

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Carvajal Alzate M, Arboleda Rojas M.

Enfermedad de Graves: caracte-

rísticas generales e implicacio-

nes hematológicas. *Rev Arg Med*

2023;11:203-8

ARK CAICYT: <http://id.caicyt.gov.ar/>

ark:/s26184311/nhtrne9kw

Recibido: 17 de enero de 2022.

Aceptado: 18 de marzo de 2022.

¹ Interna de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia.

² Estudiante de séptimo semestre de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Medellín.

ENFERMEDAD DE GRAVES: CARACTERÍSTICAS
GENERALES E IMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS

GRAVES' DISEASE: GENERAL CHARACTERISTICS AND HEMATOLOGIC IMPLICATIONS

Manuela Carvajal Alzate  0000-0002-7549-9745,¹ Manuela Arboleda Rojas  0000-0002-4704-3855²

RESUMEN

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune en el que autoanticuerpos activan el receptor de la hormona estimulante de la tiroides y llevan a la producción excesiva de T4 y T3 y al aumento del crecimiento de la glándula tiroidea. Es la causa más importante de hipertiroidismo. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica + la medición del perfil de TSH y hormonas tiroideas + la medición de anticuerpos TRAb. Entre los tratamientos se incluyen la terapia con yodo radiactivo, yodo radiactivo + prednisolona, administración de fármacos antitiroideos y la tiroidectomía. Los tratamientos antitiroideos son un factor desencadenante de alteraciones hematológicas en los pacientes con enfermedad de Graves. A pesar de lo significativas que son las alteraciones hematológicas en la calidad de vida, la morbilidad y la mortalidad en esta enfermedad, y no son las más frecuentes, la trombocitopenia, que es directamente causada por esta, puede poner en riesgo la vida del paciente.

PALABRAS CLAVE. Hipertiroidismo, enfermedad de Graves, hematología, agranulocitosis, trombocitopenia.

ABSTRACT

Graves' disease is an autoimmune disorder in which autoantibodies activate the thyroid-stimulating hormone receptor and lead to excessive production of T4 and T3 and increased growth of the thyroid gland. It is the most important cause of hyperthyroidism; diagnosis is based on clinical suspicion + measurement of TSH and thyroid hormone profile + measurement of TRAb antibodies. Treatments include radioactive iodine therapy, radioactive iodine + prednisolone, antithyroid drugs and thyroidectomy. Antithyroid treatments are an important triggering factor for hematologic alterations in patients with severe disease. Although hematological alterations are significant in the quality of life, morbidity and mortality in this disease, they are not the most frequent, but thrombocytopenia, which is directly caused by it, can put the patient's life at risk.

KEY WORDS. Hyperthyroidism, Graves' disease, hematology, agranulocytosis, thrombocytopenia.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Manuela Arboleda Rojas. Correo electrónico: manuela.arboledar@upb.edu.co

Introducción

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune originado por autoanticuerpos que activan el receptor de la hormona estimulante de la tiroides, que se encuentra en la superficie de las células foliculares tiroideas; esto lleva a una estimulación continua y sin mecanismo de control, lo que finalmente se asocia con aumento en la síntesis de T4 y T3 e hipertrofia de la glándula tiroidea (1,2). Es la causa más frecuente de hipertiroidismo, cuyos principales factores de riesgo incluyen ser mujer e historia familiar ya sea de enfermedad de Graves o de otros trastornos autoinmunitarios como la anemia perniciosa o la diabetes mellitus tipo 1 (3). El 80% de estos factores de riesgo son endógenos, debidos a la genética, y el 20% restante son exógenos, condicionados por factores ambientales (1).

La enfermedad de Graves es causante de un síndrome multisistémico denominado tirotoxicosis, el cual es el responsable de manifestaciones clínicas comúnmente conocidas como exoftalmos, oftalmopatía, inquietud motora, ansiedad, irritabilidad, fatiga, pérdida de peso, debilidad muscular y sudoración (4). La terapia con yodo radiactivo, yodo radiactivo + prednisolona, los fármacos antitiroideos y la tiroidectomía son los cuatro tratamientos habituales que se ofrecen, cuya elección depende de las características individuales del paciente y la severidad de la enfermedad (5).

