagnóstico es eminentemente clínico, siendo muchas veces dificultoso arribar al mismo dado que se confunde con otras enfermedades no tiroideas. Puede tener una presentación atípica, como un nódulo tiroideo, doloroso o no<sup>(291)</sup>. Respecto a los estudios complementarios, el laboratorio muestra las alteraciones propias del cuadro viral como leucocitosis y especialmente eritrosedimentación y proteína C reactiva elevadas. Si hay compromiso hepático cursa con enzimas altas. El laboratorio hormonal muestra hormonas tiroideas elevadas, TSH inhibida y tiroglobulina elevada en la fase tirotóxica (dependiendo de la magnitud de destrucción de la glándula)<sup>(4,290,291)</sup>. La captación de I<sup>131</sup> está bloqueada. La ecografía tiroidea con Doppler color muestra múltiples áreas ecolúcidas, irregulares y una reducción del flujo sanguíneo<sup>(292)</sup>. Generalmente no es necesaria la punción aspiración con aguja fina (PAAF) salvo que existan dudas para diferenciar de neoplasias malignas de tiroides u otras granulomatosis raras<sup>(293)</sup>. El tratamiento respecto al cuadro viral y doloroso está dirigido a aliviar los síntomas. Consiste en reposo, administración de aspirina (500 mg cada 6-8 horas) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ibuprofeno 600 mg cada 8 horas) para disminuir el dolor tiroideo y el malestar general.

La terapia con GC's es la más eficaz para la TSA, especialmente las formas moderadas a graves, proporcionando un rápido alivio de los síntomas agudos. En casos leves a moderados se prefiriere iniciar la corticoterapia con bajas dosis de esteroides (prednisona 15 mg/d). Los pacientes graves o quienes sufren recaídas, ameritan dosis más altas (30-40 mg/d). La titulación debe ser gradual, ya que un período de reducción de los corticoides breve se relaciona con mayores tasas de recurrencia de la TSA. La terapia con esteroides a corto plazo de 2 semanas en combinación con celecoxib puede ser una modalidad de tratamiento eficaz para el TSA en comparación con la terapia con esteroides tradicional a largo plazo a fin de evitar efectos secundarios<sup>(294)</sup>. Asimismo, algunos autores han reportado en

series con pequeño número de casos que la terapia con esteroides intratiroides podría resultar más segura, sin embargo, esta modalidad terapéutica necesita una mayor evaluación a través de estudios con mayor número de casos de los publicados hasta la actualidad<sup>(295)</sup>.

Dado el carácter de tirotoxicosis destructiva y transitoria, se remarca que no están indicadas las drogas antitiroideas.

### Tiroiditis subaguda silente

La tiroiditis subaguda silente es una forma asintomática y temporal de disfunción tiroidea de etiología autoinmune. Clásicamente, al igual que la tiroiditis granulomatosa presenta una evolución trifásica: un breve período (1-3 meses) de tirotoxicosis de origen destructivo, seguida de una fase hipotiroidea más prolongada de hasta 6 meses y, finalmente, el retorno al estado eutiroideo en la mayoría de los casos. Su forma más habitual suele observarse durante el post parto en pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva. El grado de disfunción tiroidea es desde formas leves que solo requieren vigilancia a excepcionalmente formas más severas donde puede ser necesario el tratamiento transitorio con betabloqueantes durante la fase de tirotoxicosis y de levotiroxina, si la fase hipotiroidea es muy sintomática. No está indicado el uso de AINE ni corticoterapia en este tipo de tiroiditis. Es importante destacar que un error habitual es diagnosticar erróneamente la fase hipotiroidea transitoria como un hipotiroidismo permanente.

### Tiroiditis destructiva por yodo radioactivo

La tiroiditis por radiación resultante del tratamiento con I<sup>131</sup> en la enfermedad de Graves es una complicación poco común. Se presenta en menos del 1% de los pacientes a los que se les administra este tratamiento. El inicio clásico de los síntomas es de 10 a 14 días posteriores a la dosis, con aumento de volumen de la glándula tiroidea, dolor en la región cervical anterior y fiebre. El diagnóstico es clínico, asociado al descarte de etiologías infecciosas<sup>(296)</sup>. El factor de riesgo más importante es el grado de radiación administrado y absorbido por la glándula tiroidea. El riesgo de tiroiditis es prácticamente nulo con dosis menores a 15 mCi (aproximadamente 200 Gy) y aumenta en 5% por cada 7,5 mCi (aproximadamente 100 Gy) por arriba de la dosis mínima<sup>(297)</sup>. La mayoría de los pacientes son asintomáticos o con manifestaciones leves que solo requieren vigilancia. El tratamiento es sintomático. Se aconseja iniciar analgésicos a base de AINE que por lo general limitarán el dolor en aproximadamente 5 semanas (rango 1 a 20 semanas)<sup>(298)</sup>. Si presentan dolor intenso, indicar esteroides durante 1 a 2 semanas con posterior disminución de la dosis en las próximas 2 a 4 semanas. Ante dolor persistente (variable según cuadro), 40 mg/día de prednisona durante 1 a 8 semanas<sup>(4)</sup>. En pacientes mayores de 60 años, con enfermedad cardiovascular e hipertiroidismo severo/tormenta tiroidea iniciar  $\beta$  bloqueantes en forma simultánea. En pacientes con sintomatología persistente, a pesar de los  $\beta$  bloqueantes y/o grandes bocios,

pueden indicarse fármacos antitiroideos a partir de los 5-7 días luego de la aplicación de  $I^{131(4)}$ .

### e) HIPERTIROIDISMO YODO INDUCIDOS

El yodo es un elemento esencial para la vida. Su exceso puede inducir tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo<sup>(299)</sup>. Hace ya dos siglos que Coindet reportó la aparición de hipertiroidismo luego del uso de algas yodadas para el tratamiento del bocio<sup>(300)</sup>. La mayoría de los individuos se adaptan a la sobrecarga de yodo, sin embargo, durante la yodoprofilaxis en áreas endémicas, se describieron episodios de hipertiroidismo yodo inducido (HII) denominado Jod-Basedow<sup>(301,303)</sup>. Este fenómeno se ve generalmente en individuos con focos de autonomía o bocios polinodulares autónomos, que incrementan la síntesis de hormonas tiroideas ante la oferta de sustrato<sup>(304)</sup>, aunque también se puede ver en pacientes con enfermedad de Graves en quienes no se manifestó el hipertiroidismo por la yododeficiencia. Se puede presentar ante cualquier sobrecarga de yodo, por ejemplo, administración de contrastes yodados o el uso de amiodarona. Es particularmente riesgoso en pacientes añosos y cardíopatas<sup>(305)</sup>.

La conducta a seguir plantea varios dilemas en cuanto a si se debe prevenir, cuándo, a quién y cómo. Dada la baja incidencia del HII en población de áreas yodo suficientes, no se recomienda administrar antitiroideos previo a estudios contrastados.

En nuestro país, desde hace más de 50 años se implementó la obligatoriedad de la yodación universal de la sal, lo cual normalizó el estado nutricional de yodo, aunque aún persisten bolsones de deficiencia leve. En pacientes con riesgo de HII se debe monitorear la función tiroidea luego del contraste. En añosos, con bocios polinodulares o hipertiroidismo subclínico se propuso considerar tratamiento con MMI y/o perclorato previo a la administración de contrastes yodados<sup>(306,307)</sup>.

El tratamiento del HII no se ha modificado en los últimos 5 años. Se recomienda DAT en altas dosis (MMI 60-80 mg/d) y sellos de perclorato de K en dosis de 500 mg a 1 g/día (no disponible en Argentina). Este último durante 15-30 días máximo. Cuando se requiera, pueden asociarse otros tratamientos adyuvantes ( $\beta$  bloqueantes, plasmáferesis, etc) hasta la resolución del cuadro<sup>(308)</sup>.

### Hipertiroidismo amiodarona inducido

La amiodarona es un potente antiarrítmico que contiene 37.2% de yodo en su molécula. Tiene un amplio volumen de distribución, es lipofílico y se metaboliza lentamente, por lo cual sus efectos pueden verse hasta varios meses luego de su suspensión. Se deposita en tejido adiposo, corazón, pulmones, ojos, piel y tiroides<sup>(309)</sup>, pudiendo inducir hipotiroidismo o hipertiroidismo. El hipertiroidismo amiodarona inducido (HAI) es una entidad compleja que se presenta en pacientes con arritmias severas con el riesgo que el hipertiroidismo conlleva. Puede aparecer incluso varios meses posteriores a su suspensión. Se describieron 2 variantes principales. El HAI tipo

I es por el efecto del exceso de yodo en una glándula con autonomía latente (enfermedad de Graves o bocio nodular autónomo). El HAI tipo II es una tiroiditis destructiva sobre una tiroides normal por efecto citotóxico de la molécula<sup>(310)</sup>. La distinción entre el tipo de HAI no siempre es posible y se reportaron formas mixtas o indeterminadas. Dado que el tratamiento difiere, el diagnóstico diferencial es mandatorio. El cuadro clínico varía de un hipertiroidismo florido a formas apáticas (como agravamiento de la arritmia o pérdida de peso sin causa)<sup>(311)</sup>. Los HAI tipo I por enfermedad de Graves presentan bocio difuso y oftalmopatía. Si son debidos a autonomía subyacente, presentan bocios polinodulares o focos de autonomía. La ausencia de bocio es característica del tipo II y la tiroides es indolora. La captación de  $I^{131}$  suele estar ausente en ambos tipos, pero una captación detectable o normal es indicativa de tipo I. El HAI tipo I por enfermedad de Graves cursa con anticuerpos tiroestimulantes positivos. La ausencia de bocio es característica de HAI tipo II, pero la citotoxicidad puede asentar sobre una glándula previamente nodular sin que implique autonomía. El eco Doppler color muestra flujo aumentado en HAI tipo I y ausente en el tipo II, aunque a veces la distinción no es posible<sup>(311,312)</sup>. También se ha descrito la utilidad del centellograma con Tc 99, aunque su interpretación puede ser subjetiva. El diagnóstico diferencial muchas veces se define según la evolución y suele ser tardío.

### Tratamiento

Considerar el tratamiento de la manifestación cardiológica y el del HAI según tipo:

- **Tratamiento antiarrítmico:** debe consensuarse con el cardiólogo tratante. Lo ideal es suspender la amiodarona y rotar el antiarrítmico en HAI tipo I y formas indeterminadas. En HAI II puede continuarse la misma (al suspender la amiodarona desaparece la inhibición de la deiodación periférica de T4 y aumenta inicialmente la T3).
- **Anticoagulación:** en caso de fibrilación auricular, hay diferentes posturas acerca del uso de anticoagulantes. Recomendamos lo defina el cardiólogo tratante<sup>(313)</sup>.
- **Betabloqueantes:** atenúan los efectos simpaticomiméticos en ambos tipos.
- **Antitiroideos:** en los HAI tipo I y formas indeterminadas<sup>(314)</sup> se recomienda su uso en altas dosis (MMI 60-80 mg/día). En el tipo II no están indicados.
- **Corticoides:** indicados en los HAI tipo II e indeterminadas. Prednisona 40-60 mg/día durante 2 meses según respuesta. El fenómeno se autolimita en general en 3 meses<sup>(4,6,312,314)</sup>.
- **Bloqueantes de la bomba de I** (Perclorato de Potasio): favorece la depleción de yodo intatiroideo. No está disponible en el mercado por lo que requiere solicitar un preparado magistral. La dosis recomendada es 500 a 1000 mg/d durante no más de 15-30 días por su toxicidad.

- **Bloqueantes de la liberación de hormonas tiroideas:** el carbonato de litio (dosis 900 mg/día) disminuye la liberación de hormonas tiroideas en el tipo I. Por un fenómeno de escape no se recomienda prolongar más allá de 15-30 días.
- **Remoción de Hormonas Tiroideas:**
  - a) Colestiramina: se reportó el uso de colestiramina ya que promueve la remoción de T4 y T3 al unir compuestos conjugados a nivel intestinal.
  - b) Plasmaféresis: en casos severos refractarios al tratamiento se puede recurrir a la plasmaféresis.
- **Tratamiento radical:** indicado en los HAI tipo I una vez controlado el hipertiroidismo o en casos refractarios. En los HAI tipo II en general no se plantea ya que la tiroiditis se autolimita.
  - a) Dosis Terapéutica de I<sup>131</sup>: no es posible si la captación está bloqueada y hay que esperar que se deplecione del exceso de yodo. Esto puede tardar varios meses.
  - b) Tiroidectomía: la cirugía elimina rápidamente la fuente endógena de hormonas tiroideas<sup>(315)</sup> pero, al ser pacientes con un riesgo quirúrgico aumentado, se opta por dar oportunidad al tratamiento farmacológico. Se plantea ante riesgo inminente de vida o efectos adversos severos de los antitiroideos (neutropenia). La opinión del equipo quirúrgico de cada centro es decisiva.
  - c) Termoablación/alcoholización: la ablación no actínica podría ser una opción en los HAI tipo I por nódulos autónomos ya que la captación está bloqueada y la cirugía es riesgosa. No hay reportes aún para HAI tipo II. (ver Tabla V)

## f) HIPERTIROIDISMOS INDUCIDOS POR DROGAS

Los pacientes medicados con drogas que pueden causar hipertiroidismo deben ser monitoreados clínicamente y bioquímicamente para detectar el desarrollo de disfunción tiroidea. Estas drogas comprenden: interferón (IFN), interleuquina 2 (IL-2), litio, los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK)<sup>(4)</sup> y los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICPI)<sup>(316)</sup>. Los pacientes que desarrollan tirotoxicosis deben ser evaluados para determinar la etiología y tratados en consecuencia.

### Interferón

Los interferones son una familia de moléculas pequeñas que se describieron hacia finales de los años cincuenta, por su capacidad para “interferir” con la replicación viral. Luego se descubrió que estaban dotadas de numerosas funciones adicionales, como modulación inmune y propiedades anticancerígenas. A pesar de su eficacia, el IFN induce varios eventos adversos, incluyendo disfunciones tiroideas<sup>(317)</sup>.

La prevalencia de alteración tiroidea por estas drogas oscila entre el 2,5% y el 34,3%, siendo la más frecuente el hipotiroidismo, mientras el hipertiroidismo se presenta como

una etapa de tiroiditis destructiva y, en menor grado, como enfermedad de Graves. Su aparición en pacientes con hepatitis C, se relaciona con la duración del tratamiento con IFN combinado con ribavirina<sup>(318)</sup>. La disfunción puede ser tanto transitoria como definitiva, requiriendo tratamiento adecuado para hipotiroidismo o hipertiroidismo según su gravedad.

Se mencionan como factores predisponentes para el desarrollo de la disfunción en el tratamiento de la hepatitis C, el estar infectados por virus C<sup>(319)</sup>, el sexo femenino, antecedente de autoinmunidad tiroidea previa o positividad durante el tratamiento con IFN<sup>(4,320)</sup>.

Previo al inicio del tratamiento, se recomienda realizar un control de la función tiroidea con TSH, T4 libre y aTPO. Si hay disfunción tiroidea existente, debe tratarse antes de iniciar el tratamiento; en cambio, si se presenta intratratamiento, no es necesaria la suspensión de IFN. Durante el tratamiento con el mismo se efectuará control de hormonas tiroideas cada 3 meses. En caso de presentar hipertiroidismo realizar captación de I<sup>131</sup>. Si esta se presenta bloqueada, se diagnostica tiroiditis destructiva y si el TRAb es positivo, se diagnostica enfermedad de Graves. La tiroiditis destructiva es en general transitoria y, en el caso de enfermedad de Graves, se tratará con las conductas habituales<sup>(321)</sup>.

El tratamiento de Hepatitis C se ha ido modificando, logrando mejor respuesta con agentes antivirales de acción directa, los cuales no afectarían la función tiroidea<sup>(322)</sup>.

Se indica actualmente tratamiento con IFN en escleriosis múltiple, melanoma y tumores sólidos<sup>(323)</sup>.

### Interleuquina 2

La interleuquina 2 es una glicoproteína producida principalmente por linfocitos Th1 CD4 que estimula a linfocitos efectoros en sitios tumorales mediante la activación de las tirosina quinasas JAK1/JAK3 y, consecuentemente, las cascadas de señalización STAT, fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K-AKT) y quinasa activada por mitógenos (MAPK). Por otro lado, actúa también como modulador de la actividad de linfocitos T hiperactivos mediante la muerte celular inducida por activación<sup>(324)</sup>. Su utilización terapéutica ha sido indicada en cáncer renal metastásico y melanoma, solo o asociado a otras drogas (IFN- $\alpha$ , Células NK activadas o vacunas). Actualmente estos esquemas con IL-2 han sido reemplazados mayormente por drogas con menor toxicidad, o más recientemente, un esquema asociado a inhibidores de PD 1. También se indica asociado a la toxina de la difteria en una molécula quimérica, Dineleukin diftotox (DD), para el tratamiento del linfoma T cutáneo y de la enfermedad injerito vs. huésped en pacientes con trasplante de médula ósea<sup>(324,325)</sup>. Si bien en ambos contextos se han reportado disfunciones tiroideas, principalmente hipotiroidismo, el mecanismo fisiopatológico de la tirotoxicosis difiere. En el caso de la administración de IL-2 como tratamiento en el cáncer renal y el melanoma, se ha comunicado una prevalencia de hipertiroidismo del 7%, que podría alcanzar 19% en pacientes tratados con IL-2 asociada a IFN- $\alpha$ , si bien los

reportes son escasos. La IL-2 induciría la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que desencadenarían una tiroiditis destructiva autoinmune mediante la presentación exagerada de autoantígenos en los tirocitos. Además, también se propone una acción directa de la IL-2 en la función tiroidea. En pacientes tratados con IL-2 se comprobaron durante el transcurso del tratamiento, altos niveles de IL-1 y TNF- $\alpha$ , infiltración linfocitaria y aumento en los niveles de anticuerpos antitiroideos. La preexistencia de estos últimos se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de la disfunción tiroidea<sup>(326)</sup>. Por otra parte, el hipertiroidismo asociado al uso de DD ha sido descrito solamente en forma de casos. En estos, la tirotoxicosis fue de instalación precoz, luego del primer o segundo ciclo de tratamiento, de carácter transitorio y se vio que más de la mitad desarrollaron hipotiroidismo posterior permanente. Pocos pacientes fueron estudiados con captación de yodo radioactivo, resultando en bajas captaciones en los que la realizaron<sup>(327)</sup>. Esto apoya el diagnóstico presuntivo de tiroiditis destructiva de etiología poco clara, ya que la fracción de IL-2 de la molécula química no tiene capacidad para activar las células T. El DD puede unirse y provocar la muerte celular de los linfocitos T y sería la liberación de citoquinas secundaria a la muerte y lisis de linfocitos tiroideos, lo que desencadenaría la inflamación tiroidea y la tiroiditis clínica<sup>(327)</sup>. Del mismo modo, puede también inducir una tiroiditis transitoria autoinmune en pacientes predispuestos a desarrollarla, por ejemplo, en los portadores de anticuerpos antitiroideos. La recomendación de expertos en pacientes tratados con IL-2 sola o asociada a otros compuestos es medir la TSH antes del tratamiento y cada 2 o 3 meses durante el mismo<sup>(328)</sup>.

