



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado
Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Respuesta clínica y bioquímica al tratamiento del
hipertiroidismo en población pediátrica del Instituto de
Salud del Niño periodo 1996 a 2007**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Pediatría

AUTOR

Martha Rosario CALAGUA QUISPE

Lima, Perú

2011



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Calagua M. Respuesta clínica y bioquímica al tratamiento del hipertiroidismo en población pediátrica del Instituto de Salud del Niño periodo 1996 a 2007 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2011.

I.- RESUMEN:

OBJETIVO:

Determinar la respuesta clínica y bioquímica al tratamiento del hipertiroidismo en población pediátrica del Instituto de salud del Niño entre 1996 a 2007.

MÉTODOS:

Se incluyeron 32 pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) con diagnóstico de hipertiroidismo. Se consignaron las características clínicas y bioquímicas al diagnóstico y durante el tratamiento. Se consideró remisión si se encontraban asintomáticos y bioquímicamente eutiroides luego de 6 meses de haber suspendido el tratamiento, y recaída cuando se encontró valores hormonales alterados luego de un periodo mayor a 6 meses de haber permanecido en estado eutiroides.

RESULTADOS:

El promedio de edad fue 10,5 años (3,2-17,9 años); 26 (81,2%) fueron de sexo femenino y 6 de sexo masculino (18,8%); 18 (56,3%) fueron adolescentes; 19 (59,4) eran pre-púberes y 13 (40,6) púberes. El antecedente de patología autoinmune en familiares se observó en 40,6% de pacientes. Los síntomas más frecuentes fueron: bocio, sudoración, nerviosismo y pérdida de peso; y los signos: taquicardia y oftalmopatía. Se encontró niveles promedios de TSH: 0,089 uUI/ml (0,005 a 0,600 uUI/ml); T4-L: 3,83 ng/dl (1,33 a 7,77 ng/dl) y T3 total: 362,9 ng/dl (65 a 845 ng/dl) al diagnóstico.

Se usó Metimazol como primera opción terapéutica en los 32 pacientes, a una dosis inicial promedio de 0,78 mg/kg/ día (0,41 a 2 mg/kg/día) y 0,53 mg/Kg/día de mantenimiento; 11(34,4%) presentaron remisión; 12 (37,5%) recibieron tratamiento con I₁₃₁; 7 (21,9%) continúan en tratamiento y 2 (6,3%) abandonaron el tratamiento. Tres (9,4%) presentaron recaída (2 recibieron Iodo y 1 antitiroideos). Se alcanzó remisión a un tiempo de tratamiento de 2,81± 0,91 años (1,5 a 4,8 años); lográndolo el 4,1%, 35,3%, 37,5% y 25% luego del primer, segundo, tercer y cuarto año respectivamente. Quienes recibieron I₁₃₁ tuvieron una edad promedio de 14,0 años (7,1-19,6 años), la dosis promedio fue 7mCi, la

indicación más frecuente fue la pobre respuesta al tratamiento con drogas, y el 75% presentó remisión en un promedio de $0,64 \pm 0,60$ años (0,16 a 1,5 años).

CONCLUSIONES:

El mayor porcentaje de pacientes fueron pre-púberes y la edad promedio de diagnóstico es menor a lo reportado en la literatura. El bocio sigue siendo la manifestación más frecuente en pediatría. La primera opción terapéutica fue metimazol, con una remisión del 34,4% en un tiempo promedio de 2,8 años. La indicación más frecuente de I_{131} fue la no respuesta al tratamiento con drogas antitiroideas, alcanzándose un 75% de remisión.

Palabras claves: hipertiroidismo, antitiroideos, bocio.

II- INTRODUCCIÓN:

Las hormonas tiroideas (HT) ejercen su actividad en todos los sistemas del organismo, con un papel fundamental en el desarrollo del cerebro del feto y del niño, participando, además, en la homeostasis celular. El hipertiroidismo es un estado de hipermetabolismo causado por el aumento de las HT (tiroxina -T4- y/o triyodotironina -T3-), lo cual causa efectos negativos tanto físicos como del comportamiento (1)

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) representa el 95% de las causas de hipertiroidismo en la niñez. Se trata de un trastorno autoinmune producido por autoanticuerpos estimuladores del receptor de Tirotropina (TSI), que provoca hipersecreción de HT, hipertrofia e hiperplasia de la glándula e infiltración linfocítica de células T (2). La genética determina el 80% de susceptibilidad, con una herencia poligénica asociada al gen del antígeno leucocitario humano (HLA) y sus haplotipos A1, B8 y DR3.

La segunda causa de hipertiroidismo también es autoinmune, la Hashitoxicosis o fase hipertiroidea de la Tiroiditis de Hashimoto, donde existe liberación de hormonas por destrucción autoinmune e inflamatoria de la glándula tiroidea.

La destrucción de la glándula puede darse también, con mucha menor frecuencia, por procesos infecciosos manifestándose como tiroiditis subagudas (21).

La EGB ocurre en el 0.02% de niños (1/5,000), su frecuencia se incrementa con la edad, siendo mayor en la adolescencia. El cuadro clínico suele ser insidioso, progresivo con síntomas muchas veces inespecíficos, como alteraciones del sistema nervioso central que suelen manifestarse por trastornos de la conducta. Un estudio encontró que la hiperactividad e insomnio se presentaba en más del 50% de niños (15); mientras que un estudio previo en nuestro servicio halló que el nerviosismo estaba presente en el 55% de pacientes (5). El bocio es la manifestación clínica más frecuente, encontrándose en más del 95% de niños; y síntomas cardiovasculares como taquicardia se presenta en más del 70% de pacientes. Una característica patognomónica, pero excepcional en niños es la dermatopatía infiltrativa o mixedema pretibial. Así mismo, la verdadera oftalmopatía es rara en niños y suele ser menos severa.

El diagnóstico se confirma al constatar una TSH suprimida y/o T3 ó T4 en sus fracciones totales y/o libres elevadas.

Entre las opciones de manejo se cuenta con las drogas antitiroideas (DAT), el yodo radioactivo (I_{131}) y la tiroidectomía. Estas opciones terapéuticas han sido y son objeto de controversias, al no haber una cura específica para la enfermedad y estar cada una de ellas asociada a complicaciones. El tratamiento con drogas antitiroideas ha sido por mucho tiempo la primera elección en pediatría, en el afán de evitar el hipotiroidismo permanente como consecuencia del uso de I_{131} o cirugía (2). Sin embargo, el porcentaje de remisión con las drogas es bajo (< 30%) y aún menor en pre-púberes (<15%) (22). El tratamiento con DAT requiere de un largo período de tiempo con un riesgo alto (10- 22%) de reacciones adversas, pobre adherencia al tratamiento y más del 75% de recaída luego de discontinuar el tratamiento (2). Por tal motivo se han intentado determinar factores predictivos del riesgo de recaídas, los cuales nos llevarían a considerar tempranamente opciones terapéuticas definitivas; tales como, la iodoterapia o la tiroidectomía. Se han señalado como características de alto riesgo de recaídas, niños pequeños con niveles altos de tiroxina, anticuerpos y pobre respuesta en los primeros 3 meses a la terapia (34).

Es necesario entonces la adquisición de nuevos estudios que nos ayuden a comprender la evolución del niño con hipertiroidismo para un adecuado manejo de esta patología.

III- PROBLEMA

¿Cuál es la respuesta clínica y bioquímica al tratamiento del hipertiroidismo en población pediátrica en el Instituto Nacional de Salud del Niño periodo 1996 a 2007?

IV- ANTECEDENTES y JUSTIFICACIÓN:

IV.1 ANTECEDENTES:

La literatura nos muestra una amplia descripción del cuadro clínico y manejo del hipertiroidismo en población adulta, siendo difícil de poder extrapolar los datos a la población pediátrica; debido a que la presentación clínica y respuesta al tratamiento son diferentes, como consta en las publicaciones hechas sobre el tema.

D. Shulman en 1997 (7) realiza una descripción de las características clínicas y bioquímicas al diagnóstico y respuesta a la terapia en 100 niños con hipertiroidismo autoinmune, encontrando predominio del sexo femenino, como signo más frecuente al

bocio y determinó que la duración de los síntomas y tratamiento se correlaciona negativamente con la edad cronológica. Falen y Del Aguila en el 2001 (5) evaluaron las características clínicas de 42 pacientes con enfermedad de Graves en el servicio de Endocrinología del Instituto de Salud del Niño, encontrando como edad promedio 12.27 ± 3.56 años, y como signos clínicos más frecuentes bocio en el 100%, taquicardia en 95% y palpitaciones en 67%, siendo el tratamiento de elección el metimazol con una dosis promedio de 0.64 ± 0.29 mg/kg/día.