Las manifestaciones hematológicas asociadas con la enfermedad de Graves no son las más frecuentes; sin embargo, estas no sólo son consecuencia directa de la patología, como la trombocitopenia por enfermedad de Graves (la cual puede llegar a poner en gran riesgo la vida del paciente), sino que también las alteraciones hematológicas pueden ser derivadas del uso de tiamidas (las drogas de elección para el tratamiento del hipertiroidismo), como es el caso de la neutropenia o incluso la agranulocitosis (6-8).

Estas alteraciones hematológicas son poco comunes, multifactoriales y están relacionadas tanto con el tratamiento como con las manifestaciones propias de la enfermedad. Si bien tienen una baja frecuencia de presentación, cobra una gran importancia para el profesional de la salud conocerlas y monitorearlas a la hora de abordar estos pacientes, puesto que pueden comprometer con severidad la vida de quienes la padecen.

Materiales y métodos

Este es un artículo de investigación de la especialidad de endocrinología y hematología. El estudio tuvo en cuenta una revisión detallada de la literatura desde 1950 hasta 2021; se analizaron en especial artículos originales, revisiones de tema, artículos de revisión y reportes de caso en las ba-

ses de datos MEDLINE, EMBASE, Lilacs y Science Direct. Los términos de búsqueda en español fueron enfermedad de Graves con el booleano AND hematología, y en inglés, *Graves disease AND hematology*.

El número de artículos hallados fue de aproximadamente 150, de los cuales se tomaron en cuenta 50 referentes. La metodología usada para realizar los criterios de exclusión fueron año de publicación menor a 1950, resúmenes que no se relacionaban estrechamente con el tema objetivo, contenido de poca validez, falta de acceso al texto completo y donde la información fuera redundante.

Epidemiología

El hipertiroidismo es una enfermedad que se caracteriza por un aumento excesivo de los valores de las hormonas tiroideas T3 y T4 en el organismo, lo cual produce un incremento en el metabolismo y en diferentes funciones del organismo en las cuales intervienen estas hormonas; en esta patología la captación de yodo puede ser normal o estar alterada (9). La prevalencia en Europa es del 0,8%, y en Estados Unidos, del 1,3%; su aparición se incrementa con la edad y es más frecuente en el sexo femenino (9). La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo, con una incidencia anual de 20 a 50 casos por cada 100.000 personas y una prevalencia del 0,5% de la población (10). En la mayoría de los casos, el sexo femenino, entre los 30 y 60 años, tiene un mayor riesgo de padecer la enfermedad (aunque puede presentarse a cualquier edad), debido a la incidencia más prevalente de enfermedades autoinmunes, en donde existe una predisposición genética en el 80% de los casos, y el 20% restante se debe a factores modificables, como la dieta, el tabaquismo, el estrés, las hormonas sexuales y el embarazo (10).

Factores de riesgo

La enfermedad de Graves es, según la estadística, una de las patologías con mayor número de predisposiciones y factores de riesgo asociados que llevan finalmente a que se desarrolle la enfermedad (11). El factor más implicado es la predisposición genética con un 79% de riesgo, y aproximadamente el 70% de los genes asociados con los trastornos tiroideos autoinmunitarios (AITD, su sigla en inglés) están implicados en la función de las células T (11). Entre los factores endógenos, los que se encuentran con mayor frecuencia relacionados son los estrógenos, la inactivación del cromosoma x y el microquimerismo (11,12).

Los factores exógenos o ambientales son el 21% de los factores de riesgo para la enfermedad de Graves (11). Los más comunes son el tabaquismo, el exceso de yodo, la deficiencia de selenio y vitamina (11).

Presentación clínica

Las manifestaciones dependen de la edad del paciente al inicio de la patología, de la gravedad y duración de esta forma de hipertiroidismo; sin embargo, la enfermedad de Graves tiene una presentación clínica muy característica que permite su identificación (13,14). Entre los signos y síntomas más específicos para sospechar la presencia de la enfermedad está la tríada de bocio, palpitations y exoftalmos (14). La afectación orbitaria y ocular u oftalmopatía tiroidea es consecuencia del mismo proceso de autoinmunidad que ocurre en la glándula tiroides, que, según la gravedad de su compromiso, produce síntomas como exoftalmos, diplopía, ptosis y disfunción de los músculos extraoculares (14). Además de los síntomas comunes que suelen aparecer en la enfermedad de Graves no complicada como fatiga, nerviosismo, palpitations, intolerancia al calor y pérdida de peso, los síntomas de marras se presentan en >50% de los pacientes (13). Existen algunos síntomas menos comunes como disnea, prurito, dispepsia, vómitos y diarrea; y algunos muy raros como la sialorrea, sed, poliuria, oligomenorrea o amenorrea con pérdida de la libido (15). En algunos hipertiroides se presentan crisis de vómitos; esto se ha conocido como forma emética del hipertiroidismo, a veces difícil de diagnosticar si los síntomas tiroideos son poco acentuados (16).