### Inhibidores de punto de control inmunológico

Las drogas inhibitoras del punto de control inmunológico (IPCI), denominados “checkpoints”, son compuestos que invalidan los procesos de tolerancia inmunológica mediante la inhibición de los mecanismos de activación de los linfocitos T. Con esta estrategia, se logra desencadenar una respuesta inmune contra las células cancerígenas, pero también se favorece la aparición de reacciones autoinmunes contra tejidos normales del huésped, entre ellos, el sistema endocrino y, especialmente, la glándula tiroidea. Los IPCI son anticuerpos monoclonales que actúan por dos mecanismos diferentes:

1. La inhibición de la activación de CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4), una molécula que amortigua la cascada inmune desencadenada por la activación de linfocitos T reguladores;
2. Atenuación de la respuesta del sistema PD-1/PD-L1 y PDL-2 (programmed cell death-1, programmed cell death-ligand 1 y programmed cell death-ligand 2), que regulan la extensión e intensidad de la respuesta inmune a nivel periférico<sup>(329)</sup>.

La inhibición es un tratamiento eficaz contra el cáncer pero puede provocar reacciones adversas a medicamentos relacionados con el sistema inmunológico (RAMs). La disfunción tiroidea es la RAMs más frecuente y puede ocurrir en hasta el 40% de los pacientes tratados. Se producen tanto tirotoxicosis como hipotiroidismo. Particularmente la tirotoxicosis manifiesta, se asocia con una mayor toxicidad inmune en otros órganos.

La incidencia de los efectos adversos autoinmunes varía según el sistema involucrado en la acción del IPCI. Un ejemplo de inhibidores de CTLA-4 son el ipilimumab y tremelimumab. La incidencia de eventos autoinmunes tiroideos con este tipo de drogas es baja (0.2-1.7%)<sup>(330)</sup>.

Los IPCI más utilizados son los inhibidores de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) y los inhibidores de PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab), solos o en combinación con inhibidores de CTLA-4. La utilización de inhibidores PD-1/PD-L1 está asociada a una prevalencia de eventos tiroideos de 0.6-3.7% mientras la combinación de IPCI aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos tiroideos (8-11%) y además, su presentación es más temprana.

En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyeron 38 ensayos clínicos aleatorizados con 7551 pacientes<sup>(331)</sup> se describió que la incidencia tanto de hipotiroidismo como de hipertiroidismo fue mayor en los que recibieron terapia combinada. Estos pacientes tuvieron significativamente más probabilidades de experimentar hipotiroidismo (odds ratio [OR], 3.81; IC del 95%, 2.10-6.91;  $p < 0.001$ ) e hipertiroidismo (OR, 4.27; IC del 95%, 2.05-8.90;  $p < 0.001$ ) que los pacientes tratados con ipilimumab solo. El riesgo de hipertiroidismo, pero no de hipotiroidismo, fue significativamente mayor con inhibidores de PD-1 que con inhibidores de PD-L1 (OR, 5.36; IC del 95%, 2.04-14.08;  $p < 0.002$ ).

Se necesita un enfoque sistemático para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento, incluidas pruebas basales de función tiroidea: TSH, T4 libre antes de cada ciclo de tratamiento.

Hasta el momento, no se ha demostrado que ningún biomarcador pueda predecir adecuadamente la posibilidad de desarrollar un efecto adverso endocrino específico después de la inmunoterapia<sup>(332)</sup>.

El espectro clínico es amplio y varía desde hipotiroidismo manifiesto hasta tirotoxicosis manifiesta, sin embargo, en la fisiopatología común, la base parece ser una tiroiditis destructiva. Cuando el hipotiroidismo está presente, debe diferenciarse cuidadosamente entre hipotiroidismo primario y central, porque la hipofisitis siempre debe considerarse y evaluarse en estos pacientes<sup>(333)</sup>.

La tirotoxicosis por IPCI es generalmente autolimitada y a menudo evoluciona hacia hipotiroidismo, mientras que la tirotoxicosis que persiste más de seis semanas debe impulsar la evaluación de otras causas, como la enfermedad de Graves<sup>(316)</sup>. No existe evidencia clara del beneficio de altas dosis de glucocorticoides para tratar toxicidades endocrinas con las

posibles excepciones de enfermedad ocular tiroidea grave e hipofisitis que afecta el aparato visual. En caso de síntomas de hipertiroidismo se indican  $\beta$  bloqueantes y si se confirma enfermedad de Graves se tratan con antitiroideos. Con excepción de la tiroiditis, la mayoría de los trastornos endocrinos parecen ser permanentes independientemente de la interrupción de IPCI. Así, el desarrollo de endocrinopatías no exige la necesidad de suspender el tratamiento con IPCI<sup>(334)</sup>.

### Inhibidores de las tirosina quinasas

Los inhibidores de las tirosina quinasas (ITK), inhiben la actividad de enzimas que catalizan la incorporación de grupos fosfato a restos de tirosina en diversas proteínas involucradas en vías de proliferación, angiogénesis y diferenciación celular<sup>(335)</sup>.

La disfunción tiroidea más común asociada al tratamiento con ITK es el hipotiroidismo, cuya prevalencia oscila entre 32-85% en pacientes con función tiroidea normal previa.

Por otro lado, la tirotoxicosis ha sido descrita en varios estudios con una prevalencia que oscila alrededor del 15.8%. En general es transitoria en el 80% y predomina la forma subclínica con niveles normales de T3 y de T4<sup>(325,336,337)</sup>.

En el 17-44% de los pacientes que reciben ITK, una fase de tirotoxicosis precede a la instalación de hipotiroidismo, que puede ser transitorio o permanente, incluso después de la suspensión de estos compuestos<sup>(325,335)</sup>. El mecanismo fisiopatológico propuesto es el de una tiroiditis destructiva desencadenada por la actividad antiangiogénica de los ITK, ya que es más frecuente en pacientes que reciben compuestos que inhiben VEGFR1-3 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) o PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor), principalmente el sunitinib, y con menos frecuencia sorafenib, axitinib y vandetanib<sup>(335,338,339)</sup>. Esto produce una rápida disminución de la vascularización tiroidea y conlleva una tiroiditis isquémica con rápida liberación de hormonas tiroideas y Tg al torrente sanguíneo<sup>(340,337,338)</sup>. El patrón analítico entonces se caracteriza por una disminución de los niveles de TSH, un aumento de T3 y T4 que muchas veces quedan dentro de los valores normales y un aumento de Tg. Los anticuerpos antireceptor de TSH son característicamente negativos. Entre los estudios complementarios se puede incluir la curva de captación, que se muestra bloqueada. Su interpretación suele ser poco clara en este grupo de pacientes, los cuales son sometidos a estudios de imágenes con contrastes yodados para el seguimiento de su patología oncológica<sup>(339)</sup>. La reducción del volumen tiroideo en la ecografía Doppler en contexto de hipotiroidismo posterior a la fase hipertiroidea ha sido propuesto como indicador de irreversibilidad del cuadro<sup>(341)</sup>.

Las recomendaciones actuales basadas en opinión de expertos indican que la función tiroidea debe ser evaluada antes de iniciar tratamiento con ITK midiendo TSH y T4 o T4 libre, no estando recomendada la evaluación inicial de anticuerpos antitiroideos. Se continúa mensualmente durante 6 meses con medición de TSH, ya que los síntomas son poco específicos en estos pacientes. El seguimiento posterior a los 6 meses iniciales bajo

tratamiento con ITK debe hacerse con TSH cada 2 o 3 meses, o de acuerdo con la sintomatología del paciente. Los estudios de anticuerpos antireceptor de TSH, ecografía, eco Doppler, y los estudios de medicina nuclear se reservan para los casos donde haya dudas sobre la etiología, ya que en este contexto predomina ampliamente el cuadro de tiroiditis destructiva. La gravedad de la fase hipertiroidea se basa en los niveles de T4 total o libre, y solamente deberían tratarse los cuadros sintomáticos, con betabloqueantes no cardioselectivos. Las DAT solo estarían indicadas en los casos de hipertiroidismo autoinmune confirmado. La suspensión de los ITK se reserva solamente para casos de hipertiroidismo grave pero nunca en forma definitiva. Es esencial una buena comunicación con el oncólogo para lograr un abordaje multidisciplinario beneficioso para estos pacientes<sup>(342,343)</sup>.

### Carbonato de litio

El carbonato de litio se utiliza como estabilizador del estado de ánimo en los trastornos bipolares o esquizoafectivos. La disfunción tiroidea más frecuentemente asociada a la utilización de litio es el hipotiroidismo, con una prevalencia de hipotiroidismo clínico del 14% y del 35% para la forma subclínica. Por su parte, el desarrollo de tirotoxicosis es mucho menos frecuente, aunque con una incidencia superior a la de la población general. En pacientes expuestos al litio por una bien definida patología psiquiátrica, la incidencia de tirotoxicosis clínica fue de 1.35 por 1000 personas/año durante el uso concomitante de litio<sup>(344)</sup> mientras otros autores comunican una incidencia de tirotoxicosis de 2.7 por 1000 personas/año, mayor a la de la población general (0.3-1.2 por 1000 personas/año), incluyendo casos de tirotoxicosis subclínica<sup>(345)</sup>.

En pacientes expuestos a este fármaco, la etiología de la tirotoxicosis incluye el hipertiroidismo por enfermedad de Graves, la tiroiditis subaguda o silente y el bocio nodular tóxico<sup>(346)</sup> con un aumento relativo de la prevalencia de tiroiditis "silente" (68% de las tirotoxicosis) con respecto a las otras causas<sup>(345)</sup>. El hipertiroidismo asociado a bocios nodulares ha sido descrito en forma excepcional<sup>(345)</sup>.

La etiología de la tiroiditis destructiva, subaguda o silente asociada al uso del litio es poco clara, siendo la inducción o exacerbación de una tiroiditis autoinmune la explicación más probable. En estos pacientes se ha descrito un aumento de la actividad de los linfocitos B y una disminución de los linfocitos T citotóxicos, además del incremento de los títulos de anticuerpos antitiroideos<sup>(347)</sup>. Alternativamente se ha propuesto que la expansión de yoduro intracelular debido al litio podría tener un efecto de escape resultando en un aumento de la síntesis de hormonas tiroideas<sup>(348)</sup>, sin poder descartarse un efecto tóxico directo del litio en sí<sup>(346)</sup>.

En la actualidad se recomienda realizar evaluación y seguimiento de los niveles de hormonas tiroideas cada 3 o 6 meses en pacientes tratados con litio principalmente con el objetivo de detectar los casos de hipotiroidismo asociados a esta medicación<sup>(349)</sup>.

El curso y la presentación de la tirotoxicosis asociada al uso del litio no difiere con respecto a los cuadros en la población general, por lo que se recomienda una evaluación en forma habitual<sup>(350)</sup>.

El tratamiento se ajusta a la etiología del cuadro, pero son de destacar las implicancias clínicas de la tirotoxicosis sobre el cuadro psiquiátrico de base. No está recomendada la interrupción del tratamiento con litio en el caso de desarrollar tirotoxicosis<sup>(351)</sup>.

#### g) ESTRUMA OVÁRICO

La mayoría de los tumores de ovario son del tipo epitelial y dentro de los germinales encontramos el teratoma. Una variante de este, altamente diferenciado, es el estruma de ovario, en el que el tejido tiroideo constituye parte de su composición. También puede asociarse a cistoadenoma seroso y mucinoso. Su diagnóstico es histológico, observándose tejido tiroideo ectópico como componente sustancial del ovario o un porcentaje menor si presenta funcionalidad autónoma.

El 5-10% de los estrumas ováricos presentan tirotoxicosis, pudiendo coexistir con enfermedad de Graves<sup>(4,352)</sup>. Son benignos en un 90%, si bien pueden presentarse asociados a carcinoma papilar de tiroides<sup>(353)</sup>.

El diagnóstico por imágenes es inespecífico. A nivel ecográfico se lo observa como una masa heterogénea sólida con áreas quísticas, presentando vascularización peri capsular con algunas áreas centrales al Doppler. El centellograma con I<sup>131</sup> es el estudio de elección y se visualiza una captación elevada en el estruma ovárico y suprimida a nivel tiroideo. Otras metodologías diagnósticas utilizadas son la TAC y la RMN (alta intensidad en T1 e hipointensa en T2).

El tratamiento de elección es la cirugía, la cual será conservadora o radical de acuerdo con el diagnóstico intraoperatorio de benignidad o malignidad del tumor, la paridad satisfecha o no de la mujer, pudiéndose asociar a tiroidectomía total y radioyodo en casos de malignidad<sup>(353,355)</sup>. La tasa de recurrencia en pacientes con estruma ovárico maligno operados sin realizar posteriormente radioyodo es aproximadamente 50%<sup>(356)</sup>.

#### h) METÁSTASIS FUNCIONALES DE CARCINOMAS TIROIDEOS DIFERENCIADOS

La tirotoxicosis secundaria a metástasis funcionales del cáncer diferenciado de tiroides es una entidad rara con una prevalencia cercana al 0,71%<sup>(357)</sup>. Los carcinomas foliculares son el subtipo tumoral que se asocia con mayor frecuencia a esta forma de presentación. Los sitios metastásicos funcionales más comunes suelen ser pulmón, hueso y con menor frecuencia, el hígado<sup>(358,359)</sup>. Se manifiesta con las características clínicas típicas de la tirotoxicosis, a excepción del compromiso ocular<sup>(360)</sup>.

Desde el punto de vista bioquímico, se observan niveles elevados de Tg asociados a valores suprimidos de TSH y elevados de hormonas periféricas<sup>(360)</sup>.

La etiología obedece a mutaciones activantes en los receptores de TSH y K-Ras, a factores estimuladores tiroideos de larga duración o a mayor actividad de la 5' de yodinasas tipo 1 en las células tumorales<sup>(357,360)</sup>.

Este tipo de presentación suele verse en metástasis de gran tamaño<sup>(360)</sup>.

Los criterios para su correcto diagnóstico comprenden: a) imposibilidad de resolver el hipertiroidismo luego de la tiroidectomía; b) demostración de captación de radioyodo en las metástasis y c) exclusión de bocio multinodular o difuso tóxico junto a captación baja o ausente de radioyodo en tiroides.

Se deben localizar los sitios metastásicos a través de diferentes estudios por imágenes<sup>(361)</sup>.

El tratamiento de estos pacientes es desafiante y suele requerir del uso de dosis terapéuticas de radioyodo (muchas veces en más de una ocasión), seguidas de tratamiento antitiroideo para atenuar la tirotoxicosis posterior al mismo. Asimismo, muchas veces se requiere del uso de DAT previo a las dosis terapéuticas de radioyodo para evitar la aparición de crisis tirotóxicas<sup>(358)</sup>. Si las lesiones metastásicas son yodoresistentes y pasibles de ser resecaadas, se recomienda la cirugía.

El pronóstico de estos pacientes depende de la extensión de sus metástasis y su adecuado control<sup>(357,359)</sup>.

#### i) TIROTOXICOSIS FACTICIA

Es una forma común de abuso de hormonas tiroideas, dada por la ingesta voluntaria (y subrepticia) o involuntaria de una cantidad excesiva de T4 o T3 y/o sus derivados<sup>(362,363)</sup>. Puede presentarse en el contexto de condiciones psiquiátricas asociadas con trastornos de alimentación, síndrome de Munchausen, en atletas de elite o fisicoculturistas<sup>(362,364)</sup>.

También se describe la aparición de esta entidad como secundaria a tratamientos estéticos con inyecciones de mesoterapia<sup>(365)</sup>. Para su correcto diagnóstico, requiere de un alto índice de sospecha. Se caracteriza por cursar con niveles suprimidos de TSH y elevados o cercanos al límite normal de hormonas periféricas, junto a los síntomas y signos típicos de la tirotoxicosis<sup>(362)</sup>. En el caso de intoxicación por triyodotironina, el patrón bioquímico clásico es de TSH suprimida, T3 elevada y T4 baja.

Los principales criterios para su diagnóstico incluyen baja captación del radioyodo en el centellograma, asociado a disminución de los niveles de Tg (en pacientes con anticuerpos antiTg negativos)<sup>(362)</sup>. Desde el punto de vista ecográfico se suele presentar con una glándula tiroidea de tamaño disminuido y ecogenicidad normal con vascularización normal o disminuida al Doppler color<sup>(363)</sup>.

Su tratamiento requiere la discontinuación del uso de hormona tiroidea junto a intervención y tratamiento conjunto con el equipo de salud mental<sup>(362)</sup>. En algunos casos descriptos se ha requerido de tratamiento adyuvante con colestiramina o plasmaféresis<sup>(365)</sup>.

## VII. MANEJO DEL HIPERTIROIDISMO EN DISTINTAS ETAPAS DE LA VIDA

### a) ABORDAJE TERAPÉUTICO EN EMBARAZO Y POSTPARTO

En los últimos años, diversas revisiones y guías internacionales<sup>(5,366,368)</sup> detallaron la evidencia e impartieron recomendaciones sobre el manejo diagnóstico y terapéutico del hipertiroidismo durante el embarazo y el período post parto. Sin embargo, persisten puntos conflictivos que plantean un verdadero desafío en la práctica diaria. El tratamiento del hipertiroidismo en la gestación depende de su etiología. Si bien cualquiera de las causas que originan hiperfunción tiroidea pueden presentarse durante el embarazo, la enfermedad de Graves y el hipertiroidismo gestacional transitorio (HGT) son las causas más frecuentes en la primera mitad de este, siendo la segunda más prevalente que la primera. El diagnóstico diferencial entre ambas entidades, a las que nos vamos a referir en este capítulo, resulta imprescindible porque tanto el curso clínico como las opciones terapéuticas difieren. Otras causas de hipertiroidismo, infrecuentes en mujeres embarazadas han sido reportadas, como adenoma y bocio polinodular tóxico, fase tiorotóxica de la tiroiditis autoinmune post parto o post aborto, tiroiditis subaguda o hipertiroidismo inducido por yodo<sup>(369)</sup>.

#### Tratamiento de la enfermedad de Graves durante el embarazo

##### Hipertiroidismo clínico

##### Tratamiento habitual: drogas antitiroideas y $\beta$ bloqueantes

El hipertiroidismo clínico no controlado se asocia a complicaciones maternas, fetales y neonatales como pérdida de embarazo, hipertensión arterial, desprendimiento placentario, insuficiencia cardíaca, crisis tiorotóxica, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, parto pretérmino, hipertiroidismo fetal y/o neonatal, muerte fetal e hipotiroidismo central neonatal<sup>(370,373)</sup>. Para evitar los eventos adversos referidos, los antitiroideos, metimazol (único fármaco disponible en nuestro país) y propiltiouracilo son el tratamiento de elección. Ambos son igualmente eficientes en el control del hipertiroidismo<sup>(374)</sup>, atraviesan la barrera placentaria de manera similar<sup>(375)</sup> y presentan la misma frecuencia de reacciones adversas menores y de agranulocitosis<sup>(376)</sup>.

La dosis de DAT a emplear depende de la severidad del hipertiroidismo, relacionado a su vez con los niveles de TRAb maternos. Dosis iniciales de MMI suelen oscilar entre 10 y 20 mg/d, aunque casos muy severos pueden requerir dosis mayores, y de PTU entre 200 y 400 mg/d (repartidas en al menos 2 tomas). El estado de inmunotolerancia, el incremento de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) durante el embarazo y el metabolismo placentario de las hormonas tiroideas permiten en general utilizar dosis menores a las empleadas en mujeres no grávidas.

