

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**EXPERIENCIA CON DOS FORMAS DE TRATAMIENTO
EN HIPERTIROIDISMO:
METIMAZOL Y YODO RADIOACTIVO
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES
DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA: DR. WILSON FLORENCIO SIMÓN VELÁSQUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y JEFE DE SERVICIO:

Dra. SARA ARELLANO MONTAÑO

ASESOR Y TUTOR DE TESIS: DR. VALENTIN SANCHEZ PEDRAZA



MÉXICO D.F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA;

A DIOS; Fuente inagotable de Sabiduría, con su amor y misericordia me ha permitido culminar cada uno de mis anhelos en la vida.

A mi esposa; Wendy Gramajo, por ser Madre, esposa y compañera. Amor eterno que llena mi vida cada día de esperanza.

A mi Familia en mi Patria Guatemala; Por su apoyo incondicional a cada momento de mi vida.

Al Hospital General de México; Por haberme guiado en el sendero del conocimiento, brindándome la oportunidad de desarrollarme como un profesional al servicio de mi Patria Guatemala.

A mis Jefes de Servicio y compañeros; Por ser parte fundamental de mi desarrollo profesional.

INDICE

I	Introducción	Pg. 2 - 10
II	Hipótesis	Pg. 11
III	Planteamiento del problema	Pg. 11
IV	Justificación	Pg. 12
V	Objetivos a) General b) Específico	Pg. 13
VI	Diseño del Estudio	Pg. 14
VII	Material y métodos	Pg. 15 – 19
VIII	Resultados	Pg. 20 – 22
IX	Discusión	Pg. 23 – 25
X	Conclusiones	Pg. 26
XI	Anexos Hoja recolección de datos Tablas y gráficas	Pg. 27 Pg. 28 – 35
XII.	Referencias	Pg. 36 - 37

RESUMEN:

La enfermedad de Graves es una patología que se presenta con frecuencia en nuestra población, más frecuente en mujeres y en personas jóvenes, tiene repercusiones sistémicas importantes en el metabolismo óseo y sistema cardiovascular. El tratamiento ideal aún es discutido a nivel mundial, en la actualidad las tionamidas y el yodo radioactivo son aprobadas. El presente estudio tuvo como objetivo revisar el resultado de cada uno de estos tratamientos en pacientes que acuden a Consulta Externa de Endocrinología del Hospital General de México durante el año 2006. Se valoraron 100 pacientes, de los cuales 70 fueron tratados con metimazol y 30 con Yodo 131. El grupo que recibió tratamiento con metimazol tuvo mayor persistencia de la enfermedad a un año de tratamiento, presentandose en 40 pacientes que finalmente requirieron Yodo 131 para la remisión de la enfermedad. Del grupo de pacientes que recibieron Yodo 131 únicamente un paciente persistió con hipertiroidismo. La experiencia vista en esta revisión nos concluyó que el tratamiento con Yodo 131 fue más efectivo que el metimazol y represento una disminución en el costo de tratamiento.

Summary:

Grave's disease is a frequent pathology in our population, more frequent in women and young people; it has systemic response in bone metabolism and cardiovascular system. First line treatment is debated worldwide yet. Actually only tianomides and radioactive Iodine are the approved drugs. This study had as objective to make a review of the results of each one of these treatments in outpatients from external consult of Endocrinology in the Hospital General de México over 2006. There were one hundred patients, in which 70 received metimazol and 30 received radioactive 131 Iodine. Patients treated with metimazol had persistent disease over the treated year and 40 patients finally required 131 iodine for remission. In the group treated initially with 131 Iodine only one patient had persistent hyperthyroidism. With this study we concluded that treatment with 131 Iodine was more effective than metimazol and represented lower cost in the course of treatment.

INTRODUCCIÓN:

El tiroides es un órgano endocrino, formado por dos lóbulos, los cuales están unidos por una delgada banda de tejido o istmo. Es considerado una de las glándulas más grandes del organismo, su peso estimado es de 15 a 20 gramos y el tamaño de cada lóbulo tiroideo es de aproximadamente 2,0 a 2,5 cm. de grosor y 4,0 cm. de ancho. Normalmente el lóbulo derecho está más vascularizado que el izquierdo y frecuentemente es el mayor de los dos, en los trastornos en los que se asocia un aumento de la glándula es el que tiende a presentar un mayor tamaño. Un tiroides aumentado de tamaño, conocido como bocio, puede llegar a pesar hasta varios cientos de gramos. (2, 11)

La función del tiroides consiste en producir la cantidad de hormona tiroidea necesaria para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos periféricos. Para lograr este objetivo es necesaria una captación diaria de yodo y su oxidación por la peroxidasa tiroidea y así sintetizar aproximadamente 110 nmoles de T4. El acoplamiento de dos moléculas de diyotorosina y de una molécula de diyotorosina y otra de monoyodotirosina, conlleva a la formación de Tetrayodotironina (T4) y Triyodotironina (T3) respectivamente. La Hormona estimulante del tiroides (TSH) es secretada a nivel de los tirotrópos en la porción anteromedial de la adenohipófisis, está formada por una subunidad β y una subunidad α que es común a la Hormona Luteinizante y a la Hormona Folículo Estimulante. Es la encargada de estimular los pasos necesarios que conlleva la formación y liberación de hormonas tiroideas. (2,11)

Las yodotironinas principales son poco solubles en agua y por lo tanto se fijan de manera reversible a las proteínas plasmáticas, principalmente a la globulina transportadora de tiroxina, la transterritina y la albúmina. La fracción libre de las hormonas tiroideas es la que finalmente está a disposición de los tejidos para el transporte intracelular e induce la aparición de sus efectos metabólicos y la que experimenta los fenómenos de degradación. Las hormonas fijadas a proteínas actúan únicamente como reservorio (2,11,13)

Enfermedad de Graves;

La Enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por bocio difuso, tirotoxicosis, oftalmopatía y orbitopatía infiltrativa. Este síndrome presenta una o más de las características siguientes; a) tirotoxicosis b) Bocio c) Oftalmopatía (exoftalmos) d) dermatopatía (mixedema pretibial).(2,6,11)

La enfermedad de Graves, descrita desde 1835 por Robert Graves quién asoció por primera vez las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad; bocio, palpitations y exoftalmos. Desde entonces se ha estudiado extensamente su etiología, se ha observado que la presencia de la enfermedad puede coexistir en los miembros de una misma familia, lo que conlleva a la determinación de características autoinmunes y al estudio de los posibles factores de riesgo, encontrándose influencia por la herencia lo que conlleva a la confirmación de susceptibilidad genética en estos pacientes, también se ha estudiado la influencia que ejerce el embarazo y el posparto para el desarrollo de la enfermedad. Aún no se ha determinado con precisión la influencia que pueda ejercer la infección y el estrés, que también se han asociado al origen de esta enfermedad.(2,7,9)

Esta enfermedad, catalogada como autoinmune se caracteriza por la aparición en el suero de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea, la tiroglobulina y el receptor de TSH. Demostrándose una autoinmunidad mediada por las células T dirigida contra los tres principales antígenos tiroideos, esto logrado por su capacidad para elaborar diversas linfocinas así como de mostrar una respuesta a antígenos tiroideos o a secuencias peptídicas de los antígenos. Caracterizándose también por una infiltración linfocítica de la glándula a restos de lecho tiroideo.

