



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL HIPERTIROIDISMO ACTUALMENTE

Current status of hyperthyroidism treatment

Ana Carmen Seco Fernández¹  Residente de 3° año de ORL y CCC. Centro Médico ISSEMyM Toluca UAEMex

Javier Jaimes Cienfuegos²  Investigador Nivel I del Sistema Nacional de Investigadores. UAEMex

Javier Jaimes García³  Docente de tiempo completo. UAEMex

Artículo original

Recibido: 23 de agosto
2023

Aceptado: 2 de octubre de
2023

Publicado 9 enero 2024

 10.19053/uptc.2744953X.16418



Como citar este artículo:

Seco Fernández, A., Jaimes Cienfuegos, J., Jaimes García, J. Tratamiento farmacológico del hipertiroidismo actualmente. Salud y Sociedad UPTC Volumen 8 Número 2. 2023

¹ Universidad Autónoma del Estado de México, *Autor en correspondencia: anakaranaseco@hotmail.com

² Universidad Autónoma del Estado de México, jjaimesc@uaemex.mx

³ Universidad Autónoma del Estado de México, drjaga2002@yahoo.com.mx

RESUMEN

El hipertiroidismo puede desencadenar en enfermedad cardiovascular fatal, así como repercutir sobre el sistema musculo-esquelético, con el subsecuente desarrollo de osteoporosis.

En este sentido es necesario actualizar el conocimiento farmacológico del personal de salud para el correcto tratamiento de la enfermedad tiroidea. Se recomienda iniciar con antitiroideos y observar la respuesta terapéutica a 18 meses con monitores bi o trimestrales, así como agregar como complemento otros fármacos como β -bloqueadores, colestiramina, perclorato, litio, selenio y corticosteroides, entendiendo su dosificación, indicación y efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: Hipertiroidismo, Tratamiento, Enfermedad de Graves

ABSTRACT

Hyperthyroidism can lead to fatal cardiovascular disease and affect the musculoskeletal system, resulting in the subsequent development of osteoporosis. In this regard, it is necessary to update the pharmacological knowledge of healthcare personnel for the correct treatment of thyroid disease. It is recommended to start with antithyroid drugs and observe the therapeutic response at 18 months with bi-monthly or quarterly monitoring. Additionally, other drugs such as β -blockers, cholestyramine, perchlorate, lithium, selenium, and corticosteroids should be added as complements, understanding their dosage, indication, and adverse effects.

KEYWORDS: Hyperthyroidism, Treatment, Graves' disease

INTRODUCCIÓN

El aumento en la incidencia y prevalencia de la amplia patología observada de la glándula tiroidea, incentiva al médico general la temprana detección de la presencia

de anomalías funcionales o anatómicas ofreciendo un protocolo eficaz para el diagnóstico y tratamiento que permita el control o de ser posible curación de la enfermedad.

La clasificación de la enfermedad tiroidea es compleja debido a que los patrones hormonales (1) pueden evolucionar de manera tal que derive en la condición contraria, se agudicen o con cualidad letal, aunado al solapamiento de patrones tanto bioquímicos como clínicos. Aún se toma en cuenta la clasificación hecha en 1969 por la Asociación Americana Tiroidea, pero se puede observar en la bibliografía actual que no hay un acuerdo para su clasificación general. Si bien han ido surgiendo nuevas clasificaciones son de carácter parcial, ya que se limitan a un subgrupo específico del total. La clasificación de la asociación Americana Tiroidea se sustenta con orientación funcional.

La prevalencia de hipertiroidismo manifiesto oscila entre 0.2% a 1.3% en partes del mundo con suficiente yodo. En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de 2002 (NHANES III), se detectó hipertiroidismo manifiesto en el 0,5% de la población general, mientras que el 0,7% de la población general tenía hipertiroidismo subclínico con una prevalencia general del 1,3%. (2)

A continuación, se presenta una clasificación de los distintos escenarios clínicos donde la producción de la hormona tiroidea se encuentra elevada, conocido

como, hipertiroidismo, basada en la clasificación realizada por Leónidas H. Duntas and Sofia Tseleni-Balafouta sobre las enfermedades tiroideas. (3)

Hipertiroidismo primario

1. Bocio hipertiroidico difuso con orbitopatía asociada o enfermedad de Basedow-Graves
2. Bocio hipertiroidico multinodular o enfermedad de Plummer
3. Nódulo único autónomo.