Mario Zanolli (3) en el 2008, estudió las características clínicas de la EGB en niños y adolescentes del servicio de endocrinología pediátrica de la red de salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile, reportando un rango de edad entre 3 y 15,9 años, un predominio del sexo femenino y frecuencia mayor de síntomas neuro-psiquiátricos.

En el 2009, Godoy, C. (15) describe las características clínicas, de laboratorio y los resultados del tratamiento de 26 pacientes controlados por 1 año en la Unidad de Endocrinología del Hospital Exequiel González, reportando edad promedio diagnóstico de $9,8 \pm 3,5$ años, siendo el bocio el signo más frecuente en edad pediátrica, las drogas antitiroideas el tratamiento de elección (89%), el uso de I_{131} en el 17%, y reacciones adversas a la medicación en el 3% de niños.

Existe controversia en relación al manejo adecuado del hipertiroidismo, lo cual hace necesario un mayor número de estudios que evalúen la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos. En el 2007, Hirokazu Sato (26) reporta los resultados de un estudio realizado entre endocrinólogos pediatras de Japón; señala que metimazol fue el antitiroideo de primera elección en el 92 % de encuestados, con una tendencia al uso de dosis iniciales incrementadas y por largos periodos de tiempo. En 1997, Glaser, N. (12), en 191 niños y adolescentes, reporta un porcentaje de remisión de solo 28% en tratados con drogas antitiroideas por 2 años. En otros estudios se reporta porcentajes de remisión menores del 30% y recaídas en más del 70% de pacientes que reciben drogas antitiroideas.

El uso de Iodo radiactivo no ha sido de primera elección por el riesgo de hipotiroidismo permanente y sus posibles efectos teratogénicos y carcinogénicos. Sánchez Povich (19) en el 2006, describe la respuesta al tratamiento con I_{131} y sus complicaciones en niños y

adolescentes con EGB en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Se estudiaron 13 pacientes en quienes la dosis de Iodo usada fue $4,47 + 1,66$ mCi, remitiendo el 100% de pacientes en un tiempo promedio de 24,62 semanas. La prevalencia de hipotiroidismo a los 6 meses de iniciado el tratamiento fue 66,66%, y 83,33% a las 257 semanas. Scott, A en 2007 (11) describe que una administración apropiada de radioiodo es una forma ideal de tratamiento en pacientes pediátricos, el cual debe de ser hecho con una dosis de yodo incrementada.

Actualmente se evalúan factores predictivos de remisión con el propósito de tratamientos definitivos más tempranos. N. Glaser (6) en el 2008 encontró que los niños que presentaban remisión al tratamiento con drogas antitiroideas eran mayores, tenían concentraciones de hormonas tiroideas más bajas y obtuvieron un rápido estado eutiroideo.

IV.2- JUSTIFICACIÓN:

Las características clínicas y bioquímicas como respuesta al tratamiento del hipertiroidismo en población infantil ha sido poco estudiada, debido en parte a su menor frecuencia en comparación a la población adulta. Así mismo, el manejo de elección sigue siendo punto de controversia entre los endocrinólogos pediatras; por lo cual, es necesario conocer la evolución durante y después del tratamiento y observar la respuesta a los diversos esquemas de tratamiento.

Nuestros resultados ayudarán a tomar en cuenta el éxito y las dificultades durante el seguimiento como base para la actualización de las guías de manejo del hipertiroidismo del niño y adolescente del servicio de Endocrinología del Instituto de Salud del Niño.

V- OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la respuesta clínica y bioquímica al tratamiento del hipertiroidismo de la población pediátrica en el Instituto Nacional de salud del Niño entre 1996 a 2007.

VI- MATERIAL Y MÉTODO:

A través del sistema computarizado se encontraron 175 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo durante el periodo 1996 - 2007, de las cuales solo se

encontraron físicamente 64. Cincuentiocho historias tenían diagnóstico de Enfermedad de Graves Basedow, 5 correspondían a Hashitoxicosis y 1 a hipertiroidismo neonatal.

Para el presente estudio se tomaron las historias clínicas de 32 pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología del INSN que reunían los siguientes criterios de inclusión: Niños o adolescentes de ambos sexos, menores de 18 años, con diagnóstico clínico de hipertiroidismo y confirmación con TSH < 0.5 uUL/mL, T4L > 1.85 ng/dl y/o T3T > 149 ng/dl; y que habían recibido tratamiento con drogas antitiroideas, I_{131} o cirugía con un seguimiento mínimo de 6 meses.

Colección de datos:

Los datos se vaciaron en una ficha de recolección y se consignó la información de las siguientes variables.

1.- Características clínicas:

Edad, sexo, patología asociada, historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune y se consideró positiva si familiares de primer y/o segundo grado tenían antecedentes de enfermedad de EGB o Tiroiditis de Hashimoto.

Antropometría y desarrollo puberal: las medidas antropométricas (peso y talla) fueron determinadas utilizando un estadiómetro de pared y una balanza mecánica calibrada. Se calculó el índice de Masa Corporal (IMC) con el peso (kg) dividido por la talla al cuadrado (m^2). La talla y el IMC se expresaron mediante desviación estándar (DS) (IMC del paciente – IMC para la edad y género/DS) (24), en base a las referencias del "National Center for Health Statistics". El desarrollo puberal fue expresado según estadios de Tanner, dividiendo a la población en dos grupos; pre-púberes, estadio de desarrollo puberal Tanner 1 y púberes, estadios de desarrollo puberal entre Tanner 2-5.

Síntomas y signos de hipertiroidismo: Se realizó un registro de los síntomas y signos al momento de la primera evaluación, considerándose los siguientes síntomas y signos: nerviosismo, sudoración, labilidad emocional, hiperdefecación, palpitations, fatiga, pérdida de peso, poliuria, polidipsia, bajo rendimiento escolar, tremor, taquicardia, oftalmopatía, bocio e hiperreflexia.

El tamaño del bocio se registró en base a la clasificación propuesta por Pérez y col.(25) y se consideró como 1 N al tamaño normal, cuando el tamaño de la glándula tiroidea no excedió el tamaño de la falange terminal del dedo pulgar del paciente, se consideró como 2 N cuando la glándula del paciente fue dos veces mayor y 3 N cuando fue el triple (< 2N leve, 2N a 3N moderado y >3N severo).

Al momento del diagnóstico, en algunos pacientes se realizó gammagrafía tiroidea con captación de I¹³¹, utilizándose dosis entre 50 a 100 uCi, adoptándose como positivo un valor sobre 35% a las 24 h (23).

2.- Características Bioquímicas:

Se tomaron en cuenta las determinaciones de hormonas tiroideas: tirotrópica (TSH), T4 Libre y T3 total, las cuales fueron determinadas utilizando el método de ELISA o quimioluminiscencia. Los anticuerpos, anti-TPO y anti-Tg fueron determinados utilizando enzimoimmunoensayo.

3.- Tratamiento inicial

Se registró el tipo, dosis y duración del tratamiento con: drogas antitiroideas (Metimazol o Tiamazol), betabloqueadores (propranolol) o I-131. Se utilizó la clasificación propuesta por Cooper et al (3) para definir reacción adversa a medicamentos (RAM). Se consideró RAM menor a: prurito generalizado, artralgia y síntomas gastrointestinales, mientras que RAM mayor incluyó agranulocitosis, hepatotoxicidad y vasculitis.

4.- Evolución de resultados:

La evolución se consigna mediante el registro de evaluaciones clínicas y bioquímicas periódicas, para el reajuste del tratamiento instaurado. Los periodos de evaluación considerados fueron: uno, primera consulta; dos, dentro de los 2 primeros meses; tres, cuatro y cinco cada 3 meses, durante el primer año y luego cada 6 meses hasta terminar el período de observación, que alcanzó un rango entre 6 a 15 observaciones.

Se consideró remisión de la enfermedad si el paciente se encontraba asintomático y eutiroideo (hormonas tiroideas en rangos normales), luego de 6 meses de suspendido el

tratamiento antitiroideo (2). Se consideró recaída cuando se encontró valores hormonales alterados luego de un periodo mayor a 6 meses de eutiroidismo sin tratamiento.

5.- Análisis Estadístico

Se utilizaron los programas SPSS 16 para Windows y el programa Microsoft office Excel 2007 como base de datos, análisis estadístico y confección de gráficos. Se realizó medidas de posición (media y mediana) y dispersión (desviación estándar, mínimo, máximo y rango).

