



Revisión monográfica

Tratamiento de las principales formas de tiroides. Tiocarbamidas y cirugía (primera de dos partes)

Fernando Bolaños-Gil de Montes,* Gabriela Rangel-Sánchez,**
Leonardo Navarro-Hermosillo**

Resumen

Actualmente no contamos con un tratamiento etiológico específico y sin efectos secundarios para las principales causas de tiroides, especialmente su forma más frecuente, el hipertiroidismo autoinmune. Los principales recursos terapéuticos para el tratamiento del hipertiroidismo, especialmente el autoinmune, actúan impidiendo la síntesis de hormonas tiroideas (tiocarbamidas) o produciendo ablación de buena parte de la glándula (cirugía y yodo radiactivo). En relación con las principales tendencias terapéuticas en los Estados Unidos y en nuestro país, se prefiere el uso del yodo radiactivo, mientras que en Europa y Japón se opta por las tiocarbamidas, que producen remisión del hipertiroidismo autoinmune en 30 a 50% de los casos; por ello, en este último caso, es imperativo seleccionar a los pacientes con más posibilidad de remisión (género femenino, bocio pequeño, sin exoftalmos y con anticuerpos estimulantes del receptor de tirotrofina a títulos bajos). Otras indicaciones de las tiocarbamidas son la población pediátrica, la preparación para cirugía, entre dos dosis de yodo radiactivo y en la crisis tiroidea. A este respecto, se ha incrementado el uso del yodo radiactivo en pediatría. Dado el potencial del propiltiouracilo para producir daño hepático, incluso fulminante, la ATA (American Thyroid Association) recomienda limitar su uso al primer trimestre del embarazo, en la crisis tiroidea y cuando existen efectos tóxicos por el metimazol, exceptuando a la agranulocitosis. Las indicaciones quirúrgicas en el hipertiroidismo son la existencia de compresión, motivos estéticos o lesión tiroidea maligna. Dado que ninguna forma de tratamiento es la ideal, la decisión terapéutica deberá ser individualizada y decidida en forma conjunta con el paciente.

Palabras clave: Tiroides, hipertiroidismo autoinmune, tiocarbamidas, yodo radiactivo.

Abstract

Nowadays, there is no specific etiologic treatment for thyrotoxicosis, including autoimmune hyperthyroidism. In this context, our main therapeutic resources act by decreasing thyroid hormone biosynthesis (thionamides) or by ablation of thyroid tissue (surgery and radioactive iodine). Radioactive iodine is the preferred treatment method for autoimmune hyperthyroidism in the United States and Mexico, whereas thionamides are preferred in Europe and Japan. Long term thionamide treatment for autoimmune hyperthyroidism results in a 30 to 50% remission rate, with the best results obtained in female patients with a small goiter, without Graves' orbitopathy and with low levels of antibodies against the thyrotropin receptor. Thionamides are also used in the treatment of pediatric and pregnant women with hyperthyroidism, to prepare hyperthyroid patients for surgical treatment, in the case of a thyrotoxic crisis and between two radioactive iodine doses. Even though propylthiouracil hepatic toxicity is not frequent, due to the seriousness of the clinical picture, the American Thyroid Association (ATA) advises its use during the first trimester of pregnancy, in the treatment of thyrotoxic crises and in case of methimazole toxicity, except agranulocytosis. Surgical treatment of hyperthyroid patients is indicated in patients with large goiters with obstructive symptoms, for cosmetic reasons or in case of coexistent thyroid cancer. Due to the fact that we do not have an ideal and etiologic treatment for patients with thyrotoxicosis, we suggest treatment has to be individualized and perhaps, decided in common agreement with the patient.

Key words: Thyrotoxicosis, autoimmune hyperthyroidism, thionamides, radioactive iodine.

* Hospital Bernardette.

** Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal.

Fecha de recepción: 01-Diciembre-2010

Fecha de aceptación: 01-Enero-2011

Introducción

La finalidad del presente artículo es presentar el estado actual de las diversas modalidades terapéuticas y sus controversias en el tratamiento del hipertiroidismo, definido éste como un síndrome caracterizado por manifestaciones clínicas debidas a un exceso de hormonas tiroideas por hiperfunción de la glándula. El término tirotoxicosis es más amplio y se utiliza para designar al cuadro de exceso de hormonas tiroideas debido no solamente a hiperfunción glandular, sino a otras causas, como destrucción de la glándula, como ocurre en las diferentes formas de tiroiditis, y cuando el cuadro clínico es debido a la ingesta excesiva de hormonas tiroideas, bien sea iatrogénica o subrepticia, como sucede en la tirotoxicosis ficticia.¹

La prevalencia de hipertiroidismo clínico en la población general es de 0.5 y la de subclínico va de 0.7% a 3.2%.¹⁻³ En relación con este último, se define como aquel que presenta TSH baja y tiroxina libre (T4L) y triyodotironina (T3) normales,³ sin o con muy pocos síntomas de tirotoxicosis.³ En estos pacientes existe controversia en relación con su tratamiento, debido que no se cuenta a la fecha con estudios prospectivos controlados que demuestren ventajas entre pacientes tratados y no tratados. Además, el hallazgo de TSH baja puede deberse a otros factores, como hipotiroidismo central, reducción de TSH en el primer trimestre del embarazo, secundaria a padecimientos crónicos, administración de glucocorticoides a dosis farmacológicas y dopamina, así como a la edad.³ En la actualidad, existe la opinión de expertos de que los pacientes con TSH menor 0.1 mU/L deben ser tratados; sin embargo, no existe un criterio uniforme en cuanto a si deben o no tratarse sujetos con TSH entre 0.1 y 0.4 uU/mL.^{3,4} En la opinión de los autores, la decisión de tratamiento debe individualizarse, previa realización de gammagrama con I¹³¹. En relación con la progresión del hipertiroidismo subclínico a clínico ésta es de 1 a 2% por año en el grupo con TSH < 0.1 mU/L.⁴