Ambos antitiroideos pueden provocar efectos perjudiciales y benéficos sobre el feto. Entre los primeros, debemos mencionar

el mayor riesgo de efectos teratogénicos en niños expuestos durante el período de embriogénesis<sup>(377)</sup> y si las DAT son requeridas a partir de la segunda mitad del embarazo, el sobretratamiento materno puede generar hipertirotofinemia, hipotiroidismo fetal/neonatal y la inducción de bocio.

Un estudio nacional danés demostró que niños expuestos prenatalmente a MMI y PTU mostraron un 2-4% de casos adicionales de defectos congénitos comparados con niños no expuestos (8-9% vs. 5-6%)<sup>(378)</sup>. En general se acepta que la exposición al MMI (o al carbimazol que se metaboliza rápidamente a MMI) en el embarazo temprano, se asocia a un mayor riesgo de presentar defectos congénitos severos. Se mencionan atresia esofágica o de coanas, onfalocoele, anomalías del conducto onfalomesentérico, defectos del septo ventricular y aplasia cutis, conocidos como “embriopatía por MMI” que también puede incluir rasgos dismórficos faciales, retardo del desarrollo, a/hipotelia y pérdida de la audición, entre otras anomalías<sup>(379-381)</sup>. Por su parte, la exposición a PTU se asocia con defectos menos graves, como malformaciones quísticas de cara o cuello, hidronefrosis, quistes en el tracto urinario<sup>(382)</sup> y malformaciones del sistema musculoesquelético<sup>(383)</sup>. Por lo antedicho, el PTU es el antitiroideo de elección hasta la semana 16 de gestación<sup>(5,368)</sup>. Asimismo, las guías internacionales recomiendan que mujeres bajo tratamiento con MMI deberían rotar a PTU idealmente cuando planifican el embarazo o durante el primer trimestre, si requieren continuar con DAT<sup>(5,368,384)</sup> considerando una equivalencia MMI:PTU de 1:20 (ej MMI 5 mg/d=PTU 100 mg en dos tomas). Sorprendentemente, el cambio de MMI a PTU en el primer trimestre no solo no logró disminuir la tasa de embriopatía por MMI<sup>(378)</sup> sino que, por el contrario, metaanálisis recientes demostraron que los hijos de mujeres que intercambiaron el MMI/CMZ por PTU tuvieron mayor riesgo de presentar anomalías congénitas que los hijos de mujeres con exposición a un sola droga antitiroidea<sup>(385,387)</sup>. Podría especularse que cuando el embarazo ya está en curso, la rotación de MMI a PTU luego de la semana 6 resulte tardía para minimizar el riesgo de embriopatía por MMI y que, a su vez, la presencia secuencial de ambas DAT durante el período de máxima sensibilidad a los teratógenos (semanas 6-10 de gestación), aumenta el riesgo de inducir malformaciones<sup>(378,382)</sup>. Se plantean entonces diversas medidas terapéuticas para minimizar el riesgo de presentar malformaciones. Una de ellas es no comenzar el tratamiento con DAT o suspenderlas si la paciente ya las venía recibiendo. Esta estrategia puede implementarse en pacientes cuidadosamente seleccionadas, que presenten un hipertiroidismo leve o que se encuentren eutiroides con bajas dosis de antitiroideos (<5-10 mg/d de MMI o <100-200 mg/d de PTU), TRAb positivos, pero en títulos bajos, sin oftalmopatía y con al menos seis meses de tratamiento previo al embarazo. En estas pacientes, las pruebas de función tiroidea deberán realizarse cada una o dos semanas durante el primer trimestre para evaluar si pueden continuar sin DAT<sup>(5,368)</sup>.

En un estudio prospectivo realizado a 63 mujeres chinas con

diagnóstico de enfermedad de Graves previo al embarazo e hipertiroidismo controlado bajo DAT, se les suspendió el tratamiento antes de la semana 6 de edad gestacional. Solo el 31.7% (20/63) de las mismas presentaron recurrencia, la mitad de ellas (10/20) después de la semana 10. La evolución adversa de los embarazos fue significativamente mayor en el grupo que recurrió comparado con el grupo que no lo hizo (55.0% vs. 9.3%  $p = 0.0002$ ). Niveles subnormales de TSH y TRAb positivos al momento de la suspensión de los anti-tiroideos se asociaron con mayor recidiva del hipertiroidismo<sup>(388)</sup>.

Otra estrategia para prevenir la aparición de malformaciones se llevó adelante en Japón. En un trabajo retrospectivo, Yoshihara y col.<sup>(389)</sup> rotaron de MMI a bajas dosis de yoduro de potasio (IK) a una mediana de 6 semanas de embarazo. Las malformaciones mayores se redujeron significativamente de 4.14% (47/1134) en el grupo que continuó con MMI a 1.53% (4/260) en el grupo que rotó a IK, mientras que la embriopatía por MMI se redujo a la mitad (1.6%  $n=18$  vs. 0.8%  $n=2$ )<sup>(389,390)</sup>. Japón es un país con alta ingesta de yodo por lo cual estos resultados podrían no ser extrapolables a poblaciones con menor ingesta.

Esta publicación motivó a realizar una experiencia piloto en el hospital Durand (que incluye, hasta la fecha, 6 pacientes) para corroborar si el hipertiroidismo leve - moderado por enfermedad de Graves durante el primer trimestre de embarazo puede controlarse con la administración de IK sin presentar fenómeno de escape. Se indicó suspender el MMI entre la semana 4 y 7 de gestación e iniciar IK administrado como solución de Lugol al 3% en dosis de 24-40 mg/d (3 a 5 gotas/día) hasta la finalización del primer trimestre. La mediana de T4L inicial fue 3,07 ng/dL ( $r$  2,04-5,16 ng/dL) y 1,61 ng/dL ( $r$  0,71-1,88 ng/dL) al final del tratamiento con IK. Los niveles de T4L descendieron en promedio 52,1% respecto del basal. Ninguna paciente presentó fenómeno de escape previo a la semana 12. Cinco pacientes requirieron reiniciar MMI en el segundo trimestre y la restante abandonó el seguimiento. Aún con un número muy limitado de casos, el IK administrado en las primeras 12 semanas demostró ser efectivo y seguro. Ante la falta de PTU en nuestro país, esta opción terapéutica constituye una alternativa válida para disminuir rápidamente los niveles de T4L, lograr el objetivo terapéutico y evitar la exposición a MMI durante el período de organogénesis<sup>(391)</sup>.

Aunque excepcionalmente, el PTU, ha sido asociado con insuficiencia hepática fulminante y potencialmente mortal<sup>(392,393)</sup>, incluso en mujeres embarazadas<sup>(39,394,395)</sup>, por lo cual guías previas consideraban o recomendaban el cambio a MMI una vez finalizado el primer trimestre<sup>(396,397)</sup>, actualmente, si las DAT son requeridas más allá de las 16 semanas, no está claro si el PTU debe rotarse a MMI, dada la extremada rareza de este evento adverso y la preocupación por la posibilidad de un control subóptimo del hipertiroidismo al cambiar de anti-tiroideo<sup>(368)</sup>.

En la segunda mitad del embarazo, la hipofunción tiroidea fetal/neonatal transitoria por pasaje transplacentario de las DAT es otro de los efectos no deseados. Se presenta más frecuentemente con niveles de TRAb maternos solo

ligeramente elevados<sup>(398,399)</sup>.

Si el sobretratamiento materno no se corrige, el hipotiroidismo fetal por DAT puede inducir bocio y retraso de la edad ósea, ambos signos detectados ecográficamente<sup>(400)</sup>. Aun una dosis de anti-tiroideo que mantenga a la madre eutiroides puede resultar excesiva para el feto. Por ello, el objetivo del tratamiento es mantener el nivel de T4L algo más elevado que el fisiológico, cercano o ligeramente por encima del límite superior de referencia específico para embarazo con la menor dosis efectiva de DAT. Si no se dispone de valores poblacionales trimestre específicos, se recomienda utilizar los rangos de referencia para pacientes no embarazadas<sup>(368)</sup>. La TSH puede permanecer suprimida durante todo el embarazo, pero debe considerarse que si se torna detectable, es mandatorio disminuir drásticamente la dosis del anti-tiroideo<sup>(5,368,401)</sup>.

Las DAT también presentan efectos benéficos sobre el feto al prevenir el hipotiroidismo central neonatal (observado en hijos de madres hipertiroideas con tratamiento insuficiente o nulo) y al contrarrestar el hipertiroidismo fetal producido por pasaje transplacentario de TRAb materno.

La inmunomodulación y hemodilución secundarias al embarazo reducen los niveles de TRAb en la mayoría de las gestantes con enfermedad de Graves activa o en remisión. Sin embargo, en algunas de ellas persisten títulos elevados en la segunda mitad del mismo<sup>(402)</sup>. La identificación de los casos de riesgo es de gran ayuda en el manejo terapéutico para minimizar el impacto fetal del hipertiroidismo y prevenir su aparición neonatal.

A partir de la semana 20, en madres con tiroides indemne que se encuentran bajo anti-tiroideos, la función tiroidea fetal depende del balance entre el pasaje transplacentario de los TRAb con función estimulante y de las DAT con efecto inhibitorio. En cambio, madres que realizaron tratamiento previo con I<sup>131</sup> o tiroidectomía, aun varios años pre-embarazo y cursando el mismo sin DAT, tendrán mayor riesgo de presentar hipertiroidismo fetal si persisten altos niveles de TRAb estimulantes. Es de destacar que niveles de TRAb maternos 3 veces por encima del límite superior del método (LSN)<sup>(368)</sup>, generalmente >5 UI/L con ensayos de 2da generación<sup>(403)</sup> a partir de la semana 20, persistentes en semana 30-34 pueden generar hipertiroidismo fetal y neonatal respectivamente.

La evaluación de los signos ecográficos de hipertiroidismo fetal incluye: la detección de bocio (circunferencia tiroidea  $\geq 95$  percentilo para la edad gestacional) que es el signo más precoz, con patrón difuso al Doppler, retardo del crecimiento, adelanto de la edad ósea (núcleo de osificación distal femoral visible antes de la semana 31), taquicardia sostenida >160-170 latidos/min (signo tardío), signos de insuficiencia cardíaca, oligo/polihidramnios y craneosinostosis en los casos más severos<sup>(404)</sup>.

Pacientes hipo o eutiroides post tratamiento ablativo con persistencia de TRAb elevados en las que exista evidencia de hipertiroidismo fetal deberán recibir DAT para el tratamiento de este con el ajuste o agregado de levotiroxina para evitar el

hipotiroidismo materno, única situación en la que se utilizan DAT y levotiroxina en forma conjunta en el embarazo<sup>(368)</sup>.

Los inmunoensayos utilizados en la determinación de TRAb en la práctica clínica no miden la actividad biológica del anticuerpo y, por lo tanto, no discriminan entre estimulantes (TSI), bloqueantes (TSBAb) y apoptóticos. Estos distintos subtipos pueden coexistir en una misma paciente por lo cual, en ocasiones, niveles de TRAb >3 veces el LSN, se presentan en algunas madres que tienen hijos eutiroides. En estos casos, la escasa actividad tiroestimulante del TRAb se manifiesta por los menores requerimientos maternos de MMI<sup>(405)</sup>.

Durante el seguimiento, los controles deben ser frecuentes, inicialmente quincenales e incluso semanales en determinadas pacientes. Producida la mejoría clínica y el descenso de la T4L, sin esperar una TSH dosable, se reduce progresivamente la dosis del antitiroideo.

Los  $\beta$ -bloqueantes pueden considerarse seguros durante el embarazo, aun durante el primer trimestre<sup>(406)</sup>. Resultan útiles para el control de los síntomas/signos hiperdinámicos (taquicardia severa, temblor), hasta que se logre el objetivo terapéutico con DAT y en la preparación quirúrgica. Se utilizan por tiempos breves, suspendiéndose habitualmente luego de 2-6 semanas. Las dosis iniciales oscilan entre 10-40 mg cada 6-8 horas para el propranolol, y 25-50 mg/día para el metoprolol (bloqueante  $\beta$ 1 selectivo). El uso prolongado, especialmente de atenolol fue asociado con restricción del crecimiento intrauterino y placentas pequeñas<sup>(407)</sup>. El propranolol y el metoprolol tienen un perfil de seguridad más favorable que otros  $\beta$ -bloqueantes durante el embarazo<sup>(408)</sup>. El esmolol por su vida media ultracorta (9 minutos) podría ser útil en la urgencia, por vía endovenosa cuando no exista respuesta adecuada al propranolol<sup>(409)</sup>.

#### Tratamiento infrecuente: cirugía

Existe escasa literatura en relación con el tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo en pacientes embarazadas. Se indica en casos de severos efectos adversos (por ejemplo, agranulocitosis, hepatotoxicidad extrema) de los antitiroideos que impidan su continuidad, ante la falta de respuesta a altas dosis o incumplimiento con la toma de estos. En estas situaciones está indicada la tiroidectomía total, preferentemente en el segundo trimestre ya que evita un posible efecto teratogénico de la anestesia en el primer trimestre y el riesgo de inducir un parto prematuro en el tercero<sup>(368)</sup>. En un estudio retrospectivo se observó una mayor tasa de complicaciones endocrinas y generales (maternas 4,5% y fetales 5,5%) y prolongación de la estadía hospitalaria cuando se realiza la tiroidectomía intraembarazo<sup>(410)</sup>. Un número significativamente menor de complicaciones maternas y fetales se asoció con cirujanos de alto volumen por lo cual se aconseja que las pacientes embarazadas que requieran tiroidectomía sean remitidas a centros con cirujanos experimentados<sup>(410)</sup>. La administración de yodo y  $\beta$ -bloqueantes los días previos a la cirugía son recursos válidos para evitar una crisis tirotóxica durante la misma. Post

cirugía, deben controlarse los niveles de calcio, fósforo, PTH y perfil tiroideo para tratar sin demora un posible hipoparatiroidismo y un esperable hipotiroidismo respectivamente. Los niveles de TRAb también deben ser controlados ya que de permanecer elevados pueden inducir hipertiroidismo fetal como fuera referido previamente.

#### Tratamiento no convencional: yoduro de potasio

El yoduro de potasio (IK) no está recomendado por períodos prolongados porque se asume que la administración materna de yodo produce un mayor riesgo de hipotiroidismo fetal comparado con las DAT<sup>(368)</sup>. Esta presunción se basa principalmente en reportes que no abordaron los efectos comparativos del yodo vs. las DAT sobre la función tiroidea fetal o neonatal. En la mayoría de los casos de bocio y/o hipotiroidismo neonatal inducido por yodo, las madres (todas ellas eutiroides), lo recibieron en dosis muy elevadas para otras afecciones distintas del hipertiroidismo o como suplemento dietario<sup>(411,412)</sup> a diferencia de los antitiroideos que solo son administrados para el tratamiento del hipertiroidismo.

En los años '90 Momotani y col.<sup>(413)</sup>, trataron con yodo (6-40 mg/día) a 35 mujeres con hipertiroidismo moderado a partir de semana 11-37 hasta la finalización del embarazo. Al parto, la T4L materna disminuyó en todas las pacientes y se normalizó en 13 de ellas. Solo 2 neonatos (5,71%) presentaron hipertirotrofinemia<sup>(413)</sup>. Posteriormente, Yoshihara y col.<sup>(389)</sup> sustituyeron el MMI por IK durante el primer trimestre, con lo cual, se logró una disminución significativa del porcentaje de malformaciones mayores y de embriopatía por MMI como fue comentado previamente. Ninguno de los RN expuestos a IK en el tercer trimestre tuvo disfunción tiroidea o bocio<sup>(389)</sup>. Queda por investigar si estos resultados alentadores pueden obtenerse en poblaciones con menor ingesta de yodo.

#### Tratamiento accidental: Dosis Terapéutica de I<sup>131</sup>

El uso del yodo radiactivo está absolutamente contraindicado durante el embarazo y la lactancia. A pesar de ello, continúan reportándose casos recientes de exposición inadvertida<sup>(414)</sup>. Los efectos inducidos por la radiación son altamente dependientes de la etapa del embarazo y de la dosis absorbida por el embrión/feto. La irradiación fetal de todo el cuerpo puede ocurrir, tanto por el pasaje transplacentario del I<sup>131</sup> como por la radiación externa de los tejidos maternos, particularmente la vejiga. Preimplantación, una radiación superior al umbral de 100 mGy puede producir la muerte del embrión. En esta etapa tan temprana del embarazo, es poco probable que la exposición al I<sup>131</sup> cause malformaciones importantes o disfunción tiroidea en los embriones sobrevivientes. Umbrales de radiación entre 100 y 300 mGy a partir de la semana 10, durante la organogénesis de la tiroides y de otros órganos, pueden dar lugar a la ablación tiroidea fetal, malformaciones, restricción del crecimiento, y más tardíamente deterioro cognitivo. Además, cualquier dosis de radiación puede aumentar el riesgo de cáncer muchos años después de la exposición intraútero. El

hipotiroidismo fetal y neonatal por exposición materna al  $I^{131}$  requiere terapia de reemplazo con levotiroxina de por vida que deberá iniciarse sin demora incluso antes del nacimiento una vez constatada la hipofunción. Para evitar la exposición involuntaria al  $I^{131}$ , las mujeres en edad fértil deberían evitar la actividad sexual 15 días pretratamiento y tener una prueba sérica de hCG negativo 72 hs previo al mismo<sup>(415)</sup>. No obstante, cuando se produce una exposición accidental, el primer paso es confirmar la edad gestacional en el momento de la exposición y estimar la dosis de radiación absorbida por el embrión/feto. Si el embrión/feto fue concebido más de 8 semanas antes de la exposición y el embarazo se descubre dentro de las 12 horas posteriores a la administración del  $I^{131}$  (situación infrecuente), la administración materna de 60-130 mg de IK bloqueará parcialmente la tiroidea fetal reduciendo la dosis absorbida. Esta intervención es ineficaz luego de 12 horas de la administración del yodo radiactivo<sup>(416)</sup>. El siguiente paso es proporcionar una explicación detallada y discutir con la paciente los riesgos inmediatos, a corto y largo plazo. No hay suficiente literatura que avale la conveniencia del aborto terapéutico. Los datos de la encuesta de Stoffer y Hamburger<sup>(417)</sup> sugieren que la mayoría de los médicos no recomiendan la interrupción del embarazo para pacientes que han recibido  $I^{131}$  inadvertidamente al principio del primer trimestre<sup>(417)</sup>. Este enfoque conservador parece justificado ya que la tasa de anomalías fetales y neonatales no fue mayor que la reportada para embarazos sin complicaciones. En pacientes con enfermedad de Graves, una dosis fetal absorbida <100 mGy, lo que equivale a una actividad <500 MBq (13,5 mCi) no justifica la interrupción del embarazo en función del riesgo de radiación<sup>(418)</sup>.

### Hipertiroidismo subclínico

A diferencia del hipertiroidismo clínico, el hipertiroidismo subclínico no se asocia a efectos adversos obstétricos, fetales ni neonatales<sup>(419)</sup>. Un metaanálisis actual que comprende 11 estudios observacionales con 1418 embarazadas con hipertiroidismo subclínico y 58502 con eutiroidismo, demostró que no hubo diferencias significativas en los odds ratios de hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, parto pretérmino, macrosomía y pérdida del embarazo en mujeres con hipertiroidismo subclínico, en comparación con los controles eutiroides. Por lo tanto, deben evitarse tratamientos innecesarios en pacientes con este perfil de función tiroidea<sup>(420)</sup>.

