



FICHA CATALOGRÁFICA

Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Manejo del paciente con Hipertiroidismo en consulta externa de la Unidad Técnica de Endocrinología del Hospital Carlos Andrade Marín. Protocolo Médico. Código SGC-0F-FL-DDR-001. Versión 1. Quito. Unidad Técnica de Endocrinología HECAM.

CAMBios. 2023, v.22 (2): e927

¹Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Endocrinología. Quito-Ecuador.

cl_garay@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4264-327X>

²Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Endocrinología. Quito-Ecuador.

dalejandroc@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8573-9351>

³Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Endocrinología. Quito-Ecuador.

dianyng1985@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3689-5574>

⁴Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Endocrinología. Quito-Ecuador.

ga_by_100@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8752-2148>

⁵Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Endocrinología. Quito-Ecuador.

ximellor23@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-3531>

⁶Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Endocrinología. Quito-Ecuador.

creyesmatute726@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4895-2441>

Cómo citar este documento:

Garay KJ, Cadena CH, Gordón DE, Reyes CM, Rivadeneira MG, Vitar GX. Manejo del paciente con Hipertiroidismo en consulta externa de la Unidad Técnica de Endocrinología del Hospital Carlos Andrade Marín. Ciudad. Unidad Técnica de Endocrinología. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Código: SGC-ES-PR-001. Versión 1. Ciudad. Cambios. rev. méd. 2023; 22(2): e927.

Correspondencia HCAM:

Avenida 18 de septiembre y Avenida Universitaria S/N,
Quito -Ecuador.

Código postal: 170402

Teléfono: (593) 26449900

Correspondencia autor:

Karla Johana Garay García

Avenida Mariana de Jesús y Avenida Occidental

Código postal: 170509

Teléfono: (593) 990376021

Copyright: ©HECAM

CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 22 (2) Jul-Dic 2023

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v22.n2.2023.927>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

PROTOCOLO MÉDICO

Manejo del paciente con Hipertiroidismo en consulta externa de la Unidad Técnica de Endocrinología del Hospital Carlos Andrade Marín.

Management of the patient with hyperthyroidism in the outpatient clinic of the Technical Unit of Endocrinology of the Endocrinology Technical Unit of the Carlos Andrade Marín Hospital.

Karla Johana Garay García¹, Carlos Humberto Cadena Alvear², Diana Elizabeth Gordón Herrera³, María Gabriela Rivadeneira Cevallos⁴, Gladys Ximena Vitar Checa⁵, Cristian Marcelo Reyes Matute⁶

Recibido: 2023/09/11 Aprobado: 2023/09/29 Publicado: 2023/10/12

AUTORIDADES

Dr. Jorge Luis Peñaherrera Yáñez, Gerente General HECAM

Dr. Juan Sebastián Echeverría Penagos, Director Técnico HECAM

EQUIPO DE REDACCIÓN Y AUTORES

Dra. Karla Johana Garay García, Médico Endocrinólogo, Unidad Técnica de Endocrinología HECAM.

Dr. Carlos Humberto Cadena Alvear, Médico Internista, Unidad Técnica de Endocrinología HECAM.

Dra. Diana Elizabeth Gordón Herrera, Médico Endocrinólogo, Unidad Técnica de Endocrinología HECAM.

Dra. María Gabriela Rivadeneira, Cevallos, Médico Endocrinólogo, Unidad Técnica de Endocrinología HECAM.

Dra. Gladys Ximena Vitar Checa, Médico Endocrinólogo, Unidad Técnica de Endocrinología HECAM.

Dr. Cristian Marcelo Reyes Matute, Médico Endocrinólogo, Unidad Técnica de Endocrinología HECAM.

EQUIPO DE REVISIÓN Y VALIDACIÓN

Dra. Cecilia Patricia León Vega, Coordinador General de Control de Calidad HECAM.

Dr. Santiago Gonzalo Cárdenas Zurita, Coordinador General de Investigación HECAM.

Dra. Rocío del Carmen Quisigüña Aldáz, Coordinadora General de Docencia HECAM.

Ambulatorio HECAM.

Dr. Oswaldo Patricio Freire Murgueytio, Jefe de Área Clínica HECAM

Dra. Karla Geovanna Flores Simbaña, Médico Coordinación General de Control de Calidad HECAM.

EDICIÓN GENERAL

Unidad Técnica de Endocrinología HECAM.

Este protocolo está diseñado para establecer directrices para el diagnóstico y tratamiento de Hipertiroidismo a pacientes que acuden a la Unidad Técnica de Endocrinología para ser diagnosticados y dar tratamiento adecuado de acuerdo a la especialidad, con el objetivo de mejorar la salud tiroidea y optimizar el uso racional y eficiente de recursos disponibles.

GENERAL EDITION

Endocrinology Technical Unit HECAM.

This protocol is designed to establish guidelines for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism in patients who come to the Endocrinology Technical Unit for diagnosis and appropriate treatment according to the specialty, in order to improve thyroid health and optimize the rational and efficient use of available resources.

CONTENIDO

1. Introducción
2. Objetivos
3. Alcance
4. Marco Teórico
5. Involucrados
6. Actividades
7. Ruta del paciente
8. Complicaciones y/o Desviaciones del protocolo
9. Anexos

1. INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo es un trastorno caracterizado por el exceso de hormonas tiroideas. El déficit de yodo es un factor clave en dicha patología y en lugares con suficiencia del mismo se asocian a autoinmunidad tiroidea. La prevalencia de hipertiroidismo manifiesto varía del 0,2% al 1,3% en áreas con suficiencia de yodo, sin embargo, esto puede variar en cada país por diferencias en umbrales de diagnóstico, sensibilidad de ensayo y población seleccionada. Un reporte de The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) mostró que el hipertiroidismo manifiesto se presenta en 0,7% de la población general e hipertiroidismo subclínico en el 1,7%^{1,2}.

En incidencia, la patología se asocia con la suplementación de yodo, con la mayor frecuencia en áreas de deficiencias, por aumento de nódulos tiroideos en la población anciana, teniendo a regiones de áreas montañosas como América del Sur, África Central y suroeste de Asia dentro de este grupo. Un meta análisis de estudios europeos mostró una incidencia general de 50 casos por 100000 personas/años¹. En Ecuador, según los datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) del 2017, se reportaron 157 casos de hipertiroidismo, de los cuales la Enfermedad de Graves (EG) fue la causa más común, seguida por el bocio multinodular tóxico (BMNT) y finalmente el adenoma tóxico (AT) con una incidencia de 61 %, 24 % y 14 % respectivamente³.

Los pacientes con esta patología tienen aumento de riesgo complicaciones cardiovasculares y mortalidad por todas las causas, siendo falla cardíaca uno de sus principales desenlaces, así el diagnóstico precoz evita estos eventos, principalmente en población de edad avanzada.

