

## Administrar tiroxina junto a antitiroideos ¿previene la recidiva de la enfermedad de Graves?

Ll. Forga, M.J. Goñi, E. Anda, E.L. Menéndez, A. Iriarte, E. Petrina

### RESUMEN

El tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow admite tres posibilidades: antitiroideos de síntesis, tiroidectomía subtotal y  $I^{131}$ . En USA existe una clara predilección por la terapéutica definitiva con  $I^{131}$  cuando se ha controlado la tireotoxicosis. No obstante, en Europa y en Japón se prefiere intentar un tratamiento conservador, con la esperanza de inducir una remisión permanente sin tener que recurrir a métodos radicales. La pauta conservadora más habitual consiste en empezar con dosis altas de antitiroideos que se van disminuyendo progresivamente a lo largo de un año. La elevada tasa de recidivas que se obtiene con este método, ha despertado la imaginación de los endocrinólogos para la búsqueda de otras pautas que proporcionen resultados más satisfactorios. Una de estas pautas alternativas consiste en asociar tiroxina junto a los antitiroideos de síntesis.

En este trabajo se revisan las características de esta pauta combinada. Tras la justificación, se señalan las bases clínicas y experimentales que la sustentan. En tercer lugar se detallan las experiencias clínicas extraídas de la literatura médica y finalmente se describe la experiencia clínica propia tras un seguimiento de cinco años.

Se concluye que: 1. El tratamiento combinado retrasa la aparición de recidivas pero no disminuye su frecuencia. 2. La adición de tiroxina sola tras una pauta de tratamiento combinado no está justificada y 3. Son necesarios estudios prospectivos en los que se agrupe a los pacientes hipertiroideos según las variables que pueden afectar su recidiva.

**Palabras clave:** Enfermedad de Graves-Basedow. Antitiroideos de síntesis. Tiroxina

### ABSTRACT

There are three possibilities in the treatment of Graves-Basedow disease: antithyroids drugs, sub-total thyroidectomy and  $I^{131}$ . In the USA there is a clear preference for definitive therapy with  $I^{131}$  once the thyrotoxicosis has been controlled. In Europe and Japan, however, the preference is for trying a conservative treatment, in the hope of inducing a permanent remission without recourse to radical methods. The most usual conservative pattern involves starting with high doses of antithyroids which are progressively reduced over the course of one year. The high rate of recurrence obtained with this method has fired the imagination of the endocrinologists in the search for other patterns that would provide more satisfactory results. One of these alternative patterns consists of combining thyroxine with antithyroids drugs.

In this paper the characteristics of this combined pattern are reviewed. Following the justification, the clinical and experimental foundations on which it is based are outlined. Thirdly, details are given of clinical experiences taken from the medical literature and, finally, our own clinical experience is described after a five years follow up.

It is concluded that: 1. The combined treatment delays the appearance of recurrence but does not reduce its frequency. 2. The addition of thyroxine alone following a course of combined treatment is not justified and 3. Prospective studies are needed in which hyperthyroid patients are grouped according to the variables that can affect recurrence.

**Key words:** Graves-Basedow disease. Antithyroids drugs. Thyroxine.

*ANALES Sis San Navarra 1997; 20 (2): 175-181.*

### Correspondencia

Dr. Lluís Forga  
C/Irunlarrea, nº 3  
31008 Pamplona (Navarra)  
Tfno. (948) 42 20 38 - 42 20 37  
Fax: (948) 42 20 14 - 42 23 03

Sección de Endocrinología. Hospital de Navarra.  
Aceptado para su publicación el 18 de abril de 1997.

## JUSTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA

Las opciones terapéuticas frente a la enfermedad de Graves- Basedow (EGB) no se han modificado en los últimos 50 años: Las tionamidas-antitiroideos de síntesis (ATS)-, la tiroidectomía subtotal y el  $I^{131}$  siguen siendo actualmente las posibilidades de tratamiento cuando diagnosticamos a un paciente de hipertiroidismo primario autoinmune.