Se construyeron tablas univariadas y bivariadas con respecto a la evolución, expresadas en cantidades y porcentajes; así como, sus respectivos gráficos. Se evaluó las diferencias numéricas con pruebas de Mann-Whitney U y de proporciones con la Prueba de Fisher. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,001$.

VII- RESULTADOS:

1.- Hallazgos clínicos al diagnóstico y su evolución.

La muestra estuvo constituida por 32 pacientes, 26 (81,2%) de sexo femenino y 6 (18,8%) de sexo masculino, con una relación de 4,33 mujeres por cada varón. El promedio de edad fue de 10,5 años (3,17-17,89 años), mientras que por sexo correspondió 10,85 a las mujeres y 9 años a los varones. La distribución por grupo etario y sexo se muestra en la **figura 1**.

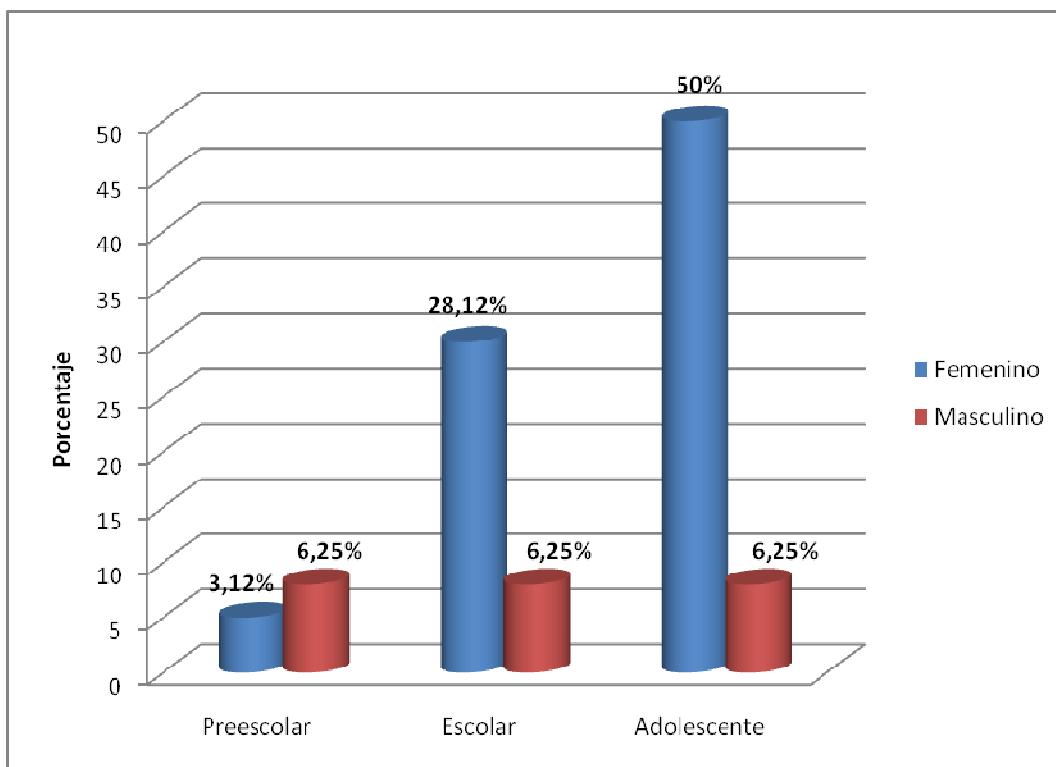


Figura 1: Distribución por grupo etario y sexo al diagnóstico de hipertiroidismo. Los niños en edad preescolar fueron 9,37%, escolar 34,37 % y adolescentes 56,25%. Con predominio del sexo femenino.

Al momento del diagnóstico, 19 (59,37%) pacientes eran pre-púberes y 13 (40,6%) púberes, con una media de edad de 8,58 +/-2,61 años para los pre-púberes y de 13,32 +/- 2,04 años para los púberes. El estadio puberal de acuerdo al sexo se muestra en la **figura 2**.

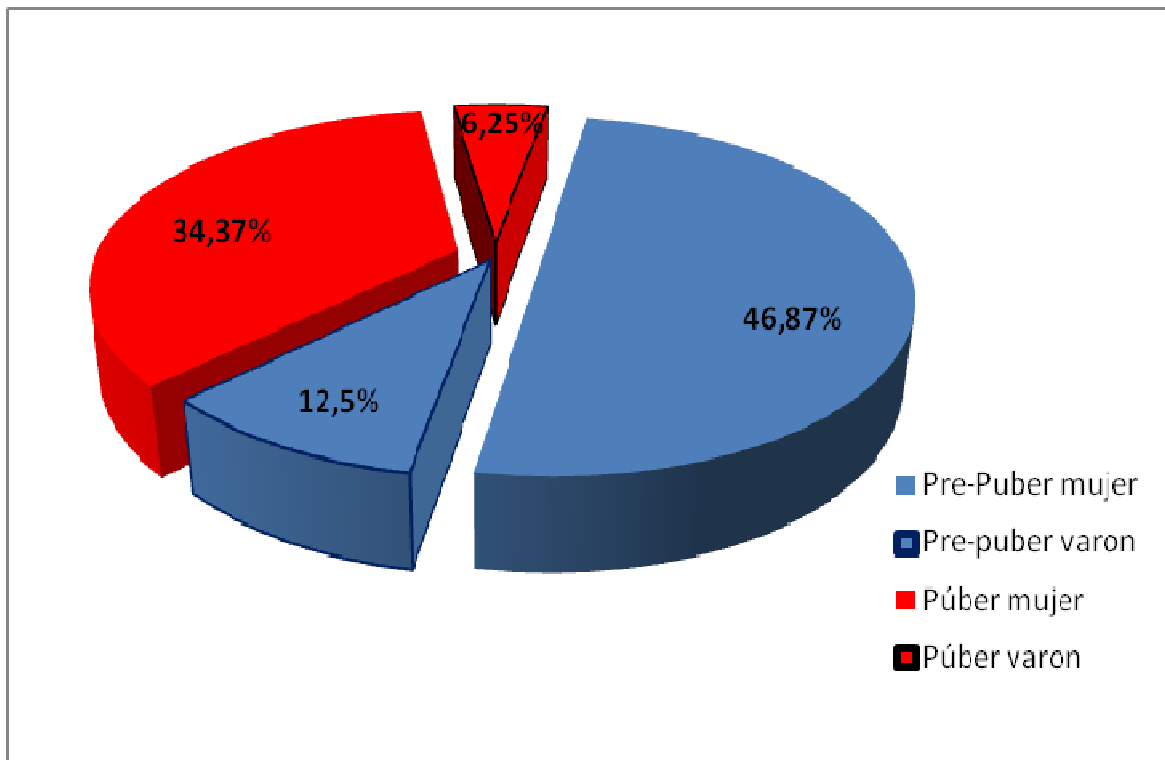


Figura 2: Estadio puberal de acuerdo al sexo. En los pre-púberes el 78,95% eran mujeres y el 21,05% varones y en los púberes el 84,61% mujeres y el 15,38% eran varones.

Se encontraron como condiciones asociadas, un paciente con Síndrome de Down y otro con Lupus eritematoso sistémico. El antecedente familiar de patología autoinmune se observó en 13 (40,62%) pacientes: DM1 (3,12%), Asma Bronquial (6,25%), Tiroiditis de Hashimoto (6,25%), EGB (25%).

El tiempo de enfermedad al momento del diagnóstico fue en promedio 7,04 +/- 6,5 meses.

La distribución según los síntomas y signos se muestra en la [tabla 1](#).

Tabla 1: **Manifestaciones clínicas al diagnóstico.**

SÍNTOMAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Bocio	32	100
Sudoración	21	66
Nerviosismo	20	63
Pérdida de peso	20	63
Palpitaciones	13	41
Fatigabilidad	12	38
Pobre rendimiento escolar	10	31
Hiperdefecación	8	25
Polidipsia	5	16
Poliuria	5	16
Tremor	4	13
SIGNOS		
Taquicardia	26	81
Oftalmopatía	24	75
Hiperreflexia	17	53

La presencia de bocio se identificó en todos los pacientes; considerando la clasificación de Pérez y cols el 40,6% de los pacientes tenían bocio entre 1 y 2N; 56,2 % entre 2 y 3N y 3,1% >3N. Bocio > de 2N lo presentaban el 59.37% de pacientes, siendo pre-púberes el 68,42% y púberes el 46,15%; el tamaño se mantuvo en el 48% (p=0,076) y 33% (p=0,052) respectivamente, luego del primer y segundo año de tratamiento.