El presente protocolo se ha realizado para un correcto tratamiento de esta patología en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM).

Palabras clave: Hormonas Tiroideas; Hipertiroidismo; Enfermedad de Graves; Antitiroideos; Oftalmopatía de Graves; Endocrinología.

INTRODUCTION

Hyperthyroidism is a disorder characterized by an excess of thyroid hormones. Iodine deficiency is a key factor in this pathology and in places with iodine deficiency it is associated with thyroid autoimmunity. The prevalence of overt hyperthyroidism varies from 0,2% to 1,3% in iodine-sufficient areas; however, this may vary from country to country due to differences in diagnostic thresholds, assay sensitivity, and selected population. A report from The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) showed that overt hyperthyroidism occurs in 0,7% of the general population and subclinical hyperthyroidism in 1,7%^{1,2}.

In incidence, the pathology is associated with iodine supplementation, with the highest frequency in areas of deficiencies, due to increased thyroid nodules in the elderly population, having regions of mountainous areas such as South America, Central Africa and Southwest Asia within this group. A meta-analysis

of European studies showed an overall incidence of 50 cases per 100000 person/years¹. In Ecuador, according to data from the National Institute of Statistics and Census (INEC) in 2017, 157 cases of hyperthyroidism were reported, of which, Graves' disease (GD) was the most common cause, followed by toxic multinodular goiter (BMNT) and finally toxic adenoma (TA) with an incidence of 61 %, 24 % and 14 % respectively³.

Patients with this pathology have an increased risk of cardiovascular complications and all-cause mortality, with heart failure being one of the main outcomes, so early diagnosis avoids these events, mainly in the elderly population.

The present protocol has been carried out for the correct treatment of this pathology at the Carlos Andrade Marín Specialties Hospital (HECAM).

Keywords: Thyroid Hormones; Hyperthyroidism; Graves Disease; Antithyroid Agents; Graves Ophthalmopathy; Endocrinology.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Establecer un protocolo para normatizar los diferentes procedimientos para el diagnóstico y tratamiento del paciente con hipertiroidismo, según recomendaciones internacionales en la Unidad Técnica de Endocrinología del Hospital Carlos Andrade Marín.

2.2 Objetivos específicos

Establecer el manejo del paciente con hipertiroidismo según las últimas indicaciones de guías internacionales.

Individualizar el tratamiento del paciente según etiología y comorbilidades.

Evitar complicaciones severas asociadas a hipertiroidismo sin tratamiento.

Evitar complicaciones relacionadas al tratamiento administrado.

3. ALCANCE

El presente protocolo clínico será ejecutado por el personal médico ante el diagnóstico de hipertiroidismo en pacientes atendidos en la Unidad Técnica de Endocrinología, nivel III de atención médica, del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM).

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Definiciones

Al hablar de exceso de función tiroidea se debe establecer la diferenciación de sus términos. Tirotoxicosis se refiere a las manifestaciones fisiológicas clásicas de un grupo de trastornos caracterizados por cantidades excesivas de hormona tiroidea, esto puede tener etiologías de tipo viral, exógeno, inflamatorio, etc. Hipertiroidismo se refiere a los desórdenes causados por la síntesis y liberación sostenida y prolongada de hormonas por la glándula tiroidea, teniendo aquí como principal ejemplo la enfermedad de Graves Basedow. Entender el origen es importante ya que esto define el tratamiento^{3,4}.

4.1.1 Hipertiroidismo subclínico.

Se caracteriza por la supresión de valores de hormona estimulante de la tiroides (TSH) a menos de 0,4 mUI/L con valores de triyodotironina libre (FT3) y tiroxina libre (FT4) dentro de la normalidad, conocida como forma leve. Su causa es similar a todos los tipos de hipertiroidismo manifiesto aunque la causa exógena por ingesta excesiva de hormona tiroidea es más frecuente. Las consecuencias clínicas de esta patología incluyen la progresión a hipertiroidismo manifiesto, principalmente con valores de TSH menores a 0,1mUI/L que se considera ya una forma severa, complicaciones cardiovasculares, esto en base de diversos meta análisis que muestran mayor riesgo de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, muerte por enfermedad coronaria y muerte por cualquier causa⁵. Se han descrito también mayor riesgo de fracturas y pérdida de masa ósea y mayor riesgo de demencia en personas mayores de 65 años. En base a esto se recomienda el tratamiento en pacientes de edad avanzada o con forma severa^{5,6}.

4.1.2 Enfermedad de Graves

Es el trastorno más frecuente en áreas con suficiencia de yodo llegando a un 70% y en áreas de deficiencia en un 50% con una incidencia de 15-30 casos por 100 000 habitantes en países europeos². Afecta a nivel global a 2% de mujeres y 0,2% de hombres con una relación 10:1, con pico de edad entre los 20 y 50 años. En factores de riesgo existe una combinación de factores genéticos y ambientales; predisposición genética ha sido observada en gemelos monocigóticos pero también con una baja penetrancia, también otros factores como sexo femenino, estrés, tabaco, drogas, infecciones, agentes inmuno moduladores y la microbiota han sido asociados. Así su etiología se considera multifactorial, con desenlace autoinmune, partiendo de una pérdida de la inmunotolerancia y el desarrollo de auto-anticuerpos que estimulan las células foliculares tiroideas al unirse al receptor de TSH (TSHR). Sus manifestaciones engloban un síndrome caracterizado por una tiroides agrandada e hiperactiva, alteración ocular como Oftalmopatía de Graves (OG) y dermatopatía localizada (mixedema pre tibial)^{7,8}.

La OG se presenta en un 25%, es clínicamente significativo en el 5% de pacientes y es causado por inflamación retro orbitaria llevando a disrupción de los músculos extra orbitarios y acumulación de glicosaminoglicanos, causando edema, esto causado por la presencia de TSHR en los tejidos. La dermatopatía es menos frecuente y se presenta en un 1-4% de pacientes con oftalmopatía. Acropaquia es otra manifestación extra tiroidea que se da con menos frecuencia. La presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAbs) tiene un 97% de sensibilidad (S) y 99% de especificidad (E) para EG⁹.

4.1.3 Nódulo tóxico.

Se trata de un tumor benigno monoclonal con la capacidad de producir triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) de forma autónoma, los síntomas aparecen cuando existe un número suficiente de folículos autónomos, generalmente lesiones de más de 3 cm. El riesgo de malignidad es menor al 1%. Se observa más en pacientes entre 30-60 años y más común en el sexo femenino con proporción 6:1 a 15:1, con mayor prevalencia en áreas de baja

ingesta de yodo. La base patogénica en el 60-80% de casos es una mutación somática puntual en el gen del TSHR que producen una activación constitutiva de la proteína G de membrana, ocasionado una expansión clonal de las células foliculares afectadas y su hiperfunción. En 1/3 de los casos no se encuentra y se atribuyen factores ambientales⁹.