Algunos síntomas cardíacos como la fibrilación auricular también pueden presentarse en el paciente con enfermedad de Graves; sin embargo, su prevalencia es poco frecuente en menores de 60 años, mientras que en hombres >60 años con enfermedad cardiovascular subyacente puede tener una prevalencia hasta del 10% (2,13).

Es importante para la determinación de la enfermedad realizar una buena anamnesis además de la asociación de signos y síntomas que presenta el paciente, los factores de riesgo, factores ambientales y genéticos implicados en el desarrollo de la enfermedad.

Implicaciones hematológicas de la enfermedad de Graves

Las manifestaciones hematológicas en la enfermedad de Graves no son de las alteraciones clínicas más frecuentes; la pancitopenia en esta enfermedad autoinmune sólo se presenta del 1 al 3% de los pacientes con este padecimiento (17,18). Se desconoce aún el mecanismo por el cual se desarrollan las citopenias en la enfermedad de Graves, aunque hay indicios de que está asociado a la disminución de hematopoyesis medular y al incremento en la destrucción de las células sanguíneas maduras (17,19).

Estudios colombianos demuestran que el hallazgo más común sobre alteraciones hematológicas en la enferme-

dad de Graves son las trombocitopenias, reportadas por el 35% de los casos, generalmente leves y con compromiso inmunológico (8,20), seguidas de la alteración de las células de la serie blanca y neutropenia (se describe que un 14-32% de los pacientes con enfermedad de Graves presentan estas alteraciones hematológicas) (8). La neutropenia ocasionada por el tratamiento de tionamidas; propiltiouracilo y metimazol se observa en un 0,37% y un 0,33% de los casos, respectivamente (8). Se ha escrito poco en la literatura sobre la disminución de los tres linajes celulares hematopoyéticos, debido a que estos casos son poco frecuentes y la causa parecen ser los tratamientos antitiroideos (8).

El desarrollo de pancitopenia se ha visto influenciado de acuerdo al lugar donde se presenta, es decir, existen varios autores que reportan una prevalencia de menos del 1% en países desarrollados y del 72% en países subdesarrollados, por lo que se analiza que existe una relación del desarrollo de la enfermedad que depende del lugar donde habitan los pacientes pancitopénicos, y que está asociado con las condiciones y calidad de vida que tienen las personas con esta alteración (21-23).

Además de la etiología de la enfermedad, es importante mencionar que otra de las implicaciones hematológicas presentes en la enfermedad de Graves está relacionada con el tratamiento de tionamidas, ya que se ha observado que pueden ocasionar agranulocitosis, una complicación poco frecuente con una prevalencia del 0,1% a 0,5% de los pacientes con enfermedad de Graves (24-26).

En algunos casos también puede presentarse una leve disminución de los tres linajes celulares hematopoyéticos, por lo que no se observan deficiencias de vitaminas o hierro en el análisis clínico (27). Sin embargo, las hormonas tiroideas cumplen una función importante en el desarrollo de los progenitores eritroides y la eritropoyetina, y conducen a un incremento en el consumo de hierro, ácido fólico y vitaminas para la proliferación celular en la médula ósea, además del aumento exacerbado en los requerimientos de estos nutrientes por la alteración inmunitaria de base (enfermedad de Graves); por lo tanto, es recomendable suministrar a los pacientes hierro, folatos y vitaminas como apoyo a las altas demandas que se van presentando (21,28). Asimismo, es necesario continuar con los tratamientos antitiroideos, con el objetivo de lograr alcanzar un estado eutiroideo a la par con unos resultados en estudios hematológicos normales (21,29).