En el tiroides se demuestra una infiltración linfocítica no homogénea y no asociada a destrucción folicular.(2, 7,11)

Fisiopatología:

El proceso de la enfermedad inicia en forma de agresión, la cual condiciona la aparición de una respuesta inmunológica. Esto puede ocurrir de forma directa al tiroides, que puede ser secundario a una infección vírica o por influencias externas como un traumatismo, que causaría una activación de las células T. Pudiendo originarse fuera del tiroides, en este caso el factor que iniciaría el proceso sería la presencia de células T activadas, estas células T activadas en el interior del tiroides activan a las células T del tiroides, logrado a través de la secreción de citocinas. Esta secuencia de acontecimientos puede ocurrir únicamente en una persona que es susceptible genéticamente con un sistema inmunológico normal (2,11, 13)

En la enfermedad de graves, existe una anomalía y desaparición del control de regulación normal. Los mecanismos de regulación son vencidos por la acción de los anticuerpos contra el receptor de TSH, de la variedad estimuladora. La hiperfunción tiroidea resultante ocasiona una inhibición de la secreción de TSH que se refleja por la demostración de un nivel sérico de esta hormona suprimido o indetectable. Existe una hipersecreción de hormonas tiroideas, que es independiente de la estimulación por TSH, aumentándose la habilidad del tiroides por el yodo, y por lo tanto el aclaramiento tiroideo de yodo aumentando su aclaramiento hasta 2 L/minuto. (2, 11, 13)

Factores epidemiológicos;

60 a 80% de los pacientes con hipertiroidismo desarrollan Enfermedad de Graves, dependiendo de factores regionales, especialmente la ingesta de yodo. La máxima incidencia es en mujeres que en hombres, y se presenta con mayor frecuencia arriba de los 20 años, reduciendo su incidencia en personas de 40 a 60 años de edad. Es raro en niños, siendo más frecuente en población asiática y disminuye su incidencia en negros. (2,12)

Manifestaciones clínicas;

La pérdida de la regulación normal de la tiroides en la Enfermedad de Graves, conlleva a una hiperproducción de hormonas tiroideas, que son finalmente las que desencadenan las manifestaciones clínicas presentadas por

las personas afectadas, ejerciendo influencias en diversos órganos y sistemas que desencadenan signos y síntomas de hipermetabolismo que son la característica principal de esta enfermedad. (2,3,11)

Existe una pérdida del control de regulación normal de la función de las hormonas tiroideas; interrumpiéndose su control regulador y manifestándose por un exceso del nivel periférico de hormonas tiroideas y una consecuente inhibición de la secreción de la Hormona Estimulante del Tiroides secundario a la elevación de hormonas tiroideas. Esta hiperfunción resultante ocasiona datos clínicos de hipermetabolismo en diversos órganos y sistemas en personas afectadas por esta enfermedad. Describiéndose una morbi mortalidad aumentada en pacientes no tratados, principalmente por alteraciones de la función cardiovascular. Las formas de tratamiento se enfocan a la inhibición de la síntesis o liberación de hormonas tiroideas o a la reducción del tejido tiroideo.

El resultado de las manifestaciones fisiológicas y bioquímicas asociadas a la existencia de cantidades excesivas de hormonas tiroideas desarrolladas en los pacientes con enfermedad de Graves incluyen;(2, 4, 6,11)

Piel y Pelo; Manifestándose una piel caliente y húmeda secundaria a la vasodilatación y sudoración cutánea excesiva. La dermatopatía se observa en un 5 a 10% de los pacientes con enfermedad de Graves, acompañándose casi siempre de una orbitopatía infiltrativa que por lo general es grave. Las lesiones características son una hiperpigmentación e induración con formación de fovea en la piel de las piernas, principalmente en la zona pretibial, llamada mixedema pretibial, también presente en el dorso de los pies, en forma de placas y nódulos individuales. (2,11)

Ojos; Es frecuente observar retracción del párpado superior, evidente en forma de anillo de la esclerótica entre el párpado y el limbo. La retracción palpebral simple y la retracción palpebral y del globo ocular constituyen una manifestación clínica de la tirotoxicosis. El exoftalmos es con frecuencia asimétrico y puede provocar la aparición de una sensación de presión por

detrás de los globos oculares. Cuando el exoftalmos es intenso el paciente no puede cerrar los ojos mientras duerme, trastorno que es conocido como lagoftalmos. La oftalmopatía se presenta en hasta un 50% de los pacientes con enfermedad de Graves y hasta un 75% tiene síntomas oculares. La orbitopatía infiltrativa puede seguir una evolución independiente en relación a las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis y con frecuencia el tratamiento de la tirotoxicosis no influye en su evolución.^(1,2,8)

La American Thyroid Association ha clasificado las alteraciones oculares de enfermedad de Graves mediante la siguiente tabla:

Clase	Definición
0	No signos ni síntomas
1	Solamente signos, con ausencia de síntomas
2	Afectación de tejidos blandos con presencia de signos y síntomas.
3	Proptosis > 22 mm
4	Extraoculares, con afección muscular
5	Afección de córnea
6	Pérdida de la visión (por afección del nervio óptico)

Sistema cardiovascular; Las alteraciones relacionadas a trastornos cardiovasculares se deben al aumento de las demandas circulatorias que son originadas por hipermetabolismo y por las necesidades de disipar el exceso de calor producido. El exceso de hormonas tiroideas ejerce un efecto inotrópico directo y mediado por alteraciones de las proteínas contráctiles. Los pacientes presentan con frecuencia taquicardia, también las palpitaciones son frecuentemente referidas a menudo por los pacientes, esto secundario al aumento de la fuerza de contracción cardíaca. Los pacientes pueden desarrollar arritmias cardíacas en su forma más grave, con presentación típica supraventricular y un 10% puede desarrollar fibrilación atrial, lo cual conlleva a un elevado índice de mortalidad. ^(5,11)

Aparato respiratorio; Es frecuente la disnea, presente por disminución de la capacidad vital. La disnea se debe principalmente a la debilidad de los músculos respiratorios, pero también puede influir la disminución de la distensibilidad pulmonar.

Sistema nervioso: Manifestado por nerviosismo, labilidad emocional e hipercinesia. Caracterizado también por intranquilidad, un escaso nivel de atención y una compulsión para moverse de un lado a otro. La fatiga puede deberse tanto a debilidad muscular como al insomnio que presentan con frecuencia. Es posible que estos signos y síntomas reflejen un aumento de la actividad adrenérgica, pero en realidad no se conoce la base fisiológica.

Sistema musculoesquelético; La debilidad muscular puede estar asociada con una alteración de la capacidad de fosforilación de la creatina. La miopatía afecta con más frecuencia al hombre que a la mujer. La enfermedad de Graves también se asocia con un aumento de la excreción de calcio y fósforo en la orina y en las heces, desmineralización del hueso valorada por densitometría ósea y en ocasiones fracturas patológicas, principalmente en mujeres de edad avanzada, condicionando al desarrollo de osteoporosis.

Función renal; Puede aparecer una poliuria leve, aumentando el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la reabsorción tubular. Disminuye el agua corporal total y el potasio de intercambio total, posiblemente a causa de una reducción de la masa magra corporal.

Sistema hematopoyético; La masa total de las hematíes está aumentada y al parecer el aumento de la eritropoyesis se debe tanto a un efecto directo de las hormonas tiroideas sobre la médula eritroide como a un aumento de la producción de la eritropoyetina. A causa de la disminución del número de neutrófilos, el recuento de leucocitos es con frecuencia bajo. Los niveles de las plaquetas y la vía intrínseca de la coagulación son normales.