4.1.4 Bocio multinodular tóxico.

Es el aumento progresivo y nodular de la tiroides en ausencia de autoinmunidad, malignidad o inflamación, con causales genéticas y ambientales, siendo el más importante la insuficiencia de yodo. La prevalencia es mayor en el sexo femenino, con edad mayor a 60 años, con una incidencia de 18 casos x 100 000 vs 1,5 x 100 000 en áreas con suficiencia. Patológicamente las áreas de funcionalidad pueden tener un principio similar al AT, sin embargo difieren de este en el que el origen no es monoclonal, se han encontrado diferentes mutaciones en la misma glándula. Un bocio importante puede causar disfonía, disfagia y disnea por compresión de estructuras por lo que la opción quirúrgica se considera de inicio en estos casos^{9,10}.

4.1.5 Hipertiroidismo en el embarazo.

El perfil tiroideo en el embarazo tiene modificaciones por el efecto de hCG (Gonadotropina coriónica humana) que actúa en los receptores de TSH de la glándula ejerciendo efecto similar. Así existe una disminución fisiológica de los valores de TSH. Las etiologías de hipertiroidismo en la gestación son varias, siendo la EG y la tirototoxicosis gestacional transitoria (TGT) las más frecuentes. TGT afecta al 1-5% de embarazos en etapa temprana y no es causada por enfermedad tiroidea, por lo que no requiere droga antiroidea (DAT). Su clínica está asociada con los niveles de hCG que aumentan a la semana 7 de gestación, la sintomatología disminuye junto con el descenso de la misma entre la semana 14 y 20, formas severas se asocian con hiperémesis gravídica. En EG puedo tener aumento de síntomas en el primer trimestre por el mismo efecto del hCG en la glándula tiroides y el aumento de TRAb en el primer trimestre, además que valores altos previo embarazo se asocia a mayor riesgo de recaída. Si la paciente tuvo antecedente previo de EG y recibió tratamiento específico, se recomienda medición de TRAb al inicio del embarazo y en caso de estar elevado repetirlo entre la semana 18-22. Valores de TRAb 3 veces por encima del rango normal sugieren embarazo de riesgo y se requiere un seguimiento más cercano^{11,12}.

4.2 Manifestaciones Clínicas

Los síntomas de hipertiroidismo pueden variar dependiendo de su etiología y el grado de producción de hormonas, yendo desde una forma subclínica hasta una tormenta tiroidea. Se ha visto que el efecto adverso implica diferentes esferas. Un estudio de casos y controles en más de 300 pacientes demostró que existe una disminución de leptina, lipoproteína de alta densidad (HDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL) en este grupo, junto con niveles altos de insulina en ayunas, resistina, adiponectina y HOMA. (p <0,05)¹³. Una revisión sistemática en más de 200 000 pacientes mostró que hay mayor probabilidad de diagnóstico de depresión clínica tanto en rango clínico (OR 1,67 IC 1,49 - 1,93), como subclínico (OR 1,36 IC 1,06-1,74). Los meca-

nismos causantes parecen incluir mecanismos neurobiológicos, como niveles de 5 Hidroxitriptamina (5HT), hipercortisolismo, citocinas inflamatorias y polimorfismo de deiodinasas, específicamente tipo 2 (DIO2) o el transportador de hormona tiroidea OATP1C1¹⁴. La enfermedad ocular tiroidea se puede presentar en pacientes con función normal. Una revisión en más de 900 estudios mostró que la prevalencia de la misma es de 10,35% en hipotiroidismo, 7,9% en eutiroidismo y en 86% de pacientes con hipertiroidismo. OG y EG son patologías que involucran al sistema inmune, pero son dos condiciones separadas⁹.

A nivel cardiovascular en el corazón se ha visto acción en el cardiomiocito, regulando la contractibilidad y la función sistólica y un efecto inotrópico directo, regulando positivamente la expresión génica de receptores B1 adrenérgicos. El efecto cronotrópico se manifiesta por aumento de taquicardia en 5-15% de pacientes e incremento de riesgo de fibrilación auricular. A nivel vascular se ha visto disminución de resistencia vascular sistémica por aumento en la producción de óxido nítrico. Esta combinación de efectos lleva a un aumento del gasto cardiaco de 50 a 300%. Si esto no es tratado, puede llevar a signos y síntomas de

falla cardíaca consecuencia de hipertrofia ventricular izquierda y arritmias. También se ha encontrado asociación con la patogénesis de hipertensión pulmonar y falla cardíaca derecha con una prevalencia del cuadro en 43-44%¹⁵.

A nivel metabólico se ha visto intolerancia a la glucosa debido a factores como aumento de glucogenólisis, gluconeogénesis, incremento de absorción intestinal de glucosa con cetogénesis secundaria y lipólisis alterando así la secreción insulínica por la célula beta¹⁶.

Otra manifestación menos frecuente es la parálisis periódica hipokalémica, que afecta principalmente a jóvenes de origen asiático entre 20-40 años. Se caracteriza por ataques de parálisis aguda e hipokalemia asociada a hipertiroidismo. Los síntomas se presentan en la mañana o luego actividad física intensa o alta ingesta de carbohidratos¹⁷.

4.3 Diagnóstico

Requiere evaluación de las manifestaciones clínicas (Tabla 1), laboratorio e imágenes.

4.3.1 Manifestaciones clínicas.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de hipertiroidismo

Sistema	Síntomas	Signos
Constitucionales	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad • Intolerancia al calor • Hipercinesia • Insomnio • Fatiga • Pérdida de peso • Aumento de apetito 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso
Sistema Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> • Labilidad Emocional • Articulación rápida de palabras • Irritabilidad • Nerviosismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Temblor • Reflejos profundos con fase de relajación rápida
Cardiorrespiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Palpitaciones • Dificultad respiratoria 	<ul style="list-style-type: none"> • Arritmias (fibrilación auricular) • Incremento de la presión de pulso • Hipertensión arterial sistólica
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea o aumento de número de deposiciones • Nausea y vomito 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad abdominal
Reproductivo	<ul style="list-style-type: none"> • Ginecomastia 	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbios menstruales
Linfático y hemático		<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia y esplenomegalia • Hiperplasia de ganglios linfáticos • Anemia normocítica normocromica • Linfático y hemático
Músculo esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad muscular 	
Piel	<ul style="list-style-type: none"> • Pelo fino y delgado • Alopecia • Sudoración • Piel húmeda 	<ul style="list-style-type: none"> • Onicosis • Dermatopatía (0,5-4%) • Acropaquia (1%)

Fuente: De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *The Lancet*. 2016; 388 (10047): 906–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014602/>

4.3.2 Laboratorio:

Función tiroidea:

- TSH es una glucoproteína de 28 kDa, con vida media de 50 - 80 minutos. Su producción y liberación está dada por acción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) o por una disminución de T3 y T4 y su inhibición por un incremento de las mismas.
- FT4 es la forma activa de hormona tiroxina que entra en los tejidos para mejorar su precisión.
- Un nivel alto de hormonas tiroideas (T4L y T3L) con una TSH baja significa un hipertiroidismo o una tirotoxicosis.
- En el caso de formas hipofisarias se encuentran la T4L y T3L altas con TSH alta.