Otras formas: Hipertiroidismo debido a la enfermedad de Hashimoto (Hashitoxicosis), resistencia hipofisaria, adenoma hipofisario secretor de TSH (forma secundaria), tumor secretor de gonadotropina coriónica, adenoma o carcinoma (folicular) de la tiroides, hormonas tiroideas exógenas excesivas o inducido por yodo, postinflamatorio, o por destrucción de la tiroides.

1. Hipertiroidismo subclínico.
2. Hipertiroidismo transitorio.
3. Tormenta tirotóxica.

Las causas de elevación de la función tiroidea se integran por el aumento de la

síntesis de hormonas tiroideas, la liberación excesiva o una fuente extratiroidea. (4)

Pruebas diagnósticas básicas.

TSH

Del estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad tiroidea emergen desacuerdos sobre los valores del marco de referencia. Dada la considerable variación individual, tales hallazgos de elevaciones modestas en la TSH no deberían restringir el tratamiento apropiado si la presentación clínica lo justifica. (5) Desde una perspectiva homeostática, los tres parámetros TSH, FT4 y FT3 se integran para dar una única interpretación respecto al diagnóstico de enfermedad tiroidea y respuesta al tratamiento. (6)

El rango normal para la TSH generalmente se encuentra entre 0,35 mIU / mL y 4,50 mIU / mL, el rango promedio esté entre 0,5 mIU / mL y 2,50 mIU / mL. Los valores de TSH son edad-dependientes: 3.5 mIU / mL para personas de 20 a 29 años, aumentando a 4.5 mIU / mL para personas de 50-70 años y 7.5 mIU / mL para personas mayores de 80 años. (7)

T4 libre

La evaluación de T4 libre es necesaria en el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en el contexto de una TSH ligeramente elevada, grado de hipertiroidismo en una TSH suprimida, monitorear respuesta al tratamiento con drogas antitiroideas, monitorear la terapia con LT4 en pacientes diagnosticados con enfermedad pituitaria. (7)

Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

La presencia de AB anti-TPO es un sello distintivo de la enfermedad tiroidea autoinmune, especialmente de la tiroiditis de Hashimoto, pero también es muy frecuente en la tiroiditis posparto y la enfermedad de Graves. (7)

Objetivo

Estructurar los artículos de investigación sobre el tratamiento farmacológico del hipertiroidismo.

METODOLOGIA

Diseño de estudio: El presente trabajo de investigación es de tipo documental, cuya base es la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios de investigación publicados en revistas especializadas,

ejemplo de estas: The Lancet Diabetes & Endocrinology, New England Journal of Medicine, Endocrinology (europeo, metabolism, nature reviews), The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.

Implicaciones Éticas

Las implicaciones éticas son mínimas, ya que se trata de un trabajo de investigación documental, donde se respetarán los derechos de autor.

RESULTADOS

Se expone el tratamiento farmacológico actualizado del hipertiroidismo, indicaciones, contraindicaciones, mecanismos de acción, así como sus efectos secundarios.

Existen 3 modalidades de tratamiento: medicamentos antitiroideos (metimazol y propiltiouracilo) (ATD), ablación con yodo radioactivo de la glándula tiroides (RAI) o tiroidectomía quirúrgica. La elección óptima del tratamiento depende del diagnóstico subyacente, la presencia de contraindicaciones para una modalidad de tratamiento particular, la gravedad del

hipertiroidismo, la geografía y la preferencia del paciente. (4)

Globalmente, la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo de Graves reciben tratamiento con fármacos antitiroideos (ATD) sin embargo, el hipertiroidismo recurre en casi el 20% - 70% de los pacientes después de la interrupción del tratamiento médico. Las guías de la American Thyroid Association 2016 (8) y la European Thyroid Association de 2018 (9) han recomendado que los pacientes con recurrencia del hipertiroidismo de Graves, después de la terapia convencional de 12 a 18 meses, con antitiroideos, pueden continuar el tratamiento con metimazol, repitiendo la medición de anticuerpos antiTSHR después de 12 meses u optar por la terapia de ablación con yodo radiactivo (RAI) o tiroidectomía, requiriendo ambas terapéuticas requieren un reemplazo con levotiroxina de por vida.