En general se acepta que la cirugía no es el tratamiento de elección en primera instancia y se recurre a ella en casos concretos por: tamaño del bocio, compromiso local, sospecha de malignidad, preferencia del interesado, etc. No obstante, más difícil resulta la elección entre tionamidas (ATS) y  $I^{131}$ . El 69% de los endocrinólogos preguntados en USA prefieren el  $I^{131}$  como mejor opción tras controlar a los pacientes con ATS durante un corto período de tiempo (alrededor de 3 meses). En cambio, el 77% de los endocrinólogos europeos y el 88% de los japoneses prefiere utilizar en primer lugar un ciclo de ATS antes de optar por un tratamiento radical. La opción conservadora se basa en la alta prevalencia de hipotiroidismo tras radioterapia endometabólica, en la posibilidad de empeorar el exoftalmos y en el miedo (no justificado científicamente) a tratar con  $I^{131}$  a gente joven. Sin embargo, hay que ser conscientes de la elevada tasa de recidivas (entre el 25 y el 90%)<sup>2</sup> que se producen tras abandonar la medicación antitiroidea. Por este motivo se han ensayado diferentes variantes en la administración de ATS que permitan mejorar su eficacia.

Así, se han comparado los resultados entre: 1. Tratamientos largos y cortos<sup>3</sup>; 2. Con dosis única o fraccionada<sup>4</sup>; 3. Con diferentes dosis totales de ATS administradas a lo largo de los meses de tratamiento<sup>5</sup>; 4. Con dosis altas de ATS-añadiendo hormona tiroidea- frente a la pauta convencional<sup>5,8</sup> y últimamente se ha ensayado administrar una tanda suplementaria de hormona tiroidea sola tras la compensación del hipertiroidismo<sup>9,10</sup>. En este trabajo nos ocuparemos de las dos últimas posibilidades que representan el tratamiento combinado con ATS y hormona tiroidea.

## BASES CLÍNICAS Y EXPERIMENTALES QUE JUSTIFICAN EL TRATAMIENTO COMBINADO

El tratamiento convencional con antitiroideos (comenzar con dosis elevadas e ir disminuyendo según niveles de hormonas tiroideas) conlleva en la mayoría de los casos<sup>8</sup> una disminución de los niveles de anticuerpos antitiroideos y TSI (inmunoglobulinas estimulantes del tiroides habitualmente medidas como TBII: inmunoglobulinas inhibitoras de la fijación de TSH a su receptor y en esta revisión denominadas anticuerpos antireceptor de la TSH por la mayoría de los autores). Este efecto se ha intentado explicar de tres formas:

1. La normalización de las hormonas tiroideas sería responsable de la mejoría en los marcadores autoinmunes<sup>11</sup> ya que la hipertiroxinemia tiene un efecto deletéreo sobre los linfocitos T supresores que se añade al déficit, específico de órgano, de la función T supresora característica de la EGB. Esta teoría es muy discutida porque<sup>12</sup>:

- No se ha evidenciado un efecto inmunomodulador importante de las hormonas tiroideas "in vivo" ni "in vitro".

- Los anticuerpos contra las células parietales gástricas y los antinucleares que pueden acompañar al hipertiroidismo, no se modifican al normalizar la función tiroidea.

- No se han observado alteraciones en los linfocitos T de pacientes con adenoma tóxico.

- Se han descrito anomalías comunes en subgrupos de células T de pacientes tireotóxicos con enfermedad de Graves y otros hipotiroideos por tiroiditis de Hashimoto.

- El efecto inmunosupresor del metimazol se ejerce también en ratas eutiroideas tratadas antes de inducirles tiroiditis autoinmune experimental<sup>13</sup>.

2. La disminución de los anticuerpos sería consecuencia de la historia natural de la enfermedad<sup>12</sup>: Aunque se ha defendido la tendencia hacia la remisión espontánea de la EGB, McGregor y cols.<sup>14</sup> demostraron que los anticuerpos antitiroideos y los anticuerpos antireceptor de TSH disminuyeron marcadamente y en paralelo

durante el tratamiento con carbimazole, mientras que el tratamiento con propanolol o placebo tuvo poco efecto.