Función reproductora; Puede causar un retraso de la maduración sexual, si aparece al principio de la vida, aún en presencia de un desarrollo físico

normal y un crecimiento óseo en ocasiones acelerado. En algunas pacientes, los ciclos menstruales son predominantemente anovulatorios y asociados a oligomenorrea.

TRATAMIENTO:

El tratamiento se enfoca principalmente a limitar la producción excesiva de hormonas tiroideas o bien a reducir la cantidad de tejido tiroideo. Sin embargo no se ha establecido un consenso general de tratamiento, existiendo a la fecha tres principales líneas de tratamiento, quirúrgico, que debido a sus efectos adversos se ha dejado de usar y se ha restringido a situaciones especiales, Tionamidas y Yodo radioactivo. (2, 5, 6,11,12)

Metimazol; Pertenece al grupo de las tionamidas utilizado con frecuencia en el tratamiento de la enfermedad de Graves. Actúa inhibiendo la oxidación y la organificación del yodo tiroideo y por lo tanto produce un déficit intratiroideo de yodo. Puede influir directamente sobre la respuesta inmunológica observada en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. Esta acción se produce en el interior del tiroides, lugar donde se concentran los fármacos. La acción sobre las células tiroideas disminuye la expresión del antígeno tiroideo así como la liberación de las prostaglandinas y citocinas de estas células.(6, 7, 11,13)

La dosis inicial del metimazol es de 10 – 15 mg / 12 horas, su vida media en el plasma es de aproximadamente 6 horas. Por regla general, la mejoría clínica del paciente durante las dos primeras semanas de tratamiento consisten en la disminución del nerviosismo y las palpitaciones y el aumento del peso. Habitualmente el metabolismo se normaliza durante cerca de las primeras 6 semanas de tratamiento. Durante el tratamiento el tamaño de la tiroides disminuye en aproximadamente un tercio y hasta la mitad de los pacientes. El tratamiento debe continuarse durante 6 a 12 meses y a continuación interrumpirse, tomando niveles de TSH mensuales, aproximadamente un 75% de las recaídas ocurren durante los tres primeros meses tras interrumpir el tratamiento. Los efectos adversos son pocos, reportándose agranulocitosis en menos del 1% de los pacientes, hasta en el 10% de los pacientes puede aparecer algún tipo de rash, otras reacciones menos frecuentes son colestasis

y en raras ocasiones se ha reportado necrosis hepática. Es difícil mantener un estado de eutiroidismo, siendo la mayor propensión el desarrollo de hipotiroidismo, El Metimazol es el más usado en Europa y Asia, como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad de Graves. (2,4, 11)

Yodo radioactivo; Cuando se administra por vía oral o intravenosa unas cantidades de yodo radioactivo inorgánico, el isótopo se mezcla rápidamente con el yodo endógeno estable del fluido extracelular y comienza ya su proceso de eliminación en las dos principales localizaciones encargadas de su aclaramiento: El tiroides y los riñones. El yodo radioactivo produce una ablación del tiroides no asociada a las complicaciones propias de la cirugía. Las principales desventajas del yodo radiactivo son la influencia de la radiación en la oftalmopatía de Graves y la elevada frecuencia de hipotiroidismo posterior. (4, 6, 7, 9,11)

El tratamiento ideal sería uno que revirtiera la hiperfunción de la glándula tiroidea y colaborara en la resolución de la oftalmopatía, sin embargo este tratamiento no existe. Es discutido el tratamiento en la actualidad para pacientes con enfermedad de Graves, considerando las ventajas y desventajas de cada tratamiento, en estudios se ha valorado el uso del yodo radioactivo como ventajoso en la reducción del costo económico, en relación al uso de metimazol. En Norte América es la terapia de primera elección, sin embargo ser considerado como primera opción aún es controvertido. (2,3, 7)

LABORATORIO:

La cuantificación de la concentración de hormona tiroidea circulante es esencial para confirmar la exactitud y la gravedad de una anomalía tiroidea sugerida por el hallazgo de una cifra anormal de TSH. Se dispone de radioinmunoanálisis sensible y específicos para determinar las concentraciones totales de T4 y T3, así como de algunos productos metabólicos. Mientras que el grado de alteración del nivel de T4 libre está relacionado con la gravedad del exceso o el déficit, la concentración sérica de TSH indica el impacto que tiene la anomalía sobre un paciente. Las determinaciones más exactas y directas de

las concentraciones séricas de la T4 libre y de la T3 libre se consiguen mediante el análisis de estas hormonas en un dializado o ultrafiltrado del suero.

Actualmente existe tecnología analítica como la inmunometría para definir el intervalo normal de TSH, considerándose como intervalo normal 0.5 – 5 mU/L a 0.3 – 4.0 mU/L, según el análisis y el preparado de referencia de TSH utilizados. La T4 es la única hormona que se libera directamente de la tiroides, la T3 en aproximadamente un 80% tiene su origen en los tejidos periféricos a través de la eliminación de un átomo de carbono en la posición 5. El intervalo normal de la T4 libre es de 9 a 30 pmol/L (0.7-2.5 ng/dl) y el de la T3 libre es de 3-8 pmol/L (0.7-2.5 ng/dL). La Hormona estimulante del tiroides es muy sensible a las concentraciones plasmáticas de las hormonas libres, lo que la constituye en un marcador preciso y específico de la función tiroidea del paciente. (2,9,11)

Con base en lo anterior y la alta prevalencia de Enfermedad de Graves en nuestra población decidimos estudiar los dos principales tratamientos; Metimazol y Yodo radioactivo. Comparando ambos tratamientos y sus ventajas sobre la remisión de Enfermedad de Graves y sus principales efectos colaterales.

HIPOTESIS

a) Hipótesis del trabajo (H1)

Existe diferencia en uso de metimazol y yodo radioactivo en pacientes con Enfermedad de Graves; en un grupo de pacientes obesos en el Hospital General de México

b) Hipótesis nula (Ho)

No Existe diferencia en uso de metimazol y yodo radioactivo en pacientes con Enfermedad de Graves; en un grupo de pacientes obesos en el Hospital General de México

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe diferencia en el tratamiento con Metimazol y Yodo en los Pacientes con Enfermedad de Graves del hospital general de México?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Graves es una patología frecuente en nuestra población que tiene repercusiones sistémicas importantes en el metabolismo óseo y sistema cardiovascular. Siendo causa de osteoporosis y muerte súbita secundario al desarrollo de arritmias cardíacas. Por otra parte es más común en mujeres en edad fértil por lo que también se ve alterada su calidad de vida.

Existe controversia en cuanto a los tratamiento actuales para revertir los estados de tirotoxicosis, considerando tiempo del tratamiento, efectos secundarios y costo del mismo.

Con base en lo anterior decidimos estudiar los dos principales tratamientos; Metimazol y Yodo radioactivo. Comparando sus ventajas y efectos adversos en nuestra población.

OBJETIVO GENERAL:

1. - Evaluar la experiencia de dos tratamientos para tratar la Enfermedad de Graves: de la población que asiste a la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital General de México.
- 2.- Describir los resultados de ambos tratamientos para la Enfermedad de Graves.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Determinar la experiencia del tratamiento con Metimazol en los pacientes con Enfermedad de Graves.
- 2.- Determinar la experiencia del tratamiento con Yodo radioactivo en los pacientes con Enfermedad de Graves.
- 3.- Evaluar la utilidad de los resultados de cada uno de éstos tratamientos como parte del tratamiento de pacientes con Enfermedad de Graves, como factor fundamental en la resolución de esta Enfermedad.

DISEÑO DEL ESTUDIO

A) LUGAR DE ESTUDIO: servicio de consulta externa del servicio de Endocrinología. Hospital General de México.

B) DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO:

- Por la obtención de la información: RETROSPECTIVO
- Por la medición en el tiempo: TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO.

GRUPO DE ESTUDIO:

- Características: Se revisaron 100 expedientes clínicos del año 2006, que incluyo a pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital General de México,

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad > 18 años,
- Diagnóstico reciente de Enfermedad de Graves, clínico y bioquímico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Diagnóstico de; bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico, tiroiditis subaguda.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con diagnóstico previo de Enfermedad de Graves y antecedentes de haber recibido tratamiento.
- Pacientes con tratamiento combinado metimazol y yodo radioactivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

HORMONA TIROIDEA;

- Producida en la glándula tiroidea, cuya función es producir una cantidad de Hormona tiroidea (triyodotironina T3, tetrayodotironina T4) necesaria para satisfacer las necesidades de los tejidos periféricos. Cuando se unen de manera reversible a proteínas en el plasma se les denomina totales y libres cuando no lo están.

Triyodotironina (T3);

- Es el acoplamiento por la peroxidasa tiroidea de una molécula de monoyodotirosina y una de diyodotirosina.

Tetrayodotironina (T4)

- Es el acoplamiento por la peroxidasa tiroidea de dos moléculas de diyodotirosina.

Hormona estimulante del tiroides (TSH)

- Segregada por los tirotropos de la hipófisis, cuya función es la estimulación de todos los procesos de formación y liberación de las hormonas tiroideas.

Enfermedad de Graves;

- Es un síndrome de características autoinmunitarias de causa desconocida, existiendo una fuerte predisposición familiar. Y las manifestaciones clínicas son secundarias a la presencia de cantidades anormalmente elevadas de hormonas tiroideas.

SINTOMAS	SIGNOS
Nerviosismo	Taquicardia
Aumento de la sudoración	Bocio
Hipersensibilidad al calor	Lesiones cutaneas
Palpitaciones	Temblor
Fatiga	Soplo tiroideo
Pérdida de peso	Signos oculares
Taquicardia	Fibrilación auricular
Disnea	Esplenomegalia
Debilidad	Ginecomastia
Aumento del apetito	Palmas hepáticas
Síntomas oculares	
Edema de Piernas	
Hiperdefecación sin diarrea	
Diarrea	
Anorexia	
Estreñimiento	
Aumento de peso	

VARIABLES DEPENDIENTES:

EDAD: Se expreso en años.

GENERO: masculino o femenino.

Metimazol:

- Fármaco de la clase de las tionamidas que inhibe la oxidación y organificación del yodo tiroideo y por lo tanto produce un déficit intratiroideo de yodo y consecuentemente produciendo una reducción de hormonas tiroideas.

Yodo radioactivo:

- Terapéutica empleada para la ablación del tiroides ocasionando una destrucción del parénquima tiroideo inducida por la radiación.

MATERIAL :

- 1.- Pluma y lápiz
- 2.- Hojas de registro de paciente
- 3.- Hoja de recolección de datos

METODO O PROCEDIMIENTO: Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con enfermedad de Graves que cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio, procediendo a la captura de datos según la hoja de recolección diseñada, indicando la fecha de diagnóstico, datos clínicos y bioquímicos al diagnóstico y de seguimiento, fecha de inicio y tipo de tratamiento, efectos adversos del medicamento y respuesta bioquímica y clínica del paciente al tratamiento instituido. Se excluyó a los casos en los que no se encontró un informe completo en el expediente clínico.

ANÁLISIS DE DATOS:

Los datos se capturarán de acuerdo a los expedientes clínicos del archivo de la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital General de México. Debido a que se trata de un estudio transversal descriptivo, los datos fueron analizados empleando el programa estadístico SPSS v13 obteniendo el resultado de las variables nominales midiendo la distribución por frecuencias y se obtuvo el resultado de las variables numéricas, midiendo la media, mediana, moda y desviación estándar.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18^a Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en Junio de 1964 y enmendado por la 29^a Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en Octubre de 1975, 35^a Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia de Octubre de 1983, 41^a Asamblea Médica Mundial en Hong Kong en Septiembre de 1989, 48^a Asamblea General de Somerset West en Sudáfrica en Octubre de 1996 y la 52^a

Asamblea General de Edimburgo, Escocia en Octubre de 2000 y con la Ley General de Salud de la República Mexicana.

RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

RECURSOS HUMANOS

Un Endocrinólogo -

Un residente de endocrinología.

Personal de archivos clínicos.

RECURSOS MATERIALES.

Una computadora

Expedientes clínicos del archivo de la consulta del servicio de Endocrinología.

HGM.

Hojas blancas para impresión de protocolo, tesis y vaciamiento de datos

Otros (material de oficina)

Resultados;

Se revisaron 100 expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves, que acudieron a la consulta externa de Endocrinología durante el año 2006 que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio.

De los 100 expedientes revisados 70 pacientes recibieron tratamiento con Metimazol y 30 pacientes recibieron tratamiento con yodo radioactivo.

PACIENTES TRATADOS CON METIMAZOL

De los pacientes que recibieron tratamiento con metimazol, la edad de presentación más frecuente fue de 20 a 30 años de edad, se empleó como dosis mínima 10 mg (4.3%) y la dosis máxima utilizada fue de 45 mg en 24 horas, y la dosis promedio fue de 30 mg (60%). El tiempo en que se utilizó metimazol fue variable, dependiendo de la sintomatología clínica del paciente y la remisión de esta, en promedio el tiempo mínimo en que se utilizó fue de un mes (1.4%) y el tiempo máximo utilizado fue de 36 meses (1.4%), siendo 12 meses el promedio en que se utilizó metimazol con mayor frecuencia (30%), seguido de 6 meses (20%).

La sintomatología clínica de los pacientes pre tratamiento con metimazol fue Pérdida peso 57pacientes (81%), Palpitaciones 56 pacientes (80%), Temblor 53 pacientes (75%), Nerviosismo 48 pacientes (68.6%) y Sudoración 40 pacientes (57.1%) y se mostró persistencia posterior al tratamiento con metimazol, lo más común fue: Palpitaciones 22 pacientes (31.4%), Signos oculares 14 pacientes (20%), Nerviosismo 16 pacientes (22.9%), Sudoración 10 pacientes (14.3%) y Taquicardia 10 pacientes (14.3%). (tabla No. 1-2)

En este grupo de pacientes predominó el bocio grado II en 37 pacientes (52.9%) y una disminución del mismo posterior a tratamiento.(tabla No.3)

Existió un 40% de persistencia de hipertiroidismo, un 25% manifestó eutiroidismo y un 17.1% presentó hipotiroidismo. En los pacientes que persistieron con hipertiroidismo fue necesaria la administración de dosis terapéutica de yodo 131, siendo la dosis más empleada 29mci. En total fueron 40 de 70 pacientes los que recibieron tratamiento con yodo posterior al tratamiento con metimazol.

PACIENTES TRATADOS CON IODO 131

Del grupo de pacientes que fueron tratados con yodo 131 la edad de presentación más frecuente fue de 30 a 35 años. La dosis mínima de yodo empleada fue de 10 Mci. En un paciente (3.33%) y la dosis máxima fue de 20 Mci. En 16 pacientes (53.3%) , siendo la dosis promedio de 29 Mci. En 8 pacientes (26.7%).