El tratamiento médico, ha estado en uso desde la década de 1950 y consiste en tres ATD de tionamida; carbimazol (CBZ), su metabolito activo metimazol (MMI) y propiltiouracilo (PTU). El grupo tioamida en su estructura es fundamental para el efecto inhibidor sobre las reacciones catalizadas por la peroxidasa tiroidea (TPO) así como la organificación. (10) Pueden influir

directamente en la respuesta inmune disminuyendo la expresión del antígeno tiroideo y la liberación de prostaglandinas y citocinas de las células tiroideas. Las tionamidas también inhiben la generación de radicales de oxígeno y la presentación del antígeno. (11)

Se recomienda como la terapia de elección en: pacientes con hipertiroidismo leve y alta probabilidad de remisión, comorbilidades múltiples con alto riesgo quirúrgico, incapacidad para seguir las pautas de seguridad radiológica, oftalmopatía de Graves activa de moderada a grave. (8)

Dosis

Después de la absorción, 10 mg de carbimazol se metabolizan en 6 mg de metimazol, volviéndolas intercambiables. La vida media del metimazol es de 6 horas. Existen dos alternativas reconocidas para la dosificación de antitiroideos. Bloqueo y reemplazo administrando dosis diarias de MMI de 30 mg combinadas con suplementos de levotiroxina (L-T4), y el método de titulación de la administración de ATD que implica comenzar con una dosis más alta de ATD y luego disminuir. El segundo es el de elección. (12) Se puede iniciar metimazol a una dosis diaria de 10-30 mg (o el equivalente de carbimazol) y bajar a 5-10 mg diarios para

la terapia de mantenimiento. Para pacientes con hipertiroidismo significativo, un ensayo controlado aleatorio informó que la normalización de T4 libre a los 3 meses se produjo en más pacientes con dosis más altas de metimazol (30 mg al día) que en aquellos con dosis más bajas (15 mg al día).

La American Thyroid Association sugiere lo siguiente como una guía aproximada para la dosificación diaria inicial de MMI: 5–10 mg si T4 libre es 1–1.5 veces el límite superior de lo normal; 10–20 mg para T4 libre 1.5–2 veces el límite superior de lo normal; y 30–40 mg para T4 libre 2–3 veces el límite superior de lo normal. (8) La European Thyroid Association recomienda dosis habituales de mantenimiento diario de ATD en el régimen de titulación son 2.5-10 mg de MMI y 50-100 mg de PTU. (9)

La PTU tiene un papel adicional en la inhibición de las enzimas tipo 1 y 2 de yodotironina deiodinasa, evitando la conversión periférica de tiroxina libre (FT4) a la triyodotironina libre. El impacto de la PTU en la deiodinasa hepática tipo 1 es el factor principal detrás de la reducción de la producción de FT3. La vida media en plasma de PTU es de aproximadamente 1,5 horas, por lo que se requiere de su administración cada

8 horas. Cuando se usa PTU, es importante recordar que la actividad biológica de PTU sobre una base de peso es aproximadamente 1:20 la del metimazol. PTU requieren administración cada 8 horas con dosis iniciales de 50–200 mg tres veces al día seguidas de una terapia de mantenimiento de 50-100 mg cada 8 horas. (9)

Efectos adversos

Medicamentos antitiroideos puede conducir a una remisión en aproximadamente el 50% de los pacientes, pero puede causar reacciones adversas, generalmente ocurriendo dentro de los primeros 90 días de la terapia. (13). Los efectos secundarios comunes que afectan al 1-5% incluyen erupción cutánea / urticaria, artralgia y poliartritis. La agranulocitosis causada por tionamidas es poco frecuente, con una incidencia que se considera alrededor del 0.2%. (14) Cuando a un paciente se le diagnostica agranulocitosis, se administra empíricamente un tratamiento antibiótico de amplio espectro. El tratamiento de la agranulocitosis con G-CSF pareció acortar el tiempo de recuperación del recuento de granulocitos de 13-16 días.(15) En particular, la insuficiencia hepática irreversible asociada a la PTU es un mayor riesgo en niños en comparación con los adultos entre 1/2000-