La pérdida de peso se encontró en el 62.5% de los pacientes, con un z score de la media de IMC (zIMC) al diagnóstico de - 1,02 (rango -3,2 a 1,30). Los pre-púberes tenían una menor pérdida de peso (media de -0,74), que los púberes (media de -1,39). Durante los primeros 6 meses de evolución el zIMC mostró un incremento significativo de -1,02 a -0,18 (p < 0,001). **figura 3**

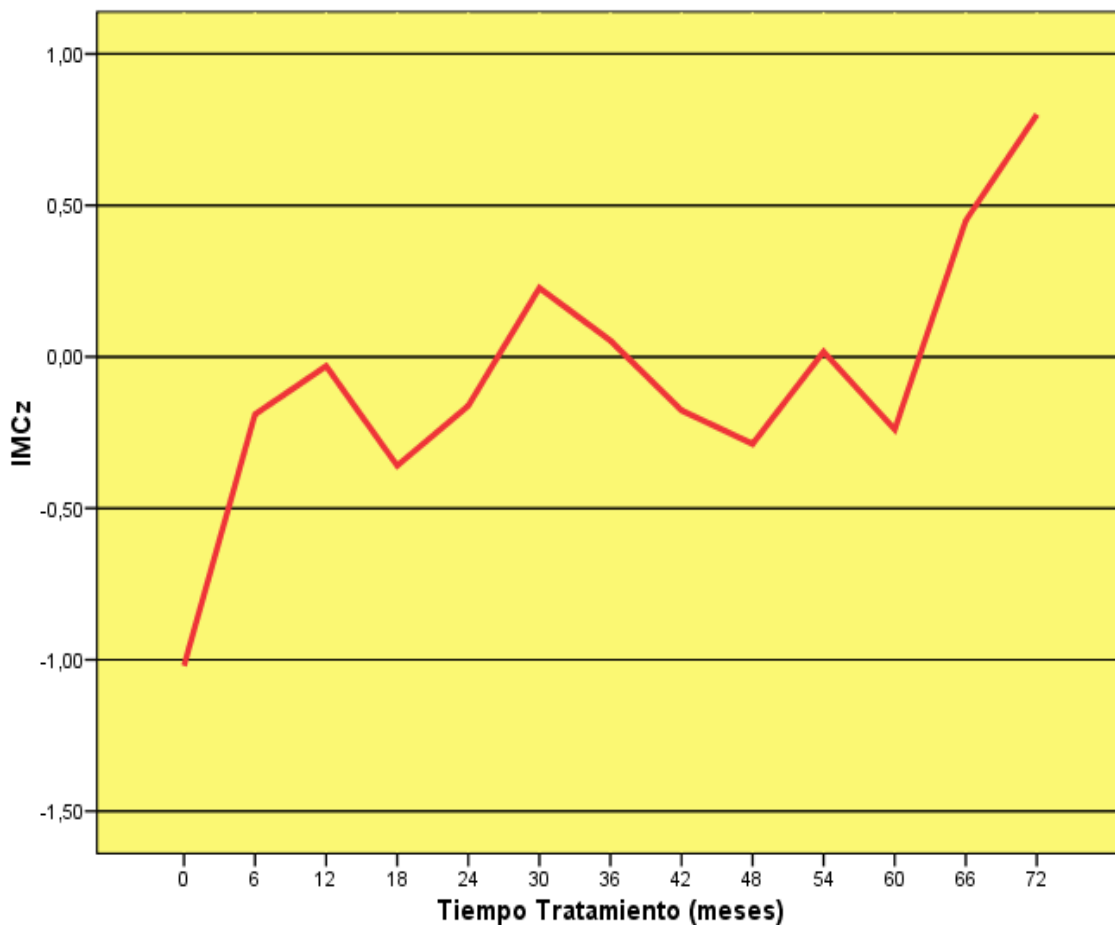


Figura 3: Evolución del z score de la media de IMC de pacientes que recibieron tratamiento con drogas antitiroideas.

La taquicardia presentó una disminución progresiva a lo largo del tratamiento con drogas antitiroideas, evidenciándose una disminución de las medias de 110 a 89 latidos x min dentro de los primeros 3 meses ($p = 0,001$)

La presencia de oftalmopatía se describió, al momento de diagnóstico, en el 75% de los pacientes, pero no se pudo precisar su evolución.

El z score de la media de la talla (zTalla) al diagnóstico fue -0.22 (rango -2.36 a 2.40), con solo 2 pacientes pre-púberes con talla $> 2DS$. No hubo diferencia significativa del z score-Talla a lo largo del seguimiento [figura4](#).

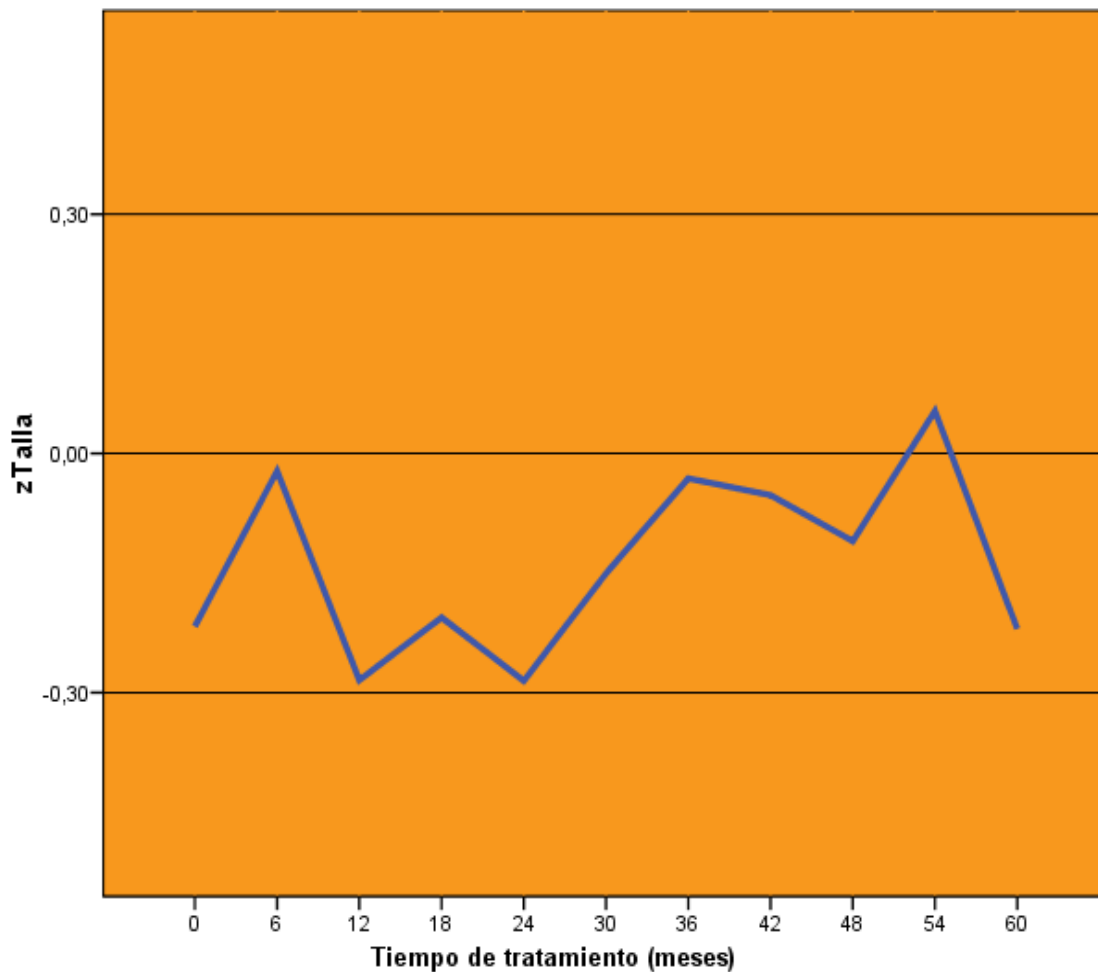


Figura 4: Evolución del z score de la media de la talla de pacientes con hipertiroidismo que recibieron tratamiento con drogas antitiroideas.

2.- Hallazgos bioquímicos al diagnóstico y su evolución.