En las siguientes líneas se exponen los criterios y alternativas terapéuticas indicados en las principales formas de tirotoxicosis. Se les puede agrupar de la siguiente forma:

- Fármacos que impiden la síntesis de las hormonas tiroideas (tiocarbamidas),
- Yodo radiactivo
- Cirugía
- Otros recursos terapéuticos, entre los que se incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, yoduros, carbonato de litio, glucocorticoides a dosis farmacológicas, colestiramina y, recientemente, algunos productos biológicos inmunomoduladores como anticuerpos monoclonales.⁵

Hipertiroidismo autoinmune

El hipertiroidismo autoinmune corresponde a la forma más frecuente de tirotoxicosis y explica alrededor del 70% de los casos, la misma se sabe es causada por la producción sistémica y/o local de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroídes pertenecientes a IgG. Desgraciadamente, aún no contamos con un tratamiento específico y exento de efectos colaterales que inhibía en forma exclusiva, la producción de este tipo de inmunoglobulinas.⁶

Tiocarbamidas. Las tiocarbamidas constituyen uno de los recursos terapéuticos más importantes indicados en el tratamiento del hipertiroidismo autoinmune. Los fármacos de este grupo son el metimazol (MMZ), el propiltiouracilo (PTU), este último no disponible en México, y el carbimazol utilizado en Europa. Estos compuestos son captados en forma activa por la glándula tiroídes, el MMZ circula unido en forma mínima a las proteínas séricas, mientras que el PTU se une un 80 a 90%, en especial a la albúmina; a pesar de lo cual, la vida media del PTU es de 60 minutos, mientras que la del MMZ es de 4 horas.⁶ El PTU a diferencia del MMZ, bloquea la conversión periférica de tiroxina a triyodotironina y el efecto del MMZ es más prolongado, por lo que se puede administrar en una sola dosis, a diferencia del PTU. Éste, por la menor producción de malformaciones congénitas, está indicado en el primer trimestre del embarazo, administrado en tres dosis diarias.⁷

A nivel del folículo tiroideo, las tiocarbamidas son iodadas en preferencia de los residuos de tirosina unidos a la molécula de tiroglobulina; además, las tiocarbamidas también inhiben el acoplamiento de las yodotirosinas.² Con su empleo a largo plazo, las tiocarbamidas producen remisión en un 20 a 30% de los casos de pacientes con hipertiroidismo autoinmune. Para explicar la remisión en estos pacientes se ha postulado que la mejoría del hipertiroidismo es un factor responsable de dicha remisión, ya que se piensa que la tirotoxicosis exacerba los mecanismos de autoinmunidad, o bien que las tiocarbamidas ejerzan un efecto inmunosupresor per se.³ A este respecto, la administración de tiocarbamidas disminuye los anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH, además de inducir la apoptosis de los linfocitos intratiroideos y de disminuir la expresión de los antígenos del complejo de histocompatibilidad (HLA) de la clase II; asimismo, disminuye el número de linfocitos T ayudadores y asesinos.^{5,7}

Es necesario puntualizar que el uso de las tiocarbamidas en los sujetos hipertiroides es amplio, ya que no sólo están indicadas para el tratamiento a largo plazo del hipertiroidismo autoinmune en sujetos seleccionados; sino también, para el tratamiento de la paciente embarazada hipertiroides, recomendándose en estos casos el empleo

de PTU en el primer trimestre del embarazo, debido a que produce menos malformaciones congénitas que el MMZ, incluyendo entre otras, la aplasia cutis.⁷ Así mismo, estos fármacos están indicados para la preparación de los pacientes hipertiroides para cirugía, previo a la administración de yodo radioactivo (en caso de hipertiroidismo severo, con el fin de evitar una crisis tiroidea),⁸ así como entre dos dosis de yodo radiactivo, mientras se obtiene su efecto.¹

La dosis inicial recomendada va de 150 a 600 mg diarios de PTU o 15 a 60 mg diarios de MMZ, con reducciones posteriores, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 100 a 300 mg diarios para el PTU y 15 a 30 mg diarios para el MMZ. En general, la mayoría de los pacientes logran el eutiroidismo a las 6 a 12 semanas de iniciado el tratamiento, si bien los valores de TSH pueden permanecer bajos hasta por 6 meses. Se recomienda vigilar al paciente cada 4 a 6 semanas con determinación de pruebas de función tiroidea, pudiéndose apreciar normalización de la tiroxina en suero previo a la de triyodotironina.^{1,5}

En relación con sus diferencias farmacológicas, el MMZ es efectivo cuando se administra en una sola dosis diaria; en cambio, el PTU debe administrarse en forma fraccionada cada 8 horas con el fin de obtener mejores efectos, además, el tiempo requerido para lograr el eutiroidismo es menor con el primer compuesto (6.7 ± 4.6 versus 16.8 ± 13.7 semanas), utilizando dosis equivalentes.⁹

En cuanto al posible efecto inhibitorio de las tionamidas para disminuir la efectividad de la administración de I^{131} en el tratamiento del hipertiroidismo, el MMZ parece ser menos potente que el PTU.¹⁰ Por otra parte, y a diferencia del PTU, el MMZ se puede administrar en una sola dosis y tanto la FDA como la ATA,¹¹ consideran al MMZ como la primera elección tanto en niños como adultos salvo por las tres situaciones clínicas siguientes:

- En el primer trimestre del embarazo. A este respecto en nuestro país, dada la dificultad para obtener PTU, pudiesen utilizarse propranolol y glucocorticoides y, en casos severos emplear MMZ.
- En la crisis tiroidea, dado que el PTU inhibe la conversión periférica de T4 a T3. En relación con esto, a la fecha no contamos con estudios prospectivos aleatorios que demuestren la superioridad del PTU sobre el MMZ, además de que, con la adición de glucocorticoides a dosis farmacológicas y propranolol, fármacos que también inhiben la conversión de T4 en T3 a nivel periférico, así como con el resto de medidas terapéuticas recomendadas, será suficiente para el tratamiento exitoso de esta emergencia médica.
- En pacientes con reacción indeseable al MMZ, exceptuando la agranulocitosis.