Existe otro evento que, aunque es muy raro, también está relacionado con los fármacos antitiroideos, como lo es la vasculitis de pequeños vasos ANCA positivo, que en revisiones sistemáticas se ha visto más asociada con el uso de propiltiouracilo (30). Esta reacción adversa medicamentosa puede ocurrir al inicio o en el transcurso del tratamiento donde los pacientes presentan características como artralgia con afectación renal y del tracto

respiratorio (20). Está la positividad de ANCA sin manifestaciones clínicas, lo cual es común, en individuos que toman fármacos antitiroideos a largo plazo (31,32).

En casos extremadamente raros la pancitopenia puede ser grave; en estas situaciones se debe considerar una transfusión de concentrado de hematíes si existe una anemia sintomática si el valor de hemoglobina es menor que 8 g/dl, o de plaquetas si hay hemorragia y trombocitopenia inferior a 20.000/mm³ (8).

Diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves

El paso inicial para el diagnóstico es el reconocimiento de signos y síntomas en el paciente que generen sospecha clínica de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, los más importantes de los cuales son la evidencia de oftalmopatía y la dermatopatía (33-35).

Posteriormente, se debe determinar si el paciente cursa con hipertiroidismo, para lo cual se debe realizar un perfil de hormonas tiroideas, que, según las pautas ATA/AACE, debe incluir la medición de hormona estimulante de la tiroides (TSH) sérica, la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) libre (36-38). Para que se considere el diagnóstico de hipertiroidismo, los resultados de laboratorio deben ser los siguientes: TSH sérica en valores <0,5 mU/l o indetectables con niveles aumentados de T4 y T3 libre (36).

Para identificar si el hipertiroidismo es consecuencia de la enfermedad de Graves, es importante medir los anticuerpos en suero contra el receptor de TSH (TRAb), que son patognómicos de esta patología y son detectables en el suero en el 98% de estos pacientes siempre y cuando hayan iniciado tratamiento (35). No se recomienda la medición de anticuerpos contra tiroglobulina (anti-Tg) y peroxidasa tiroidea (anti-TPO), puesto que se encuentran tanto en pacientes con la enfermedad de Hashimoto como en pacientes con enfermedad de Graves (36).

Algunos estudios de imagen como la captación de yodo radiactivo en la tiroides (RAIU) también son útiles en el diagnóstico y en algunos casos para el tratamiento, ya que, en la enfermedad de Graves, la RAIU está aumentada y, en caso de que se vaya a elegir como tratamiento la terapia con yodo radioactivo, es útil en la individualización de las dosis en los pacientes (35).

Tratamiento

Para el tratamiento de la enfermedad de Graves, los esfuerzos terapéuticos están dirigidos a inducir hipotiroidismo iatrogénico permanente mediante la terapia con yodo radiactivo y tiroidectomía, seguida de una estrategia de reemplazo de la hormona tiroidea o restaurar el eutiroidismo mientras se espera la resolución del proce-

so autoinmune y la remisión de la enfermedad mediante fármacos antitiroideos (39).

Las tionamidas, metimazol, carbimazol y propiltiouracilo (PTU), son uno de los tratamientos de elección para el manejo terapéutico en la enfermedad de Graves, ya que permiten alcanzar rápidamente un estado eutiroides en el paciente (40,41). Se transportan activamente a la glándula tiroides, donde inhiben tanto la organización del yodo en residuos de tirosina en la tiroglobulina como el acoplamiento de las yodotirosinas (42,43). Los betabloqueantes se utilizan en combinación con cualquiera de las terapias anteriores para mejorar los síntomas del hipertiroidismo (39).

En condiciones normales, se puede controlar la enfermedad de Graves con los fármacos antitiroideos; los pacientes tratados tardan de tres a ocho semanas o más en volverse eutiroides porque bloquean la síntesis de nuevas hormonas, y cualquier tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) ya formada almacenada en el coloide debe secretarse y metabolizarse para que se produzca una mejoría clínica; es por eso que sólo un 20 a 30% de los pacientes tienen remisión permanente de las tionamidas después de uno a dos años de haber iniciado el tratamiento (44,45).

Como ya se mencionó, el tratamiento de elección son el metimazol y el PTU, excepcionalmente el carbimazol (40,46). Se ha observado que el metimazol alcanza más rápidamente estados eutiroides y, por ello, se recomienda sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad de Graves complicada, mientras que el PTU se indica en tres escenarios, principalmente en mujeres en el primer trimestre de embarazo, el tratamiento inicial de pacientes con tirotoxicosis potencialmente mortal o tormenta tiroidea y también para el tratamiento inicial de pacientes con tirotoxicosis potencialmente mortal o tormenta tiroidea (47-49).