Hormonas tiroideas

Al diagnóstico, la media de las hormonas tiroideas fueron: TSH 0,089 uUI/ml (0,005 a 0,600 uUI/ml); T4-L 3,83 ng/dl (1,33 a 7,77 ng/dl), y T3 total 362,9 ng/dl (65 a 845 ng/dl). Al evaluar la función tiroidea de acuerdo a desarrollo puberal, se encontró que en pre-púberes la media de TSH era 0,05 uUI/ml, T4L 3,9 ng/dl, y T3t: 291,65 ng/dl; mientras que en púberes la media de TSH era 0,15 uUI/ml, T4L: 3,65 ng/dl, y T3t: 462,40 ng/dl. (p=0,36; p=1; p=0,22 respectivamente).

Al evaluar el comportamiento de las hormonas tiroideas observamos que la TSH (57.1%) y T4L (50%) alcanzan valores normales entre los 6 y 8 meses; mientras que a los 2 años lo hacen el 72,72% y 50% respectivamente. **figuras 5.**

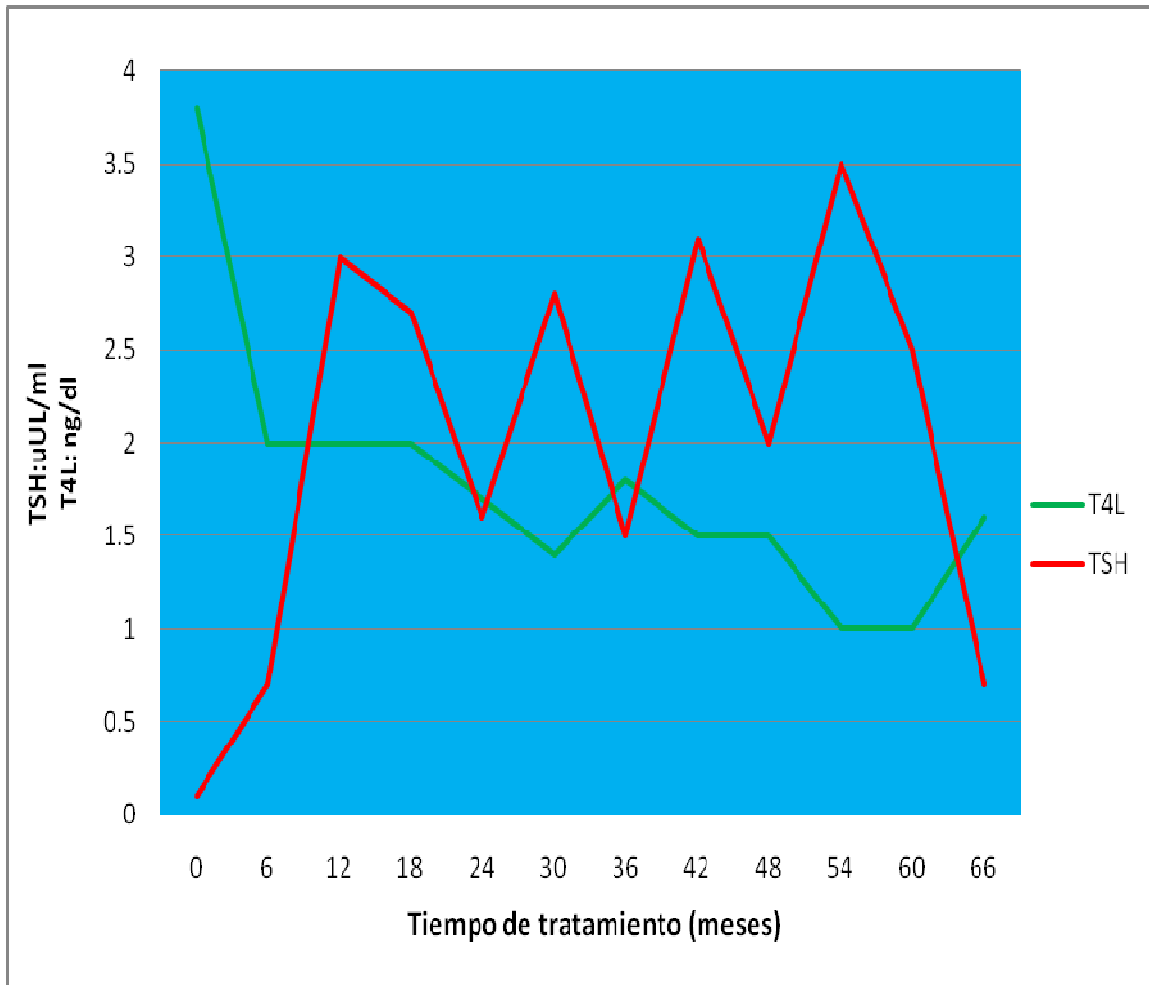


Figura 5: Evolución de la función tiroidea durante el tratamiento con DAT.

Se evaluó el nivel promedio de T4L al año de tratamiento para observar la diferencia entre quienes recibieron finalmente tratamiento solo con DAT o que requirieron terapia definitiva con I_{131} , encontrándose un promedio de T4L de 1,68ng/dl y 2,46ng/dl respectivamente ($p=0,39$).

Anticuerpos Antitiroideos

Solo se realizó anticuerpos anti-TPO y/o anti-Tg a 22 (68,75%) pacientes, siendo positivos en el 77,3% y negativos en el 22,7% de pacientes. La media de los anticuerpos anti-TPO fue de 550.37 UI/ml (38,9 a 2246 UI/ml) siendo positivos en el 92,8% y de los anticuerpos anti Tg fue 715.44 UI/ml (133 a 1408 UI/ml) siendo positivos en el 64,3% de los pacientes.

Medicina nuclear

Se realizó gammagrafía tiroidea a 15 (46,87%) pacientes, encontrándose bocio normocaptador en 1 (6,6%), e hipercaptador en 14 (93,3%). La captación promedio de I₁₃₁ a las 2 h fue de 29,48% (10,2 a 58,7%) y a las 24 horas fue 61,18% (26,7 a 97,8%).

3.- Tratamiento inicial y respuesta al tratamiento.

El promedio de tiempo de seguimiento fue de $3,61 \pm 1,62$ años (rango 0,5 a 7,16).

El 100% inició tratamiento con drogas antitiroideas, utilizándose Metimazol a una dosis media de 0,78 mg/kg/ día (0,41 a 2 mg/kg/día) y de mantenimiento de 0,53 mg/Kg/día

El 87,5% de los pacientes recibió propanolol a una dosis promedio de 1,97 mg/kg (0,25 a 3,4mg/kg) por un tiempo promedio de 5,09 meses (1,06 a 10,7). 34,3% de los pacientes requirieron el uso de betabloqueadores en más de una oportunidad por exacerbación de los síntomas adrenérgicos.

De los 32 pacientes que iniciaron tratamiento con antitiroideos, 11 (34,37%) remitieron; 12 (37,5%) recibieron tratamiento con I₁₃₁, destacándose que uno fue por presentar RAM al metimazol y 2 por recaída; 7 (21,87%) continúan en tratamiento al momento del corte del estudio, uno de ellos con segundo ciclo de tratamiento con metimazol y 2 (6,25%) abandonaron el tratamiento. Un total de 3 (9,37%) pacientes presentaron recaída.

Los 11 pacientes que remitieron tuvieron un tiempo de tratamiento de $2,81 \pm 0,91$ años (1,5 a 4,8 años). 4,1% (1) remitió luego del primer año de tratamiento, 35,29% (6) luego del segundo año, 37,5% (3) luego de 3 años y 25% (1) luego de 4 años de tratamiento.

En los 12 pacientes que se indicó I₁₃₁, la dosis promedio fue 7 mCi, no reportándose ninguna complicación hasta el momento del estudio, mostrándose las indicaciones de su uso en la figura 6.