Las drogas antitiroideas pueden producir efectos colaterales menores en un 5 a 25% de los pacientes tratados, tales como urticaria, molestias gastrointestinales, fiebre y artralgias, y que pueden obligar a su suspensión.¹ Los efectos tóxicos más importantes con su empleo son la agranulocitosis en un 0.2 a 0.5%, que se presenta con mayor frecuencia en los dos a tres primeros meses de iniciado el tratamiento, además, pueden producir vasculitis con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos positivos, siendo esto más frecuente con el PTU.¹² A la fecha existe controversia en cuanto a la conveniencia de llevar a cabo biometrías hemáticas periódicas en los pacientes que reciben tiocarbamidas.^{7,13}

En relación con la toxicidad hepática, su frecuencia oscila entre 0.1 y 0.2%. El PTU tiende a producir hepatitis parenquimatosa y el metimazol de tipo colestático; la hepatotoxicidad debida a PTU ocurre a un tiempo promedio de 3 meses de iniciado el tratamiento, corresponde a una reacción de idiosincrasia y se caracteriza por destrucción hepática masiva con marcada elevación de las aminotransferasas y con una mortalidad hasta del 50%.^{5,6} En el cuadro I se presentan algunas diferencias entre MMZ y PTU en el tratamiento del hipertiroidismo autoinmune.⁵

En los pacientes en los que se ha decidido la administración de tiocarbamidas a largo plazo, se han llevado a cabo estudios en cuanto a la duración óptima del tratamiento, habiéndose obtenido los mejores resultados en cuanto a remisión cuando el tratamiento se prolonga por 12 a 18 meses, sin que se haya observado que tratamientos más prolongados presenten un mayor porcentaje de remisiones.¹⁴⁻¹⁶ De igual manera, aunque se ha postulado que la adición de levotiroxina al tratamiento con tiocarbamidas en los pacientes con hipertiroidismo autoinmune pudiesen producir mejores resultados, teniendo en cuenta el efecto inmunosupresor de aquellos, esto no ha sido confirmado.^{17,18}

Cuadro I. Diferencias entre MMZ y PTU en el tratamiento del hipertiroidismo autoinmune.

Propiedad	MMZ	PTU
Potencia relativa	10-50	1
Unión a las proteínas	Mínima	80-90%
Vida media (horas)	4-6	1-2
Duración de acción (horas)	> 24	12-24
Paso a través de la placenta	Bajo	Muy bajo
Paso a la leche materna	Bajo	Muy bajo
Inhibición del paso T4 – T3	No	Sí
Frecuencia de administración	1 a 2 en 24 horas	2 a 3 en 24 horas

En los estudios de pacientes con hipertiroidismo autoinmune tratados con tiocarbamidas, se ha observado remisión del padecimiento en un 30 a 50%.^{19,20} En cuanto a los aspectos clínicos y de laboratorio útiles para predecir remisión del hipertiroidismo, valorada al año de la suspensión del tratamiento, la mayoría de los autores coinciden en que los mejores resultados se obtienen en casos de bocio de menor tamaño, en sujetos del género femenino y sin exoftalmos;¹⁹ y con mayor frecuencia de recaída en hombres, a mayor edad, con anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (TSHR-Ab) a títulos más elevados, en pacientes que requieren dosis elevadas de antitiroideos al final del tratamiento, y así como T3 elevada al diagnóstico.^{1,5,19,20} En un estudio²⁰ no se encontraron diferencias en los porcentajes de remisión entre sujetos con HLA B8, DR3 y DR5. En otro estudio, al reunir varios elementos de juicio tales como bocio pequeño, edad de inicio del padecimiento después de los 40 años y valores bajos de TSHR-Ab, se encontró asociación de éstos con una mayor probabilidad de remisión. En este último, los pacientes con bocio grande y valores de TSHR-Ab elevados presentaron una baja probabilidad de remisión después del tratamiento con tiocarbamidas (< 10% a 5 años), mientras que la combinación de un bocio pequeño y TSHR-Ab bajos mostró remisión del 45%.¹⁹

En los últimos años las técnicas de laboratorio para cuantificar los TSHR-Ab han evolucionado desde ensayos de primera, segunda y tercera generación, utilizando técnicas de radiorreceptor tanto de membranas animales como de células humanas y, recientemente, ensayos de electroquimioluminiscencia.²¹⁻²³ Dada la variabilidad de las diferentes técnicas de laboratorio, los puntos de corte entre normales y aquellos con hipertiroidismo autoinmune, y entre éstos y los que presentan otros padecimientos tiroideos como tiroiditis indolora, han variado de acuerdo al ensayo utilizado, habiéndose considerado como normales títulos de TSHR-Ab menores de 9 UI/L con la técnica de radiorreceptor y < 0.8 UI/L con el método de electroquimioluminiscencia, y 1.5 UI/L como punto de corte entre tiroiditis indolora e hipertiroidismo autoinmune.^{21,23} Asimismo, se acepta que los valores normales, varían de acuerdo a factores geográficos, raciales y étnicos, por lo que éstos deberán ser establecidos de acuerdo a la población estudiada.