3. Los antitiroideos de síntesis ejercen un efecto inmunosupresor por sí mismos: Esta teoría se basa en que se han descrito:

- Reducción de la infiltración linfocítica en el tiroides de pacientes tratados con carbimazole<sup>15</sup>.

- Disminución de la capacidad de los linfocitos tiroideos para segregar inmunoglobulinas incluyendo anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina en pacientes tratados con carbimazole<sup>16</sup>.

- Disminución de la viabilidad de los linfocitos cultivados con metimazol en el medio de cultivo<sup>14</sup>.

Este efecto inmunosupresor se ejercería mediante: alteraciones en las reacciones oxidativas de las células productoras de anticuerpos<sup>12</sup>, cambios en la proporción entre las células T cooperadoras y las células T supresoras y/o bloqueo de la presentación del antígeno por los monocitos a los linfocitos<sup>17</sup>.

No obstante, también esta teoría del efecto inmunosupresor de los ATS tiene sus puntos débiles: No se ha demostrado que los ATS actúen sobre los TSI "in vitro"<sup>18</sup>, no se ha obtenido correlación entre las concentraciones intratiroides de metimazol y la intensidad de la infiltración intratiroidea por células plasmáticas productoras de IgG, células T activadas, células presentadoras de antígenos ni con el número total de linfocitos<sup>19</sup> y, por último, no todos los pacientes normalizan sus TSI bajo tratamiento con ATS<sup>8</sup>.

En 1991 se produjo una revolución en las ideas sobre la fisiopatología y el tratamiento de la EGB cuando Hashizume y cols.<sup>9</sup> describieron que el tratamiento con tiroxina sola tras haber normalizado la función tiroidea, se acompañaba de una disminución de los anticuerpos antireceptor de TSH y de un porcentaje de recidivas significativamente menor que aquellos pacientes tratados con placebo tras alcanzar el eutiroidismo (en un seguimiento de 3 años). La hormona tiroidea, que anteriormente había sido considerada inductora de la EGB,<sup>11</sup> pasaba ahora a ser un eficaz

tratamiento inmunosupresor "in vivo". Según Hashizume y cols.<sup>9</sup>, la tiroxina podía conseguir su efecto:

1. Disminuyendo los niveles de TSH, que actuarían como estimuladores de la liberación de antígenos por el tiroides. No obstante, el propio autor reconocía que éste no sería el único factor determinante de la producción de anticuerpos contra el receptor de TSH ya que la TSH sérica aumentaba incluso en los tratados con tiroxina.

2. Actuando directamente sobre los linfocitos B que producen anticuerpos contra el receptor de la TSH. (Esta teoría no ha sido comprobada).

3. Inhibiendo directamente la producción de sustancias antigénicas por el tiroides ya que la glándula tiroides contiene receptores nucleares para la hormona tiroidea. No obstante, los autores no encuentran que la tiroxina inhiba la liberación de receptores de TSH de membranas plasmáticas tiroideas "in vitro".

El efecto positivo de la tiroxina ha sido posteriormente confirmado por Shi-Wen Kuo y cols.<sup>20</sup> que observaron un mayor descenso en los niveles de anticuerpos anti-receptor de TSH y en los niveles de tiroglobulina en hipertiroideos por EGB tratados con tiroxina+10 mg de metimazol que en aquellos tratados con los 10 mg de metimazol solo. En cambio Rennie y cols.<sup>13</sup> aportaron que la adición de T4 suprime el efecto inmunosupresor del metimazol sobre los anticuerpos antitiroideos en ratas, y otros autores<sup>8,10</sup> han comunicado que la adición de T4 a los ATS no reduce más ni tan siquiera acelera la reducción de los TBII.