4000. De hecho, 4 de 41 (10%) receptores de trasplante hepático pediátrico en los EE. UU. entre 1990 y 2002 fueron el resultado de una lesión hepática inducida por PTU. (12)

β -bloqueadores: Los medicamentos que bloquean la respuesta a las catecolaminas en el sitio del receptor (por ejemplo, propranolol) mejoran las manifestaciones de tirotoxicosis, complemento del tratamiento. El propranolol es un β -bloqueador utilizado para atenuar los síntomas hiperadrenérgicos. El propranolol por vía oral en una dosis de 10 a 60 mg cada 6 u 8 horas. Con una dosis inicial de 40-160 mg diarios. Hasta 90% de la dosis oral de propranolol es eliminado vía hepática, con una vida media de eliminación de 3-6 horas. A dosis altas exhibe una ventaja sobre otros β -bloqueadores para disminuir la conversión periférica de T4-T3 al ser más soluble en lípidos.

Las diversas opciones para el bloqueo beta son las siguientes: propranolol (10–40 mg cada 8-12h), atenolol (25–100 mg cada 12-24h) o metoprolol (25–50 mg cada 6h). La infusión de esmolol o labetalol de vida media corta son de mayor utilidad para la tormenta tiroidea. (14)

Los medicamentos de bloqueo β deben usarse con precaución en pacientes con

asma, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y fenómeno de Raynaud. En estos pacientes, la terapia con bloqueadores de los canales de calcio tanto verapamilo como diltiazem.

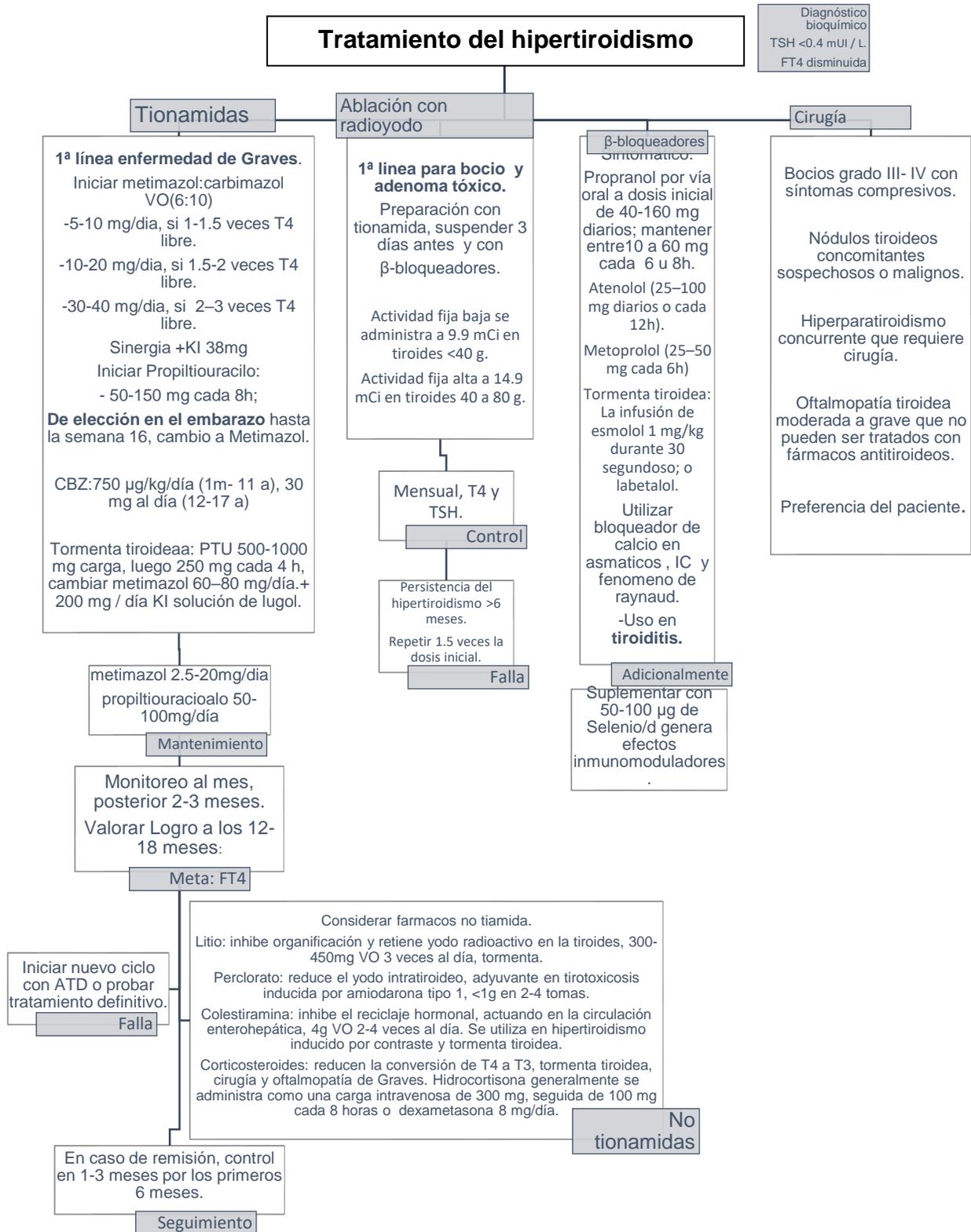
Sin embargo, el hecho de que el bloqueo β -adrenérgico pueda reducir el gasto cardíaco sin alterar el consumo de oxígeno puede tener efectos adversos en algunos órganos, como el hígado, donde la diferencia de oxígeno arteriovenoso, está elevada en el estado hipertiroides.