Gráfico 1. Algoritmo diagnóstico inicial de tirotoxicosis



Fuente. Elaborado por los autores, Unidad técnica de Endocrinología.

- Anticuerpos anti receptor de TSH (TRAb). Este anticuerpo puede estar presente en pacientes en individuos normales y Hashimoto (6-60%), sin embargo su presencia en pacientes hipertiroides es altamente específica para EG. Títulos elevados se han asociado con mayor probabilidad de recurrencia y fracaso de tratamiento oral¹⁸.

• Complementarios:

- Biometría hemática: leucocitosis o leucopenia
- Enzimas hepáticas: aspartato aminotransferasa (AST) /alano aminotransferasa (ALT) importantes a evaluar previo tratamiento con droga anti tiroidea
- Creatinina
- Glucosa

4.3.3 Imagen

- Eco de tiroides: Alta sensibilidad para detección de nódulos y EG. Un aumento en su vascularización sugiere hiperfunción tiroidea mientras que una tiroiditis tiene flujo y vascularidad disminuidos.
- Gammagrafía tiroidea: Solicito en caso de requerir diagnóstico diferencial de otras causas de tirotoxicosis. Una gammagrafía captante difusa es característico de EG. Una captación localizada sugiere adenomas tóxicos en presencia de nódulos. Una gammagrafía no captante sugiere tiroiditis¹⁹.
- Punción de nódulo tiroideo: En caso de tener nódulo con características de sospecha o nódulo frío/ no captante en la gammagrafía.

- Tomografía de cuello: se recomienda en caso de bocio o presencia de síntomas compresivos.

4.4 Tratamiento

En el tratamiento del hipertiroidismo existen 3 opciones: Droga anti tiroidea (DAT), yodo radioactivo y cirugía.

4.4.1 Drogas Tionamidas

Se tiene dos opciones principales: Propiltiouracilo (PTU) y Metimazol (MMI), con equivalencia de 15-20:1 entre los mismos. MMI tiene mayor duración que permite una administración única diaria aunque dividida se ha visto efectiva en casos graves¹⁰. MMI se prefiere en la terapia de elección inicial, excepto en embarazo donde se recomienda PTU en el primer trimestre por teratogenicidad.

Mecanismo de acción: Inhiben la síntesis de T4 y T3 dentro de las células foliculares al interferir en la organificación y el acoplamiento de las yodotironinas y además bloqueo de la peroxidasa tiroidea, responsable de la yodación de productos tiroxinas en la tiroglobulina. Adicionalmente a nivel periférico PTU inhibe la conversión de T4 en T3 por acción en la deiodinasa tipo 1 (D1I)⁹.

Dosificación: se recomienda según las indicaciones de la ATA (American Thyroid Association) 2016 (Tabla 2) en base al valor de FT4 por sobre el límite superior de la normalidad (LSN)¹⁰.

Tabla 2. Dosis de medicación recomendada según FT4.

Elevación T4 libre	Metimazol (mg/día)	Propiltiouracilo (mg/día)
1 a 1.5 LSN	5-10	100-200
1.5 a 2 LSN	10-20	200-400
2 a 3 LSN	30-40	600-800

*Dosis máxima de medicación recomendada: MMI 60mg/día y PTU 1200mg/día

Fuente: American Thyroid Association ATA Guidelines. 2016. Available from: <https://www.thyroid.org/professionals/ata-professional-guidelines/>

Seguimiento y manutención: De inicio el control es cada 4 -6 semanas hasta obtención de eutiroidismo o entrar en hipotiroidismo.

Tiempo de tratamiento: 12-18 meses. Una revisión sistemática demostró que la tasa de remisión en adultos no mejora con un periodo mayor a este tiempo¹⁰.

Eficacia: La mayoría de pacientes normaliza el perfil tiroideo pero existe recidiva, esto principalmente en el primer año de suspensión hasta en un 75% y menos del 10% luego de 18 meses. Se considera remisión en EG la presencia de niveles normales de perfil tiroideo 12 meses luego de la suspensión de tionamidas. Un metanálisis mostró alta tasa de recidiva a largo plazo de tionamidas (57%) en comparación con yodo radioactivo (RAI) 15% (OR 6,25) o cirugía 10% (OR 9,09). En estos casos se puede optar por RAI o cirugía⁹.

Efectos adversos: Se observan con más frecuencia en los primeros 3-6 meses de tratamiento y parecen ser dosis dependiente con MMI (Tabla 3). Las reacciones leves ocurren en un 5%. La agranulocitosis y hepatotoxicidad siendo las reacciones graves más importantes.

Agranulocitosis.- Se caracteriza por el conteo absoluto de granulocitos < 500/mm. La sintomatología se asocia con infecciones de orofaringe. Su presentación es súbita por lo que no se recomienda monitoreo rutinario de biometría hemática (BH) pero es importante realizarla antes del inicio del tratamiento, ya que la leucopenia es un hallazgo en EG. El tratamiento se basa en la suspensión del medicamento y la hospitalización, de ser necesario con uso de antibióticos de amplio espectro de acuerdo a la clínica²⁰.

Hepatotoxicidad.- En el caso de MMI su causa es colestásica y en el caso de PTU por lesión hepatocelular y hepatitis fulminante. Ocurre generalmente en los primeros 3 meses de tratamiento. El tratamiento de inicio es suspender el medicamento. Es importante evaluar la función hepática antes del tratamiento ya que puede existir elevación de transaminasas (AST y ALT) al diagnóstico. Se considera que con valores 3 veces el LSN se debe evitar y suspender el uso de tionamidas⁹.