### Post parto en mujeres con enfermedad de Graves

Las mujeres con diagnóstico de enfermedad de Graves previo o realizado durante el embarazo deben ser informadas del habitual empeoramiento del hipertiroidismo después del parto, incluso en las madres que estaban previamente en remisión, por lo cual deben controlarse regularmente con pruebas de función tiroidea comenzando a las 6 semanas post parto<sup>(421,422)</sup>. La recidiva ocurre generalmente con altos títulos de TRAb y después de los 3 meses post parto<sup>(423)</sup>. Esto ayuda a diferenciarla

de la tirotoxicosis destructiva autoinmune que tiende a desarrollarse antes y no requiere tratamiento con DAT<sup>(424)</sup>.

El MMI es la droga preferida durante la lactancia y tanto el MMI (hasta una dosis máxima recomendada de 20 mg/día) como el PTU (hasta una dosis máxima de 450 mg/día) pueden administrarse (preferentemente post mamada) de forma segura, sin afectar la función tiroidea, el crecimiento o el cociente intelectual del bebé<sup>(425)</sup>. En madres que lactan bajo antitiroideos no se recomienda evaluar la función tiroidea de los hijos. No hay reportes de lactantes amamantados que desarrollen agranulocitosis o hepatotoxicidad por DAT<sup>(426)</sup>.

### Tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves en mujeres que planifican embarazo

Las mujeres con hipertiroidismo por enfermedad de Graves en edad reproductiva deben recibir asesoramiento sobre la planificación familiar futura. El embarazo debe desaconsejarse enfáticamente y posponerse hasta lograr la normalización de las hormonas tiroideas dado los riesgos que implica el hipertiroidismo materno no controlado para la salud materno-fetal<sup>(5,368,405)</sup>.

El deseo de embarazo en un futuro cercano condiciona el tratamiento a emplear. El mismo debe ser consensuado de acuerdo a parámetros clínicos, socioeconómicos y culturales. Las DAT son más empleadas en mujeres con hipertiroidismo leve a moderado. La paciente debe ser informada de los infrecuentes pero posibles efectos teratogénicos de los mismos en caso de no poder suspenderlos previo a la concepción. El PTU, de ser accesible, es preferible al MMI en esta etapa. En mujeres con hipertiroidismo severo, TRAb muy elevados, incumplidoras con los antitiroideos o que prefieran evitar su uso durante el embarazo, estaría indicado un tratamiento definitivo. Habitualmente, los niveles de TRAb disminuyen dentro del año con normalización en el 58% después de la tiroidectomía total, en cambio, pueden aumentar y permanecer elevados durante años después del tratamiento con yodo radiactivo<sup>(147)</sup>. El posible impacto fetal/neonatal de los altos niveles de TRAb hace que se considere al tratamiento quirúrgico como más ventajoso siempre que se cuente con cirujanos experimentados que minimicen el riesgo de hipoparatiroidismo post quirúrgico. El embarazo debe evitarse durante 6 meses luego de la administración de  $I^{131}$ . Después del tratamiento definitivo, es prudente evitar la concepción hasta que la mujer se encuentre eutiroides con una dosis estable de levotiroxina. Un trabajo reciente, evaluó la función tiroidea intraembarazo observando que el 53% de las embarazadas con tratamiento definitivo previo tenían una TSH inadecuada<sup>(427)</sup>.

### Tratamiento del hipertiroidismo gestacional transitorio

El hipertiroidismo gestacional transitorio (HGT) es mediado por altas concentraciones de hCG, generalmente >200000 IU/L<sup>(428)</sup> que tienen acción tiroestimulante. El HGT se observa solo en el embarazo temprano, no presenta los signos típicos de la enfermedad de Graves como el bocio difuso, ni de

autoinmunidad tiroidea clínica (ausencia de oftalmopatía-dermatopatía) ni bioquímica (TRAb negativo). Los niveles de hCG son máximos entre las semanas 8-12 de gestación, luego descienden y permanecen estables hasta el parto. Como los altos niveles de hCG también pueden asociarse a hiperemesis, la presencia de náuseas, vómitos, pérdida del 5% del peso corporal o cambios hidroelectrolíticos orientan al diagnóstico<sup>(429)</sup>.

La mayoría de las pacientes con HGT presentan un hipertiroidismo leve no asociado a efectos adversos en el embarazo y por lo tanto no requieren tratamiento específico, sino sintomático. Pueden indicarse  $\beta$ -bloqueantes por un período corto, generalmente menor a dos meses. Los antitiroideos no están indicados ya que el hipertiroidismo remite en forma espontánea al descender los niveles de hCG al final del primer trimestre o poco después de iniciado el segundo. Por otra parte, es importante evitar en el período de organogénesis la administración de medicamentos potencialmente teratogénicos como los antitiroideos en pacientes con hipertiroidismo autolimitado. El control de la hiperemesis puede requerir tratamiento de apoyo con antieméticos e internación para corregir el desbalance electrolítico y la depleción de volumen<sup>(430)</sup>.

### Conclusiones:

Mujeres con antecedentes de enfermedad de Graves, previamente tratadas o aquellas con enfermedad activa al momento del embarazo tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones materno-fetales y neonatales. El tratamiento tiene como objetivo evitar interurrencias en la madre y que el recién nacido nazca eutiroides y sano. Para ello, es fundamental el asesoramiento preconcepción en mujeres en edad reproductiva que manifiestan su deseo de embarazo futuro. Deben informarse los posibles efectos secundarios de las drogas antitiroideas y las opciones de tratamiento definitivo, así como la necesidad de un seguimiento más frecuente durante el primer año post parto. Una colaboración estrecha entre endocrinólogos, bioquímicos, obstetras, especialistas en imágenes, neonatólogos y pediatras resulta imprescindible para reducir el riesgo de eventos adversos y lograr el objetivo terapéutico.

### Puntos clave:

- El hipertiroidismo gestacional mediado por hCG, a menudo asociado a hiperemesis gravídica es una afección autolimitada por lo cual las DAT no están indicadas
- La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo clínicamente significativo en el embarazo
- Es fundamental el asesoramiento preconcepción de mujeres con enfermedad de Graves en edad reproductiva
- Una vigilancia estrecha de la función tiroidea materna sin DAT es una opción adecuada en pacientes seleccionadas, de bajo riesgo de recidiva del hipertiroidismo
- El PTU es el antitiroideo de elección preconcepción en embarazos programados y durante el primer trimestre de embarazo
- El objetivo del tratamiento con DAT durante el embarazo es mantener T4L en el límite superior del rango de referencia, y TSH suprimida con la menor dosis efectiva de antitiroideos
- Durante la segunda mitad del embarazo, la interpretación de los niveles de TRAb maternos y de los parámetros ecográficos fetales resultan imprescindibles para decidir tanto la dosis de antitiroideo a emplear como la posibilidad de suspenderlo
- Mujeres con TRAb >3 veces el LSN, aun varios años post tratamiento con I<sup>131</sup> o cirugía, deben ser informadas sobre el riesgo de hipertiroidismo fetal
- El hipertiroidismo subclínico durante el embarazo no debe ser tratado con DAT
- Realizar controles de función tiroidea frecuentes durante el primer año post parto por alto riesgo de recidiva. Diagnóstico diferencial con tirotoxicosis destructiva que no requiere DAT
- Dosis hasta 20 mg/d de MMI son permitidas durante la lactancia
- Es necesaria una estrecha colaboración entre todos los integrantes del equipo médico para lograr el bienestar materno-fetal y neonatal.

### b) ABORDAJE TERAPÉUTICO EN EL ADULTO MAYOR

#### Enfermedad de Graves:

Las drogas antitiroideas son altamente efectivas en el control del hipertiroidismo y además son utilizadas para lograr el eutiroidismo antes de la terapia de ablación con yodo radioactivo (RAI) en pacientes mayores y en aquellos con trastornos cardiovasculares. Por lo tanto, se prioriza la terapia con DAT como primera línea, en la mayoría de los países, porque no es ablativa y algunos pacientes suelen experimentar una remisión prolongada después de la suspensión de la misma<sup>(9,431,434)</sup>. Además, los antitiroideos, en particular el MMI a altas dosis, pueden tener un efecto inmunosupresor en la enfermedad de Graves<sup>(431)</sup>.

La tasa de remisión es de aproximadamente del 30 a 40% lograda con ciclos de terapia de 12 a 18 meses y este, ha sido el tiempo clásicamente recomendado como límite superior de la duración del tratamiento<sup>(9)</sup>.

El uso de DAT se asocia con un mayor riesgo de algunos efectos adversos menores, como erupción cutánea, intolerancia gástrica y artralgia en el 5% de los pacientes. Los principales eventos adversos, como la agranulocitosis y la hepatotoxicidad, pueden poner en peligro la vida, pero son infrecuentes (menos del 0,5% de los casos). Estas complicaciones del tratamiento suelen ocurrir durante los primeros tres a seis meses de tratamiento y suelen asociarse con dosis altas de DAT<sup>(432)</sup>.

Una revisión sistemática en la literatura ha demostrado que los dos regímenes (de 12 y de 18 meses, con DAT) dan como resultado tasas de recaída similares (30 a 70%). En vista de la elevada tasa de recurrencia, se ha recomendado un abordaje definitivo como el tratamiento con RAI o la cirugía tiroidea para la resolución del hipertiroidismo. Debido a que el mismo constituye una entidad que impacta en la calidad de vida y compromete la función cardíaca, una alternativa racional para la recaída del hipertiroidismo podría ser la reintroducción de un régimen de dosis bajas de MMI destinado a controlar la enfermedad de Graves durante un período de tiempo más largo que el habitualmente recomendado de 18 meses<sup>(433)</sup>. Los resultados de un metaanálisis de estudios realizados en pacientes con enfermedad de Graves han demostrado que el tratamiento a largo plazo con fármacos antitiroideos se asocia con pocas complicaciones y mayores tasas de remisión que el tratamiento a corto plazo<sup>(434)</sup>.

Incluso, el riesgo de recurrencia después de 60-120 meses de tratamiento con MMI vs. los convencionales 18 meses fue significativamente menor, 17% vs. 56%, respectivamente, luego de 84 meses post suspensión del antitiroideo<sup>(32)</sup>.

Los adultos mayores con enfermedad de Graves tienden a presentar una orbitopatía de Graves más severa que los jóvenes lo cual complica la indicación del RAI y por otro lado, a menudo, no son pasibles de cirugía tiroidea por sus comorbilidades. En estos casos, el tratamiento con MMI en bajas dosis y a largo plazo puede resultar una opción terapéutica válida siempre y cuando se logre monitorear al paciente con frecuencia<sup>(435)</sup>.

### **Bocio multinodular autónomo**

El tratamiento, tanto con tiroidectomía como con RAI, se ha considerado el más apropiado para el BMNT. Muchos médicos prefieren la terapia con RAI y la tiroidectomía se reserva para bocios de gran tamaño, cáncer de tiroides o hiperparatiroidismo coexistente o nódulos no pasibles de otras modalidades de tratamiento<sup>(436)</sup>.

El tratamiento de BMNT con DAT durante más de 6 meses no ha sido mayormente recomendado porque la tirotoxicosis recurre en el 95% de los pacientes una vez que se interrumpe el mismo<sup>(437)</sup>. Sin embargo, las guías de tratamiento del hipertiroidismo de la ATA de 2016 advierten que la terapia con DAT podría ser una alternativa en los adultos mayores con comorbilidades, alto riesgo quirúrgico, disminución en la esperanza de vida, así como en aquellos que no son candidatos para la terapia ablativa. De tal forma, en este tipo de pacientes el tratamiento a largo plazo con dosis bajas de MMI puede ser el más apropiado<sup>(4)</sup>.

### **Hipertiroidismo subclínico**

El hipertiroidismo subclínico se asocia con un mayor riesgo de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca en adultos mayores, mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas, disminución de la densidad mineral ósea y mayor riesgo

de fractura ósea en mujeres post menopáusicas. No obstante, la eficacia del tratamiento para prevenir estas afecciones no está del todo clara<sup>(438)</sup>.

En las diferentes sociedades internacionales hay acuerdo en la recomendación de tratar a pacientes con niveles séricos de TSH inferiores a 0,1 mUI/L si tienen más de 65 años o padecen comorbilidades como enfermedad cardíaca, osteoporosis o síntomas de hipertiroidismo. En el caso de mujeres post menopáusicas asintomáticas menores de 65 años que no reciben terapia con estrógenos o bifosfonatos y tienen niveles de TSH entre 0,1 y 0,4 mUI/L el tratamiento, si bien no está absolutamente recomendado, debería considerarse<sup>(4,5)</sup>.

El MMI es apropiado para adultos con hipertiroidismo subclínico que tienen 65 años o más. Sin embargo, hay pocos datos con respecto a la efectividad del tratamiento para reducir los riesgos asociados al hipertiroidismo subclínico.

Lo habitualmente recomendado frente a un BMNT es plantearle al paciente los beneficios y riesgos de la terapia con RAI o eventualmente la cirugía. Por otro lado, se recomendaría el tratamiento con dosis bajas de MMI o RAI si el paciente tiene enfermedad de Graves<sup>(439)</sup>.

Recientemente, en el primer ensayo clínico randomizado paralelo realizado en individuos mayores a 65 años con hipertiroidismo subclínico, se demostró que el tratamiento prolongado con MMI es tan efectivo como el RAI para lograr eutiroidismo a largo plazo. Al cabo de 5 años hubo 100% de pacientes eutiroides con RAI (66% con levotiroxina y 34% sin levotiroxina) y 100% con MMI (94% solo MMI y 6% con la suma de levotiroxina)<sup>(440)</sup>.

Estos resultados abren una nueva brecha terapéutica para adultos mayores con hipertiroidismo subclínico ya sea por enfermedad de Graves o por BMNT.

## **VIII. CRISIS TIROTÓXICA**

La crisis tirotóxica representa una emergencia médica potencialmente mortal que se caracteriza por una descompensación aguda de múltiples órganos debido a un exceso de hormonas tiroideas circulantes. Es una condición poco frecuente, con una incidencia estimada de 0,57 a 0,76 y 0,2 pacientes/100000 personas x año en EE. UU. y Japón, respectivamente, lo que representa el 0,2% de los pacientes con tirotoxicosis y el 5,4% a aquellos hospitalizados por esta condición<sup>(441,442)</sup>. Puede presentarse en pacientes con hipertiroidismos de diferentes etiologías como enfermedad de Graves, bocio polinodular o nodular tóxico, hipertiroidismo amiodarona inducido, entre las causas más frecuentes, y suele presentar un factor precipitante como cirugía tiroidea o extratiroidea, infección, trauma, sobrecarga de yodo, parto o suspensión de tratamiento de hipertiroidismo<sup>(443)</sup>.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas graves en pacientes con tirotoxicosis. Se asocia a disfunción de 4

sistemas: el termorregulador, el nervioso central, el cardiovascular y el gastrointestinal/hepático. En general se desencadena luego de un evento precipitante, siendo los más frecuentes el abandono de las tionamidas en pacientes con mala adherencia y/o las infecciones. Sin embargo, el factor precipitante no siempre logra identificarse. Una herramienta comúnmente utilizada es la escala de Burch-Wartofsky, que clasifica la gravedad de las manifestaciones individuales. Una puntuación igual o superior a 45 indica tormenta tiroidea, de 25 a 44 puntos, tormenta tiroidea inminente, y menos de 25 puntos indican que la tormenta tiroidea es poco probable<sup>(4,5)</sup>. (ver Tabla VI) La Asociación de Tiroides de Japón ha propuesto criterios diagnósticos que involucran los niveles de hormonas tiroideas en sangre como requisito previo, así como la combinación de síntomas de descompensación de los 4 sistemas antes mencionados<sup>(98,444)</sup>. Dichos criterios validados clínicamente en forma prospectiva reducen el riesgo de sobrediagnóstico, pero pueden presentar hasta un 20% de subdiagnóstico<sup>(442,445)</sup>. (ver Tabla VII)

### Tratamiento

La crisis tirotóxica tiene una tasa de mortalidad estimada del 8 al 10%<sup>(442,446)</sup> y requiere un diagnóstico y tratamiento urgentes, con hospitalización en unidad de cuidados intensivos

Los objetivos del tratamiento de la crisis tirotóxica son:

Control de la tirotoxicosis

Control de los síntomas y signos sistémicos

Identificación y tratamiento de los factores desencadenantes

Tratamiento definitivo de la tirotoxicosis

### Control de la tirotoxicosis

- **Antitiroideos:** en nuestro medio el MMI es el tratamiento inicial de elección en dosis de 60 a 80 mg/día, de disponer de PTU, este tiene la ventaja de bloquear la conversión de T4 a T3. La medicación se administra por vía oral, si es necesario por vía nasogástrica y pueden, eventualmente, ser administradas por vía rectal (supositorio o enema)<sup>(4)</sup>.
- **Yoduros:** La administración de yoduro inorgánico disminuye la síntesis y liberación de hormonas tiroideas permitiendo un rápido control del hipertiroidismo. Puede administrarse como solución de Lugol la cual debe iniciarse 1 hora a posteriori de la administración de los antitiroideos para evitar exacerbación del cuadro clínico ya que la peroxidasa debe bloquearse con DAT para evitar que el yodo pueda ser utilizado como sustrato para la síntesis de hormonas tiroideas<sup>(4)</sup>.
- **Corticoides:** se administran corticoides en altas dosis con el objetivo de disminuir rápidamente la conversión de T4 a T3, y tratar la potencial insuficiencia suprarrenal gatillada por hipertiroidismo o un Addison asociado. Las dosis recomendadas son hidrocortisona 300 mg/día o dexametasona 8 mg/día<sup>(4)</sup>.
- **Betabloqueantes:** el propranolol en altas dosis es de

elección al inicio debido a su rápida acción dada por la inmediata inhibición de la actividad de la deiodinasa tipo 1 y conversión a T3. Se debe monitorear la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Las dosis habitualmente recomendadas son 60 a 80 mg cada 4-6 hs<sup>(4)</sup>. Las guías japonesas recomiendan betabloqueantes de vida media ultracorta por vía endovenosa como el esmolol, dado que el propranolol se puede asociar a aumento de la mortalidad en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca Killip III-IV<sup>(98)</sup>.

- **Plasmaféresis:** la plasmaféresis consiste en la separación extracorpórea de plasma del paciente y reemplazarlo por coloide (albúmina o plasma) y de esta forma extraer hormonas tiroideas ligadas a proteínas. La albúmina que se repone provee nuevos sitios de unión para las hormonas libres circulantes. Se realiza en forma diaria o cada 3 días hasta la mejoría clínica, tiene como limitación la potencial inestabilidad hemodinámica y riesgo de infecciones<sup>(98,447)</sup>.

Las indicaciones de plasmaféresis en crisis tirotóxicas son<sup>(447)</sup>:

- Crisis tirotóxica con insuficiencia hepática aguda
- Tirotoxicosis no controlada a las 24-48 hs de tratamiento intensivo
- Severas comorbilidades (cardiológicos, neurológicos)
- Contraindicación para otros tratamientos (agranulocitosis, insuficiencia hepática)
- Crisis tirotóxica por tiroiditis destructivas o secundaria a Jod Basedow
- Crisis tirotóxica por tirotoxicosis facticia

Cabe aclarar que ante la sospecha de crisis tirotóxica, la conducta inicial condiciona el pronóstico. El paciente debe permanecer en unidad cerrada para un adecuado monitoreo y control de complicaciones potenciales. Se debe pancultivar, mejorar la curva térmica con paracetamol (no aspirina), mantener en ambiente fresco y suministrar glucocorticoides y betabloqueantes en forma inmediata (drogas de acción rápida). Evaluar en forma interdisciplinaria la necesidad de tratamiento y soporte adicional como falla multiorgánica, insuficiencia cardíaca y respiratoria, arritmias cardíacas, coagulación intravascular diseminada, que son las principales causas de mortalidad en estos pacientes<sup>(98,443)</sup>.