De los 30 pacientes tratados con yodo radioactivo el 86.7% presentó hipotiroidismo, el tiempo fue variable, en promedio el mínimo fue de 2 meses (13.3%) como máximo fueron 8 meses (6.7%), siendo el promedio 4 meses (33.3%), para el desarrollo de hipotiroidismo. Un total de 26 pacientes (86.7%) presentó hipotiroidismo post tratamiento con yodo radioactivo y un paciente persistió con datos de hipertiroidismo (3.3%), El paciente que persistió con hipertiroidismo presentó un bocio grado II y recibió una dosis terapéutica de yodo de 20 Mci. Hubo necesidad de reiniciar tapazol. En este grupo también predominó el bocio grado II en 18 pacientes (60%) (tabla 6)

Se observó una remisión del hipertiroidismo en un 96.7% del total de pacientes tratados con yodo, siendo las manifestaciones clínicas post tratamiento, nerviosismo, fatiga, sudoración, pérdida de peso, Signos oculares, palpitaciones, taquicardia y temblor, solo en un paciente. (tablas 4 y 5).

De los 30 pacientes tratados con yodo radioactivo el 86.7% presentó hipotiroidismo, el tiempo fue variable, en promedio el mínimo fue de 2 meses (13.3%) como máximo fueron 8 meses (6.7%), siendo el promedio 4 meses (33.3%), para el desarrollo de hipotiroidismo. Un paciente persistió con datos de hipertiroidismo (3.3%). El paciente que persistió con hipertiroidismo presentó un

bocio grado II y recibió una dosis terapéutica de yodo de 20 Mci. Hubo necesidad de reiniciar tapazol y posterior evolución a eutiroidismo.

La edad de presentación fue igual en ambos grupos tratados, en ambos grupos se observó una disminución del tamaño del bocio, pero hubo una mayor reducción de sintomatología clínica en pacientes tratados con yodo del 96.7%. El grupo de pacientes que recibió tratamiento con metimazol mostró un menor porcentaje de remisión del hipertiroidismo, y 40 pacientes requirieron tratamiento con yodo para la remisión de la enfermedad.

El sexo más frecuentemente afectado fue el femenino con un total del 81% de pacientes, siendo la edad predominante de 20 a 30 años.

DISCUSIÓN:

El presente estudio tuvo correlación con la epidemiología reportada a nivel mundial, evidenciándose una mayor incidencia en mujeres (2, 7) y mayor prevalencia en personas jóvenes entre 30 y 40 años de edad (2, 7,11), disminuyendo la incidencia de presentación en personas mayores.

La sintomatología presentada por los pacientes, previo al tratamiento con metimazol o yodo, tuvo correlación con los signos y síntomas reportados en la literatura (2, 7, 8, 9), Siendo la mayor incidencia la presentación de síntomas cardiovasculares, los cuales son secundarios al exceso de hormonas tiroideas y dentro de estas, las palpitations referidas por el paciente, que son debidas a la fuerza contráctil y taquicardia, que son secundarias a un efecto inotrópico directo. La presentación cardiovascular se ha reportado hasta en el 89% de pacientes hipertiroideos (2,11), en esta revisión la incidencia fue del 81%. La afección del sistema nervioso fue frecuente, manifestado en los pacientes por nerviosismo en un 69%, la frecuencia de presentación ha sido reportada en hasta del 99% de los pacientes con enfermedad de Graves.(2,11) También observamos un 39% de pacientes con afección ocular, que conlleva a un aumento de morbilidad en los pacientes que la desarrollan, reportándose en la literatura de otros países una incidencia del 40 al 50% (2,7,8,9).

Observamos un total del 2% de pacientes con alteración del ritmo cardiaco, presentando fibrilación atrial, lo cual es relevante puesto que esta afección conlleva a una alta mortalidad en los pacientes que presentan enfermedad de Graves, incidiendo también en la disminución de la eficacia de la respuesta cardiaca a la demanda circulatoria, también teniendo un papel importante en el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

La detección oportuna de la enfermedad de Graves y más importante aún el tratamiento temprano puede evitar la incidencia de morbi mortalidad de los pacientes que la presentan. Ya que es inútil tratar cada sintomatología en particular sin antes iniciar medidas terapéuticas para la reducción en el exceso de hormonas tiroideas producidas en esta enfermedad.

Posterior a la terapéutica empleada se observó una disminución y remisión considerable de los signos y síntomas presentados al inicio de la enfermedad, principalmente en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con yodo radioactivo, observándose únicamente un paciente con persistencia

de la sintomatología, ello quizá a una dosis baja de yodo de 10 Mci para un bocio grado II. En ambos grupos existió una reducción del tamaño del bocio y el tamaño del bocio fue similar en ambos grupos (Grado II)

La dosis de metimazol empleada fue dependiendo de la sintomatología de cada paciente, el perfil bioquímico y el tamaño del bocio, en promedio la dosis de metimazol empleada fue de 30mg por día (60%). Del total de pacientes que recibió tratamiento con metimazol, el 57.1% persistió con datos clínicos y bioquímicos de hipertiroidismo al cabo de un año de tratamiento, por lo que fue necesario enviarlos a yodo radioactivo, con lo cual se desarrolló hipotiroidismo.

Un 25.7% de pacientes en tratamiento con metimazol presentó eutiroidismo. Estos datos también correlacionan con lo reportado en la literatura revisada, en los que se hace referencia del metimazol como terapia ideal para la remisión del hipertiroidismo a un estado eutiroides, sin embargo también se reportó un 17% de pacientes que desarrollaron hipotiroidismo y aun mayor fue el porcentaje de pacientes que persistió con hipertiroidismo, lo cual repercute en un mayor costo económico para el paciente, además de un mayor tiempo de tratamiento para la remisión del hipertiroidismo.

El uso de las tionamidas ha sido usado ampliamente y se ha reportado una menor incidencia de hipotiroidismo y un mayor estado eutiroides resultante, sin embargo el tiempo de su uso es variable y su dosis máxima empleada ha sido de 60mg/día. Se ha utilizado con seguridad por 6 a 12 meses y puede extenderse su empleo según las condiciones clínicas del paciente, sobre todo para evitar recaída de la enfermedad de Graves al utilizarla menos de este tiempo. (2,4,5,6,7,9,10,12)

El grupo de pacientes que fue tratado con yodo radioactivo evidenció una menor incidencia de pacientes al estado eutiroides (10%), comparado con el 25.7% de pacientes con uso de metimazol, reportamos un alto índice de complicación por hipotiroidismo secundario a la ablación con yodo (86.7%) en comparación con el 17.1% de pacientes con uso de metimazol; Pero la incidencia de hipertiroidismo posterior al tratamiento con yodo radioactivo fue considerablemente menor (3.3%) en comparación con el 57.1% de los pacientes que recibieron metimazol. La dosis de yodo radioactivo fue decidida según el peso aproximado de la glándula tiroidea, la que se uso con mayor

frecuencia fue de 20 Mci. Y el tamaño de bocio que con mayor frecuencia se reportó pre tratamiento, fue grado II.

El uso de metimazol y yodo radioactivo es bien conocido a nivel mundial y se han estudiado bien sus efectos adversos, siendo el más común el desarrollo de hipotiroidismo, que fue la complicación más frecuente en esta revisión. A pesar de los efectos del metimazol y yodo radioactivo en la enfermedad de Graves, la decisión del inicio de uno u otro es controvertida y no se ha establecido una guía clara para su inicio en la enfermedad de Graves. En la experiencia reportada en esta revisión evidenciamos la eficacia para la remisión de la enfermedad de graves en los pacientes que recibieron yodo radioactivo (96.7%), siendo su efecto adverso más común el desarrollo de hipotiroidismo, que también fue reportado en los pacientes que recibieron metimazol, pero con menor respuesta en la remisión del estado hipertiroideo (42%). La respuesta con yodo radioactivo fue mejor en pacientes con enfermedad de Graves, en promedio 4 meses en comparación con 12 meses de tratamiento con metimazol, existió en el grupo de pacientes que recibió yodo radioactivo además un mayor porcentaje (96.7%), de remisión de la sintomatología inicial y una mejor respuesta en la remisión del hipertiroidismo.