Tabla 3. Reacciones adversas de drogas antitiroideas

Reacciones leves	Frecuencia %	Reacciones graves	Frecuencia %
Erupción cutánea	2,5 a 7	Trombocitopenia	< 0,8
Prurito	2 a 7	Aplasia medular	< 0,8
Intolerancia gástrica	2 a 4,5	Hepatitis colestásica	0,2 a 0,8
Artralgia	1,3 a 5,8	Agranulocitosis	0,2 a 0,5
Neutropenia	1 a 5	Necrosis hepatocelular	0,1 a 1,3
Fiebre	1 a 5	Hipoglucemia	< 0,1
Caída de cabello	1 a 5	Vasculitis ANCA +	
Anemia	< 1	Poliartritis	
	< 1	Glomerulonefritis	

Fuente: Hyperthyroidism. Lancet. 2016; 388:906-18. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00278-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00278-6/fulltext)

Betabloqueantes (BB)

Actúan a nivel del sistema nervioso simpático. En dosis altas bloquean la conversión de T4 a T3. El propranolol es la droga más utilizada en dosis de 40-120 mg /día. Como alternativa se pueden usar B1 selectivos (Atenolol 50-100 mg/día). Se recomienda su administración en pacientes ancianos con tirotoxicosis y factores de riesgo cardiovascular o frecuencia cardiaca mayor a 90 en reposo y en general a todos los pacientes con tirotoxicosis²¹.

4.4.2 Yodo radioactivo

Puede ser considerado como terapia inicial o terapia definitiva de segunda línea. El objetivo es controlar el hipertiroidismo y

llevar al paciente a hipotiroidismo. Se pueden utilizar dosis fijas o dosis calculada en milicurios (MCI) por gramo de tejido tiroideo, la eficacia es similar pero también depende de la dosis administrada. RCT han demostrado éxito en un 74% con dosis de 10MCI y 84% con dosis de 15 MCI. Luego de recibir la terapia el paciente mejora la función tiroidea y síntomas en 4 a 8 semanas, llegando a hipotiroidismo en un 40% a las cuatro y 80% a las 8 semanas. Hasta un 40% de pacientes pueden requerir una segunda dosis de RAI, esto se evalúa 6 meses después de la primera dosis de RAI ya que el TSH puede demorar en normalizar^{9,10,20}. En caso de hipertiroidismo severo se recomienda compensación con ATD previo tratamiento con RAI.

Complicaciones:

- Hipotiroidismo: puede ser permanente o transitorio, dependerá de la dosis utilizada. El tratamiento es el uso de Levotiroxina (LT4).
- Tiroiditis por radiación: Ocurre en 3%. Se presenta dolor cervical anterior y exacerbación del hipertiroidismo por liberación de T3 y T4 a la sangre.
- Oftalmopatía de Graves: RAI puede exacerbar esta patología, siendo el tabaco uno de los principales factores de riesgo. Esto puede ser prevenido con el uso de corticoides, recomendados en paciente fumadores; oftalmopatía activa leve o moderada, hipertiroidismo grave, TRAb alto. Es importante llegar al eutiroidismo antes del RAI. Se ha visto que el hipotiroidismo también puede empeorar la patología ocular, por lo que se recomienda iniciar de forma temprana LT4²⁰.

Preparación para RAI:

- Se recomienda el uso de tionamidas hasta llegar al eutiroidismo.
- Se recomienda MMI sobre PTU por el aparente efecto radioprotector del mismo. MMI se debe suspender 7 días antes y reiniciar 7 días después de RAI.

Contraindicaciones

- Embarazo
- Lactancia
- Oftalmopatía grave
- Planificación de embarazo menor a 6 meses por RAI

4.4.3 Cirugía

Las ventajas de la cirugía incluyen la rápida normalización del perfil tiroideo y mejora de síntomas compresivos. Los riesgos están asociados a la cirugía y complicaciones los cuales son menores con un cirujano experimentado (> 100 cirugías/año)⁹. La cirugía se recomienda también en presencia de nódulos sospechosos. Una revisión sistemática demostró que el riesgo de malignidad en hipertiroidismo es de un 8,5 %, siendo el riesgo mayor en presencia de nódulos (19,8%) vs sin nódulos 8,7% con mayor frecuencia en paciente son AT y BMNT comparado con EG (6,9 Y 12% vs 5%)^{22,23}.

Preparación para Cirugía

- Se recomienda tionamidas y obtener en lo posible eutiroidismo antes de la cirugía (4-8 semanas).

- 5-10 días previo cirugía: yoduro de potasio (Lugol) 5-7 gotas cada 8 horas. El objetivo es disminuir el flujo sanguíneo y pérdida durante la cirugía.

Complicaciones

- Lesión de nervio laríngeo recurrente
- Hipoparatiroidismo transitorio o permanente
- Sangrado
- Hipotiroidismo

5. INVOLUCRADOS

Tabla 4. Personal que participa en el protocolo

Cargo	Responsabilidad / Autoridad / Funciones
Jefe de la Unidad Técnica de Endocrinología.	Garantizar la aplicación del protocolo.
Médicos Especialistas, Médicos Residentes Asistenciales y Postgradistas de la Unidad Técnica de Endocrinología.	Cumplir lo establecido en el protocolo.
Jefa de Enfermeras de la Unidad Técnica de Endocrinología.	Garantizar la aplicación del protocolo.
Enfermeras de la Unidad Técnica de Endocrinología.	Cumplir lo establecido en el protocolo.

Fuente. Unidad Técnica de Endocrinología HECAM.

6. ACTIVIDADES

- Paciente acude a consulta externa de endocrinología
- Realizamos historia clínica y examen físico del paciente en búsqueda de signos y síntomas de hipertiroidismo
- Evaluamos exámenes de laboratorio para confirmar el diagnóstico
- Evaluamos ecografía cervical para evaluación de nódulos
- Evaluamos gammagrafía tiroidea para diagnóstico diferencial de etiología
- En base a los resultados observados decidimos tratamiento

6.1 Enfermedad de Graves Basedow

Tratamiento Enfermedad de Graves Basedow paciente adulto

6.1.1 Drogas antitiroideas.-

Inicial:

- Iniciamos tionamidas con dosis óptima de medicación:
- Metimazol como primera opción de acuerdo a valores de FT4 (Tabla 3)
- Propiltiouracilo como segunda opción según valores de FT4 (Tabla 3)
- Se inicia BB para control de síntomas adrenérgicos.
- Se informa al paciente de síntomas de alerta a reacciones adversas de medicación (Tabla 4).
- Ante efectos adversos de DAT severos el medicamento será suspendido inmediatamente y el paciente será hospitalizado.

Seguimiento:

- Control en 4 semanas con: TSH; FT4, Biometría hemática; AST; ALT; Bilirrubinas.
- Perfil tiroideo con mejoría: mantengo tratamiento a dosis óptima.
- Perfil tiroideo sin mejoría; optimizar dosis.
- Control en 4 semanas con: TSH, FT4, FT3.
- Perfil tiroideo normal: mantengo dosis.
- Perfil tiroideo en hipotiroidismo: suspenso tionamidas e inicio LT4.
- Recaída de la enfermedad: reinicio ATD y planifico tratamiento definitivo.
- Perfil tiroideo sin mejoría.
- Con dosis óptima de DAT: Tratamiento con I131.
- Deseo de embarazo en menos de 6 meses: cirugía.