En conclusión, la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo autoinmune recaen después del tratamiento con tionamidas. Ciertos elementos de juicio tales como edad del paciente, género, presencia de exoftalmos, tamaño del bocio y valores de TSHR-Ab, son útiles para predecir aquellos pacientes que tendrán remisión después de un curso de la administración de drogas antitiroideas, lo que puede ser útil para decidir entre tratamiento médico con drogas

antitiroideas o tratamiento ablativo con yodo radiactivo. Otras utilidades de la determinación de los TSHR-Ab, son las de predecir el desarrollo de hipertiroidismo neonatal en madres de productos con títulos elevados de estos anticuerpos, así como ayuda para establecer el diagnóstico diferencial en el exoftalmo.¹

Cirugía. El tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo autoinmune está indicado en casos de bocio grande, especialmente si existen manifestaciones compresivas, cuando existe con una neoplasia tiroidea maligna asociada,^{5,6} en caso de elección de este tipo de tratamiento por el paciente y en la embarazada cuando existe contraindicación para el uso de tionamidas.²⁴ Algunos autores también recomiendan el tratamiento quirúrgico en niños y adolescentes especialmente si presentan las características previamente descritas,⁵ si bien también se ha recomendado el uso de I¹³¹ en la población pediátrica.²⁵

Algunos estudios han demostrado que la tiroidectomía mejora el exoftalmo y que esto sucede independientemente de la extensión de ésta,²⁶ en otro informe, la tiroidectomía casi total resultó en un efecto benéfico sobre la orbitopatía tiroidea de pacientes con hipertiroidismo autoinmune.²⁷

La mortalidad de la cirugía en manos experimentadas es prácticamente nula. La incidencia de hipoparatiroidismo y lesión del nervio laríngeo recurrente (NLR) es de 1 a 2%, y la de hipotiroidismo oscila entre 12 a 80% en el primer año y 1 a 3% posteriormente en forma anual,⁵ por lo que la administración de terapia substitutiva es prácticamente necesaria en todos los casos.

En relación con las tendencias de los principales recursos de tratamiento (tiocarbamidas, el I¹³¹ y cirugía), el tratamiento médico con tionamidas es preferido en Europa y Japón, mientras que el I¹³¹ es utilizado principalmente en Norteamérica.²⁸ En el *cuadro II* se indican las ventajas y desventajas de los principales recursos para el tratamiento del hipertiroidismo autoinmune.

Dado que ninguna de las principales alternativas terapéuticas para el tratamiento del hipertiroidismo autoinmune es ideal, la decisión terapéutica final debe basarse tanto en la preferencia del paciente, como en la experiencia del médico. Por ello, es decisivo informar al paciente acerca de las ventajas y desventajas de los diferentes recursos terapéuticos, con el fin de tomar una decisión acertada.

Otros recursos terapéuticos

Antagonistas beta adrenérgicos. Los antagonistas beta adrenérgicos son importantes para el manejo del hipertiroidismo autoinmune, ya que disminuyen los síntomas debidos al aumento de la actividad adrenérgica observada

Cuadro II. Ventajas y desventajas de los principales recursos para el tratamiento del hipertiroidismo autoinmune.

Tratamiento	Ventajas	Desventajas
Tionamidas	Oportunidad de remisión permanente. Evita el hipotiroidismo permanente. Bajo costo.	Efectos colaterales: erupción cutánea, artralgias, agranulocitosis, manifestaciones gastrointestinales. Riesgo de bocio e hipotiroidismo en el feto.
Yodo radiactivo	Resolución permanente del hipotiroidismo	Hipotiroidismo permanente Aislamiento transitorio. Tiroiditis por radiación
Cirugía	Resolución permanente del hipertiroidismo	Hipotiroidismo permanente. Riesgo de hipoparatiroidismo y daño del NLR. Costo elevado.

tales como hiperhidrosis, ansiedad, palpitaciones y taquicardia. El efecto inicia en forma relativamente rápida. El propranolol inhibe además la conversión de T4 a T3, sin que llegue a afectar la síntesis de hormonas tiroideas. Las contraindicaciones para su uso son el asma bronquial, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad del nodo sinusal.⁵

Glucocorticoides. Los glucocorticoides a dosis farmacológicas bloquean la conversión de T4 a T3 en forma parecida al propranolol, inhiben la liberación de las hormonas tiroideas y la síntesis de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides. Recomendándose además su empleo para el tratamiento de la oftalmopatía de Graves,⁵ en la crisis tiroidea y para la preparación rápida de los pacientes hipertiroides para cirugía, en combinación con el ipodate de sodio, propranolol, y en caso de ser posible, con tionamidas.²⁹

Yodo inorgánico. El yodo inorgánico disminuye la síntesis de T4 y T3 mediante inhibición de su oxidación y organificación (efecto de Wolff-Chaikoff). También bloquea la liberación de T4 y T3 al inhibir la proteólisis de la tiroglobulina. Su efecto es rápido pero su duración no es prolongada, siendo de sólo unas semanas, observándose posteriormente elevación de las hormonas tiroideas en suero debido al fenómeno de escape. Además, el yodo disminuye la vascularidad de la glándula, propiedad que explica su empleo en forma de solución de Lugol (contenido de yodo 8 mg por gota) a dosis de 3 a 5 gotas tres veces al día. También se puede administrar el yodo contenido en los agentes colecistográficos (ipodate de sodio) a dosis de 1,000 mg diarios, el que también bloquea la conversión periférica de T4 a T3.^{5,29}

Carbonato de litio. El carbonato de litio inhibe la liberación de T4 y T3 por la glándula tiroideas, se recomienda utilizarlo en dosis de 300 mg tres veces al día.⁵

Colestiramina. Dado que en el hipertiroidismo la circulación enterohepática de las hormonas tiroideas se encuentra aumentada, se ha utilizado la colestiramina aso-

ciada con MMZ y propranolol, con lo que se ha obtenido una respuesta más rápida en el descenso de las hormonas tiroideas en suero en comparación con el MMZ y el propranolol solamente,³⁰ lo que puede constituir una ventaja en pacientes hipertiroides que requieren de preparación para ser intervenidos quirúrgicamente, en especial si existe contraindicación para el uso de tionamidas.