En nuestra población, fue mas utilizado el metimazol sin embargo mas del 50% de los pacientes requirieron una dosis de yodo como parte del tratamiento. Traducido a costos el tratamiento con metimazol es mayor debido a que el coste del mismo fue como promedio por un año a dosis altas y más del 50% de pacientes tuvo que pagar una dosis de yodo radioactivo para la remisión de la enfermedad, mientras que el grupo de pacientes que recibió yodo radioactivo como primera instancia no requirió en el 96.7% otro tratamiento para el hipertiroidismo, realizando un solo gasto y disminuyendo considerablemente los gastos terapéuticos.

Parte de la conducta terapéutica se podría explicar por la situación de los pacientes, sin embargo el beneficio es mayor con la dosis de yodo y el costo es menor. Por lo que en nuestra población la terapia con yodo podría ser la primer alternativa de tratamiento para la enfermedad de Graves al igual que como la ya utilizada en Norte América, donde el Yodo radioactivo es la terapéutica de elección para la Enfermedad de Graves.

CONCLUSIONES:

- Los datos epidemiológicos y clínicos reportados en esta revisión son acordes a lo reportado en la literatura mundial.
- Existió una remisión y reducción de los signos y síntomas posterior al inicio del tratamiento con metimazol o yodo radioactivo en los pacientes con enfermedad de Graves, siendo la reducción más importante en el grupo de pacientes que recibió yodo radioactivo.
- La complicación más importante para ambos grupos de tratamiento fue el desarrollo de hipotiroidismo, siendo más común en pacientes que recibieron tratamiento con yodo radioactivo.
- El desarrollo de un estado eutiroideo fue más común en pacientes que recibieron tratamiento con metimazol.
- La no remisión de la enfermedad de Graves fue más alta en pacientes con tratamiento a base de metimazol, que necesitaron dosis de yodo radioactivo para la remisión de la enfermedad.
- En la experiencia reportada en esta revisión el yodo radioactivo fue mas eficaz en la remisión de la enfermedad de Graves.

ANEXOS:

Hoja de recolección de datos

FICHA DE IDENTIFICACION							Metimazo	Iodo
Edad:			Sexo:			No.		
Pre-Tratamiento	Sí	No		Sí	No		Sí	No
Nerviosismo			Sudoración			Palpitaciones		
Fatiga			Pérdida Peso			Taquicardia		
Disnea			Debilidad			Sint. Oculares		
Diarrea			Dermopatía			Temblor		
FA			Sig. Oculares			.		
Bocio Grado	I	II	III	Soplo tiroideo		Si	No	
Otros								
Post Tratamiento	Si	No		Si	No		Si	No
Nerviosismo			Sudoración			Palpitaciones		
Fatiga			Pérdida Peso			Taquicardia		
Disnea			Debilidad			Sint. Oculares		
Diarrea			Dermopatía			Temblor		
Bocio Grado	I	II	III	Soplo tiroideo		Si	No	
Otros:								
Dosis yodo		Evolución	Eut	Hipo	Hiper	Tiempo		
Dosis Tapazol		Evolución	Eut	Hipo	Hiper	Tiempo		
Observaciones:								

Tablas y Gráficos:

TRATAMIENTO CON METIMAZOL:

Tabla No. 1.

Sígnos y síntomas presentados por los pacientes pretratamiento

Síntomas	No. Personas que Si lo presentaron	%	No. Personas que No lo presentaron	%
Pérdida de peso	57	81.4%	13	18.6%
Palpitaciones	56	80%	14	20%
Temblor	53	75.7%	17	24.3%
Nerviosismo	48	68.6%	22	31.4%
Sudoración	40	57.1%	30	42.9%
Taquicardia	38	54.3%	32	45.7%
Signos oculares	30	42.9%	40	57.1%
Diarrea	22	31.4%	48	68.6%
Disnea	13	18.6%	57	81.4%
Fatiga	12	17.1%	58	82.9%
Debilidad	9	12.9%	61	87.1%
Dermopatía	7	10%	63	90%
Fibrilación auricular	2	2.9%	68	97.1%

TRATAMIENTO CON TAPAZOL

Tabla No. 2.

Sígnos y síntomas presentados por los pacientes Post tratamiento

Síntomas	No. Personas que Si lo presentaron	%	No. Personas que No lo presentaron	%
Palpitaciones	22	31.4%	48	68.6%
Signos oculares	14	20%	56	80%
Nerviosismo	16	22.9%	54	77.1%
Sudoración	10	14.3%	60	85.7%
Taquicardia	10	14.3%	60	85.7%
Temblor	10	14.3%	60	85.7%
Pérdida peso	4	5.7%	66	94.3%
Debilidad	4	5.7%	66	94.3%
Dermopatía	2	2.9%	68	97.1%
Fatiga	1	1.4%	69	98.6%
Diarrea	0	0	70	100%
Fibrilación auricular	0	0	70	100%

Tabla No. 3.

Grado de Bocio presentado pre y post tratamiento con metimazol

Grado de Bocio	Pre tratamiento		Post tratamiento	
	No. Personas	%	No. Personas	%
Grado I	7	10%	10	14.3
Grado II	37	52.9%	42	60
Grado III	26	37.1%	18	25.7
Total pacientes	70	100%	70	100%

Tablas y Gráficos:

TRATAMIENTO CON Yodo:

Tabla No. 4.

Signos y síntomas presentados por los pacientes pretratamiento

Síntomas	No. Personas que Si lo presentaron	%	No. Personas que No lo presentaron	%
Palpitaciones	25	83.3%	5	16.7%
Sudoración	23	76.7	7	23.3
Temblor	23	76.7	7	23.3
Nerviosismo	21	70	9	30
Perdida peso	15	50	15	50
Taquicardia	14	46.7	16	53.3
Fatiga	10	33.3	20	66.7
Diarrea	10	33.3	20	66.7
Signos oculares	9	30	21	70
Debilidad	4	13.3	26	86.7
Dermopatía	3	10	27	90
Disnea	2	6.7	28	93.3
Fibrilación auricular	0	0	0	0

TRATAMIENTO CON Yodo

Tabla No. 5.

Sígnos y síntomas presentados por los pacientes Post tratamiento

Síntomas	No. Personas que Si lo presentaron	%	No. Personas que No lo presentaron	%
Nerviosismo	2	6.7	28	93.3
Sudoración	1	3.3	29	96.7
Perdida peso	1	3.3	29	96.7
Signos oculares	1	3.3	29	96.7
Palpitaciones	1	3.3	29	96.7
Temblor	1	3.3	29	96.7
Fatiga	0	0	0	0
Disnea	0	0	0	0
Diarrea	0	0	0	0
Fibrilación auricular	0	0	0	0
Debilidad	0	0	0	0
Dermopatía	0	0	0	0
Taquicardia	0	0	0	0

Tabla No. 6.