## IX. CALIDAD DE VIDA EN HIPERTIROIDISMO

La evidencia apoya la conclusión de que los pacientes con EG tienen una peor calidad de vida (CdV) que la población general<sup>(448)</sup>.

Uno de los principales objetivos en el tratamiento debería ser al menos preservar o, idealmente, mejorar la CdV. Por esta razón, la medición de la calidad de vida adquiere relevancia y existen múltiples instrumentos para su estudio, siendo los mejores, aquellos cuestionarios autoadministrados por los pacientes

(PRO). Los dominios típicos en los cuestionarios de calidad de vida incluyen ansiedad, deterioro de la vida social o calidad de vida en general. Estos dominios más generales suelen complementarse en cuestionarios específicos de la enfermedad tiroidea como síntomas de bocio, síntomas oculares o cansancio. El principal instrumento para evaluar el impacto en la CdV de la disfunción tiroidea, incluido el hipertiroidismo, es el ThyPRO y su versión abreviada el ThyPRO-39<sup>(449)</sup>. Asimismo, debido al especial interés en la evaluación de la calidad de vida en la orbitopatía de Graves dadas sus características alteraciones físicas como funcionales, se han desarrollado múltiples cuestionarios específicos, siendo al momento el único validado en español el GO-QoL<sup>(450)</sup>.

Puntos clave:

- Los tratamientos para el hipertiroidismo deben estar orientados a disminuir los efectos deletéreos del exceso de HT y a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

#### Calidad de vida según el tratamiento del hipertiroidismo

Múltiples estudios publicados informan sobre la mejoría en la CdV con el tratamiento del hipertiroidismo<sup>(451,453)</sup>, siendo así descripto para todas las modalidades de tratamiento (DAT, radioyodo y cirugía), aunque existe controversia si alguno es más efectivo en relación con este punto. En algunos reportes el tratamiento con RAI se asocia con una peor calidad de vida que DAT (tanto convencional como a largo plazo)<sup>(454)</sup>. Sin embargo, la interpretación de estos datos debe tener en cuenta cualquier factor específico del paciente, como la edad o las comorbilidades iniciales, que influyen negativamente tanto en la calidad de vida como en la mala candidatura para la cirugía. Asimismo, existe la hipótesis de que el tratamiento con DAT, al preservar la producción endógena de hormona tiroidea, en toda su complejidad, genera un impacto más positivo en la CdV<sup>(448)</sup>. Por otro lado, estudios poblacionales afirman que no hubo diferencias en la calidad de vida a largo plazo entre aquellos que recibieron o no tratamiento definitivo<sup>(451)</sup>.

Puntos clave:

- Todos los tratamientos han demostrado efectividad en la mejoría de la calidad de vida, debiendo la elección del mismo basarse en las características particulares de cada paciente y sus comorbilidades.

#### Calidad de vida en la orbitopatía de Graves

La evaluación de la calidad de vida es fundamental en los pacientes con orbitopatía de Graves, ya que en general, la severidad y la actividad de la enfermedad se correlacionan con el deterioro de la misma<sup>(455)</sup>. Asimismo, es importante tener en cuenta que el impacto en la calidad de vida también depende de otros factores culturales y psicosociales. Evaluar la calidad de vida en los pacientes con OG es de fundamental importancia a la

hora de evaluar los riesgos y beneficios en la elección del tratamiento en cada paciente<sup>(123,145)</sup>.

Puntos clave:

- La evaluación de la calidad de vida en pacientes con OG resulta indispensable en la elección del tratamiento y la cuantificación de la respuesta a los mismos.
- La valoración objetiva de la calidad de vida debe realizarse con instrumentos validados como el GO-QoL.

#### X. CONCLUSIONES

En la última década, luego de la publicación de la guía FASEN 2013 sobre “Tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves en pacientes adultos no embarazados”, han surgido nuevas modalidades terapéuticas. Esta publicación tiene como objetivo difundir los últimos avances en la terapia de la enfermedad de Graves y, asimismo, ampliar los tratamientos disponibles en la actualidad para otras causas de tirotoxicosis.

En nuestra opinión, el tratamiento de las diferentes causas de tirotoxicosis deberá ser adaptado no solo a las características de la enfermedad sino también a cada tipo de paciente y etapa de la vida, con el objetivo de ofrecer la herramienta terapéutica más adecuada.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Tabla I: Efectos adversos de las tiamidas

MENORES:	FRECUENCIA (%)	DROGA RESPONSABLE
- Reacciones en piel	4-6	MMI y PTU
- Artralgias	1-5	MMI y PTU
- Gastrointestinales	1-5	MMI y PTU
- Sabor u olfato alterado	0.3	MMI
- Sialadenitis	Muy rara	
<b>MAYORES:</b>		
- Poliartrosis severa	1-2	MMI y PTU
- Agranulocitosis	0.1-0.5	MMI y PTU
- Anemia aplásica	Rara	
- Vasculitis	Rara	
- Hepatitis severa	0.1-2	PTU (dosis altas)
- Colestasis	Rara	MMI

Tabla II: Dosis sugeridas de betabloqueantes para el tratamiento de la tirotoxicosis<sup>(4,76,84,85)</sup>

DROGA	DOSIS	FRECUENCIA	MECANISMO DE ACCIÓN
Propranolol	10-40 mg	3-4 veces por día	Beta bloqueante no selectivo ¿Bloquea la conversión periférica de T4 a T3? De elección en embarazadas
Atenolol	25-100 mg	1-2 veces por día	Beta1 selectivo
Metoprolol	25-50 mg	2-3 veces por día	Beta1 selectivo
Esmolol	50-100 endovenoso	mcg/kg/min	Beta1 selectivo (Crisis tirotóxica o tirotoxicosis severa)

Tabla III: Tasa de éxito del tratamiento con I<sup>131</sup> según dosis administrada

Tasa de éxito de tratamiento con I <sup>131</sup>	Dosis de I <sup>131</sup> administrada
64 %	5.4 mCi
69 %	8.2 mCi
74 %	10 mCi
81 %	15 mCi
86 %	15.7 mCi

mCi: miliCurie

Tabla IV: Severidad de la oftalmopatía

GRADO DE SEVERIDAD	
<b>LEVE:</b> uno o más de:	Retracción del párpado <2 mm Afectación leve de los tejidos blandos Exoftalmos <3 mm por encima de lo normal Diplopía nula o intermitente
<b>MODERADO A SEVERO:</b> dos o más de:	Retracción del párpado ≥2 mm Afectación de tejidos blandos de moderada a grave Exoftalmos ≥3 mm por encima de lo normal Diplopía inconstante/constante
<b>AMENAZA PARA LA VISIÓN</b>	Presencia de DON y/o lesión corneal

DON: neuropatía óptica distiroidea

Tabla V: Tratamientos a considerar acorde al tipo de Hipertiroidismo amiodarona inducido

	TIPO I	TIPO II	INDETERMINADO
<b>Suspensión amiodarona</b>	Si (Recomendable)	Optativa	Si (Recomendable)
<b>Antitiroideos</b>	Si	No	Si
<b>Corticoides</b>	No	Si	Si
<b>Betabloqueo</b>	Si	Si	Si
<b>Carbonato de Litio</b>	Si	No	Según gravedad
<b>Perclorato**</b>	Si	no	Según gravedad
<b>Plasmaféresis</b>	Casos refractarios y/o graves	Casos refractarios y/o graves	Casos refractarios y/o graves
<b>Colestiramina*</b>	Opcional en refractarios		Opcional en refractarios
<b>Contrastes Yodados **</b>	Si	Si	Si
<b>Tratamiento radical:</b> - I <sup>131</sup> - Tiroidectomía	- Cuando desbloquee captación - Refractarios - Riesgo de vida - Efectos adversos mayores de antitiroideos	No	Según evolución

\*Poco efectivo - \*\*No disponible

**Tabla VI.** Diagnóstico de la crisis tirotóxica: Escala de Burch y Wartofsky

Parámetro diagnóstico		Severidad	Puntuación
Temperatura (°C)		37,2-37,7	5
		37,8-38,3	10
		38,4-38,8	15
		38,9-39,3	20
		39,4-39,9	25
		> 40	30
Disfunción cardiovascular	Frecuencia cardíaca (lpm)	90-109	5
		110-119	10
		120-129	15
		130-139	20
		> 140	25
	Fibrilación auricular	Ausente	0
		Presente	10
	Insuficiencia cardíaca	Ausente	0
		Leve	5
		Moderada	10
Severa		15	
Disfunción sistema digestivo		Ausente	0
		Moderada (Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal)	10
		Severa (Ictericia)	20
Disfunción sistema nervioso central		Ausente	0
		Leve (Agitación)	10
		Moderada (delirio, psicosis, letargia extrema)	20
		Severa (convulsiones, coma)	30
Factores Precipitantes		Ausente	0
		Presente	10

Diagnóstico de crisis tirotóxica: 45 puntos: altamente sugestivo; 25-44 puntos: posible; < 25 puntos: improbable.

**Tabla VII.** Criterios diagnósticos para tormenta tiroidea de la Asociación Japonesa de Tiroides

**Prerrequisito para el diagnóstico:** presencia de tirotoxicosis con niveles elevados de triyodotironina o tiroxina libres

- I. **Manifestaciones del sistema nervioso central:**  $\geq 1$  en la escala de coma de Japón o  $\leq 14$  en la escala de coma de Glasgow
- II. **Fiebre  $\geq 38^\circ\text{C}$**
- III. **Taquicardia**  $\geq 130$  latidos por minuto o frecuencia cardíaca  $\geq 130$  en presencia de fibrilación auricular
- IV. **Insuficiencia cardíaca congestiva:** edema agudo pulmonar, estertores húmedos en más de la mitad del campo pulmonar, shock cardiogénico o una clasificación de IV por la New York Heart Association o  $\geq$  III en la clasificación de Killip-Kimball
- V. **Manifestaciones gastrointestinales/hepáticas:** náuseas, vómitos, diarrea o bilirrubina total  $\geq 3.0$  mg/dL

TS1 Tormenta tiroidea definida	TS2 Sospecha de tormenta tiroidea
SNC $\geq 1$ criterio	Sin laboratorio confirmado pero antecedente de tiroideopatía previa, bocio o OG + Criterios de TS1
Sin SNC pero $\geq 3$ criterios	Con laboratorio, sin SNC + 2 criterios

Ref.: SNC: sistema nervioso central – OG: Oftalmopatía de Graves

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. **Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al.** Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14:301-16.
  2. **Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, Peeters RP.** Hyperthyroidism. *Lancet.* 2024; 403:768-80.
  3. **Gauna A, Fadel A, Gutiérrez S, Novelli JL, Orlandi AM, Parma R.** Primeras Guías Diagnósticas y Terapéuticas de FASEN: Tratamiento del hipertiroidismo por Enfermedad de Graves. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2013; 50:107-26.
  4. **Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al.** 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26:1343-421.
  5. **Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH.** 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018; 7:167-86.
  6. **Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al.** Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165:899-905.
  7. **Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Ippolito S, Tanda ML.** Management of Graves' hyperthyroidism: present and future. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022; 17:153-66.
  8. **Brito JP, Payne S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, et al.** Patterns of use, efficacy, and safety of treatment options for patients with Graves' disease: A nationwide population-based study. *Thyroid.* 2020; 30:357-64.
  9. **Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS.** Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 2010(1):CD003420.
  10. **Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al.** Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid.* 1997; 7:369-75.
  11. **Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Pilla P, et al.** Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. *Thyroid.* 2006; 16:295-302.
  12. **Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, et al.** Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176:87-97.
  13. **Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JGP, Wiersinga WM.** Predicting the Risk of Recurrence Before the Start of Antithyroid Drug Therapy in Patients With Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:1381-9.
  14. **Zuhur SS, Elbuken G, Yildiz I, Kadioglu P, Erol S, Sahin S, et al.** External validation of the GREAT score in Turkish patients with Graves' hyperthyroidism treated with the titration regimen method of antithyroid drugs: A multicenter study. *Horm Metab Res.* 2019; 51:627-33.
  15. **Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G.** Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11:282-98.
  16. **van Kinschot CMJ, Soekhai VR, de Bekker-Grob EW, Visser WE, Peeters RP, van Ginhoven TM, et al.** Preferences of patients and clinicians for treatment of Graves' disease: a discrete choice experiment. *Eur J Endocrinol.* 2021; 184:803-12.
  17. **Bartalena L, Masiello E, Magri F, Veronesi G, Bianconi E, Zerbini F, et al.** The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39:1445-51.
  18. **Ippolito S, Cusini C, Lasalvia P, Gianfagna F, Veronesi G, Gallo D, et al.** Change in newly diagnosed Graves' disease phenotype between the twentieth and the twenty-first centuries: meta-analysis and meta-regression. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44:1707-18.
  19. **Azizi F, Malboosbaf R.** Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42:1273-83.
  20. **Ma C, Xie J, Wang H, Li J, Chen S.** Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2:CD010094.
  21. **Moon JH, Yi KH.** The diagnosis and management of hyperthyroidism in Korea: consensus report of the Korean Thyroid Association. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2013; 28:275-9.
  22. **Elbers L, Mourits M, Wiersinga W.** Outcome of very long-term treatment with antithyroid drugs in Graves' hyperthyroidism associated with Graves' orbitopathy. *Thyroid.* 2011; 21:279-83.
  23. **Azizi F, Abdi H, Amouzegar A, Habibi Moeini AS.** Long-term thionamide antithyroid treatment of Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023; 37:101631.
  24. **Azizi F, Abdi H, Amouzegar A.** Control of Graves' hyperthyroidism with very long-term methimazole treatment: a clinical trial. *BMC Endocr Disord.* 2021; 21:16.
  25. **Azizi F, Mehran L, Abdi H, Amouzegar A.** Approach to the patient considering long-term antithyroid drug therapy for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109:e1881-8.
  26. **Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos ABBP, Ward LS.** Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid.* 2015; 25:1282-90.
  27. **Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, Cheraghi L, et al.** Increased remission rates after long-term methimazole therapy in patients with Graves' disease: results of a randomized clinical trial. *Thyroid.* 2019; 29:1192-200.
  28. **Chung JH.** Antithyroid drug treatment in Graves' disease.
-

- Endocrinol Metab (Seoul). 2021; 36:491-9.
29. **Wiersinga WM.** Graves' disease: Can it be cured? *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019; 34:29-38.
  30. **Cooper DS.** Long-term antithyroid drug therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021; 28:510-6.
  31. **Bandai S, Okamura K, Fujikawa M, Sato K, Ikenoue H, Kitazono T.** The long-term follow-up of patients with thionamide-treated Graves' hyperthyroidism. *Endocr J*. 2019; 66:535-45.
  32. **Azizi F, Amouzegar A, Khalili D, Abdi H, Tohidi M, Hedayati M, et al.** Risk of recurrence at the time of withdrawal of short- or long-term methimazole therapy in patients with Graves' hyperthyroidism: a randomized trial and a risk-scoring model. *Endocrine*. 2024; 84:577-88.
  33. **van Moorsel D, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF.** An uncommon side effect of thiamazole treatment in Graves' disease. *Neth J Med*. 2020; 78:389-91.
  34. **Shabtai R, Shapiro MS, Orenstein D, Taragan R, Shenkman L.** The antithyroid arthritis syndrome reviewed. *Arthritis Rheum*. 1984; 27:227-9.
  35. **Modi A, Amin H, Morgan F.** Antithyroid arthritis syndrome. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017:bcr2016218459.
  36. **Tosun M, Güler M, Erem C, Uslu T, Miskioglu E.** Intermittent polyarthritis due to propylthiouracil. *Clin Rheumatol*. 1995; 14:574-5.
  37. **Hietarinta M, Merilahti-Palo R.** Methimazole-induced arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1989; 18:61-2.
  38. **Carrion AF, Czul F, Arosemena LR, Selvaggi G, Garcia MT, Tekin A, et al.** Propylthiouracil-induced acute liver failure: role of liver transplantation. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010:910636.
  39. **Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA, Brenet RW, Lopez IB, Escribano AA.** Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil. *Ann Pharmacother*. 2003; 37:224-8.
  40. **Mikhail NE.** Methimazole-induced cholestatic jaundice. *South Med J*. 2004; 97:178-82.
  41. **Woeber KA.** Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract*. 2002; 8:222-4.
  42. **Vilchez FJ, Torres I, Garcia-Valero A, López-Tinoco C, de Los Santos A, Aguilar-Diosdado M.** Concomitant agranulocytosis and hepatotoxicity after treatment with carbimazole. *Ann Pharmacother*. 2006; 40:2059-63.
  43. **Kang H, Choi JD, Jung IG, Kim DW, Kim TB, Shin HK, et al.** A case of methimazole-induced acute hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B carrier. *Korean J Intern Med*. 1990; 5:69-73.
  44. **Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH.** Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78:619-29.
  45. **Akmal A, Kung J.** Propylthiouracil, and methimazole, and carbimazole-related hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13:1397-406.
  46. **Lu R, Wang H, Hong T, Gao H.** Myopathy after rapid correction of hyperthyroidism: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99:e18878.
  47. **Xiao XW, An J, Hu CP, Luo BL.** Propylthiouracil-induced organizing pneumonia: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98:e16284.
  48. **Davies DF, Laurberg P, Bahn RS.** Hyperthyroidism Disorders. En: Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, Kronenberg HM. *Williams: Tratado de Endocrinología*. Ed Elsevier 13° edición. USA, pág. 369, 2015.
  49. **Burman KD, Wartofsky L.** Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000; 1:19-25.
  50. **Emerson CH, Anderson AJ, Howard WJ, Utiger RD.** Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodide treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975; 40:33-6.
  51. **Philippou G, Koutras DA, Piperigos G, Souvatzoglou A, Mouloupoulos SD.** The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36:573-8.
  52. **Cooper DS. Treatment of Thyrotoxicosis. En: Braverman LE, Cooper DS.** *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pág. 492, 2013.
  53. **Ross DS, Daniels GH, De Stefano P, Maloof F, Ridgway EC.** Use of adjunctive potassium iodide after radioactive iodine (131I) treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57:250-3.
  54. **Schimmel M, Utiger RD.** Acute effect of inorganic iodide after 131I therapy for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977; 6:329-32.
  55. **Takata K, Amino N, Kubota S, Sasaki I, Nishihara E, Kudo T, et al.** Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72:845-50.
  56. **Roti E, Robuschi G, Gardini E, Montermini M, Salvi M, Manfredi A, et al.** Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988; 28:305-14.
  57. **Bürgi H, Wimpfheimer C, Burger A, Zaunbauer W, Rösler H, Lemarchand-Béraud T.** Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine after radiographic contrast agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 43:1203-10.
  58. **Wu SY, Chopra IJ, Solomon DH, Bennett LR.** Changes in circulating iodothyronines in euthyroid and hyperthyroid subjects given ipodate (Oragrafin), an agent for oral cholecystography. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 46:691-7.
  59. **Braga M, Cooper DS.** Clinical review 129: Oral cholecystographic agents and the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:1853-60.
  60. **Fontanilla JC, Schneider AB, Sarne DH.** The use of oral radiographic contrast agents in the management of