Conciliador, Wiersinga<sup>1</sup> cree que aunque la terapia prolongada con T4 tras suspender los ATS ofrece resultados poco concluyentes como para justificar su práctica, la teoría de suprimir la respuesta tiroidea autoinmune dejando al tiroides en reposo con T4 no debe ser arrinconada ya que la T4 podría actuar como medicación inmunosupresora en las fases muy precoces (preclínicas) de la enfermedad. Se trataría entonces de identificar a los pacientes en riesgo para actuar antes de desarrollar la enfermedad.

## EXPERIENCIAS CLÍNICAS CON EL TRATAMIENTO COMBINADO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Habida cuenta de las dudas expuestas anteriormente sobre si el efecto inmunosupresor en la EGB lo ejercen los ATS o la hormona tiroidea (suponiendo que realmente existe algún efecto inmunosupresor de la medicación), distinguiremos en este apartado aquellos trabajos que suspenden simultáneamente los ATS y la T4 de aquellos otros que siguen con la hormona tiroidea una vez suspendidos los ATS.

### 1. Tratamiento combinado con suspensión simultánea.

En 1981, Wilkin y cols.<sup>21</sup> trataron a 35 pacientes con EGB con carbimazole+T3 durante 18 meses. Tras un seguimiento posterior de 6 meses, obtuvieron un 57,1% de recidivas. Los autores no pretendían comparar pautas de tratamiento sino validar el test de supresión (test de Werner) en el pronóstico del hipertiroidismo autoinmune. En cualquier caso hallaron un porcentaje habitual de recidivas.

Posteriormente otros autores aportaron los resultados obtenidos al tratar individuos afectados de enfermedad de Graves con dosis altas de ATS con idea de controlar el hipertiroidismo añadiendo tiroxina para prevenir el hipotiroidismo. Así Laurberg y cols.<sup>22</sup> trataron a 99 pacientes durante 2 años con metimazol más 150-200 µg de tiroxina; hallaron un 35% de recidiva en un seguimiento de 5 años. Young y cols.<sup>23</sup> trataron a 72 pacientes con carbimazole+150 µg de tiroxina durante 8 meses; observaron un 49% de recidivas en un seguimiento de 4 años y Perozim y cols.<sup>24</sup> trataron a 28 pacientes con metimazol+150 µg de tiroxina durante 1,5-2 años; el seguimiento posterior fue de 2 años y las recidivas supusieron el 29%.

Más impacto tuvo el artículo de Romaldini y cols.<sup>5</sup> en el que 113 pacientes con EGB fueron divididos en 2 grupos: el grupo A (65 pacientes) fue tratado con metimazol o propiltiouracilo + 50-75 µg/día de T3. Los 40 pacientes del grupo B se trataron con ATS solos. La duración del tratamiento fue de media: 15 meses en el grupo A y 13 meses en el grupo B y la del seguimiento fue de 42 meses. Recidivaron

24,6% de pacientes del grupo A y 58,4% del grupo B ( $p < 0,001$ ). Cinco años después, Duprey y cols.<sup>6</sup> apoyaron la eficacia clínica del tratamiento combinado al aportar que 36 pacientes con EGB tratados con dosis altas de ATS+T3 presentaban una tasa de recidivas significativamente menor que 37 pacientes tratados con dosis decrecientes de ATS (18% frente a 64%,  $p < 0,01$ ) en un seguimiento de 3 años. También se observó que los anticuerpos antireceptor de TSH disminuían más rápidamente en los pacientes tratados con dosis altas.

En cambio, otros dos estudios han desmentido los anteriores hallazgos: en el primero de ellos, el Estudio Multicéntrico Europeo<sup>7</sup>, 153 pacientes afectados de EGB fueron tratados con 10 mg. de metimazol y 156 con 40 mg. A ambos grupos se les añadió levotiroxina a la dosis necesaria para evitar el hipotiroidismo (generalmente 100 µg/día). El período de tratamiento fue de 1 año al igual que el de seguimiento. Los anticuerpos antireceptor de TSH disminuyeron de forma similar en ambos grupos y las recidivas fueron: 35,9% en el grupo tratado con dosis bajas y 37,2% en el grupo tratado con dosis altas. En las primeras seis semanas de tratamiento se hicieron eutiroides más pacientes del grupo que tomaba dosis altas pero eso fue a expensas de presentar más efectos secundarios. De todos modos hay que destacar que el porcentaje de remisiones fue mayor del esperado (63,4% de media).