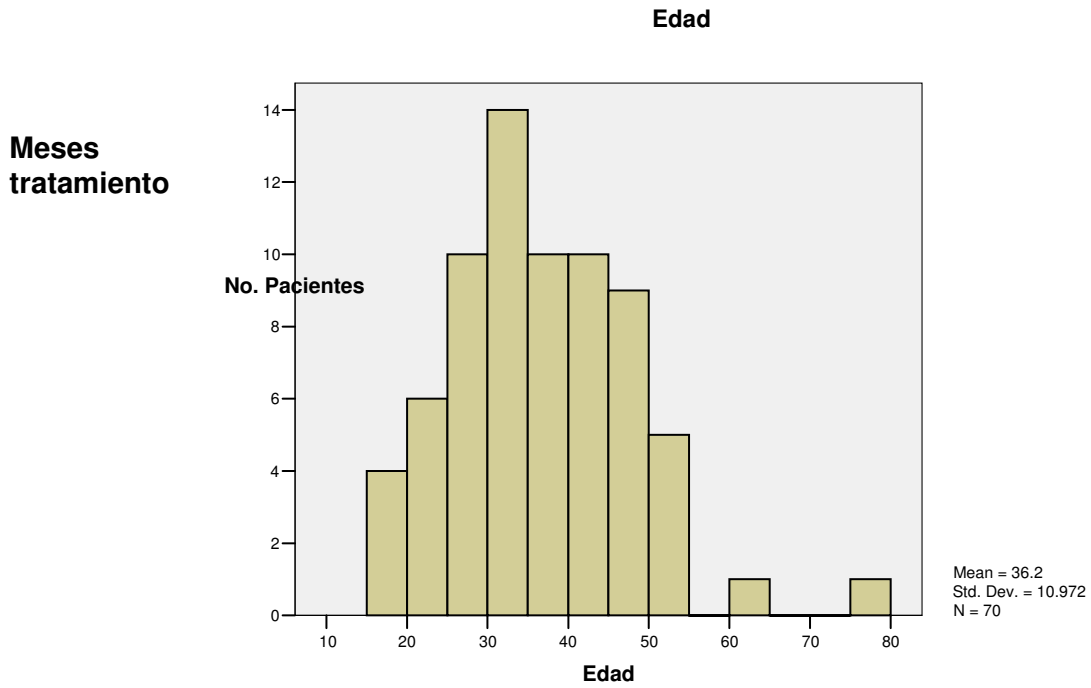
Grado de Bocio presentado pre y post tratamiento con Yodo

Grado de Bocio	Pre tratamiento		Post tratamiento	
	No. Personas	%	No. Personas	%
Grado I	1	3.3	3	10
Grado II	18	60	26	86.7
Grado III	11	36.7	1	3.3
Total pacientes	30		30	

Tabla No. 7. Comparación del estado eutiroideo post tratamiento con metimazol y yodo radioactivo.

Estado Tiroideo	Metimazol		Yodo radioactivo	
	No. Personas	%	No. Personas	%
Eutiroideo	18	25.7	3	10
Hipotiroideo	12	17.1	26	86.7
Hipertiroideo	40	57.1	1	3.3
Total pacientes	70		30	

GRAFICOS: No. 01 Edad de pacientes en tratamiento con metimazol



**Grafico 2.
Tiempo de tratamiento**

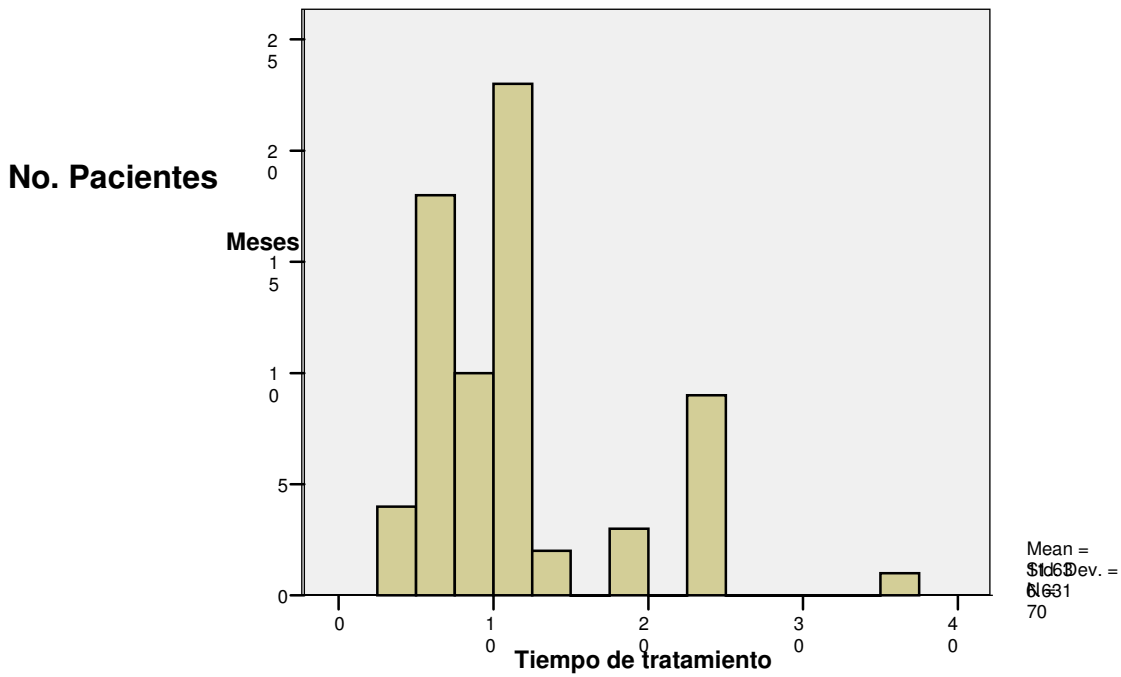
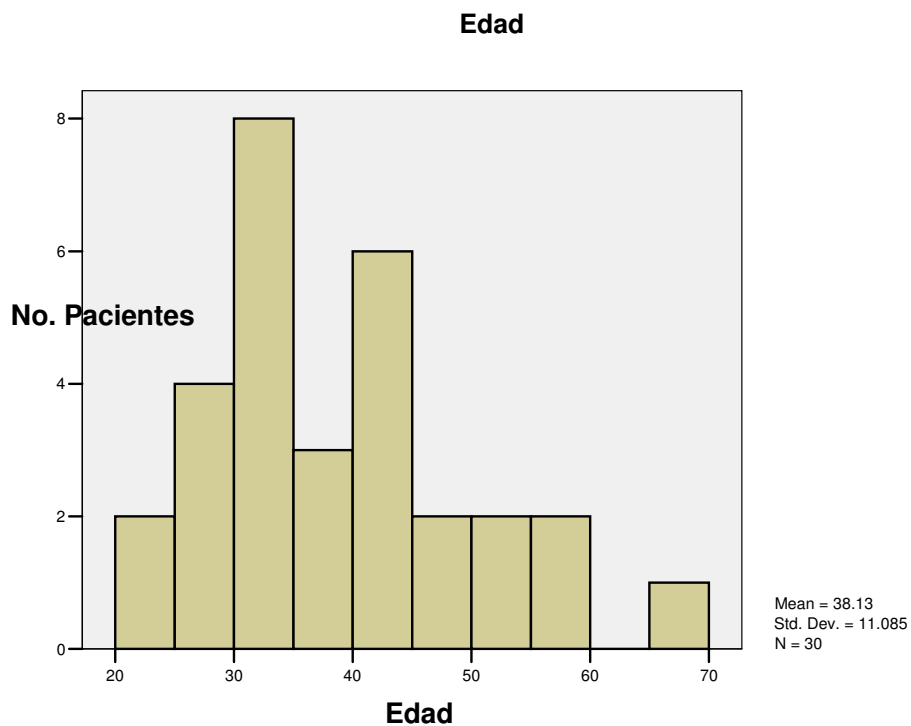