Ingesta de selenio. El yodo y el selenio (Se) son elementos esenciales para la economía de la hormona tiroidea, pero a la vez representan actores clave en el desarrollo de la tiroiditis autoinmune. Se encontraron niveles séricos de Se disminuidos en la

tiroiditis de Hashimoto y especialmente en la enfermedad de Graves. Dos revisiones sistemáticas han evaluado los ensayos controlados entre pacientes con tiroiditis autoinmune e informan que la suplementación con selenio disminuye los autoanticuerpos tiroideos circulantes.

El selenio mejora la actividad de las células reguladoras CD4 + / CD25 FOXP3 y T al mismo tiempo suprime la secreción de citocinas, evitando así la apoptosis de las células foliculares y proporcionando protección contra la tiroiditis. Dosis de suplemento: 100 μg de Se/d; las mujeres estarán bien con 50 μg de Se/d. Los suplementos de Se de 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ efectos tóxicos (alopecia, dermatitis, carcinoma de células escamosas). (10)

Tabla 1. Diagrama de flujo para el tratamiento del hipertiroidismo. Fuente propia



DISCUSIÓN

Medicamentos con acción antitiroidea, no tionamidas.

El litio inhibe el acoplamiento de residuos de yodotirosina evitando la síntesis de T4 y T3, probablemente mediante la inhibición de la acción de la TSH en el segundo sistema mensajero del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), como segundo mecanismo de acción inhibe la liberación de la hormona tiroidea desde la célula folicular. La dosis de litio es de 300–450 mg por vía oral cada 8 horas. Los síntomas de toxicidad leve (nivel de litio 1.5–2 mEq / L) incluyen náuseas, vómitos, diarrea, temblor de manos y somnolencia, mientras que los síntomas de toxicidad moderada (nivel 2 –2.5 mEq / L) incluyen espasmos mioclónicos, nistagmo, disartria, ataxia y confusión. Los síntomas tóxicos graves (nivel > 2.5 mEq / L) son insuficiencia renal, alteración de la conciencia, convulsiones, coma y muerte. (16)