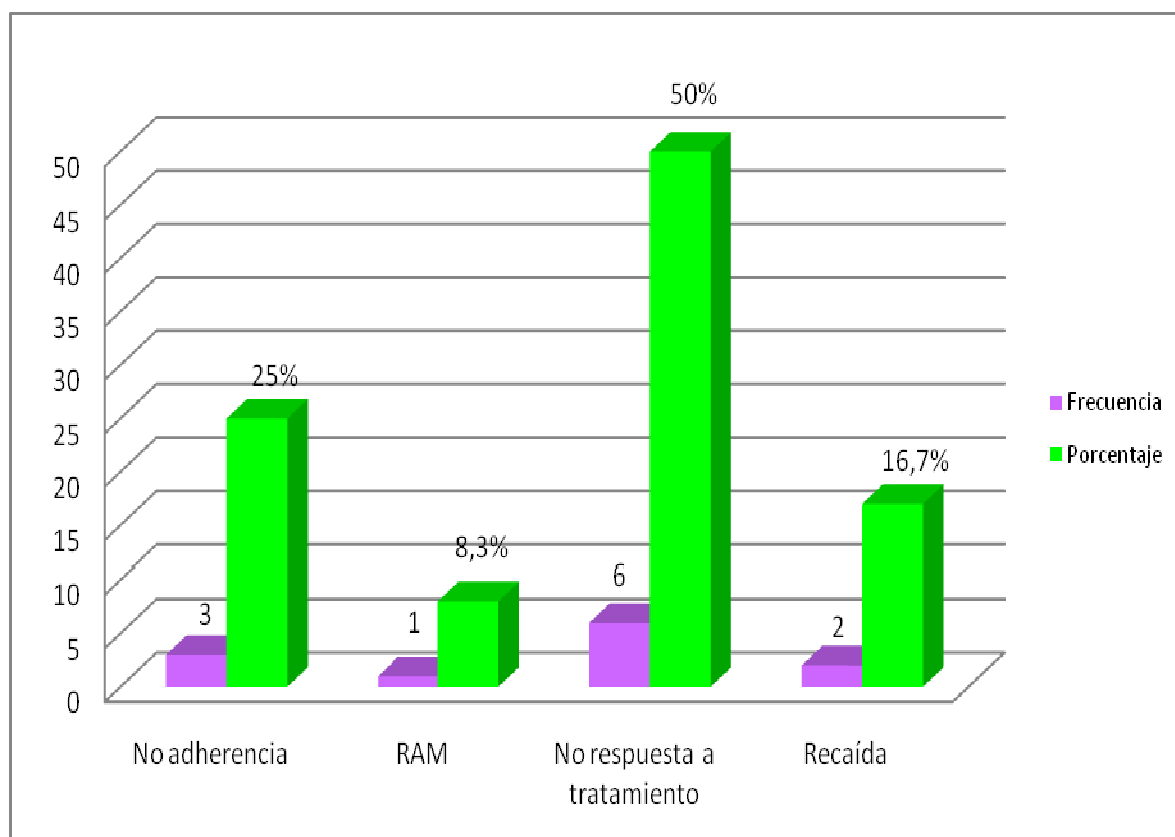


Figura 6: Indicaciones de uso de Iodo radiactivo en pacientes con hipertiroidismo. La indicación más frecuente es la no respuesta al tratamiento con drogas antitiroideas, seguida de la no adherencia al tratamiento. Solo se presentó RAM en un paciente.

De los 12 pacientes que recibieron Iodo, 9 (75%) presentaron remisión en un tiempo promedio de $0,64 \pm 0,60$ años (0,16 a 1,58 años), en un solo caso (síndrome de Down) se requirió 3 dosis de I_{131} . No se tienen datos de la evolución de 3 pacientes.

Se compararon características clínicas y bioquímicas entre quienes remitieron y no lo hicieron (excluyendo el paciente que presentó RAM a metimazol). Se encontró que aquellos que obtuvieron remisión en comparación con aquellos que no; tenían tendencia a un menor T3T ($p=0,44$) y TSH ($p=0,36$) al diagnóstico, tiempo de tratamiento con antitiroideos ($p=0,42$) y ZIMC luego de 2 años de tratamiento ($p=0,45$). Así mismo, el tiempo de normalización de TSH y T4L en el 50% de pacientes luego de iniciado el tratamiento fue significativamente menor ($p<0,001$). [tabla 2](#).

Tabla 2: Características clínicas y bioquímicas según estado de remisión al tratamiento con DAT.

Parámetros	Remisión (n =11)	No remisión (excluido RAM) (n =12.)	p- valor < 0,05
Edad	10,81	11,15	0,66
Estadio puberal: % pre-púberes	54,5%	58,3%	1
Historia de enfermedad Tiroidea autoinmune %	18,2%	25%	0,3
Medida del Bocio al diagnóstico % bocio > 2N.	63,6%	50%	0,50
Oftalmopatía	87,5%	90,9%	1
zIMC al diagnóstico	-1,14	-0,71	0,52
Nivel de LT4 al diagnóstico	3,69	3,90	0,81
Nivel de T3T al diagnóstico	296,9	391,3	0,44
Nivel TSH al diagnóstico	0,05	0,15	0,36
Dosis media de antitiroideos al diagnóstico	0,80	0,90	0,97
Tiempo de tratamiento con antitiroideos (años)	2,81	2,69	0,42
zIMC luego de 2 años de tratamiento	0,27	1,02	0,45
Tiempo de normalización TSH en el 50% de pacientes (meses promedio)	6	30	0,001
Tiempo de normalización T4L en el 50% de pacientes (meses promedio)	4	33	0,001

VIII- DISCUSIÓN:

El hipertiroidismo es un estado de hipermetabolismo causado por el aumento de las hormonas tiroideas. La enfermedad de Graves - Basedow es la causa más frecuente de hipertiroidismo; la cual resulta de una compleja interacción entre la genética, factores ambientales y el sistema inmune (2). La segunda causa de hipertiroidismo es la Hashitoxicosis de la Tiroiditis de Hashimoto, donde existe liberación de hormonas por destrucción de la glándula tiroidea.

Es probable que la Tiroiditis de Hashimoto y EGB sean espectros diferentes de una misma enfermedad autoinmune, donde el comportamiento de la glándula varía dependiendo del tipo de anticuerpo que predomine (3).

Nuestro estudio describe las características clínicas y bioquímicas al diagnóstico y la evolución, como respuesta al tratamiento, de 32 pacientes con Enfermedad de Graves Basedow evaluados en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

La EGB es una enfermedad rara en los niños, ocurre en 1/5000 y con mayor frecuencia se observa en los adolescentes. La literatura describe un pico de incidencia entre los 11 y 15 años de edad (2, 3). Wilkins (4) reportó en 1965 una distribución por edades, en la cual menos del 5% de los pacientes con EBG eran menores de 5 años, 15% tenían entre 6 y 10 años y más del 80% eran mayores de 10 años. En la publicación de Falen y Del Aguila se describe que la edad promedio de presentación fue mayor de 12 años, sin mencionarse el número de pre-escolares (5), Glaser y col describen una edad promedio de presentación de 12 años (6) . En el presente estudio, el promedio de edad de presentación (10,5años) y el porcentaje (56%) de adolescentes fue menor que el señalado por los autores previamente mencionados, pero similar a un estudio reciente que reporta solo un 44,7% de pacientes mayores de 10 años (3). Debemos resaltar que al igual que Mario Zanolli, hemos encontrado un importante 10% de presentación en pre-escolares. Es probable que la edad de presentación esté disminuyendo o se realice un diagnóstico más temprano.

La mayor incidencia en el sexo femenino (4,3:1) observada en este estudio es similar al señalado en otras investigaciones (1,3), En relación al estadio puberal al diagnóstico, Lazar y col (14), reportan un 17,5% de pacientes como pre-pubescentes; y, Shulman, encuentra un

32% de pre-púberes (7). En nuestra población estudiada el porcentaje de pre-púberes fue 59,37%; datos similares al 55,26% reportado recientemente por Mario Zanolli. (3).

El antecedente familiar de enfermedad autoinmune tiroidea se ha descrito hasta en un 60% de niños con EBG (10). Glaser reporta este antecedente en el 56% de pacientes (6), Zanolli encontró este dato en el 10,5% de familiares de pacientes con EGB (3), mientras que nosotros encontramos el antecedente en un 31,2%, lo cual podría demostrar la diversa condición genética y ambiental de las poblaciones o podría estar asociada a un sub-registro o desconocimiento de tales enfermedades en nuestra población.

En pacientes con síndrome de Down se describe un bajo porcentaje de casos de hipertiroidismo, pero mayor al de la población general (9,20), Falen y del Aguila reportan una frecuencia de 2/42 casos (5), Mario Zanolli 2/38(6), Filippo De Luca 2010 (20) reporta una prevalencia de EGB más alta (6,5%) que la población general en niños con síndrome de Down, cursando con algunas peculiaridades como edad temprana, no predominancia del sexo, curso clínico menos severo y mayor frecuencia de antecedentes personales y familiares de enfermedad tiroidea.. Nosotros encontramos resultados similares, 1/32 pacientes con síndrome de Down como patología asociada.