Se debe tener en cuenta que, antes de iniciar tratamiento con tionamidas, se deben realizar exámenes como perfil hepático y hemoleucograma, ya que, si el paciente presenta un recuento basal de neutrófilos menor que 1000 células/microlitro o transaminasas elevadas, no se recomienda el uso de tionamidas (50).

Conclusiones

La enfermedad de Graves es una de las causas más frecuentes de hipertiroidismo. En los últimos años las investigaciones han demostrado la presencia de implicaciones hematológicas en esta enfermedad tiroidea, no solamente causada por la etiología de la enfermedad, sino que también se ha demostrado que los tratamientos antitiroideos son un factor importante desencadenante de alteraciones hematológicas como la agranulocitosis e incluso disminución en los tres linajes celulares hematopoyéticos y vasculitis positiva para ANCA. A pesar de que se presentan con

poca frecuencia, se debe realizar un monitoreo e indicar periódicamente exámenes clínicos como el hemoleucograma y demás paraclínicos necesarios para determinar y asegurarse del estado de salud del paciente. En caso de

que se presenten anormalidades en los estudios, se deben tomar medidas para tratar estas complicaciones y permitir mantener estable y controlado al paciente con enfermedad de Graves. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

- Bartelena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:724-34. DOI:10.1038/nrendo.2013.193
- Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review. *JAMA* 2015;314:2544-54. doi:10.1001/jama.2015.16535
- Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Ann Pharmacother* 2003;37:1100-9. doi: 10.1345/aph.1C299
- Weeks BH. Graves' disease: the importance of early diagnosis. *Nurse Pract* 2005;30:34-47. doi:10.1097/00006205-200511000-00009
- Corvilain B, Hany A, Brunaud L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79:618-35. doi: 10.1016/j.ando.2018.08.003
- Manrique-Hurtado H, Pinto-Valdivia M. Agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves. *Revista Médica Herediana* 2013;24:109-13
- Onose H, Uchida T, Sato J, et al. Monocyte and basophil counts as predictors of neutrophil count recovery in patients with thiamazole-induced agranulocytosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017;125:49-52. doi:10.1055/s-0042-105281
- Godoy M, Reynoso M, Bertollo N, et al. Pancitopenia en un paciente con enfermedad de Graves: reporte de un caso y revisión de las manifestaciones hematológicas del hipertiroidismo. *Anuario Fundación* 2007;15:253-6
- Velásquez P, Osorio F, Ramírez S, et al. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes atendidos por hipertiroidismo e hipotiroidismo en el servicio de endocrinología de una institución hospitalaria de Medellín (Colombia) entre 2013 y 2015. *Archivos de Medicina* 2017;17:311-8. doi: <https://doi.org/10.30554/archmed.17.2.1920.2017>
- L Zhaoa, W Zhangb, Y Xinb, et al. Predicción de los resultados clínicos en el tratamiento personalizado con yodo radiactivo de la enfermedad de Graves, mediante gammagrafía tiroidea con 99mTc-pertecnetato. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018;37:349-53. doi:<https://doi.org/10.1016/j.remnm.2018.04.005>
- Antonelli A, Ferrari S, Ragusa F, et al. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020;34. doi:<https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>
- Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, et al. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79:599-607. doi: 10.1016/j.ando.2018.09.002
- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med* 2016;375(16):1552-65. doi:10.1056/NEJMra1510030
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-47
- Marañón G. Manual de diagnóstico etiológico. En: Espasa-Calpe (eds). *Bocio hipertiroidico*. 5.ª ed. Madrid; 1950, p. 497-8
- Young P, Finn B, Bruetman J. La enfermedad de Graves, signos y síntomas. *An Med Interna Madrid* 2007; 24:505-8
- Fernández M, Peña E, Lillo E, et al. Pancitopenia como forma de presentación de enfermedad de Graves. *Revista Médica Universitaria* 2019;15:1-4
- Italo M. Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas. *Gac Méd Caracas* 2005;113:453-65
- Ibarra-Chávez J, Pérez-Nájera A, Arias-Gaeta M, Escalante-Pulido J. Agranulocitosis inducida por fármacos antitiroideos. Presentación de caso y revisión de literatura. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2020;57:27-30
- Gershinsky M, Saliba W, Lavi I, et al. Increased risk of antithyroid drugs agranulocytosis associated with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a population-based cohort study. *Thyroid* 2019;29:193-201
- Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: state of the art on diagnosis and management. *Drugs R D* 2017;17:91-6
- Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4776-83
- Watanabe N, Narimatsu H, Yoshimura N, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:49-53
- Pick A, Nystrom K. Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit? *J Pharm Pract* 2014;27:447-52
- He Y, Li J, Zheng J, et al. Emphasis on the early diagnosis of antithyroid drug-induced agranulocytosis: retrospective analysis over 16 years at one Chinese center. *J Endocrinol Invest* 2017;40:733-40
- Sheng W, Hung C, Chen Y, et al. Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM* 1999;92:455-61
- Ramos-Leví A, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr* 2016;63:421-9. doi: 10.1016/j.endo-nu.2016.04.003
- Gamal A, Safa A, Shukry R. Patterns of pancytopenia in Yemen. *Turk J Hematol* 2008;25:71-4
- Van Staa T, Boulton F, Cooper C, et al. Neutropenia y agranulocitosis en Inglaterra y Gales: incidencia y factores de riesgo. *Am J Hematol* 2003;72:248
- Okosieme OE, Lazarus JH. Current trends in antithyroid drug treatment of Graves' disease. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:2005-17. doi: 10.1080/14656566.2016.1232388
- Ross D, Burch H, Cooper D, et al. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-421
- Andersen S, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1606-14
- Pincet L, Gorostidi F. Graves disease causing pancytopenia: case report and literature review. *Clinical Medicine Insights: Case Reports* 2018;11:1-4. doi: <https://doi.org/10.1177/11795476187810>
- Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:398-402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013
- Marín M, Villa-Perea J, Vera-Polania F, Urbano-Garzón S. Hashitoxicosis: a propósito de un caso. *Rev Méd Risaralda* 2016;22:61-3
- De Luis D, Arconada A, Aller R y col. Evolución clínica de una cohorte de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow tratados con metimazol. *Med Clin (Barc)* 2002;118:777-8
- Fadel A, Gutiérrez S, Novelli J y col. Tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves en pacientes adultos no embarazadas. *RAEM* 2013;50:107-26