- hyperthyroidism. *Thyroid*. 2001; 11:561-7.
61. **Laurberg P.** Multisite inhibition by ipodate of iodothyronine secretion from perfused dog thyroid lobes. *Endocrinology*. 1985; 117:1639-44.
  62. **Soldin OP, Braverman LE, Lamm SH.** Perchlorate clinical pharmacology and human health: a review. *Ther Drug Monit*. 2001; 23:316-31.
  63. **Wenzel KW, Lente JR.** Similar effects of thionamide drugs and perchlorate on thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease: evidence against an immunosuppressive action of thionamide drugs. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 58:62-9.
  64. **Martino G, Botte L, Gualà L, Covello C.** Metabolic and ultrastructural aspects of experimental diabetic glomerulopathy. *J Endocrinol Invest*. 1986; 9:87-95.
  65. **Berens SC, Wolff J, Murphy DL.** Lithium concentration by the thyroid. *Endocrinology*. 1970; 87:1085-7.
  66. **Williams JA, Berens SC, Wolff J.** Thyroid secretion in vitro: inhibition of TSH and dibutyryl cyclic-AMP stimulated 131-I release by Li+1. *Endocrinology*. 1971; 88:1385-8.
  67. **Kristensen O, Andersen HH, Pallisgaard G.** Lithium carbonate in the treatment of thyrotoxicosis. A controlled trial. *Lancet*. 1976; 1:603-5.
  68. **Turner JG, Brownlie BE, Sadler WA, Jensen CH.** An evaluation of lithium as an adjunct to carbimazole treatment in acute thyrotoxicosis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1976; 83:86-92.
  69. **Ng YW, Tiu SC, Choi KL, Chan FK, Choi CH, Kong PS, et al.** Use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *Hong Kong Med J*. 2006; 12:254-9.
  70. **Chung YK, Wong LM.** Lithium as an alternative option in thionamide-resistant Graves' disease. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2023; 32:168-73.
  71. **Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S.** Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med*. 1997; 102:454-8.
  72. **Ilera V, Furioso A, Cantisano MJ, Lerner L, Palmero C, Silva Croome MC, et al.** Efecto agudo del litio en el control de la crisis tirotoxicica: reporte de un caso. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014; 41:152-8.
  73. **Miragaya K, Orlandi AM, Puscar, A, Frascaroli G, Sobrado P, Fideleff G, et al.** Comparación a corto plazo del efecto coadyuvante del litio al radioyodo como tratamiento de la enfermedad de graves (EG). *Rev Argent Endocrinol Metab Suppl* 2006, pág 85.
  74. **Ahmed FW, Kirresh OZ, Majeed MS, Iftikhar M, Sajid MS.** Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Efficacy of Radioactive Iodine Monotherapy versus Radioactive Iodine Therapy and Adjunctive Lithium for the Treatment of Hyperthyroidism. *Endocr Res*. 2021; 46:160-9.
  75. **Geffner DL, Hershman JM.** Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med*. 1992; 93:61-8.
  76. **Senn JR, Löliger RC, Fischer JGW, Bur F, Maushart CI, Betz MJ.** Acute effect of propranolol on resting energy expenditure in hyperthyroid patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:1026998.
  77. **Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Ridgway EC.** Hyperthyroxinemia in patients treated with high-dose propranolol. *Am J Med*. 1982; 73:867-71.
  78. **Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, et al.** Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84:912-8.
  79. **Heyma P, Larkins RG, Higginbotham L, Ng KW.** D-propranolol and DL-propranolol both decrease conversion of L-thyroxine to L-triiodothyronine. *Br Med J*. 1980; 281:24-5.
  80. **De Almeida R, McCalmon S, Cabandugama PK.** Clinical Review and Update on the Management of Thyroid Storm. *Mo Med*. 2022; 119:366-71.
  81. **Brunette DD, Rothong C.** Emergency department management of thyrotoxic crisis with esmolol. *Am J Emerg Med*. 1991; 9:232-4.
  82. **Klein I, Ojamaa K.** Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27:51-62.
  83. **Furukawa Y, Tanaka K, Isozaki O, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, et al.** Prospective multicenter registry-based study on thyroid storm: The guidelines for the management from Japan are useful. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 110(1):e87-e96.
  84. **Kahaly GJ.** Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105:3704-20.
  85. **Ozbilen S, Eren MA, Turan MN, Sabuncu T.** The impact of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentrations and symptoms in patients with hyperthyroidism. *Endocr Res*. 2012; 37:117-23.
  86. **Roti E, Montermini M, Roti S, Gardini E, Robuschi G, Minelli R, et al.** The effect of diltiazem, a calcium channel-blocking drug, on cardiac rate and rhythm in hyperthyroid patients. *Arch Intern Med*. 1988; 148:1919-21.
  87. **Burch HB, Wartofsky L.** Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993; 22:263-77.
  88. **Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD.** Adjunctive cholestyramine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 38:39-43.
  89. **Mercado M, Mendoza-Zubieta V, Bautista-Osorio R, Espinoza-de los Monteros AL.** Treatment of hyperthyroidism with a combination of methimazole and cholestyramine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:3191-3.
  90. **Kaykhaei MA, Shams M, Sadegholvad A, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR.** Low doses of cholestyramine in the treatment of hyperthyroidism. *Endocrine*. 2008; 34:52-5.
  91. **Bergman F, Heedman PA, van der Linden W.** Influence of cholestyramine on absorption and excretion of thyroxine in Syrian hamster. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1966; 53:256-63.
  92. **Wu SY, Green WL, Huang WS, Hays MT, Chopra IJ.** Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. *Thyroid*.

- 2005; 15:943-58.
93. **Builes-Montaña CE, Rodríguez-Arrieta LA, Román-González A, Prieto-Saldarriaga C, Alvarez-Payares JC, Builes-Barrera CA, et al.** Therapeutic plasmapheresis for the treatment of thyrotoxicosis: A retrospective multi-center study. *J Clin Apher.* 2021; 36:759-65.
  94. **Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al.** Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American Society for apheresis: The eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019; 34:171-354.
  95. **Simsir IY, Ozdemir M, Duman S, Erdogan M, Donmez A, Ozgen AG.** Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine.* 2018; 62:144-8.
  96. **Muller C, Perrin P, Faller B, Richter S, Chantrel F.** Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial.* 2011; 15:522-31.
  97. **Keklik M, Kaynar L, Yilmaz M, Sivgin S, Solmaz M, Pala C, et al.** The results of therapeutic plasma exchange in patients with severe hyperthyroidism: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2013; 48:327-30.
  98. **Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, et al.** 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J.* 2016; 63:1025-64.
  99. **Maebashi M, Kawamura N, Sato M, Imamura A, Yoshinaga K.** Urinary excretion of carnitine in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: augmentation by thyroid hormone. *Metabolism.* 1977; 26:351-6.
  100. **Benvenga S, Ruggeri RM, Russo A, Lapa D, Campenni A, Trimarchi F.** Usefulness of L-carnitine, a naturally occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:3579-94.
  101. **Lane LC, Cheetham TD, Perros P, Pearce SHS.** New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism. *Endocr Rev.* 2020; 41:873-84.
  102. **Cheetham TD, Cole M, Abinun M, Allahabadia A, Barratt T, Davies JH, et al.** Adjuvant Rituximab-Exploratory Trial in Young People With Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107:743-54.
  103. **Vittoria F, Currò N, Campi I, Lazzaroni E, Covelli D, Vannucchi G, et al.** Efficacy of the Anti-BAFF monoclonal antibody belimumab vs. methylprednisolone in active moderate-severe graves' orbitopathy: Preliminary analysis of a randomized controlled trial. In: 23rd European Congress of Endocrinology (ECE 2021). *BioScientifica*; 2021.
  104. **Kahaly GJ, Stan MN, Frommer L, Gergely P, Colin L, Amer A, et al.** A Novel Anti-CD40 Monoclonal Antibody, Iscalimab, for Control of Graves Hyperthyroidism-A Proof-of-Concept Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105:696-704.
  105. **Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, Miller-Gallacher J, Ryder MM, Rees Smith B.** Practical applications of studies on the TSH receptor and TSH receptor autoantibodies. *Endocrine.* 2020; 68:261-4.
  106. **Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, Barrell K, Olive N, Jansson L, et al.** Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid.* 2019; 29:1003-11.
  107. **Li Y, Luo B, Tong B, Xie Z, Cao J, Bai X, et al.** The role and molecular mechanism of gut microbiota in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2023; 46:305-17.
  108. **Ventura M, Melo M, Carrilho F.** Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017:1297658.
  109. **Bednarczuk T, Schomburg L.** Challenges and perspectives of selenium supplementation in Graves' disease and orbitopathy. *Hormones (Athens).* 2020; 19:31-9.
  110. **van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H.** Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2014; 3:25-31.
  111. **Andrade GRG, Gorgulho B, Lotufo PA, Bensenor IM, Marchioni DM.** Dietary selenium intake and subclinical hypothyroidism: A cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil study. *Nutrients.* 2018; 10:693.
  112. **Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al.** Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:4037-47.
  113. **Wang Y, Zhao F, Rijntjes E, Wu L, Wu Q, Sui J, et al.** Role of Selenium Intake for Risk and Development of Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104:568-80.
  114. **Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, Köhrle J, Jørgensen T, et al.** Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79:584-90.
  115. **Kim TH, Ko J, Kim BR, Shin DY, Lee EJ, Yoon JS.** Serum Selenium levels in patients with Graves disease: Associations with clinical activity and severity in a retrospective case-control study. *Korean J Ophthalmol.* 2022; 36:36-43.
  116. **Dehina N, Hofmann PJ, Behrends T, Eckstein A, Schomburg L.** Lack of association between selenium status and disease severity and activity in patients with Graves' ophthalmopathy. *Eur Thyroid J.* 2016; 5:57-64.
  117. **Abalovich M, Llesuy S, Gutierrez S, Repetto M.** Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 59:321-7.
  118. **Huwiler VV, Maissen-Abgottspon S, Stanga Z, Mühlebach S, Trepp R, Bally L, et al.** Selenium supplementation in patients with Hashimoto thyroiditis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Thyroid.* 2024; 34:295-313.
  119. **Gallo D, Mortara L, Veronesi G, Cattaneo SA, Genoni A, Gallazzi M, et al.** Add-On Effect of selenium and vitamin d combined supplementation in early control of Graves' disease

- hyperthyroidism during methimazole treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:886451.
120. **Zheng H, Wei J, Wang L, Wang Q, Zhao J, Chen S, et al.** Effects of selenium supplementation on Graves' disease: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018; 2018:3763565.
  121. **Watt T, Cramon P, Bjorner JB, Bonnema SJ, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, et al.** Selenium supplementation for patients with Graves' hyperthyroidism (the GRASS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 14:119.
  122. **Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al.** Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011; 364:1920-31.
  123. **Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, et al.** Management of thyroid eye disease: A consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2022; 32:1439-70.
  124. **Chiang EC, Shen S, Kengeri SS, Xu H, Combs GF, Morris JS, et al.** Defining the Optimal Selenium Dose for Prostate Cancer Risk Reduction: Insights from the U-Shaped Relationship between Selenium Status, DNA Damage, and Apoptosis. *Dose Response*. 2009; 8:285-300.
  125. **Kim J, Chung HS, Choi MK, Roh YK, Yoo HJ, Park JH, et al.** Association between serum selenium level and the presence of Diabetes Mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab J*. 2019; 43:447-60.
  126. **Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L.** Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16:165-76.
  127. **Burch HB, Burman KD, Cooper DS.** A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:4549-58.
  128. **Azizi F, Smyth P.** Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70:803-9.
  129. **Shafer RB, Nuttall FQ.** Acute changes in thyroid function in patients treated with radioactive iodine. *Lancet*. 1975; 2:635-7.
  130. **Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R.** The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:3016-21.
  131. **Andrade VA, Gross JL, Maia AL.** Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:4012-6.
  132. **Turner JG, Brownlie BE, Rogers TG.** Lithium as an adjunct to radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Lancet*. 1976; 1:614-5.
  133. **Bogazzi F, Giovannetti C, Fessehatsion R, Tanda ML, Campomori A, Compri E, et al.** Impact of lithium on efficacy of radioactive iodine therapy for Graves' disease: a cohort study on cure rate, time to cure, and frequency of increased serum thyroxine after antithyroid drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:201-8.
  134. **Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al.** Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007; 334:514.
  135. **Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al.** Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid*. 1991; 1:129-35.
  136. **Wong KK, Shulkin BL, Gross MD, Avram AM.** Efficacy of radioactive iodine treatment of graves' hyperthyroidism using a single calculated I dose. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018; 4:20.
  137. **Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, et al.** Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29:1118-24.
  138. **Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH.** Los requisitos en Radiología: Medicina nuclear. Fundamentos. 3° edición. Elsevier España S.A, España, 2007.
  139. **Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H.** Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid*. 1997; 7:247-51.
  140. **Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H.** Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated 131iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*. 1995; 25:186-93.
  141. **Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H.** Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26:59-63.
  142. **Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS.** Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid*. 2013; 23:620-5.
  143. **Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Currò N, Simonetta S, et al.** Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3381-6.
  144. **Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al.** Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998; 338:73-8.
  145. **Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al.** The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021; 185:G43-67.
  146. **Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R.** Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med*. 1990; 150:1098-1101.
  147. **Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O.** TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or

- radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158:69-75.
148. **Pfeilschifter J, Ziegler R.** Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs. lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 45:477-81.
149. **Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, et al.** Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008; 179:135-44.
150. **Fiore MC, Jaén CR.** A clinical blueprint to accelerate the elimination of tobacco use. *JAMA.* 2008; 299:2083-5.
151. **Uy HL, Reasner CA, Samuels MH.** Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med.* 1995; 99:173-9.
152. **Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM.** The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res.* 2000; 90:161-5.
153. **Bobanga ID, McHenry CR.** Treatment of patients with Graves' disease and the appropriate extent of thyroidectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33:101319.
154. **Doubleday AR, Sippel RS.** Hyperthyroidism. *Gland Surg.* 2020; 9:124-35.
155. **Bartalena L, Tanda ML.** Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med.* 2022; 292:692-716.
156. **Barczyński M.** Current approach to surgical management of hyperthyroidism. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 65:124-31.
157. **Guo Z, Yu P, Liu Z, Si Y, Jin M.** Total thyroidectomy vs. bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79:739-46.
158. **Akram S, Eifenbein DM, Chen H, Schneider DF, Sippel RS.** Assessing American Thyroid Association Guidelines for Total Thyroidectomy in Graves' Disease. *J Surg Res.* 2020; 245:64-71.
159. **Shinall MC Jr, Broome JT, Baker A, Solorzano CC.** Is potassium iodide solution necessary before total thyroidectomy for Graves disease? *Ann Surg Oncol.* 2013; 20:2964-7.
160. **Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al.** The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020; 271:e21-93.
161. **Fazendin J, Zmijewski P, Allahwasaya A, McLeod C, Akhund R, Gillis A, et al.** Surgical Treatment of Hyperthyroidism Can Be Performed Safely Before a Euthyroid State is Achieved. *Thyroid.* 2023; 33:691-6.
162. **Schiavone D, Crimi F, Cabrelle G, Pennelli G, Sacchi D, Mian C, et al.** Role of Lugol solution before total thyroidectomy for Graves' disease: randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2024; 111:znae196.
163. **Bartley GB.** The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994; 92:477-588.
164. **Bahn RS.** Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362:726-38.
165. **Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al.** The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016; 5:9-26.
166. **Dolman PJ.** Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26:229-48.
167. **Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al.** Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med.* 1992; 326:1733-8.
168. **Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, et al.** Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3700-7.
169. **Vannucchi G, Covelli D, Campi I, Currò N, Dazzi D, Rodari M, et al.** Prevention of orbitopathy by oral or intravenous steroid prophylaxis in short duration Graves' disease patients undergoing radioiodine ablation: A prospective randomized control trial study. *Thyroid.* 2019; 29:1828-33.
170. **Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A.** Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1989; 321:1349-52.
171. **Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E.** Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2014; 24:1515-23.
172. **Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, et al.** Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:1333-7.
173. **Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J.** A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5321-3.
174. **Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J.** Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol.* 1994; 130:494-7.
175. **Lee ACH, Kahaly GJ.** Novel approaches for immunosuppression in Graves' hyperthyroidism and associated orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2020; 9:17-30.
176. **Längericht J, Krämer I, Kahaly GJ.** Glucocorticoids in Graves' orbitopathy: mechanisms of action and clinical application. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020; 11:2042018820958335.
177. **Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto**

- E, Rocchi R, et al.** Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:3562-7.
178. **Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M.** Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5234-40.
179. **van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HPF, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, et al.** Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158:229-37.
180. **Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L.** Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2708-16.
181. **Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ.** Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:320-32.
182. **Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al.** Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:4454-63.
183. **Wiersinga WM.** Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5:134-42.
184. **Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ.** Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34:876-80.
185. **Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marinò M, et al.** Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest.* 2017; 40:547-53.
186. **Sipkova Z, Insull EA, David J, Turner HE, Keren S, Norris JH.** Early use of steroid-sparing agents in the inactivation of moderate-to-severe active thyroid eye disease: a step-down approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89:834-9.
187. **Salvi M, Covelli D.** Combined immunosuppressants and less steroids in active graves' orbitopathy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 90:525-7.
188. **Tanda ML, Piantanida E, Masiello E, Cusini C, Bartalena L.** Can combination of glucocorticoids with other immunosuppressive drugs reduce the cumulative dose of glucocorticoids for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest.* 2019; 42:351-2.
189. **Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, et al.** Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6:287-98.
190. **Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, et al.** Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest.* 1986; 16:415-22.
191. **Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, Harris N, Morris OC, Tomlinson M, et al.** Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 × 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6:299-309.
192. **Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB.** Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2000; 355:1505-9.
193. **Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, et al.** A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:15-20.
194. **Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Führer D, Eckstein A.** Combination therapy of intravenous steroids and orbital irradiation is more effective than intravenous steroids alone in patients with Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res.* 2017; 49:739-47.
195. **Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S, Hommel G.** Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:102-8.
196. **Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al.** Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017; 376:1748-61.
197. **Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, et al.** Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med.* 2020; 382:341-52.
198. **Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ.** Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9:360-72.
199. **Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, Elfein H, Ponto KA, Fowler BT, et al.** Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Retreatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology.* 2022; 129:438-49.
200. **Douglas RS, Couch S, Wester ST, Fowler BT, Liu CY, Subramanian PS, et al.** Efficacy and safety of teprotumumab in patients with thyroid eye disease of long duration and low disease activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 109:25-35.
201. **Hoang TD, Nguyen NT, Chou E, Shakir MK.** Rapidly progressive cognitive decline associated with teprotumumab in thyroid eye disease. *BMJ Case Rep.* 2021; 14:e242153.
202. **Safo MB, Silkiss RZ.** A case of ulcerative colitis associated with teprotumumab treatment for thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021; 22:101069.
203. **Ashraf DC, Jankovic I, El-Nachef N, Winn BJ, Kim GE,**