Otros agentes. Recientemente se ha utilizado el rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20 de los linfocitos B, el que produce disminución de la producción de anticuerpos por depleción de estos linfocitos y disminución de la generación de células plasmáticas. Dado su elevado costo, experiencia limitada y efectos colaterales, su empleo se encuentra en investigación.⁵

Hipertiroidismo y embarazo

La incidencia de hipertiroidismo en la embarazada oscila entre 1:1,000 a 1:2,000 embarazos,³¹ el hipertiroidismo autoinmune es la causa responsable en el 90 a 95% de los casos.²⁴ Además, el hipertiroidismo es el segundo trastorno más frecuente en la embarazada después de la diabetes mellitus, y en su tratamiento es necesaria la participación del endocrinólogo, ginecólogo, perinatólogo y anestesiólogo.³² El curso natural del hipertiroidismo autoinmune en la embarazada se caracteriza por exacerbación en la primera mitad del embarazo, con mejoría en el segundo y recurrencia en el postparto.³²

Durante el embarazo se producen cambios en la fisiología tiroidea que alteran las pruebas funcionales, lo que hace difícil su interpretación.²⁴ Si bien, los valores de referencia de TSH en la población adulta oscilan entre 0.3 y 0.4 a 4.5 mUI/L, éstos se modifican en el primer trimestre del embarazo debido al estímulo que ejerce la gonadotrofina coriónica placentaria, aceptándose valores normales en este período entre 0.08 y 2.99 mUI/L.²⁴

Una vez establecido el diagnóstico de hipertiroidismo en el embarazo, la mayoría de los autores se inclinan por el tratamiento con tionamidas en el hipertiroidismo de mediana intensidad a severa, recomendándose sólo vigilancia en el hipertiroidismo subclínico y en aquellos casos en los que los valores de T4L en suero se encuentre entre 2.0 y 2.5 ng/dL.³¹ En los casos de hipertiroidismo de mediana intensidad a severa, se recomienda utilizar el PTU en el primer trimestre del embarazo, dada la menor frecuencia de malformaciones en comparación que con el MMZ, específicamente aplasia cutis y malformaciones gastrointestinales tales como fistula traqueoesofágica.^{1,31} En nuestro país, dado que no se obtiene con facilidad el PTU, puede optarse por el uso de propranolol a dosis bajas en el primer trimestre del embarazo y sólo en caso de hipertiroidismo severo e imposibilidad para obtener PTU, utilizar MMZ.

La dosis recomendada de PTU varía de 100 a 150 mg cada 8 horas, aunque en caso necesario pueden administrarse dosis más elevadas.³¹ En caso necesario se puede administrar propranolol a dosis de 20 a 40 mg cada 8 a 12 horas.

Se recomienda ajustar la dosis del antitiroideo cada 3 a 4 semanas, teniendo en cuenta la respuesta tanto clínica como por las pruebas de función tiroidea, con la finalidad de mantener los valores de T4L en límites superiores normales, ya que la TSH no es de utilidad debido a que se modifica más tarde.^{31,32}

La adición de hormonas tiroideas al tratamiento no está recomendada en estos casos debido a que esto incrementa la dosis de tionamidas necesarias para lograr el eutiroidismo, y dado que éstas cruzan con mayor facilidad la barrera placentaria, existe el riesgo de producir hipotiroidismo y bocio en el feto.³¹ El uso de yodo en la embarazada se encuentra contraindicado por su asociación con hipotiroidismo y bocio neonatales.^{31,32}

Durante el embarazo conviene valorar el estado del feto en relación con modificaciones de la frecuencia cardíaca, el crecimiento y el desarrollo de bocio.^{24,31} Dadas las complicaciones de la amniocentesis, no es recomendable la práctica de ésta en forma rutinaria.²⁴

El tratamiento quirúrgico en la embarazada hipertiroida se encuentra indicado en caso de desarrollo de agranulocitos, intolerancia a las tionamidas o falta de apego al tratamiento, preferentemente en el segundo trimestre del embarazo^{24,32} y con preparación con bloqueadores beta adrenérgicos por vía oral y/o parenteral.

En cuanto al tratamiento del hipertiroidismo durante la lactancia, se puede permitir continuar con la ingesta de tionamidas, dado que su paso a la leche materna ocurre a bajas concentraciones. A favor de ello, tenemos el hecho de que el cociente intelectual de los hijos de madres que recibieron tionamidas en la lactancia no fue diferente a los normales.^{7,31}

En la hiperemesis gravídica se pueden observar datos de hipertiroidismo sin que existan las causas habituales de éste. A eso se le ha denominado hipertiroidismo transitorio de la hiperemesis gravídica.^{24,31} Estos pacientes presentan náuseas, vómitos, datos clínicos de deshidratación y pérdida de peso, así como alteración de las pruebas de función tiroidea compatibles con hipertiroidismo en el 2 a 15%; esto se explica por la estimulación de la gonadotrofina coriónica humana (hCG) de los receptores de TSH. El tratamiento recomendado consiste en hidratación, corrección del equilibrio hidroelectrolítico y mantener una alimentación adecuada.^{24,31} En caso de persistir los síntomas después de las semanas 16 a 20 de la gestación se debe pensar en hipertiroidismo autoinmune como causa del cuadro clínico.³¹

Hipertiroidismo en pediatría

El hipertiroidismo autoinmune en niños y adolescentes tiene una incidencia de 1:5,000 y casi siempre la causa es el hipertiroidismo autoinmune.³³ Al igual que en los adultos, los principales recursos terapéuticos para el tratamiento del hipertiroidismo son las drogas antitiroideas, la cirugía y el yodo radiactivo.