Aspectos a considerar en el tratamiento:

- TRAb elevado: en paciente con títulos elevados de TRAb sin mejora de perfil tiroideo con dosis eficaz de medicación indica menor probabilidad de remisión y se debe considerar alternativas terapéuticas según comorbilidades y preferencia del paciente y evitar inercia terapéutica:
- Yodoterapia
- Cirugía
- Paciente gestante
- Primer trimestre
- PTU como terapia estándar
- Segundo y tercer trimestre:
- Metimazol como terapia estándar
- En caso de no obtener un control adecuado
- Cirugía: se recomienda en el segundo trimestre del embarazo para disminuir riesgo de aborto
- Oftalmopatía de Graves: En oftalmopatía moderada o severa se considera la cirugía como opción de preferencia sobre RAI para evitar empeoramiento de la misma.
- Nódulos tiroideos: en caso de nódulos con características de sospecha, se investigará de acuerdo a las recomendaciones internacionales de nódulo tiroideo. Un resultado de punción aspiración con aguja fina (PAAF) indeterminado o positivo para malignidad será indicativo de tratamiento quirúrgico.

6.1.2 Yodoterapia

Preparación de pacientes de para RAI

Se recomienda obtener eutiroidismo en pacientes que tengan riesgo de complicaciones (comorbilidades o FT4 2-3 veces LSN).

- Se usarán antitiroideos MMI o PTU. Los mismos se deben suspender 7 días antes y reiniciar 7 días después del tratamiento.
- El uso de BB se recomienda previo tratamiento para disminuir complicaciones por empeoramiento de RAI.
- En sexo femenino se pedirá prueba de embarazo 48 horas antes de la administración de RAI

Seguimiento posterior a RAI

- El primer control se realizará 6 semanas posteriores a RAI.
- Se evaluará FT4. TSH puede permanecer suprimido en el primer mes de tratamiento
- Si el paciente está en hipotiroidismo, se iniciará LT4 .
- Si el paciente persiste hipertiroideo o con mínima respuesta a los 6 meses, se puede optar por nueva dosis de RAI o cirugía.

6.1.3 Cirugía

Preparación de pacientes para cirugía

- Se buscará en lo posible eutiroidismo antes de la cirugía para evitar complicaciones en la misma con el uso de DAT y BB
- Se administra 5-10 días antes de la cirugía: yoduro de potasio (LUGOL) 5-7 gotas 3 veces por día.
- El procedimiento debe ser realizado por un cirujano experimentado.
- Se iniciará Levotiroxina luego de la cirugía y el seguimiento será en consulta externa en 4-8 semanas.

6.2 Nódulo tóxico o Bocio multinodular tóxico

- Estas patologías no tienen origen autoinmune, por lo que el

- El primer control se realizará 6 semanas posterior a RAI.
- Se evaluará FT4. TSH puede permanecer en el primer mes de tratamiento
- Si el paciente está en hipotiroidismo, se iniciará LT4.
- Si el paciente persiste hipertiroideo o con mínima respuesta a los 3 meses, se puede optar por nueva dosis de RAI o cirugía.

Consideraciones:

- Tasa de falla de remisión con RAI en BMNT 15%.
- Riesgo de persistencia o recurrencia con RAI en AT: 0-30%.
- Riesgo de falla o precisar nueva dosis de RAI: 1-20%.

6.2.2 Cirugía

Preparación de pacientes para cirugía.

- Se buscará eutiroidismo antes de la cirugía para evitar complicaciones en la misma con el uso de DAT y BB.
- No se administra yodo en estos pacientes previo cirugía ya que puede empeorar el hipertiroidismo.
- El procedimiento debe ser realizado por un cirujano experimentado.

Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento en Enfermedad de Graves

Tionamidas	Radioyodo	Cirugía
Alta probabilidad de remisión.	Planificación de embarazo mayor a 6 meses.	Planificación de embarazo menor a 6 meses.
Riesgo quirúrgico.	Riesgo quirúrgico.	Sospecha de malignidad.
No acceso a cirujano experimentado.	No acceso a cirujano experimentado.	Hiperparatiroidismo coexistente.
Irradiación anterior de cuello.	Irradiación anterior de cuello.	Bocios compresivos o mayores a 80 gramos.
Oftalmopatía moderada o severa.	Contraindicación de tionamidas.	Oftalmopatía moderada o severa.
Ancianos o expectativa de vida corta.	Fracaso de ATD.	Contraindicación o fracaso de ATD o radioyodo.
Elección del paciente.	Elección del paciente.	Elección del paciente.

Fuente: American Thyroid Association ATA Guidelines. 2016. Available from: <https://www.thyroid.org/professionals/ata-professional-guidelines/>

uso de DAT es transitorio hasta el obtener eutiroidismo y dar tratamiento definitivo: RAI o cirugía, ya que suspender DAT causará una recaída.

6.2.1 Yodoterapia

Preparación de pacientes de para RAI.

- Se recomienda obtener eutiroidismo en pacientes que tengan riesgo de complicaciones (comorbilidades o FT4 2-3 veces LSN)
- Se usarán antitiroideos MMI o PTU. Los mismos se deben suspender 7 días antes y reiniciar 7 días después del tratamiento.
- El uso de BB se recomienda previo para disminuir complicaciones por empeoramiento de RAI.
- En sexo femenino se pedirá prueba de embarazo 48 horas antes de la administración de RAI.

Seguimiento posterior a RAI:

- Se iniciará Levotiroxina luego de la cirugía y el seguimiento será en consulta externa en 4-8 semanas.

Consideraciones

- Riesgo de falla terapéutica 0-3%. Esto según procedimiento: tiroidectomía total o parcial.

Crisis Tirotóxica

- Emergencia endocrina que requiere tratamiento multimodal con BB, DAT, yodo inorgánico, corticoides, soporte vital y manejo por terapia intensiva.
- Se confirmará mediante escala de Burch y Wartofsky (Tabla 6).