El yodo de Lugol ejerce su efecto principalmente a través del efecto autorregulador Wolff-Chaikoff de inhibir la yodación de tiroglobulina. Tiene el beneficio adicional de reducir la vascularización de la glándula tiroides, por lo tanto el riesgo de sangrado en la tiroidectomía. Se

administraron 120 mg de yoduro (5 gotas de solución de Lugol tres veces al día) a ocho pacientes con hipertiroidismo y descubrieron que la secreción de T4 disminuía 12 horas después de la administración, alcanzaba un efecto de meseta dentro de 3.5 a 6 días. Un estudio retrospectivo previo mostró el beneficio de KI como terapia adyuvante del tratamiento con yodo radioactivo (RAI). El KI (alrededor de 250 mg / día) se administró una semana después de la terapia con RAI y ayudó a acortar la duración del hipertiroidismo. El yodo tiene algunos efectos secundarios leves, como erupción cutánea, fiebre farmacológica, sialoadenitis, conjuntivitis, mucositis, vasculitis y granulocitosis eosinofílica leucemoide. (17)

El Perclorato, es el anión disociado de las sales de perclorato, tiene una vida media de aproximadamente 6 a 8 horas. Inhibe la absorción de yoduro en la glándula tiroides al unirse competitivamente con NIS y también tiene la capacidad de descargar yodo de la glándula tiroides, reduciendo el yodo intratiroideo. Se utiliza como tratamiento adyuvante de la tirotoxicosis inducida por amiodarona tipo 1 (AIT tipo 1) (18)

La Colestiramina es un secuestrante de ácidos biliares. Las hormonas tiroideas normalmente se metabolizan en el

hígado, donde se conjugan con glucurónido y sulfato y se excretan en la bilis. Los estados tirotóxicos se caracterizan por un aumento significativo de la circulación enterohepática de las hormonas tiroideas. La colestiramina reduce estos niveles hormonales aumentados al unirse a ellos e interferir con la circulación enterohepática y el reciclaje de la hormona tiroidea, lo que resulta en una mayor excreción fecal.

La dosis habitual de colestiramina es de 4 gramos por vía oral dos o cuatro veces al día. Los efectos secundarios comunes de la colestiramina son flatulencia y estreñimiento. (12)

Corticosteroides: Reducen la conversión de T4 a T3 y la liberación de hormona tiroidea desde la célula folicular. Su utilidad terapéutica comprende la preparación rápida de cirugía de tiroides emergente, así como tratar y dificultar la progresión de la oftalmopatía establecida asociada con la enfermedad de Graves. La hidrocortisona generalmente se administra como una carga intravenosa de 300 mg, seguida de 100 mg cada 8 horas, y la dexametasona 8 mg / día se puede usar alternativamente en el tratamiento de la tormenta tiroidea. Los efectos secundarios pueden incluir aumento de la glucosa en sangre, aumento de la presión

arterial y supresión de la respuesta inmunológica. (19)

CONCLUSIONES

El tratamiento con antitiroideos es de elección para pacientes con hipertiroidismo. A largo plazo podemos ver pacientes con más de 15 años en tratamiento con tiamidas eutiroideos.

La dosis equivalente de carbimazol: metimazol se consigue con la relación 10:6. La pauta actual de manejo se rige bajo el método de titulación. La adición, en casos refractarios a ATD, de KI junto con metimazol diariamente, resulta en un mejor control. Los 90 días posteriores al inicio de ATD hay que permanecer hipervigilantes ante agranulocitosis y hepatotoxicidad, aunque poco frecuentes, conllevan alta morbimortalidad.

Para evaluar el tratamiento, la prueba de TSH puede permanecer suprimida por meses, por lo que la medición de T4 libre se debe realizar al mes y posteriormente 2-3 meses, con opción a discontinuar las tiamidas en caso de remisión después de 12-18 meses. Recordar en la toma de decisión: el gran indicador que representa la relación T3/FT4 alta, traducido como enfermedad activa. Atenuar los síntomas β adrenérgicos, es de

vital importancia ya que la principal complicación del hipertiroidismo son los eventos cardiovasculares. El propranol por vía oral en una dosis de 10 a 60 mg cada 6 u 8 horas, expone excelentes resultados por sus propiedades farmacocinéticas.

El selenio está fuertemente involucrado en la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, Oftalmopatía tiroidea. Suplementar con 50-100 µg de Se/d genera efectos inmunomoduladores.