Tabla No. 3. Edad de pacientes que recibió Tratamiento con Yodo



**Tabla No. 04
Dosis de yodo administrada**

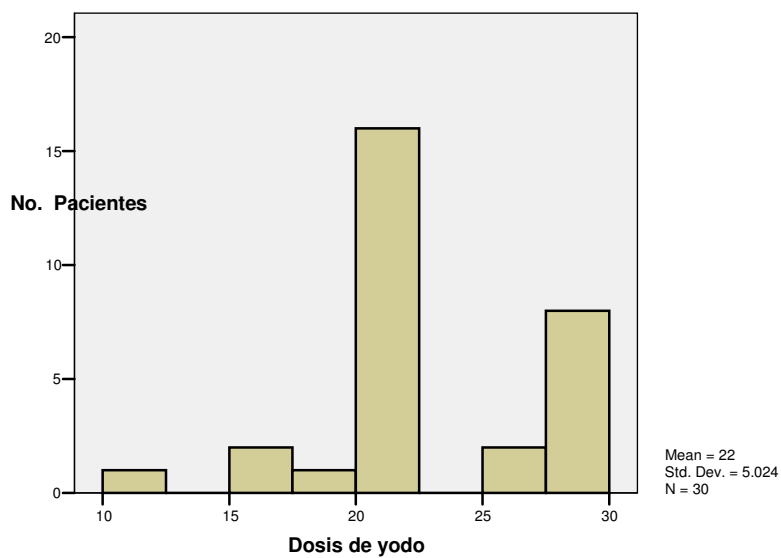


Tabla No. 5 Resultado de pacientes que recibió metimazol.

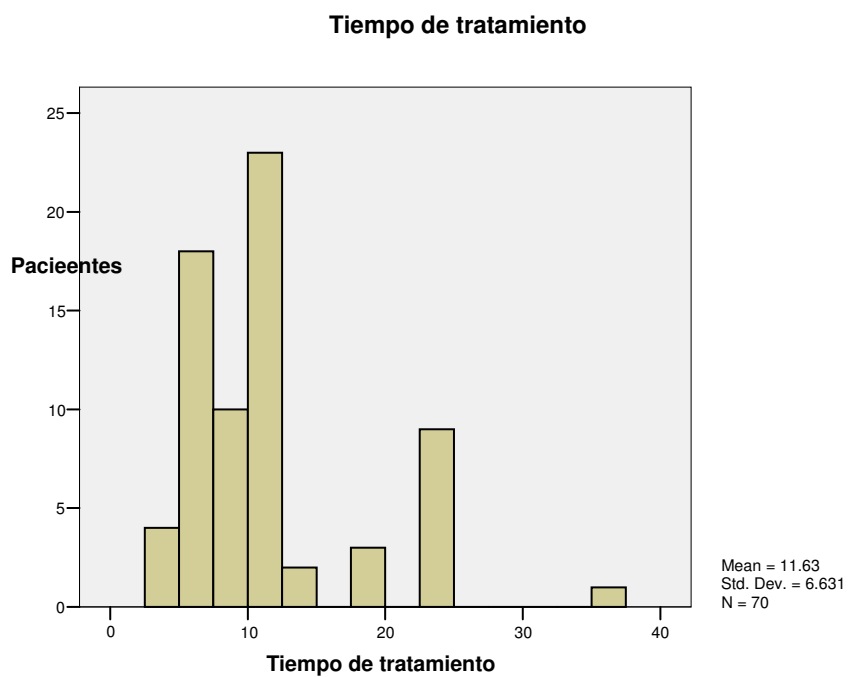
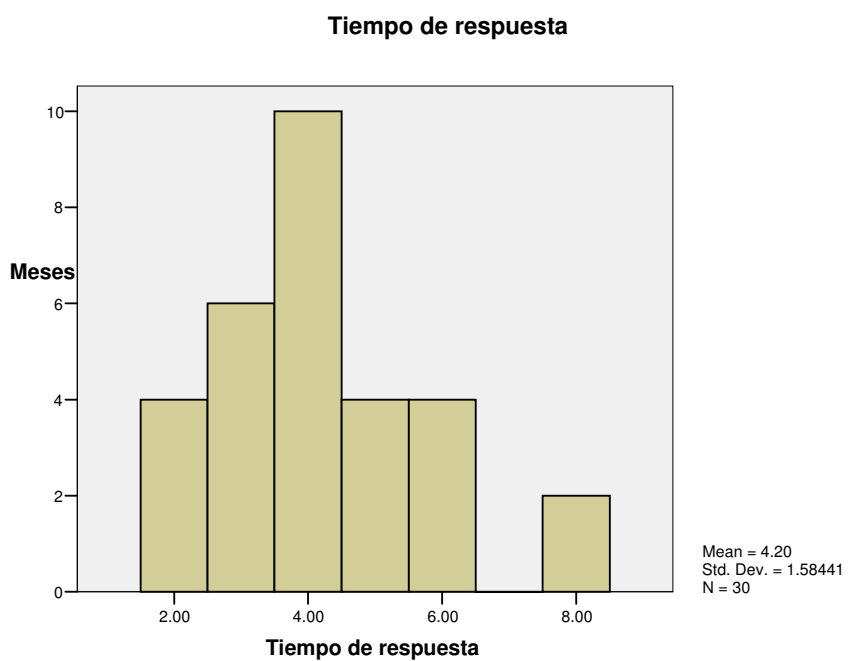


Tabla No. 6 Resultado de pacientes que recibió Yodo



BIBLIOGRAFIA:

1. Anthony D. Toft, M.D. Subclinical Hyperthyroidism, *The New England Journal of Medicine* 2007; 345: 512 – 516.
2. Anthony P. Weetman, M.D. Graves' Disease, *The New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1236 – 1248.
3. Aravindan Nair, M.D. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Grave's disease, *The American Journal of Surgery* 2007; 194: 270–273
4. David S. Cooper, M.D. Antithyroid Drugs, *The New England Journal of Medicine*, 2005; 352: 905-17.
5. Douglas C. Bauer, MD, Thyroid Hormone Use, Hyperthyroidism and Mortality in Women, *The American Journal of Medicine*, 2007, 120; 343-349.
6. Giovanni Papi, MD, A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only, *The American Journal of Medicine* 2005; 118, 349-361
7. H. Jack Baskin, MD, et al. American association of clinical Endocrinologist Medical Guidelines for clinical Practice for Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice*; 2002; 8: 457-468.
8. H.B. Harold Lee, MD et al, Evaluation and Management of Graves' Orbitopathy, *Otolaryngol Clin N Am*, 2006; 39 923 –942.
9. Jeri R. Reid, M.D. et al, Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment, *American Family Physician*, 2005; 72, 624-635.

10. Jonathan R. Anolik, MD, Hypothyroid Symptoms Following Radioiodine Therapy for Graves' Disease, 2002; 7; 25-27.
11. Larsen et al, Williams tratado de Endocrinología, décima edición 2004; 1; 363-464.
12. Martin I. Surks, M.D. The new drug Therapy, The new England journal of medicine:333; 1688-1699.
13. Steen Joop Bonnema, et al, Continuous Methimazole Therapy and Its Effect on the Cure Rate of Hyperthyroidism Using Radioactive Iodine: Evaluation by a Randomized Trial; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006; 91(8):2946-2951