Tabla 6. Escala de Burch y Wartofsky para el diagnóstico de tormenta tiroidea

Parámetro	Puntuación
Disfunción termoregulatoria	
Temperatura (°C)	
§ 37.2 - 37.7	5
§ 37.8 – 38.2	10
§ 38.3 - 38.8	15
§ 38.9 – 39.2	20
§ 39.2 – 39.9	25
§ ≥40	30
Disfunción cardiovascular	
Taquicardia	
§ 90-109	5
§ 110- 119	10
§ 120-129	15
§ 130-130	20
§ >140	25
Fibrilación auricular	
§ Presente	0
§ Ausente	10
Insuficiencia cardíaca congestiva	
§ Ausente	0
§ Leve	5
§ Moderada	10
§ Severa	15
Disfunción gastrointestinal-hepática	
§ Ausente	0
§ Moderada(diarreas, dolor abdominal, náuseas, vómito)	10
§ Severa(ictericia)	20
Alteraciones del sistema nervioso central	
§ Ausente	0
§ Leve(agitación)	10
§ Moderado(delirio, psicosis, letargia)	20
§ Severo(crisis convulsiva, coma)	30
Evento precipitante	
§ Ausente	0
§ Presente	10
Puntaje total	
§ ≥45	Tormenta Tiroidea
§ 25-44	Tormenta tiroidea inminente
§ <44	Tormenta tiroidea poco probable

Fuente: Burch H, Wartofsky L. Life threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993 Jun 22(2): 263-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325286/>

7. Ruta de Paciente

Tabla 7. Hoja de ruta para paciente con diagnóstico de hipertiroidismo que acude a consulta externa de endocrinología del Hospital Carlos Andrade Marín.

Paciente		
		<ul style="list-style-type: none"> • El turno será asignado por Agendamiento, posterior a derivación de segundo nivel o Interconsulta dentro del HCAM • Activar turno el día de la consulta • Acudir a estación de enfermería de consulta externa.
Consulta Externa de Endocrinología	Evaluación Inicial	<ol style="list-style-type: none"> 1. Toma de signos vitales en el área de enfermería 2. Ingresa a la consulta externa con el médico tratante, el cual realizará: <ul style="list-style-type: none"> • Historia Clínica • Examen Físico • Evaluación de exámenes: Laboratorio (TSH, FT4, FT3, TRAb, Biometría Hemática, TGO, TGP, creatinina, glucosa) eco de tiroides, gammagrafía tiroidea. 3. Terapéutica según el diagnóstico y necesidad de cada paciente. 4. Se informará al paciente de signos de alarma de efectos adversos del medicamento utilizado. 5. Control en 4 semanas.
	Evaluación subsecuente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Toma de signos vitales en el área de enfermería 2. Ingresa a la consulta externa con el médico tratante, el cual realizará: <ul style="list-style-type: none"> • Historia Clínica • Examen Físico 3. Revisión de exámenes de laboratorio. 4. Ajuste de medicación si es requerido. 5. Control en 4 semanas.
	Evaluación subsecuente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Toma de signos vitales en el área de enfermería. 2. Ingresa a la consulta externa con el médico tratante, el cual realizará: <ul style="list-style-type: none"> • Historia Clínica. • Examen Físico. • Evaluación de exámenes. • Decisión de mantenimiento de tratamiento o cambio del mismo según respuesta terapéutica y patología de base como tratamiento definitivo. • Interconsulta a medicina nuclear en caso de tratamiento con yodo terapia. • Interconsulta a cirugía en caso de tratamiento quirúrgico <p>Para evaluar el alta del paciente: valores de TSH y T4 en rangos normales.</p>

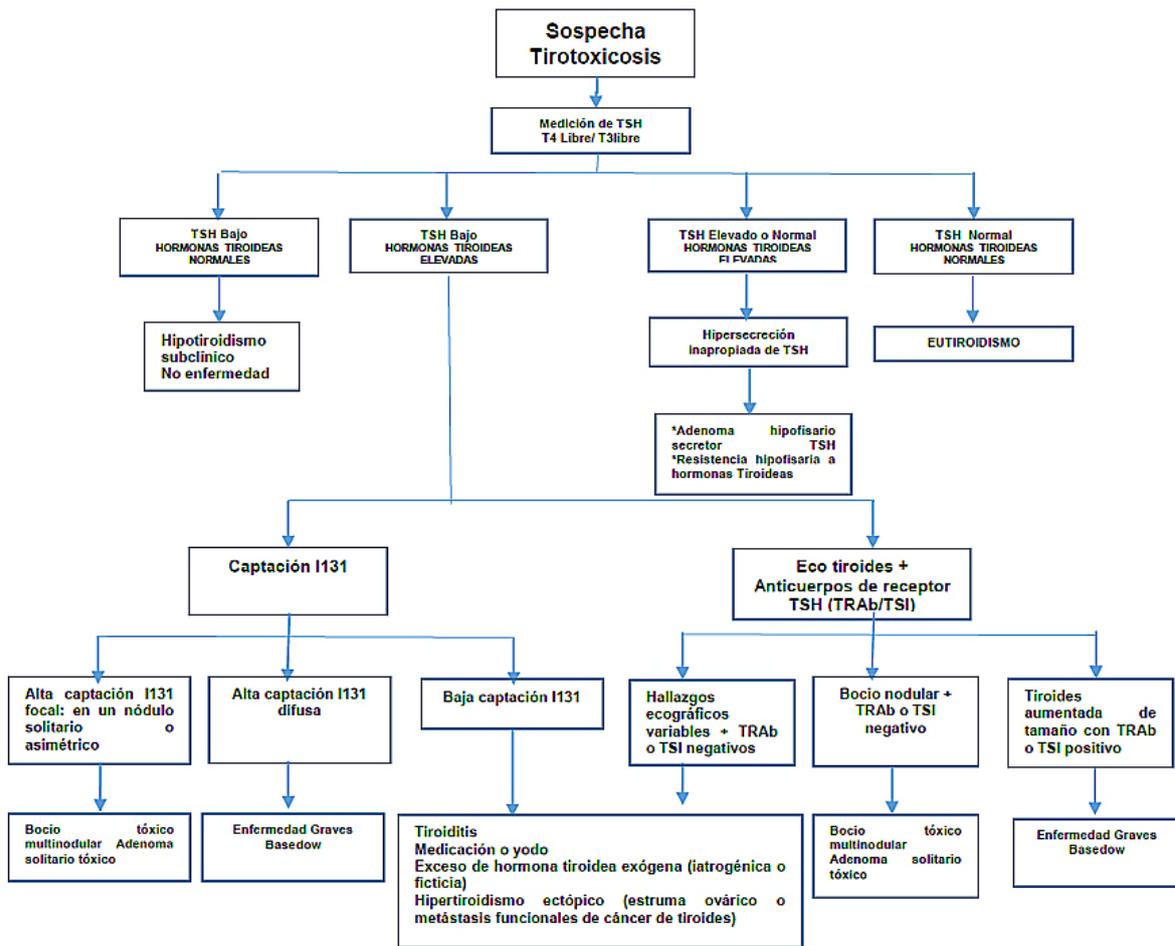
Fuente: Unidad Técnica de Endocrinología. Hospital Carlos Andrade Marín.