La mayoría de los endocrinólogos pediatras recomiendan el empleo de las tionamidas como tratamiento inicial, con el fin de intentar lograr una remisión permanente; sin embargo, existe evidencia creciente del empleo del yodo radiactivo como tratamiento en niños mayores de 10 años y adolescentes.³⁴

De los antitiroideos disponibles se cuenta con el MMZ y el PTU. En relación con este último y como ya se mencionó, en vista de su hepatotoxicidad,³⁵ la Food and Drug Administration de los Estados Unidos ha recomendado no utilizarlo como fármaco de primera línea para el tratamiento del hipertiroidismo autoinmune tanto en niños como en adultos.¹¹

La dosis recomendada de metimazol es de 0.25 a 1.0 mg/kg/día, se sugiere la determinación de las hormonas tiroideas en suero a las 6 semanas del tratamiento, con el fin de ajustar la dosis del antitiroideo. En caso necesario se pueden utilizar bloqueadores beta adrenérgicos del tipo del propranolol en las fases iniciales del padecimiento y, como es el caso para los adultos, no se recomienda la adición de hormonas tiroideas al tratamiento; recomendándose una duración de éste por 12 a 18 meses, aunque algunos autores recomiendan prolongar el tratamiento por 2 o más años.^{36,37}

En forma general se puede afirmar que el porcentaje de remisión en los pacientes pediátricos tratados con tionamidas es menor del 30%, y los factores predictores de recaída han sido edad menor de 5 años, tamaño del bocio, severidad del hipertiroidismo y valores de las inmunoglobulinas

estimulantes del tiroides.³⁷ En los pacientes pediátricos que no responden adecuadamente o que recaen después de un curso de drogas antitiroideas, se puede indicar tratamiento quirúrgico o yodo radiactivo.^{25,36-38} Actualmente muchos endocrinólogos pediatras consideran el tratamiento con yodo radiactivo como un recurso primario o secundario para el tratamiento del hipertiroidismo en niños sin que se haya observado mayor riesgo de desarrollo de cáncer de tiroides;³⁴ el tratamiento quirúrgico está indicado en las mismas situaciones que en el adulto.³⁴

Nódulo tiroideo hiperfuncionante

El nódulo tiroideo hiperfuncionante o adenoma tóxico produce un exceso de hormonas tiroideas en forma autónoma, con inhibición del tejido tiroideo normal demostrable en el estudio gammagráfico e hipertiroidismo, aunque para esto último generalmente se requiere que tenga un diámetro de 3 cm. El nódulo tiroideo hiperfuncionante explica no más del 5% de los casos de hipertiroidismo.^{6,7}

El tratamiento más empleado en estos casos es el yodo radiactivo, aunque la cirugía está indicada en caso de que existan manifestaciones compresivas o sospecha de malignidad.

Aunque se ha preconizado la administración percutánea de etanol, el procedimiento conlleva el riesgo de producir dolor, disfonía por daño del NLR, exacerbación de la tirotoxicosis, fiebre y la producción local de un hematoma.⁷

Bocio multinodular

El bocio multinodular es la segunda causa más frecuente de tirotoxicosis y se desarrolla en un bocio multinodular no tóxico que ha adquirido autonomía durante su evolución, debido al desarrollo de una mutación somática del receptor de TSH. La prevalencia del bocio multinodular es mayor en las áreas con deficiencia de yodo.³⁹

El tratamiento utilizado más frecuentemente en el bocio multinodular tóxico consiste en la administración de yodo radiactivo. La dosis requerida de I¹³¹ es mayor, habitualmente de 15 a 30 mCi. En caso de persistir el hipertiroidismo después de la administración de la primera dosis de I¹³¹, se requerirá de una segunda dosis.⁴⁰

El tratamiento quirúrgico del bocio multinodular tóxico se encuentra indicado en caso de que existan síntomas compresivos, por elección del paciente o si coexiste con un proceso maligno de la glándula.⁶

Tiroiditis

La tiroiditis corresponde a un grupo heterogéneo de padecimientos de etiología variada, que tienen en común

el desarrollo de inflamación de la glándula tiroides y que pueden cursar o no con disfunción tiroidea.⁶

En la tiroiditis, bien sea autoinmune, infecciosa o tóxica, se activa la vía apoptótica, lo que produce disruptión de las células foliculares y liberación de hormonas tiroideas, con desarrollo de tirotoxicosis.

Tiroiditis subaguda. La tiroiditis subaguda, granulomatosa o DeQuervain se presume es de etiología viral y se presenta habitualmente después de una infección de las vías respiratorias superiores con crecimiento tiroideo, dolor en la cara anterior del cuello, irradiado a una o ambas regiones retroauriculares y fiebre; así como manifestaciones de tirotoxicosis, mismas que duran aproximadamente 2 a 4 semanas, seguidas de una fase corta de eutiroidismo y otra de hipotiroidismo, la que también tiene una duración promedio de 4 a 8 semanas.^{6,41}

Desde el punto de vista de laboratorio, se observa elevación de las hormonas tiroideas en suero, de la sedimentación globular, y captación de I¹³¹ disminuida por la glándula.¹ Existe además asociación del padecimiento con el antígeno leucocitario de histocompatibilidad HLA-B35 en muchos grupos étnicos.⁴² También se puede apreciar elevación de la proteína C reactiva.⁴³

El tratamiento de la tiroiditis subaguda consiste en la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), tales como aspirina a dosis de 0.5 g cada 4 horas u otros, como el ibuprofeno.⁶

En caso de que el dolor sea muy severo o que no exista respuesta satisfactoria al uso de AINES se puede utilizar prednisona a dosis de 25 a 50 mg diarios,⁶ hasta la desaparición del dolor, con reducción gradual posterior.