En el segundo estudio<sup>8</sup>, 330 pacientes con EGB fueron tratados con metimazol durante 1 año. Los anticuerpos antireceptor de TSH permanecieron elevados en 195 de ellos. Treinta y cinco, seleccionados al azar, siguieron con dosis de mantenimiento de metimazol durante 1 año. Los otros 160 llevaron un tratamiento combinado de metimazol y tiroxina durante un segundo año, con la dosis de T4 necesaria para mantener la T3 y T4 libres dentro de lo normal. Tras 6 meses de terapia combinada, se apreció que 35 pacientes tenían la TSH suprimida. En este momento, a los 18 meses del inicio del tratamiento, se hicieron 3 grupos: Grupo C: Metimazol solo; grupo B: metimazol+T4 con TSH suprimida y grupo A: metimazol+T4 con TSH normal. No hubo diferencias en los títulos de los

anticuerpos antireceptor de TSH entre los 3 grupos. Al cabo de 2 años de tratamiento en total, se suspendió la medicación y se siguió a los pacientes 1 año más. No hubo diferencias en las recidivas entre los 3 grupos: A: 31,4%, B: 37,1% y C: 28,7%.

Un artículo reciente de Kallner y cols.<sup>25</sup> compara seis tratamientos combinados (ATS+T3) en la EGB variando el tipo de ATS (metimazol versus PTU) y la dosis (20, 30 ó 40 mg/día de metimazol y 200, 300 o 400 mg/día de PTU) valorando la capacidad de controlar la función tiroidea de cada uno de ellos en 3 meses de tratamiento. Dosis de 30 o 40 mg/día de metimazol o su equivalente de PTU logran controlar el hipertiroidismo en este tiempo. Dosis menores no lo logran. Aunque este trabajo no nos proporciona datos para comparar el tratamiento combinado frente al convencional, nos indica que, aun en la terapéutica combinada, debemos comenzar con dosis elevadas de ATS.

2. Tratamiento combinado inicial seguido por hormona tiroidea sola.

Los pioneros en esta pauta fueron Alexander y cols.<sup>26</sup> que combinaron inicialmente carbimazole y 80 µg /día de T3 a fin de suprimir la TSH. Cuando el paciente recuperó la supresión normal de la captación tiroidea, se suspendió el carbimazol y se siguió sólo con T3 durante 2 años. De los 105 pacientes incluidos en el estudio y seguidos más de 4 años, recidivaron el 59%. También aquí el objetivo fue validar la supresión de la captación tiroidea como test pronóstico y no comparar pautas de tratamiento.

Ya hemos mencionado anteriormente la importancia de la publicación de Hashizume y cols. en 1991<sup>9</sup>. Los autores trataron a 109 pacientes con EGB con 30 mg/día de metimazol durante 6 meses con lo que normalizaron su función tiroidea. Posteriormente 60 de ellos recibieron 100 µg /día de T4 +10 mg/día de metimazol y los 49 restantes recibieron placebo +10 mg de metimazol/día durante 1 año. El metimazol, pero no la tiroxina ni el placebo, fue suspendido en cada grupo año y medio después de comenzar el tratamiento. El porcentaje de recidivas fue de 1,7% en el

grupo tratado con tiroxina y 34,7% en el grupo tratado con placebo.