- Kersten RC.** New-onset of inflammatory bowel disease in a patient treated with teprotumumab for thyroid associated ophthalmopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021; 37:e160-4.
204. **Bartalena L, Marinò M, Marcocci C, Tanda ML.** Teprotumumab for Graves' orbitopathy and ototoxicity: moving problems from eyes to ears? *J Endocrinol Invest.* 2022; 45:1455-7.
205. **Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS.** Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:432-41.
206. **Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al.** Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:422-31.
207. **Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Currò N, Lazzaroni E, Palomba A, et al.** Efficacy Profile and Safety of Very Low-Dose Rituximab in Patients with Graves' Orbitopathy. *Thyroid.* 2021; 31:821-8.
208. **Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, Prada-Ramallal G.** Steroid-resistant Graves' orbitopathy treated with Tocilizumab in real-world clinical practice: a 9-year single-center experience. *J Clin Med.* 2021; 10:706.
209. **Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, López-Vázquez Á, Valls-Pascual E, Atienza-Mateo B, et al.** Anti-IL-6 Receptor Tocilizumab in refractory Graves orbitopathy: National multicenter observational study of 48 patients. *J Clin Med.* 2020; 9:2816.
210. **Ceballos-Macías JJ, Rivera-Moscoso R, Flores-Real JA, Vargas-Sánchez J, Ortega-Gutiérrez G, Madriz-Prado R, et al.** Tocilizumab in glucocorticoid-resistant graves orbitopathy. A case series report of a mexican population. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020; 81:78-82.
211. **Kazim M, Trokel SL, Acaroglu G, Elliott A.** Reversal of dysthyroid optic neuropathy following orbital fat decompression. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:600-5.
212. **Gauna A, Delfino L, Ilera V, Zunino A.** Capítulo 16: Bocio hiperfuncionante. En: Batallés SM, Novelli JL, Brunás OM. *Nódulo de Tiroides.* Eds. Rosario UNR Editora, Editorial de la Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina, pág.207, 2021. <https://unreditora.unr.edu.ar/producto/nodulo-de-tiroides-diagnostico-clinico/>
213. **Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL, Mazeto GM, Carvalho GA, Graf H, et al.** The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013; 57:205-32.
214. **Azizi F, Takyar M, Madreseh E, Amouzegar A.** Treatment of Toxic Multinodular Goiter: Comparison of Radioiodine and Long-Term Methimazole Treatment. *Thyroid.* 2019; 29:625-30.
215. **Azizi F, Saadat N, Takyar MA, Abdi H, Mehran L, Amouzegar A.** Efficacy and Safety of Long-Term Methimazole versus Radioactive Iodine in the Treatment of Toxic Multinodular Goiter. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022; 37:861-9.
216. **Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al.** American Association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract.* 2016; 22:622-39.
217. **Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, Orsolini F, Vitti P, Strauss HW.** The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 1: Hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 2021; 62:304-12.
218. **Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM.** Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50:197-202.
219. **Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA.** Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid.* 1998; 8:277-82.
220. **Roque C, Santos FS, Pilli T, Dalmazio G, Castagna MG, Pacini F.** Long-term effects of radioiodine in toxic multinodular goiter: thyroid volume, function, and autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105:e2464-e2470105.
221. **Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH.** Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1984; 101:488-90.
222. **Novelli JL, Ward L.** Bocio nodular benigno. En: Novelli JL, Bocio nodular benigno. UNR Editora, Rosario, Argentina, pág. 223, 2014.
223. **Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R.** Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves's disease. *J Clin Invest.* 2005; 115:1972-83.
224. **Wallaschofski H, Müller D, Georgi P, Paschke R.** Induction of TSH-receptor antibodies in patients with toxic multinodular goitre by radioiodine treatment. *Horm Metab Res.* 2002; 34:36-9.
225. **Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, et al.** Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA.* 1998; 280:347-55.
226. **Kitahara CM, de Gonzalez A B, Bouville A, Brill AB, Doody MM, Melo DR, et al.** Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Intern Med.* 2019; 179:1034-42.
227. **Taylor PN, Okosieme OE, Chatterjee K, Boelaert K.** Joint statement from the Society for Endocrinology and the British Thyroid Association regarding "Association of Radioactive Iodine Treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism." *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020; 92:266-267.

228. **Pace-Asciak P, Russell JO, Shaear M, Tufano RP.** Novel approaches for treating autonomously functioning thyroid nodules. *Front Endocrinol(Lausanne)*. 2020; 11:565371.
229. **Hu QL, Kuo JH.** Choice in ablative therapies for thyroid nodules. *J Endocr Soc*. 2023; 7:bvad078.
230. **Lau LW, Ghaznavi S, Frolkis AD, Stephenson A, Robertson HL, Rabi DM, et al.** Malignancy risk of hyperfunctioning thyroid nodules compared with non-toxic nodules: systematic review and a meta-analysis. *Thyroid Res*. 2021; 14:3.
231. **Giovanella L, Garo ML, Campenni A, Ovčariček PP.** Radioiodine versus radiofrequency ablation to treat autonomously functioning thyroid nodules: a systematic review and comparative meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024; 51:2050-66.
232. **van der Meeren MMD, Joosten FBM, Roerink SHPP, Deden LN, Oyen WJG.** Radiofrequency ablation for autonomously functioning nodules as treatment for hyperthyroidism: subgroup analysis of toxic adenoma and multinodular goitre and predictors for treatment success. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50:3675-83.
233. **Cesareo R, Naciu AM, Iozzino M, Pasqualini V, Simeoni C, Casini A, et al.** Nodule size as predictive factor of efficacy of radiofrequency ablation in treating autonomously functioning thyroid nodules. *Int J Hyperthermia*. 2018; 34:617-23.
234. **Cappelli C, Franco F, Pirola I, Gandossi E, Marini F, Di Lodovico E, et al.** Radiofrequency ablation of functioning and non-functioning thyroid nodules: a single institution 12-month survey. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43:477-82.
235. **Miller JR, Tanavde V, Razavi C, Saraswathula A, Russell JO, Tufano RP.** Cost comparison between open thyroid lobectomy and radiofrequency ablation for management of thyroid nodules. *Head Neck*. 2023; 45:59-63.
236. **Podrat JL, Lee YK, Khadra HS.** Efficacy of radiofrequency ablation for treatment of toxic thyroid nodules-a narrative review. *Gland Surg*. 2024; 13:70-6.
237. **Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al.** The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148:433-42.
238. **Önnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, et al.** National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:626-35.
239. **Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL.** 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013; 2:76-82.
240. **Yang J, Liu S, Yang Z, Shi YB.** Ectopic thyrotropin secreting pituitary adenoma concomitant with papillary thyroid carcinoma: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96:e8912.
241. **Fu J, Wu A, Wang X, Guan H.** Concurrent Graves' disease and TSH secreting pituitary adenoma presenting suppressed thyrotropin levels: A case report and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:523.
242. **Quinn M, Bashari W, Smith D, Gurnell M, Agha A.** A remarkable case of thyrotoxicosis initially caused by graves' disease followed by a probable TSHoma - a case report. *BMC Endocr Disord*. 2020; 20:133.
243. **Yoon JH, Choi W, Park JY, Hong AR, Kim SS, Kim HK, et al.** A challenging TSH/GH co-secreting pituitary adenoma with concomitant thyroid cancer; a case report and literature review. *BMC Endocr Disord*. 2021; 21:177.
244. **Okuma H, Hashimoto K, Ohashi T, Mihara M, Minami I, Izumiyama H, et al.** A case of TSH-secreting pituitary adenoma with cyclic fluctuations in serum TSH levels. *Endocr J*. 2018; 65:737-46.
245. **Macchia E, Gasperi M, Lombardi M, Morselli L, Pinchera A, Acerbi G, et al.** Clinical aspects and therapeutic outcome in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single center experience. *J Endocrinol Invest*. 2009; 32:773-9.
246. **Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, Berhouma M, Pitteloud N, Lamine F, et al.** Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. *Pituitary*. 2019; 22:79-88.
247. **Sözen M, Bayrak BY, Selek A, Şen HE, Çetinarıslan B, Cantürk Z, et al.** A reference center study in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: clinicopathological, therapeutic and long-term follow-up outcomes. *Endocrine*. 2023; 82:622-30.
248. **Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, et al.** Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg*. 2014; 121:1462-73.
249. **Beck-Peccoz P, Persani L.** Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37:123-34, viii-ix.
250. **Pignatta A, Danilowicz K, Manavela M, Loto M, González Abbati S, Toloza C, et al.** Adenoma hipofisario productor de TSH (tirotropinoma): presentación de cinco casos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014; 51:141-50.
251. **Kim SH, Ku CR, Na M, Yoo J, Kim W, Jung IH, et al.** Immediate postoperative measurement of thyroid-stimulating hormone as an early predictor of remission in thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2020; 134:1-7.
252. **Koga Y, Akai T, Shiro T, Kuroda S.** Pituitary lymphoma appearing 9 years after pituitary adenoma resection. *Surg Neurol Int*. 2024; 15:473-478.
253. **Han R, Shen L, Zhang J, Xie J, Fang W, Sun Q, et al.** Diagnosing Thyrotropin-secreting pituitary adenomas by short-term somatostatin analogue test. *Thyroid*. 2020; 30:1236-44.
254. **Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, Zanardelli M, Fugazzola L, Verga U, et al.** Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62:176-81.
255. **Orea Soler I, Illán Gómez F, Alcaraz Tafalla MS, Pascual Díaz M, Pascual Saura H.** Long term treatment of a thyrotropin secreting adenoma with somatostatin analogues.

- Endocrinol Nutr. 2008; 55:270-3.
256. **van Eersel MEA, Meeuwisse-Pasterkamp SH, Muller Kobold AC, Meiners LC, den Dunnen WF, Hoffland LJ, et al.** Treatment of a thyrotropin-secreting pituitary adenoma (TSH-oma) with pasireotide LAR. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87:877-9.
257. **Caron P, Arlot S, Bauters C, Chanson P, Kuhn JM, Pugeat M, et al.** Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:2849-53.
258. **Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS.** Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010; 376:717-29.
259. **Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC.** 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2021; 81:1145.
260. **Kaur B.** Pathology of gestational trophoblastic disease (GTD). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021; 74:3-28.
261. **Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al.** Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75:1043-50.
262. **Hershman JM.** Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18:249-65.
263. **García Moreno RM, Gomes Porras M, Suárez Gómez JM, Parra Ramírez PA.** Hipertiroidismo como manifestación de la enfermedad trofoblástica gestacional: a propósito de un caso. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2019; 46:167-9.
264. **Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al.** Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17:1374-91.
265. **Lanas MA, Ramírez LG, Cepeda OV, Yévenes OM, Garrido MÁ, García SN, et al.** Tirotoxicosis por enfermedad trofoblástica gestacional: revisión a partir de 3 casos. *Rev Chil Endo Diab*. 2021; 14:14-6.
266. **Kofinas JD, Kruczek A, Sample J, Eglinton GS.** Thyroid storm-induced multi-organ failure in the setting of gestational trophoblastic disease. *J Emerg Med*. 2015; 48:35-8.
267. **Blick C, Schreyer KE.** Gestational trophoblastic disease-induced thyroid storm. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019; 3:409-12.
268. **Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ.** Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27:56-60.
269. **Lukinovic N, Malovrh EP, Takac I, Sobocan M, Knez J.** Advances in diagnostics and management of gestational trophoblastic disease. *Radiol Oncol*. 2022; 56:430-9.
270. **Hamid M, Joyce CM, Carroll HK, Kenneally C, Mulcahy S, O'Neill MK, et al.** Challenging gestational trophoblastic disease cases and mimics: An exemplar for the management of rare tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023; 286:76-84.
271. **Reilley MJ, Pagliaro LC.** Testicular choriocarcinoma: a rare variant that requires a unique treatment approach. *Curr Oncol Rep*. 2015; 17:2.
272. **Ulbright TM.** Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005; 18(2):S61-79.
273. **Muzio MJ, Acosta PL, Canosa V, Siguelboin D, Canciani JJ, Dal Verme A.** Hyperthyroidism as a diagnostic key to advanced choriocarcinoma. An unusual association. *Medicina (Bs. As)*. 2019; 79:411-4.
274. **Hussain H, Eck LM.** hCG Induced Hyperthyroidism Due to a Metastatic Germ Cell Tumor. *Kansas J Med (KJM)*. 2012; 5:58-61.
275. **Voigt W, Maher G, Wolf HH, Schmoll HJ.** Human chorionic gonadotropin-induced hyperthyroidism in germ cell cancer--a case presentation and review of the literature. *Onkologie*. 2007; 30:330-4.
276. **Zhang P, Wang Y, Xiong L.** Gastrointestinal bleeding caused by metastatic testicular choriocarcinoma: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2022; 20:205.
277. **Iczkowski KA.** Germ cell neoplasms of the testis: Update for 2022. *Semin Diagn Pathol*. 2023; 40:2-21.
278. **Chivukula KK, Toro-Tobón D, Motazed B, Goyal R.** Thyroid storm as an early presentation of hCG-producing metastatic choriocarcinoma: a case report and review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2021; 14:e242868.
279. **Ahsaini M, Tazi F, Mellas S, Elammari J, Khalouk A, Stuurman-Wieringa R, et al.** Pure choriocarcinoma of the testis presenting with jaundice: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2012; 6:269.
280. **Sahraoui S, Hassani AT, Ouhtatou F, Acharki A, Benider A, Kahlain A.** Pure choriocarcinoma of the testis: report of a case and review of the literature. *Ann Urol (Paris)*. 2001; 35:125-8.
281. **Oosting SF, de Haas EC, Links TP, de Bruin D, Sluiter WJ, de Jong IJ, et al.** Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2010; 21:104-8.
282. **Rodríguez PY, Godoy JI.** Tumor de células germinales. *Rev Med*. 2008; 16:200-14.
283. **Meister LHF, Hauck PR, Graf H, Carvalho GA.** Hyperthyroidism due to secretion of human chorionic gonadotropin in a patient with metastatic choriocarcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; 49:319-22.
284. **Rodien P, Jordan N, Lefèvre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, et al.** Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Hum Reprod Update*. 2004; 10:95-105.
285. **Gleason PE, Elliott DS, Zimmerman D, Smithson WA, Kramer SA.** Metastatic testicular choriocarcinoma and secondary hyperthyroidism: case report and review of the literature. *J Urol*. 1994; 151:1063-4.
286. **Martínez-Gallegos JC, Ovalle-Zavala EA.** Thyroid storm associated with testicular choriocarcinoma. *Eur J Case Rep*

- Intern Med. 2020; 7:001754.
287. **Lei N, Lei LL, Wang CH, Mei CR.** Pure testicular choriocarcinoma, a rare and highly malignant subtype with challenging treatment: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2023; 20:1.
  288. **Stasiak M, Lewiński A.** New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22:1027-39.
  289. **Yasuda S, Suzuki S, Yanagisawa S, Morita H, Haisa A, Satomura A, et al.** HLA typing of patients who developed subacute thyroiditis and Graves' disease after SARS-CoV-2 vaccination: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2023; 23:54.
  290. **Rizzo LFL, Mana DL, Bruno OD.** Non-autoimmune thyroiditis. *Medicina (Bs. As).* 2014; 74:481-92.
  291. **Bianda T, Schmid C.** De Quervain's subacute thyroiditis presenting as a painless solitary thyroid nodule. *Postgrad Med J.* 1998; 74:602-3.
  292. **Lee YJ, Kim DW.** Sonographic characteristics and interval changes of subacute thyroiditis. *J Ultrasound Med.* 2016; 35:1653-9.
  293. **Salih AM, Kakamad FH, Rawezh QS, Masrur SA, Shvan HM, Hawbath MR, et al.** Subacute thyroiditis causing thyrotoxic crisis; a case report with literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2017; 33:112-4.
  294. **Ray I, D'Souza B, Sarker P, Agarwal P.** Management of Subacute Thyroiditis - A Systematic Review of Current Treatment Protocols. *Int J Gen Med.* 2022; 15:6425-39.
  295. **Forkert IO, Melekhovets OK, Kalynychenko DO, Melekhovets YV, Kovalenko EL.** Painful subacute thyroiditis treatment approach. *Wiad Lek.* 2021; 74:1921-4.
  296. **Mizokami T, Hamada K, Maruta T, Higashi K, Tajiri J.** Painful radiation thyroiditis after 131i therapy for Graves' hyperthyroidism: Clinical features and ultrasonographic findings in five cases. *Eur Thyroid J.* 2016; 5:201-6.
  297. **Shah KK, Tarasova V, Davidian M, Anderson RJ.** Painful acute radiation thyroiditis induced by 131I treatment of Graves' disease. *BMJ Case Rep.* 2015; bcr2014207670.
  298. **Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al.** Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011; 21:593-646.
  299. **Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, et al.** Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid.* 1998; 8:83-100.
  300. **Coindet JF.** Nouvelles recherches sur les effets de l'iode et sur les précautions à suivre dans le traitement du goitre par ce nouveau remède. *Bibliothèque Universelle, Sciences et Arts.* 1821; 16:140-152.
  301. **Pokhrel A, Tun MM, Miah SS, Raina JS, Zahedi T.** A Thyrotoxicosis surprise: Jod-Basedow phenomenon following IV contrast administration. *Cureus.* 2022; 14:e24742.
  302. **Zimmermann MB.** Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009; 30:376-408.
  303. **Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M.** Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann NY Acad Sci.* 2019; 1446:44-65.
  304. **Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, et al.** Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation.* 2017; 136:2100-16.
  305. **Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al.** Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 799-809.
  306. **Inoue K, Guo R, Lee ML, Ebrahimi R, Neverova NV, Currier JW, et al.** Iodine-induced hyperthyroidism and long-term risks of incident atrial fibrillation and flutter. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2023; 108:e956-e962.
  307. **Gencer B, Cappola AR, Rodondi N, Collet TH.** Challenges in the management of atrial fibrillation with subclinical hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 12:795492.
  308. **Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ.** 2021 European Thyroid Association Guidelines for the management of iodine-based contrast media-induced thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2021; 10:269-84.
  309. **Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE.** The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22:240-54.
  310. **Lombardi A, Inabnet WB, Owen R, Farenholtz KE, Tomer Y.** Endoplasmic reticulum stress as a novel mechanism in amiodarone-induced destructive thyroiditis. *Journal of Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:e1-10.
  311. **Bogazzi F, Bartalena L, Martino E.** Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:2529-35.
  312. **Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M.** 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018; 7:55-66.
  313. **Tsang W, Houlden RL.** Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol.* 2009; 25:421-4.
  314. **Ylli D, Wartofsky L, Burman KD.** Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106: 226-36.
  315. **Kotwal A, Clark J, Lyden M, McKenzie T, Thompson G, Stan MN.** Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo Clinic Experience. *J Endocr Soc.* 2018; 2:1226-35.
  316. **Muir CA, Tsang VHM, Menzies AM, Clifton-Bligh RJ.** Immune related adverse events of the thyroid - A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:886930.
  317. **Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, De Remigis A, Corsello A, Caturegli P.** Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy. *J Endocrinol Invest.* 2018; 41:625-38.
  318. **Wang L, Li B, Zhao H, Wu P, Wu Q, Chen K, et al.** A

- systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with interferon. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:949003.
319. **Hammerstad SS, Blackard JT, Lombardi A, Owen RP, Concepcion E, Yi Z, et al.** Hepatitis C Virus infection of human thyrocytes: metabolic, hormonal, and immunological implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105:1157-68.
320. **Shen Y, Wang XL, Xie JP, Shao JG, Lu YH, Zhang S, et al.** Thyroid disturbance in patients with chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016; 25:227-34.
321. **Lowenstein A, Fainboim H, Reyes A, Lutzky C, Ameigeiras B, Schroder T, et al.** Autoimmune and non-autoimmune thyroid dysfunction in HCV infected and HCV-HIV co-infected patients before and after interferon alpha therapy: A prospective study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020; 67:263-71.
322. **Rodia R, Meloni PE, Mascia C, Balestrieri C, Ruggiero V, Serra G, et al.** Direct-acting antivirals used in HCV-related liver disease do not affect thyroid function and autoimmunity. *J Endocrinol Invest*. 2023; 46:359-66.
323. **McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD.** Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: A review. *JAMA*. 2021; 325:765-79.
324. **Conlon KC, Miljkovic MD, Waldmann TA.** Cytokines in the Treatment of Cancer. *J Interferon Cytokine Res*. 2019; 39:6-21.
325. **Torino F, Barnabei A, Paragliola R, Baldelli R, Appetecchia M, Corsello SM.** Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. *Thyroid*. 2013; 23:1345-66.
326. **Krouse RS, Royal RE, Heywood G, Weintraub BD, White DE, Steinberg SM, et al.** Thyroid dysfunction in 281 patients with metastatic melanoma or renal carcinoma treated with interleukin-2 alone. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*. 1995; 18:272-8.
327. **Ghori F, Polder KD, Pinter-Brown LC, Hoff AO, Gagel RF, Sherman SI, et al.** Thyrotoxicosis after denileukin difitox therapy in patients with mycosis fungoides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2205-8.
328. **Hamnvik OPR, Larsen PR, Marqusee E.** Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103:1572-87.
329. **Wei SC, Duffy CR, Allison JP.** Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov*. 2018; 8:1069-86.
330. **Chera A, Stancu AL, Bucur O.** Thyroid-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:1010279.
331. **Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al.** Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4:173-82.
332. **Shalit A, Sarantis P, Koustas E, Trifylli EM, Matthaïos D, Karamouzis MV.** Predictive biomarkers for immune-related endocrinopathies following immune checkpoint inhibitors treatment. *Cancers (Basel)*. 2023; 15:375.
333. **Paschou SA, Stefanaki K, Psaltopoulou T, Lontos M, Koutsoukos K, Zagouri F, et al.** How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2021; 6:100011.
334. **Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, et al.** Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol*. 2022; 187:G1-21.
335. **Basolo A, Matrone A, Elisei R, Santini F.** Effects of tyrosine kinase inhibitors on thyroid function and thyroid hormone metabolism. *Semin Cancer Biol*. 2022; 79:197-202.
336. **Abdel-Rahman O, Fouad M.** Risk of thyroid dysfunction in patients with solid tumors treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors: a critical literature review and meta analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014; 14:1063-73.
337. **Jannin A, Penel N, Ladsous M, Vantghem MC, Do Cao C.** Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 141:23-35.
338. **Bielski LY, Orlandi AM, Boquete HR.** Inhibidores de tirosina cinasa y disfunción tiroidea. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2016; 53:96-105.
339. **Grossmann M, Premaratne E, Desai J, Davis ID.** Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69:669-72.
340. **Makita N, Miyakawa M, Fujita T, Iiri T.** Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid*. 2010; 20:323-6.
341. **Rogiers A, Wolter P, Op de Beeck K, Thijs M, Decallonne B, Schöffski P.** Shrinkage of thyroid volume in sunitinib-treated patients with renal-cell carcinoma: a potential marker of irreversible thyroid dysfunction? *Thyroid*. 2010; 20:317-22.
342. **Drui D, Illouz F, Do Cao C, Caron P.** Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies: Tyrosine kinase inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79:569-73.
343. **Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C.** Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79:555-61.
344. **Lieber I, Ott M, Lundqvist R, Eliasson M, Werneke U.** Incidence of hyperthyroidism in patients with bipolar or schizoaffective disorder with or without lithium: 21-year follow-up from the LiSIE retrospective cohort study. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023; 13:20451253231151514.
345. **Miller KK, Daniels GH.** Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55:501-8.
346. **Lazarus JH.** Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23:723-33.
347. **Wilson R, McKillop JH, Crockett GT, Pearson C, Jenkins C, Burns F, et al.** The effect of lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991; 34:357-61.

348. **Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE.** Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 40:759-64.
349. **Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK.** Long-Term Lithium Therapy: Side Effects and Interactions. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16:74.
350. **Lerena VS, León NS, Sosa S, Deligiannis NG, Danilowicz K, Rizzo LFL.** Lithium and endocrine dysfunction. *Medicina (Bs. As)*. 2022; 82:130-7.
351. **Fairbrother F, Petzl N, Scott JG, Kisely S.** Lithium can cause hyperthyroidism as well as hypothyroidism: A systematic review of an under-recognised association. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019; 53:384-402.
352. **Pastorino CV, Mf BT, Schere D, Lutfi RJ, Faure EN.** Estrtuma ovárico asociado con Enfermedad de Graves. *Medicina (BsAs)*. 2018; 78:44-6.
353. **Leite C, Rodrigues P, Oliveira SL, Martins NN, Martins FN.** Struma ovarii in bilateral ovarian teratoma-case report and literature review. *J Surg Case Rep*. 2021; 2021:rjab028.
354. **Wu M, Hu F, Huang X, Tan Z, Lei C, Duan D.** Extensive peritoneal implant metastases of malignant struma ovarii treated by thyroidectomy and 131I therapy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97:e13867.
355. **Goffredo P, Sawka AM, Pura J, Adam MA, Roman SA, Sosa JA.** Malignant struma ovarii: a population-level analysis of a large series of 68 patients. *Thyroid*. 2015; 25:211-5.
356. **DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC.** Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I131 therapy. *Gynecol Oncol*. 2003; 89:543-8.
357. **Qiu ZL, Shen CT, Luo QY.** Clinical management and outcomes in patients with hyperfunctioning distant metastases from differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine therapy. *Thyroid*. 2015; 25:229-37.
358. **Fu H, Cheng L, Jin Y, Chen L.** Thyrotoxicosis with concomitant thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019; 26:R395-413.
359. **Liu J, Wang Y, Da D, Zheng M.** Hyperfunctioning thyroid carcinoma: A systematic review. *Mol Clin Oncol*. 2019; 11:535-50.
360. **Alexandre MI, Donato S, Vilar H, Leite V.** Delayed presentation of functioning metastasis in a patient with follicular thyroid carcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13:281.
361. **Krishnaja KS, Rallapeta RP, Shaik M, Manthri R, Vaikkakara S, Kalawat TC.** Papillary carcinoma thyroid metastases presenting as thyrotoxicosis post thyroidectomy- A case report. *Indian J Nucl Med*. 2019; 34:134-6.
362. **Persani L, dell'Acqua M, Ioakim S, Campi I.** Factitious thyrotoxicosis and thyroid hormone misuse or abuse. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023; 84:367-9.
363. **Vorasart P, Sriphrapradang C.** Factitious thyrotoxicosis: how to find it. *Diagnosis (Berl)*. 2020; 7:141-5.
364. **Chakraborty PP, Goswami S, Bhattacharjee R, Chowdhury S.** Thyroid detectives: on the trail of Munchausen's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019; 12:e226087.
365. **Varsavsky M, Ortiz MI, Lovazzano S, Scheinfeld G, Cristabel RG, Kozak A.** Hipertiroidismo facticio por ingesta de suplementos herbales para reducción de peso. *Medicina (Bs. As)*. 2022; 82:974-7.
366. **Haridas K, Sasaki T, Leung AM.** Evaluation and Management of Thyrotoxicosis During Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2024; 53:349-61.
367. **Lee SY, Pearce EN.** Hyperthyroidism: A Review. *JAMA*. 2023; 330:1472-83.
368. **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al.** 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27:315-89.
369. **Mestman JH.** Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19:394-401.
370. **Petca A, Dimcea DAM, Dumitraşcu MC, Şandru F, Mehedinţu C, Petca RC.** Management of hyperthyroidism during pregnancy: A systematic literature review. *J Clin Med*. 2023; 12:1811.
371. **Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH.** Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994; 84:946-9.
372. **Hamburger JI.** Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid*. 1992; 2:219-24.
373. **Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG.** Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160:63-70.
374. **Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH.** A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170:90-5.
375. **Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I.** Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:3099-102.
376. **Cooper DS.** The side effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist*. 1999; 9:457-67.
377. **Andersen SL, Andersen S.** Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res*. 2020; 13:11.
378. **Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P.** Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:4373-81.
379. **Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R.** Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet*. 1999; 83:43-6.
380. **Barbero P, Valdez R, Rodríguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, et al.** Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A:2390-5.
381. **Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K,**

- et al.** Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:2396-403.
382. **Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P.** Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid.* 2014; 24:1533-40.
383. **Seo GH, Kim TH, Chung JH.** Antithyroid drugs and congenital malformations: A Nationwide Korean Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018; 168:405-13.
384. **Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 223.** *Obstet Gynecol.* 2020; 135:1496-9.
385. **Cima LN, Tarna M, Martin CS, Sirbu AE, Soare I, Panaiteanu AM, et al.** Preconceptional Counseling in Women with Hyperthyroidism. *Medicina (Kaunas).* 2024; 60:234.
386. **Morales DR, Fonkwen L, Nordeng HME.** Antithyroid drug use during pregnancy and the risk of birth defects in offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies with methodological considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87:3890-900.
387. **Agrawal M, Lewis S, Premawardhana L, Dayan CM, Taylor PN, Okosieme OE.** Antithyroid drug therapy in pregnancy and risk of congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022; 96:857-68.
388. **Hou X, Guan H, Sun S, Shi Y, Li C, Liu A, et al.** Outcomes of Early-Pregnancy Antithyroid drug withdrawal in Graves' disease: A preliminary prospective follow-up study. *Thyroid.* 2022; 32:983-9.
389. **Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, Mukasa K, Ohye H, Suzuki M, et al.** Substituting potassium iodide for methimazole as the treatment for Graves' disease during the first trimester may reduce the incidence of congenital anomalies: a retrospective study at a single medical institution in Japan. *Thyroid.* 2015; 25:1155-61.
390. **Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, Kunii Y, Suzuki M, Matsumoto M, et al.** Characteristics of patients with graves' disease whose thyroid hormone levels increase after substituting potassium iodide for methimazole in the first trimester of pregnancy. *Thyroid.* 2020; 30:451-6.
391. **Saucedo D, González Buján G, Urrutia P, Tkatch J, Ramos L, Abalovich M et al.** Treatment with potassium iodide in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease in the 1st trimester of pregnancy: report of 6 cases. Poster presentation XIX LATS Congress 2023. Página S30
392. **Cooper DS, Rivkees SA.** Putting propylthiouracil in perspective. *J Clinical Endocrinol Metab.* 2009; 94:1881-2.
393. **Khan AA, Ata F, Aziz A, Elamin H, Shahzad A, Yousaf Z, et al.** Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Antithyroid Drug-Related Liver Injury. *J Endocr Society.* 2023; 8:bv4d133.
394. **Sequeira E, Wanyonyi S, Dodia R.** Severe propylthiouracil-induced hepatotoxicity in pregnancy managed successfully by liver transplantation: A case report. *J Med Case Rep.* 2011; 5:461.
395. **Miyamura T, Kanda T, Minemura S, Nakamura M, Nakamoto S, Jiang X, et al.** Acute liver failure associated with propylthiouracil in a pregnant 26-year-old woman. *Case Rep Gastroenterol.* 2013; 7:240-4.
396. **Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.** Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011; 21:1081-125.
397. **De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al.** Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:2543-65.
398. **Mortimer RH, Tyack SA, Galligan JP, Perry-Keene DA, Tan YM.** Graves' disease in pregnancy: TSH receptor binding inhibiting immunoglobulins and maternal and neonatal thyroid function. *Clin Endocrinol.* 1990; 32:141-52.
399. **Alcaraz G, Abalovich M, Martínez M, Márquez MH, Gutiérrez, S.** Hipertiroidismo y embarazo: ¿es recomendable lograr una T4L en el límite superior normal en todas las pacientes tratadas con antitiroideos? XVI Congreso SAEM. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2009; 46, resumen n° 35:p121. <https://raem.org.ar/vol-46-sup/>
400. **Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al.** Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:6093-8.
401. **Patil-Sisodia K, Mestman JH.** Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract.* 2010; 16:118-29.
402. **Bucci I, Giuliani C, Napolitano G.** Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies in pregnancy: clinical relevance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8:137.
403. **Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, Claris O, et al.** Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171:451-60.
404. **Polak M, Luton D.** Fetal thyroidology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28:161-73.
405. **Abalovich M, Alcaraz G, Ase E, Bergoglio L, Cabezon C, Gutierrez S, et al.** Guía de tiroides y embarazo. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2016; 53:5-15.
406. **Wu Y, Yao JW, Xu LJ, Chen M, Wan L.** Risk of congenital malformations in offspring of women using  $\beta$ -blockers during early pregnancy: An updated meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87:806-15.
407. **Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Sawada M, Tsuritani M, et al.** Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2016; 80:2221-6.
408. **Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Lee MS.** Beta-blocker subtypes and risk of low birth weight in newborns. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20:1603-9.
409. **Duggal J, Singh S, Kuchinic P, Butler P, Arora R.** Utility of

- esmolol in thyroid crisis. *Can J Clin Pharmacol*. 2006; 13:e292-5.
410. **Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA.** Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg*. 2009; 144:399-406.
411. **Carswell F, Kerr MM, Hutchison JH.** Congenital goitre and hypothyroidism produced by maternal ingestion of iodides. *Lancet*. 1970; 1:1241-3.
412. **Castro P, Werner H, Marinho PRS, Matos AP, Pires P, Araujo Júnior E.** Excessive prenatal supplementation of iodine and fetal goiter: Report of two cases using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021; 43:317-22.
413. **Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K.** Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:738-44.
414. **Demir M, Çavdar İ, Yeyin N, Abuqbeith M, Beşli LU, İpek N, et al.** Calculation of embryo/fetus dose in pregnant thyroid patients who have accidentally received radioiodine. *Eur Arc Med Res*. 2019; 35:120-5.
415. **Iijima S.** Effects of fetal involvement of inadvertent radioactive iodine therapy for the treatment of thyroid diseases during an unsuspected pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021; 259:53-9.
416. **Radiation protection of pregnant women in nuclear medicine.** IAEA: International Atomic Energy Agency.
417. **Stoffer SS, Hamburger JI.** Inadvertent <sup>131</sup>I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med*. 1976; 17:146-9.
418. **International Commission on Radiological Protection.** Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP*. 2000; 30(1):iii-viii,1-43.
419. **Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG.** Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2006; 107:337-41.
420. **Nazarpour S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F, Ramezani Tehrani F.** Maternal subclinical hyperthyroidism and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Endocrinol Metab*. 2022; 20:e120949.
421. **Nguyen CT, Mestman JH.** A look at Graves' hyperthyroidism in pregnancy. *Ann Thyroid*. 2018; 3:28-28.
422. **Rotondi M, Cappelli C, Pirali B, Pirola I, Magri F, Fonte R, et al.** The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3985-8.
423. **Ide A, Amino N, Kang S, Yoshioka W, Kudo T, Nishihara E, et al.** Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow. *Thyroid*. 2014; 24:1027-31.
424. **Stagnaro-Green A.** Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:334-42.
425. **Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M.** Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3233-8.
426. **Mandel SJ, Cooper DS.** The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:2354-9.
427. **Minassian C, Allen LA, Okosieme O, Vaidya B, Taylor P.** Preconception management of hyperthyroidism and thyroid status in subsequent pregnancy: A population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 108:2886-97.
428. **Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM.** Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid*. 2009; 19:863-8.
429. **Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH.** Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167:648-52.
430. **Pearce EN.** Management of thyrotoxicosis: preconception, pregnancy, and the postpartum period. *Endocr Pract*. 2019; 25:62-8.
431. **Cooper DS.** Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27:225-47.
432. **Cooper DS.** Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005; 352:905-17.
433. **Biondi B, Kahaly GJ.** Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6:431-43.
434. **Azizi F, Malboosbaf R.** Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2017; 27:1223-31.
435. **Oeverhaus M, Sander J, Smetana N, Bechrakis NE, Inga N, Al-Ghazzawi K, et al.** How Age Affects Graves' Orbitopathy-A Tertiary Center Study. *J Clin Med*. 2024; 13:290.
436. **Yano Y, Sugino K, Akaishi J, Uruno T, Okuwa K, Shibuya H, et al.** Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med*. 2011; 25:749-54.
437. **van Soestbergen MJ, van der Vijver JC, Graafland AD.** Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: a comparison with Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1992; 15:797-800.
438. **Brenta G, Sgarbi J.** Subclinical hyperthyroidism. En: *The Thyroid and Its Diseases*. (First Edition). Springer International Publishing; pag. 339-55, 2019.
439. **Carlé A, Andersen SL, Boelaert K, Laurberg P.** Management of endocrine disease: Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176:R325-37.
440. **Azizi F, Abdi H, Cheraghi L, Amouzegar A.** Treatment of subclinical hyperthyroidism in the elderly: Comparison of radioiodine and long-term methimazole treatment. *Thyroid*. 2021; 31:545-51.

441. **Galindo RJ, Hurtado CR, Pasquel FJ, García Tome R, Peng L, Umpierrez GE.** National trends in incidence, mortality, and clinical outcomes of patients hospitalized for thyrotoxicosis with and without thyroid storm in the United States, 2004-2013. *Thyroid.* 2019; 29:36-43.
442. **Akamizu T.** Thyroid Storm: A Japanese Perspective. *Thyroid.* 2018; 28:32-40.
443. **Bourcier S, Coutrot M, Kimmoun A, Sonnevile R, de Montmollin E, Persichini R, et al.** Thyroid storm in the ICU: A retrospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2020; 48:83-90.
444. **Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, et al.** Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid.* 2012; 22:661-79.
445. **Elendu C, Amaechi DC, Amaechi EC, Chima-Ogbuoyi NL, Afuh RN, Arrey Agbor DB, et al.** Diagnostic criteria and scoring systems for thyroid storm: An evaluation of their utility - comparative review. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103:e37396.
446. **Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, Salvato VL, Nicoloff JT, LoPresti JS.** Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:451-9.
447. **Ozdemir Baser O, Cetin Z, Catak M, Koseoglu D, Berker D.** The role of therapeutic plasmapheresis in patients with hyperthyroidism. *Transfus Apher Sci.* 2020; 59:102744.
448. **El Kawkgi OM, Ross DS, Stan MN.** Comparison of long-term antithyroid drugs versus radioactive iodine or surgery for Graves' disease: A review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021; 95:3-12.
449. **Uslar V, Becker C, Weyhe D, Tabriz N.** Thyroid disease-specific quality of life questionnaires - A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022; 5:e357.
450. **Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM.** Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82:773-9.
451. **Lane LC, Rankin J, Cheetham T.** A survey of the young person's experience of Graves' disease and its management. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021; 94:330-40.
452. **Scerrino G, Morfino G, Paladino NC, Di Paola V, Amodio E, Gulotta G, et al.** Does thyroid surgery for Graves' disease improve health-related quality of life? *Surg Today.* 2013; 43:1398-405.
453. **Hamilton LOW, Lim AE, Clark LJ.** Total thyroidectomy for Graves' disease-what do our patients think? A qualitative cohort study to evaluate the surgical management of Graves' disease. *Surgeon.* 2020; 18:193-6.
454. **Törring O, Watt T, Sjölin G, Byström K, Abraham-Nordling M, Calissendorff J, et al.** Impaired quality of life after radioiodine therapy compared to antithyroid drugs or surgical treatment for Graves' hyperthyroidism: A long-term follow-up with the Thyroid-related Patient-Reported Outcome Questionnaire and 36-Item Short Form Health Status Survey. *Thyroid.* 2019; 29:322-31.
455. **Delfino LC, Zunino A, Sapia V, Croome MDCS, Ilera V, Gauna AT.** Related quality of life questionnaire specific to dysthyroid ophthalmopathy evaluated in a population of patients with Graves' disease. *Arch Endocrinol Metab.* 2017; 61:374-81.

**RAEM** REVISTA ARGENTINA DE  
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

[raem.org.ar](http://raem.org.ar)