Dado que la tirotoxicosis en estos casos se explica por una liberación excesiva de hormonas tiroideas y no a un aumento de su síntesis, no es de utilidad el uso de antitiroideos. En vez de ello, se recomienda el uso de bloqueadores beta adrenérgicos, tales como el propanolol. En caso de tiroiditis rebeldes al tratamiento y con recaídas frecuentes se ha recomendado llevar a cabo tiroidectomía.⁴⁴

Tiroiditis indolora. La tiroiditis indolora se caracteriza por cursar con bocio moderado, infiltración linfocitaria de la tiroides, anticuerpos tiroideos positivos e hipertiroidismo, en ausencia de anticuerpos positivos contra el receptor de TSH y nódulo tiroideo.^{1,45} Posterior a la fase de tirotoxicosis aparece una de hipotiroidismo, la cual va seguida de recuperación, aunque hasta un 50% de los pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo permanente.¹ Las tiroiditis *postpartum* es similar a la tiroiditis indolora, se presenta en 1.1 a 16.7% de las pacientes dentro del primer año del postparto y cursa con tirotoxicosis seguido de hipotiroidismo y posteriormente una fase de recuperación de la función tiroideas, aunque algunos pacientes

desarrollan hipertiroidismo sin hipotiroidismo subsecuente o bien únicamente hipotiroidismo.¹

A diferencia del hipertiroidismo autoinmune, en la tiroiditis indolora, incluyendo la postparto, la captación de I^{131} por la tiroides se encuentra baja y los anticuerpos estimulantes del tiroides ausentes,⁴⁵ además de que el flujo sanguíneo valorado por ultrasonido se encuentra disminuido, con tiroides hipoecogénica.^{45,46}

El tratamiento de la fase de tirotoxicosis de la tiroiditis indolora consiste en la administración de propranolol a dosis de 20 mg cada 6 horas y hormonas tiroideas en la fase de hipotiroidismo.¹

Tirotoxicosis por amiodarona

La amiodarona es un fármaco utilizado para el tratamiento de varias arritmias cardíacas, incluyendo arritmias ventriculares, taquicardia paroxística supraventricular, fibrilación y flutter auriculares. El fármaco contiene una elevada cantidad de yodo, calculada en 75 mg por cada 200 mg de amiodarona, lo que se traduce en una liberación diaria de 6 a 7 mg a la circulación.⁴⁰ La amiodarona tiene la propiedad de inhibir la deyodasa tipo I, lo que explica el incremento de los valores de T4 y triyodotironina inversa (rT3) en suero y la reducción de T3.^{47,48}

De acuerdo con algunos autores, la incidencia de disfunción tiroidea debida al uso de amiodarona ha sido reportada de 13.2, 5.7 y 6.4% en áreas con ingesta de yodo elevada, intermedia y baja respectivamente, habiéndose observado la aparición de tirotoxicosis (TIA) con mayor frecuencia en áreas con deficiencia de yodo y en el género masculino, e hipotiroidismo (HIA) en áreas con suficiencia de yodo y en mujeres.^{47,48}

Debido a la elevada incidencia de disfunción tiroidea en sujetos que reciben amiodarona, se ha recomendado llevar a cabo pruebas de función tiroidea antes y durante el tratamiento con dicho fármaco, específicamente cada 3 a 6 meses, con especial vigilancia de los valores de TSH⁴⁹ y de acuerdo con algunos autores de la aparición de anticuerpos contra la peroxidasa.⁴⁷⁻⁴⁹

La TIA tradicionalmente se puede dividir en tipo 1, similar a la tirotoxicosis inducida por yodo en pacientes con autonomía tiroidea, bien sea por hipertiroidismo autoinmune o bocio multinodular, por lo que un dato orientador en este tipo de tirotoxicosis puede ser la existencia de bocio.⁴⁷

La TIA 2 simula a la tiroiditis subaguda en el sentido que se explica por liberación de hormonas tiroideas debido a daño del epitelio folicular, por un efecto citotóxico directo del fármaco. En estos pacientes el inicio de la tirotoxicosis es súbito y puede haber dolor en la cara anterior del cuello.^{47,48}

Los datos clínicos y de gabinete de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial entre la tirotoxicosis inducida por amiodarona tipo 1 y 2 son la presencia de bocio, más frecuente en la tipo 1, el dolor en el cuello, que orienta a pensar en la tipo 2; la captación de yodo radiactivo, aunque puede estar baja en ambas, se encuentra más frecuentemente normal o elevada en la TIA tipo 1 y el ultrasonido Doppler se considera el estudio de mayor utilidad ya que muestra aumento de la vascularidad tiroidea en la TIA tipo 1 y disminuida en la tipo 2. Además, se han encontrado valores elevados de interleucina 6 en la tipo 2.^{1,2} También se informado de la captación de $99mTc$ sestaMIBI con mayor frecuencia en pacientes con TIA tipo 1.⁵⁰

El tratamiento recomendado para la TIA constituye un reto y difiere si se trata de la tipo 1 o 2, pudiendo plantearse de la siguiente manera:

En caso de ser viable, se recomienda el retiro de la amiodarona, decisión que debe tomarse en forma conjunta con el cardiólogo.⁴⁸ En la TIA tipo 1 se puede utilizar el MMZ, si bien puede haber resistencia a sus efectos, por lo que se pueden requerir dosis más elevadas. Algunos autores han añadido carbonato de litio y perclorato al tratamiento^{47,51,52} y en algunos casos se ha planteado la necesidad de tratamiento ablativo, bien sea quirúrgico o con yodo radiactivo.^{47,53}

En la TIA tipo 2 se recomienda la administración de prednisona a dosis de 30 a 40 mg diarios por 3 meses, con reducción gradual posterior.⁴⁷ Cabe agregar que además de estas dos formas de tirotoxicosis inducida por amiodarona se han reportado formas mixtas.⁵¹

Bibliografía

1. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459-468.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
3. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3-9.
4. Jones DD, May KE, Geraci SA. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 2010; 123: 502-504.
5. Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 355-371.
6. Bolaños F. Tiroides. En: Flores-Lozano F, Cabeza A y Calarco H. *Endocrinología*. En prensa.
7. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-917.
8. Bolaños F, Olvera S, Ruiz A, Valverde C, Maisterrenna J. Thyroid crisis. Diagnostic criteria. Thyroid function tests and treatment. *Rev Invest Clin* 1978; 29; 43-46.