Existen decenas de fármacos vinculados con el hipertiroidismo, además de los ya mencionados, los más importantes son: litio que inhibe organificación y retiene yodo radioactivo en la tiroides, perclorato que reduce el yodo intratiroideo, adyuvante en tirotoxicosis inducida por amiodarona tipo 1, colestiramina que inhibe el reciclaje hormonal, se utiliza en hipertiroidismo inducido por contraste y corticosteroides que reducen la conversión de T4 a T3.

Dado que cada una de las modalidades de tratamiento tiene limitaciones y consecuencias adversas únicas, los médicos deben estar familiarizados con las evidencias actuales, ventajas y desventajas de cada terapia para asesorar mejor a los pacientes.

La investigación centrada en el desarrollo de nuevas terapias que aborden la disfunción inmune asociada a la glándula tiroides es indispensable para mejorar las opciones de tratamiento. El objetivo clave en este contexto es inmunomodular sin aumentar la susceptibilidad a la infección, así como reemplazar la función fisiológica hormonal, evitando el riesgo cardiovascular y osteoporosis.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad Autónoma del Estado de México por su apoyo y colaboración.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES

Declaramos que todos los autores:

1. Han participado en la concepción y diseño del manuscrito, como también en

la adquisición y en el análisis e interpretación de los datos del trabajo.

2. Han colaborado en la redacción del texto y en sus revisiones.
3. Han aprobado la versión que finalmente será publicada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Werner SC. Classification of Thyroid Disease [Internet]. 1969 [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5814661/>

2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Vol. 14, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 301–16.

3. Duntas LH TBS. Classification of Thyroid Diseases. Luster M, Duntas LH Warftosky L *The Thyroid and Its Diseases*. 2018;(Springer.):87-99.

4. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment [Internet]. Vol. 93. 2016. Available from: www.aafp.org/afp

5. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Relational stability in the expression of normality, variation, and control of thyroid function. Vol. 7, *Frontiers*

in *Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2016.

6. Hoermann R, Midgley JE, Larisch R, Dietrich JW. Homeostatic Control of the Thyroid-Pituitary Axis: Perspectives for Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6, 177.

7. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed - A review for primary care. Vol. 14, *Clinical Medicine and Research*. Marshfield Clinic; 2016. p. 83–92.

8. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct 1;26(10):1343–421.

9. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. Vol. 7, *European Thyroid Journal*. S. Karger AG; 2018. p. 167–86.

10. Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Is selenium supplementation in autoimmune thyroid diseases justified? Vol. 24, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 348–55.

11. Abbara A, Clarke SA, Brewster R, Simonnard A, Eng PC, Phylactou M, et al. Pharmacodynamic Response to Anti-thyroid Drugs in Graves' Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 12;11.

12. Wang M, Yu Y. Therapeutic effects of combination regimens including methimazole on Graves hyperthyroidism: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 26, *Endocrine Practice*. American Association of Clinical Endocrinologists; 2020. p. 675–87.

13. Burch HB, Cooper DS. Management of graves disease a review. Vol. 314, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2015. p. 2544–54.

14. Knight CL, Cooray SD, Kulkarni J, Borschmann M, Kotowicz M. Thyroidectomy for the treatment of Graves' thyrotoxicosis in thioamide-induced agranulocytosis and sepsis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017 Sep 3;2017.

15. Yang J, Zhu YJ, Zhong JJ, Zhang J, Weng WW, Liu ZF, et al. Characteristics of antithyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: A retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China

involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years.

16. Prakash I, Nylen ES, Sen S. Lithium as an Alternative Option in Graves Thyrotoxicosis. *Case Rep Endocrinol*. 2015;2015:1–4.

17. Calissendorff J, Falhammar H. Lugol's solution and other iodide preparations: perspectives and research directions in Graves' disease. *Endocrine*. 2017 Dec 1;58(3):467–73.

18. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. Vol. 7, *European Thyroid Journal*. S. Karger AG; 2018. p. 55–66.

19. Suwansaksri N, Preechasuk L, Kunavisarut T. Nonthionamide Drugs for the Treatment of Hyperthyroidism: From Present to Future. Vol. 2018, *International Journal of Endocrinology*. Hindawi Limited; 2018.