38. Prasek K, Plazińska MT, Królicki L. Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine. General state of knowledge. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2015;18:110-116. doi:10.5603/NMR.2015.0026
39. Cieza D, Centeno C, Pinto M. Características clínicas, perfil hormonal y marcadores de autoinmunidad de pacientes con enfermedad de Graves. *Rev Med Hered* 2008;19:152-57
40. González-García A, Sales-Sanz M. Treatment of Graves' ophthalmopathy. *Med Clin (Barc)* 2021;156:180-86. doi: 10.1016/j.medcli.2020.07.03
41. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3671-7. doi:10.1210/jc.2013-1954
42. Cooper DS. Fármacos antitiroideos. *N Engl J Med* 2005;352:905
43. Subekti I, Soewondo P, Soebardi S, et al. Practical guidelines management of Graves ophthalmopathy. *Acta Med Indones* 2019;51:364-71
44. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M y col. Aumento de las tasas de remisión después de la terapia con metimazol a largo plazo en pacientes con enfermedad de Graves: resultados de un ensayo clínico aleatorizado. *Tiroides* 2019;29:1192
45. Ross D, Burch H, Cooper D y col. Directrices de la American Thyroid Association de 2016 para el diagnóstico y el tratamiento del hipertiroidismo y otras causas de tirotoxicosis. *Tiroides* 2016;26:1343
46. Nakamura H, Noh JY, Itoh K y col. Comparación de metimazol y propiltiouracilo en pacientes con hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2157
47. Sanz M, Rodríguez A. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;1:157-69
48. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 2003;168:575-85. PMID: 12615754; PMCID: PMC149254
49. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS y col. El papel del propiltiouracilo en el tratamiento de la enfermedad de Graves en adultos: informe de una reunión patrocinada conjuntamente por la Asociación Americana de Tiroides y la Administración de Alimentos y Medicamentos. *Thyroid* 2009;19:673
50. Tsuboi K, Ueshiba H, Shimojo M, et al. The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease. *Endocr J* 2007;54:39-43