9. Okamura K, Ikenoue H, Shiroozu A, Sato K, Yoshinari M, Fujishima M. Reevaluation of the effect of methylmercapatoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 719-723.
10. Santos AU, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 2004; 14: 525-530.
11. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, Laurberg P, McDougall IR, Rivkees SA, Rosas D, Sosa JA, Stan MN. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 2009; 19: 673-674.
12. Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, McElduf A. Clinical case seminar. Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 13-16.
13. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami A. Antithyroid drug induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Int Med* 1990; 150: 621-624.
14. Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart L, Guilhem I, Lorey Y, Lescouarch J, Herry JY, Allanic H. Antithyroid drugs and Graves' disease prospective randomized assessment of long term treatment. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 127-132.
15. Tamai H, Nakagawa T, Fukino O, Ohsaro N, Shinzato R, Suematsu H, Kuma K, Matsuzuka F, Nagataki S. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy. *Ann Int Med* 1980; 92: 488-490.
16. Allanic R, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, Le Guerrier AM, Delaambre C, Dereness VL. Antithyroid drugs and Graves' disease: A prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 675-679.
17. Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas P, Morris L, Vivner ML, Lehman L et al. Effect of methimazole with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 814-818.
18. McIver B, Rae P, Beckett G, Wilkinson E, Gold A, Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with antithyroid drug. *N Engl J Med* 1996; 334: 220-224.
19. Vitti P. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7: 369-375.
20. Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holt G, Badenhoop K, Hensen J, Finke R, Bogner U, Mayr WR, Schernthaner G, Schatz H, Pickardi CR, Kotulla P. Prospective multicenter study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1989; 120: 689-701.
21. Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, Agosti B, Delbarba A, Pirola I, Martino E, Rosei EA. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocrine J* 2007; 54: 713-720.
22. Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998; 8: 119-124.
23. Kamijo K. Study cutoff value for differential diagnosis between Graves' disease and painless thyroiditis using the TRAb (Elecsys TRAb) measurement via the fully automated electrochemiluminescence immunoassay system. *Endocrine J* 2010; 57: 895-902.
24. Firspatrick DL, Russell MSA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; 37: 173-193.
25. Rivkees SA, Dianauer C. Controversy in clinical endocrinology. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 797-800.
26. Maurer E, Dafnilaf R, Dominguez E, Osei-Egymang T, Zielke A, Hassan I. Long term results of Graves' disease ophthalmopathy. Is there a correlation between the extent of thyroidectomy and the course of orbitopathy? *Chirurgia* 2008; 103: 291-295.
27. Elsayed YA, Abdul-Latif AM, Abu-Alhuda MF, Halim LA. Effect of near-total thyroidectomy on thyroid orbitopathy due to toxic goiter. *World J Surg* 2009; 33: 758-766.
28. Wartofsky L, Glinoer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Isumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1: 129-135.
29. Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2142-2144.
30. Mercado M, Mendoza-Zubieta V, Bautista-Osorio R, Espinoza-de los Monteros AL. Treatment of hyperthyroidism with a combination of methimazole and cholestyramine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3191-3193.
31. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2354-2359.
32. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 127-149.
33. Barnes HV, Blizzard RM. Antithyroid therapy for diffuse goiter (Graves' disease): thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr* 1977; 91: 313-320.
34. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3767-3776.
35. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3260-3267.
36. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty five per cent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 241-245.
37. Kagueldou F, Albert C, Castanet M, Guitteny MA, Cernichow P, Legar J. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3817-3826.

38. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1019-1024.
39. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 617-656.
40. Larsen PR, Davies TF. En: *Thyrotoxicosis*. Kronenberg HM, Malmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 11th edition, Philadelphia. WB Saunders Co; 2008: 333-375.
41. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incident cohort: Olmsted County, Minnesota study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2100-2105.
42. Ohsako N, Tamai H, Sudo T, Mukuta T, Tanaka H, Kuma K, Kimura A, Sasazuki T. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocytic antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3653-3656.
43. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G, Parkes AB, Lazarus JH, Pinchera A, Braverman LE. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 643-648.
44. Volpé R. The management of subacute (DeQuervain Thyroiditis). *Thyroid* 1993; 3: 253-255.
45. Stagnaro-Green A. Recognizing, understanding and treating postpartum thyroiditis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 417-430.
46. Ota H, Amino N, Morita S, Kobayashi K, Kubota S, Fukata S, Kamiyama N, Miyauchi A. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease. *Clin Endocrinol* 2007; 57: 41-45.
47. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effect of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Rev* 2001; 22: 240-254.
48. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 735-751.
49. Goldschaler N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Int Med* 2000; 160: 1741-1748.
50. Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Marroti S. The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 423-429.
51. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529-2535.
52. Dickstein G, Schechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997; 102: 454-458.
53. Hermida JS, Jarry G, Tcheng E, Moullart V, Arlot S, Rey JL, Delonca J, Schwartz C. Radioiodine ablation of the thyroid to allow reintroduction of amiodarone treatment in patients with prior history of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 2004; 116: 345-348.

Correspondencia:

Dr. Fernando Bolaños Gil de Montes
Hospital Bernardette,
Cruz Verde 73
Tel. (33) 3825-24-60,
Guadalajara, Jal. 44200
E-mail: fenandob@hotmail.com