El cuadro clínico del hipertiroidismo suele ser de inicio insidioso y progresivo, muchas veces los síntomas son inespecíficos; por lo cual, su índice de sospecha puede ser bajo. El cuadro clásico tarda en instalarse entre 6 a 12 meses (2,10), lo cual concuerda con los 7,04 meses hallado por nosotros. En los niños pre-púberes la presentación suele ser atípica y el curso clínico más severo (14), esto no se evidenció en el presente trabajo; puesto que, los niños pre-púberes cursaron con un cuadro clásico.

Las manifestaciones clínicas observadas en el estudio fueron similares al de otras series reportadas, encontrando que el total de nuestra población de estudio presentó bocio, (6,10 y 12). Respecto del tamaño, el 59% de ellos presentó tamaño moderado a grande, similar a los hallazgos de Glaser (6,12) y Falen y Del Aguila (5).

Otra manifestación frecuente es la pérdida de peso, muchas veces con apetito conservado e incluso aumentado (10,11); reportándose al diagnóstico z score de IMC promedio de -0.37 a -0,5 (12, 34). En nuestra serie se encontró pérdida de peso en el 62,5% de los pacientes, con una media de z score de IMC al diagnóstico de - 1,02 (rango -3,2 a 1,30); siendo mayor a lo reportado por otras series, y podría deberse a un estado nutricional previo menoscabado. Es conocido el estado de aceleración

del crecimiento en niños con hipertiroidismo (8,10), nosotros encontramos un z score Talla dentro del rango de normalidad, solo se reportó a dos niños pre-púberes con una talla > 2DS.

La literatura describe que la severidad del compromiso oftalmológico parece ser menor en los niños que en los adultos, Young evaluó a 33 niños no encontrando lesión muscular, cornea, ni pérdida de la agudeza visual (27). En nuestro estudio encontramos alteraciones oftálmicas como leve eritema conjuntival, retracción palpebral y quemosis en el 75% de pacientes.

Encontramos también, manifestaciones como fatigabilidad, sudoración, nerviosismo y pobre rendimiento escolar; estos dos últimos, signos neuropsiquiátricos, muchas veces pueden ser expresados por hiperactividad y falta de atención en el colegio; como lo reporta otro estudio en la región (3).

La literatura describe que iniciado el tratamiento hay disminución progresiva y sostenida de las manifestaciones clínicas y bioquímicas (10, 15), esto también fue observado en el presente estudio donde la taquicardia, el bocio y la pérdida de peso fueron los signos mas destacados, mientras que desde el punto de vista bioquímico es de resaltar la normalización del TSH en más del 50% de pacientes y de T4L en más del 70% entre los 6 y 8 meses de tratamiento; siendo, al igual que lo reportado por Glaser, el dato trascendente en relación a remisión, es decir a más temprana normalización de la función tiroidea, mejor pronóstico de remisión; y diferente a otros estudios en los cuales el zIMC, el bocio, la edad, y la concentración de T3T fueron predictores independientes de remisión (6).

En la mayoría de los centros la primera opción sigue siendo el uso DAT; sin embargo, como se expuso anteriormente, la duración óptima de la terapia sigue siendo punto de controversia; esto aunado a la dificultad de obtener una adecuada adherencia al tratamiento por largo tiempo, hacen que se tomen en cuenta otras opciones terapéuticas tales como Iodo o tiroidectomía (13).

Evaluando la función tiroidea de los pacientes al momento del diagnóstico como factor de riesgo para recaída, Kaguclidou propone un valor de T4L mayor de 50 pmol/L (3.88 ng/dl) (34), nosotros encontramos que nuestros pacientes pre-púberes muestran una media de T4L por encima de ese valor predictivo (3,9 ng/dl), mientras que en los púberes se encuentra por debajo (3,65 ng/dl); hallazgos no tan disímiles con los reportados por Lazar (14) que señala medias de T4L de 4,65 ng/dl en pre-púber y 3,91 ng/dl en púberes respectivamente; pero

significativamente menor al señalado por Glaser con una T4L 6- 8,9 ng/dl (6,12). Los valores de TSH y T3T no muestran mayores diferencias respecto a otros estudios. La predicción de recaída no ha sido evaluada en nuestro estudio debido al relativamente corto tiempo de seguimiento, pero es un hecho a tener en cuenta en la evolución.

Los tratamientos aprobados para la EGB son las drogas antitiroideas y los tratamientos definitivos con I₁₃₁ y cirugía, estas terapias han sido usadas por más de 5 décadas (13). El objetivo de la terapia es alcanzar idealmente un estado eutiroideo, donde los beneficios del procedimiento superen los riesgos (13,15). El tipo apropiado de manejo es controversial y varía entre las instituciones y entre los médicos.

Las drogas antitiroideas no son curativas solo atenúan el estado hipertiroideo hasta que se resuelva espontáneamente o se aplique un tratamiento definitivo, por tal motivo tienen una baja tasa de remisión y alta de recaída. El metimazol es la droga de elección, con dosis que varían entre 0.1 a 1mg/kg/día (30, 31). De manera similar a lo reportado, la primera opción terapéutica en nuestro estudio fue el uso de metimazol a dosis media de inicio de 0,78 mg/kg/ día y una dosis de mantenimiento promedio de 0, 53mg/Kg/día.

Existen dos formas de administración de tratamiento, una de ellas es a través del reajuste de la dosis de acuerdo a los valores séricos de las hormonas tiroideas, con una disminución progresiva del tratamiento y que fue la forma usada en nuestros pacientes; la otra opción es la terapia de bloqueo- reemplazo en la cual se mantienen dosis altas de antitiroideos y se adiciona L-tiroxina para mantener estado eutiroideo (26); sin embargo, algunas investigaciones no reportan beneficios adicionales con esta forma de tratamiento e incluso señalan el mayor riesgo de reacciones adversas (22,32).

En población pediátrica, durante el tratamiento con drogas antitiroideas, se reportan más efectos adversos que en adultos (20-30% vs 10%) (2,29). Nosotros encontramos RAM (DAT) en 15,5% de pacientes, uno de ellos con agranulocitosis y rash generalizado que motivó tratamiento definitivo con I₁₃₁, ligeramente superior a lo reportado en otra serie que señala un 10,8% (3).

Los pre-púberes tienen un bajo porcentaje de remisión y requieren de un largo periodo de tratamiento con drogas antitiroideas, lo cual lleva a riesgo de mayor número de efectos adversos (14); sin embargo, nosotros durante el tiempo de observación, encontramos un

37,57% de remisión con un tiempo de tratamiento de 2,57 años, la cual es similar a los pacientes púberes.

Las DAT no modifican el curso de la enfermedad autoinmune por lo que la persistencia de la enfermedad puede estar relacionada con la persistencia de los anticuerpos TSI (13,28); desde este punto de vista la duración óptima de la terapia con drogas antitiroideas es difícil de establecer. Cuando los antitiroideos son usados por 1 a 2 años el porcentaje de remisión es menor del 30% y de estos pacientes el 30% eventualmente presenta recaída, siendo aún menor en pre-púberes (15%) en relación a los púberes (20 a 30%) (13). Tratamiento por largos periodos de tiempo tienen un porcentaje de remisión comparable al de 2 años (12, 33). Nuestros hallazgos son similares a los reportados, encontramos que con un tiempo promedio de tratamiento de $2,81 \pm 0,91$ años (1.5 a 4,8 años), obtuvieron remisión 4,1% luego del primer año de tratamiento, 35,29% luego del segundo, 37,5% luego del tercer y 25% luego del cuarto año de tratamiento; por lo que tratamientos posteriores a los 2 años dependen de factores individuales.

Por los hallazgos anteriores se ha recomendado considerar un régimen de tratamiento con metimazol por dos años y proceder a tratamiento definitivo si la remisión no ocurre (13).

El uso de Iodo ha sido reportado en más de 1200 niños. La meta de la terapia es la inducción de hipotiroidismo con una remisión reportada de más de 95%. El hipotiroidismo típicamente se desarrolla en 2 a 3 meses y si persiste hipertiroidismo por más de 4 a 6 meses después de la terapia, nueva dosis de Iodo está indicada (13,18).