8. Complicaciones y/o Desviaciones del protocolo

Si el paciente se encuentra con sintomatología severa, deberá ser hospitalizado para manejo interno hasta conseguir un buen control. En caso de crisis tirotóxica el manejo requiere terapia intensiva.

9. Anexos.

Gráfico 2. Algoritmo diagnóstico en paciente con tirotoxicosis



Elaborado por. Adaptado por los autores, Unidad Técnica de Endocrinología.

Fuente: De Leo S, Lee Sy, Braverman L. Hyperthyroidism. Lancet. 2016; 388:906–18. Available from: <https://www.thelancet>

ABREVIATURAS

TSH: Hormona estimulante de la tiroides; T3: triyodotironina; T4: tetrayodotironina; TRH: Hormona liberadora de tirotrona; DIO2: Deionidasa tipo 2; DIO1: Deionidasa tipo 1; EG: Enfermedad de Graves; BMNT: Bocio Multinodular tóxico; AT: Adenoma Tóxico; DAT: Drogas anti tiroideas; TRAb: Anticuerpo anti receptor de TSH; TGT: Tirotoxicosis gestacional transitoria; TSHR: Receptor de TSH; OG: Oftalmopatía de Graves; hCG: Gonatrofina coriónica humana; PTU: Propiltiuracilo; MMI: Metimazol; BB: Betabloqueantes; RCT: Rastreo corporal total; RAI: Radio yodo; MCI: Milicurias; BH: Biometría Hemática; LT4: Levotiroxina; LSN: Límite superior de la normalidad; ATA: Asociación Americana de la Tiroides; HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

KG: Concepción y diseño del trabajo, Recolección / obtención de resultados, Análisis e interpretación de datos, Redacción del manuscrito, Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE). CC, DG: Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE). MR, GV: Recolección / obtención de resultados, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE). CR, Redacción del manuscrito, Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE).

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DE GERENCIA GENERAL Y DIRECCIÓN TÉCNICA

El protocolo médico fue aprobado por pares y por las máximas autoridades.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 004 de fecha 29 de septiembre de 2023.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

AGRADECIMIENTOS

Al Equipo Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taylor P, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus J, D'Ayan C, Okosieme O. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 14, 301–316 (2018). Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2018.18>
2. De Leo S, Lee Sy, Braverman L. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388:906–18. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00278-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00278-6/fulltext)
3. Narváez Ñahuazo DF. Descripción y Análisis de Signos y Síntomas en Pacientes con diversos tipos de Hipertiroidismo y Modalidades de Tratamiento practicados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Eugenio Espejo entre Enero del 2015 a Diciembre del 2018 Quito: [Tesis]; 2015 – 2018. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/17489>
4. Davies TF, Laurberg P, Bahn RS. Hyperthyroid Disorders. *Williams Textbook of Endocrinology* (pp. 369-415). DOI 10.1016/B978-0-323-29738-7.00012-5. ISBN: 978-0-323-29738-7
5. Biondi B, Cooper DS. Subclinical Hyperthyroidism. *The New England Journal of Medicine*. 379. 1484. DOI: 10.1056/NEJMcp1709318. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1709318?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
6. Zhyzhneuskaya S, Addison C, Tsalidis V, Weaver JU, Razvi S. The Natural History of Subclinical Hyperthyroidism in Graves' Disease: The Rule of Thirds. *Thyroid*. 2016 Jun. 26(6):765-9. DOI: 10.1089/thy.2015.0470. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27090092/>
7. Davies T, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M et al. Graves' disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020 Jul 2; 6 (1). DOI: 10.1038/s41572-020-0184-y. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616746/>
8. Smith TJ, Hegedus L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1552–65. DOI: 10.1056/NEJMra1510030. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1510030>
9. Freitas, Maria., Albuquerque, Luciano, et al. Diagnóstico e tratamento da doença de Graves. *Endocrinologia Clínica*, 7ª Edição 2021. Lucio Vilar.(pp 555- 585) ISBN: 9788527736664. Disponible en: <https://loja.ibcmed.com/produto/endocrinologia-clinica-7a-edicao-2021-2/>
10. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct. 26 (10):1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521067/>
11. Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018. Mar 1;4:4. DOI 10.1186/s40842-018-0054-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507751/>
12. Alexander EK, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar; 27(3):315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056690/>
13. Chen Y, Wu X, Wu R, Sun X, Yang B, Wang Y, et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Scientific Reports*. 2016; 6. 26174. DOI: 10.1038/

- srep26174. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep26174>
14. Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Hyperthyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*. 2022; 12: 362. DOI: 10.1038/s41398-022-02121-7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-022-02121-7>
 15. Jabbar A, Pingitore A, Pearce S, Zaman A, Lervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nature Reviews. Cardiology*. 14, 39–55 (2017). DOI: 10.1038/nrcardio.2016.174. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2016.174>
 16. Lakho M, Magsi A, Lakho S, Ali M, Bhanbhro F, Magsi S. Frequency of Hyperthyroidism in Hypokalemic Periodic Paralysis. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2022. 16(6): 353-354. DOI 10.53350/pjmhs22166353. Available from: <https://pjmhsonline.com/index.php/pjmhs/article/view/1599>
 17. Alqahtani HA, Almagsoodi AA, Alshamrani ND, Almalki TJ, Sumaili AM. Common Electrolyte and Metabolic Abnormalities Among Thyroid Patients. *Cureus*. 2021 May 30;13(5): e15338. DOI: 10.7759/cureus.15338. eCollection 2021 May. PMID: 34235017 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8241464/>
 18. Tun NN, Beckett G, Zammitt NN, Strachan MW, Seckl JR, Gibb FW. Thyrotropin Receptor Antibody Levels at Diagnosis and After Thionamide Course Predict Graves' Disease Relapse. *Thyroid*. 2016 Aug. 26 (8):1004-1009. DOI: 10.1089/thy.2016.0017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27266892/>
 19. Blick C, Nguyen M, Jialal I. Thyrotoxicosis. 2022 Jul 5. Available from: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 29489233. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482216/>
 20. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30283735; PMCID: PMC6140607. Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/7/4/ETJ490384.xml>
 21. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jun;94(6):1048-1064. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(18\)30799-7/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(18)30799-7/fulltext)
 22. Varadharajan K, Choudhury N. A systematic review of the incidence of thyroid carcinoma in patients undergoing thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Clin Otolaryngol*. 2020. Jul; 45(4): 538-544. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32149464. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/coa.13527>
 23. Roque, Catarina & Sousa Santos, Francisco & Pilli, Tania & Dalmazio, Gilda & Castagna, Maria & Pacini, Furio. Long-term Effects of Radioiodine in Toxic Multinodular Goiter: Thyroid Volume, Function, and Autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Jul 1; 105(7):dgaa214. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/7/e2464/5823841?login=false>