McCormack reporta que el 47% de su población estudiada recibió Iodo, siendo la media de edad de 15.3 años y las indicaciones para el uso de Iodo fueron: preferencia del paciente (50%), intolerancia a la medicación (29%) y pobre control con la medicación (19%). El 89% (43/48) de pacientes llegaron a ser hipotiroideos después de la primera dosis, 11% (5/48) después de 2 dosis. De los que requirieron una sola dosis 81%, 93% y 100% llegan a ser hipotiroideos dentro de 6, 12 y 18 meses respectivamente (17). Sánchez Pobis y Cabello Morales 2006 (19) Reportan uso de I_{131} para una edad promedio $12,40 + 3,82$ años, el 76,9% recibió una sola dosis con un tiempo de remisión de $13,13 + 11,55$ semanas y en aquellos con dosis múltiple (23%) en 62,93 semanas, habiéndose administrado una dosis total de I_{131} de $4,47 + 1,66$ mCi. El uso de I_{131} en nuestro trabajo no fue primera opción terapéutica, la edad promedio fue 14,0 años (7,08-19,63 años), las indicaciones de su uso fueron: reacción

adversa a drogas antitiroideas 8,3%, pobre adherencia al tratamiento 16,7%, no respuesta al tratamiento 58,3% y recaída en el 16% de pacientes, no se reportó la elección por propia preferencia; la dosis promedio usada fue de 7mCi y se presentó remisión con una sola dosis en un tiempo promedio de 3.37 semanas; de lo cual se desprende un comportamiento similar a las poblaciones de otras series presentadas. Hasta el momento de corte del estudio no se ha reportado complicación derivada del uso de I₁₃₁; no obstante, el tiempo de seguimiento es corto y será necesario nuevos estudios durante el seguimiento.

Un hecho a resaltar es que encontramos que el único paciente que requirió más de una dosis de Iodo, fue un portador de síndrome de Down.

Se ha observado que los pacientes con EBG pueden tener mayor riesgo de presentar nódulos y cáncer tiroideo. Después de 10 a 20 años de seguimiento, los pacientes con EBG que usaron DAT tuvieron cinco veces más riesgo de desarrollar cáncer tiroideo que los pacientes tratados con I₁₃₁, y ocho veces más riesgo que los pacientes tratados con cirugía (16), es necesario entonces un seguimiento permanente y a largo plazo de los pacientes que padecen esta enfermedad.

Nuestra muestra de estudio revela las características clínicas y bioquímicas similares a las ya descritas en otras series, sin embargo, es de destacar la presentación de esta patología a edades cada vez más tempranas y nos señala la necesidad de actualizar las guías de diagnóstico y manejo del hipertiroidismo en respuesta al tratamiento es similar a los reportados por la literatura.

IX-CONCLUSIONES:

El promedio de edad de presentación del hipertiroidismo ha disminuido respecto a datos históricos de nuestro servicio, habiendo aumentado el porcentaje de niños pre-púberes.

Como primera opción terapéutica se utilizó Metimazol, mientras que la indicación más frecuente para el uso del Iodo fue la pobre respuesta al tratamiento farmacológico.

De los hallazgos clínicos, la taquicardia remitió alrededor del tercer mes; el Z score del IMC mostró un incremento significativo dentro de los primeros 6 meses, y el bocio aproximadamente a los 2 años de tratamiento.

De los hallazgos bioquímicos, es de destacar la normalización de TSH y T4L a los 6 meses de tratamiento en el 57,14% y 72,72% respectivamente, siendo el tiempo de normalización significativamente menor en quienes presentaron remisión de la enfermedad.

Se obtuvo remisión en el 34,37% de pacientes tratados con metimazol en un tiempo de tratamiento promedio de $2,81 \pm 0,91$ años, y se alcanzó remisión en el 75% de los tratados con I_{131} , en un tiempo promedio de $0,64 \pm 0,60$ años.

X- BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Jara A., Andía V., Hipertiroidismo. Concepto. Clasificación. Descripción de los principales tipos: patogenia, clínica y diagnóstico. Crisis tirotóxica. Hipertiroidismo subclínico. Tratamiento. Criterios de remisión. *Medicine*. 2008; 10(14): 914-21.
- 2.- Kaguelidou F., Carel J.C., Leger J., Graves' Disease in Childhood: Advances in Management with Antithyroid Drug Therapy. *Hormone Research*. 2009; 71: 310–317.
- 3.- Zanolli M., Araya A., Enfermedad de Basedow Graves en pacientes pediátricos. *Revista Chilena de pediatría*. 2008; 79 (1).
- 4.- Wilkins L., *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Children and Adolescence.: Hyperthyroidism..* Springfield: Thomas; 1965, 141-50.
- 5.- Falen J., Del Aguila C., Características clínicas y evolución de la enfermedad de Graves-basedow en niños. *Diagnóstico*. 2001; 40 (5):236-243.
- 6.- Glaser N., Styne D., Predicting the Likelihood of Remission in Children With Graves' Disease: A Prospective, Multicenter Study. *Pediatrics*. 2008; 121 (3): 481- 488.
- 7.- Shulman D., Muhar I., Jorgensen Y., Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid*. 1997; 7(5): 755-760.
- 8.- Birrel G., Cheetham T., Juvenile Tirotoxicosis; can we do better?. *Archives of diseases in childhood*. 2004; 89 : 745-50.
- 9.-Eyzaguirre F., Unanue N., Hipertiroidismo y síndrome de Down: caso clínico. *Revista Chilena de Pediatría*. 2008; 19 (3): 290-294.
- 10.- Pombo Arias M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica: Hipertiroidismo*, cuarta edición. Madrid: Mc Graw – Hill-interamericana; 2009, 385-90.
- 11.- Rivkees S., Dinauer C., Controversy in clinical endocrinology an optimal treatment for pediatric graves' disease is radioiodine. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2007; 92(3):797–800.
- 12.- Glaser N., Styne D., Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997; 82: 1719–1726.

- 13.- Rivkees S., Pediatric Graves Disease; Controversies in management. *Hormone Research Paediatrics*. 2010; 74:305–311.
- 14.- Lazar L., Kalter-Leibovici O., Pertzalan A., Weintrob N., Thyrotoxicosis in Prepubertal Children Compared with Pubertal and Postpubertal Patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85 (10): 3678-3682.
- 15.- Godoy C., Acevedo M., Hipertiroidismo en niños y adolescentes. *Revista Chilena de Pediatría* .2009; 80 (1): 21-2.
- 16.- Dobyns B., Sheline G., Workman J., Tompkins E., Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1974; 38: 976-98.
- 17.- McCormack S., Mitchell D., Radioactive iodine for hyperthyroidism in children and adolescents: referral rate and response to treatment. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2009. Feb 25. [Epub ahead of print].
- 18.- Nebesio T., Siddiqui A., Pescovitz, O., Eugster E., Time course to hypothyroidism after fixed-dose radioablation therapy of Graves' disease in children. *Journal of Pediatrics*. 2002; 141, 99-103.
- 19.- Sánchez J., Sandoval J., Tratamiento de la Enfermedad de Graves con I131: Primeros casos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú. *Revista Médica Herediana*. 2006; 17 (1): 8-14.
- 20.- De Luca F., Corrias A., Salerno M., Wasniewska M., Gastaldi R., Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2010; 162 (3): 591–595.
- 21.- Fava A., Oliverio R., Giuliano S., Clinical Evolution of Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescents. *Thyroid*. 2009; 19 (4): 361-7.
- 22.- Cooper D., Antithyroid Drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352: 905-17.
- 23.- Harvey A., Janis P. *Medicina nuclear*.. 3era edición. España: Elsevier; 2007, página 80.
- 24.- Sociedad médica de Chile, *Revista médica de Chile*, 2006, vol 134 N 5-8. Pag 975.
- 25.- Pérez C., Scrimshaw N., Muñoz J., *El Bocio Endémico: Técnica de las encuestas sobre el bocio endémico*. Ginebra: OMS; 1961: 399.

- 26.- Sato H., Harada S., Yokoya S., Treatment for Childhood-Onset Graves' Disease in Japan: Results of a Nationwide Questionnaire Survey of Pediatric Endocrinologists and Thyroidologists. *Thyroid*. 2007; 17 (1): 67-72.
- 27.- Young LA, Dysthyroid ophthalmopathy in children. *Journal Pediatric Ophthalmology Strabismus*. 1979 ; 16: 105-7.
- 28.- Smith J., Brown R., Persistence of thyrotropin receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. *Thyroid*. 2007; 17: 1103–1107.
- 29.- Rivkees S., Szarfman A., Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010 ; 95: 3260–3267.
- 30.- Rivkees S., The treatment of Graves' disease in children. *Journal Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2006; 19: 1095–1111.
- 31.- Nakamura H., Noh J., Itoh K., Fukata S., Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92: 2157–2162
- 32.- Abraham P., Avenell A., Park C., Watson W., A systematic review of drug therapy for graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 153: 489–498.
- 33.- Hamburger J.: Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1985; 60: 1019–1024
- 34.- Kaguelidou F., Alberti C., Castanet M., Guitteny M., Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 5: 74–75.