Como apunta Wiersinga<sup>1</sup>, "estos resultados parecen demasiado buenos para ser ciertos" y no han sido reproducidos, antes al contrario, McIver y cols.<sup>10</sup> describieron que la administración de T4 a pacientes con EGB durante el tratamiento con carbimazol y después de su retirada, ni retrasa ni previene la recurrencia del hipertiroidismo. Llegaron a estas conclusiones tras estudiar a 111 pacientes con EGB a los que trataron con 40 mg/día de carbimazol durante 1 mes. Posteriormente los dividieron en dos grupos: el grupo 1 (52 pacientes) recibió carbimazol solo durante 17 meses y el grupo 2 (59 pacientes) recibió carbimazol+T4 durante 17 meses y T4 sola durante otros 18 meses. En el grupo 1 la dosis de carbimazol se ajustó periódicamente para mantener la TSH dentro de la normalidad. En el grupo 2 la dosis de carbimazol no se modificó y la dosis de T4 se ajustó para mantener un nivel de TSH indetectable. Tras una media de 1 año de seguimiento tras suspender la medicación, recidivaron 8 pacientes de cada grupo.

### EXPERIENCIA CLÍNICA PROPIA

Nuestro grupo publicó en 1995<sup>27</sup> un trabajo realizado en 76 pacientes con EGB distribuidos al azar en 2 grupos, el grupo A tratado con carbimazol a dosis inicialmente de 30-40 mg y luego decrecientes y el grupo B tratado con carbimazol a dosis altas mantenidas (30 mg) más 100 µg de levotiroxina añadida al mes de iniciado el tratamiento. Tras suspender la medicación al cabo de 12 meses en el grupo A y 14 meses en el B, realizamos un seguimiento de 3 años. Durante el primer año de seguimiento, el tanto por ciento de recidivas en el grupo A fue significativamente mayor (65% frente al 23%,  $p < 0,001$ ) que en el grupo B. En el 2º año, los porcentajes se acercaron (60% en el grupo A y 42,8% en el grupo B, sin diferencias significativas). En el tercer año, los porcentajes prácticamente se igualaron (62,8% en el grupo A y 60,7% en el grupo B). Después de la publicación de los resultados, hemos seguido valorando anualmente a los pacientes descritos, pudiendo añadir ahora los siguien-

tes datos: las recidivas del grupo A a los 4 años han sido 62,8% y del grupo B 64%, y las recidivas a los 5 años del grupo A han sido 62,8% y del grupo B, 70%, con lo que los resultados se invierten con respecto a los iniciales, de manera que, aunque inicialmente las recidivas son menores con el tratamiento combinado, a los 3 años ya se han igualado y a los 5 años incluso superan ligeramente a las observadas con el tratamiento convencional.

Cabe mencionar que los TSI se redujeron de forma significativa en ambos grupos de tratamiento y que el tiempo de remisión fue más prolongado cuando se asoció tiroxina.

Según nuestros resultados la disminución del título de TSI podría atribuirse exclusivamente al carbimazol al no evidenciarse una menor concentración de TSI en el grupo tratado con levotiroxina.

De todo lo expuesto hasta ahora, en mi opinión, pueden extraerse tres conclusiones:

1. El tratamiento combinado con ATS+ hormona tiroidea retrasa la aparición de recidivas, pero no disminuye su frecuencia. Aunque se han aportado publicaciones a favor de su efecto beneficioso<sup>5,6</sup>, otros trabajos lo han negado<sup>7,8</sup> y nuestra experiencia indica que se trata de un beneficio temporal.

2. La adición posterior de T4 sola no está justificada dado que los esperanzados resultados inicialmente reportados<sup>9</sup> no han sido confirmados posteriormente<sup>10</sup>.

3. Para analizar con más corrección la eficacia de las distintas pautas de tratamiento, los pacientes deben dividirse en grupos sobre la base de variables que pueden afectar la recidiva,<sup>28</sup> tales como el tamaño tiroideo, los niveles iniciales de hormona tiroidea o los TSI finales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WIERSINGA WM. Inmunosupresion of Graves' hyperthyroidism - still an elusive goal. *New Engl J Med* 1996; 334:265-266.
2. FRANKLYN JA. The management of hyperthyroidism. *New Engl J Med* 1994; 330: 1731-1738.

3. ALLANNIC H, FAUCHET R, ORGIAZZI J et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 675-679.
4. WISE PH, MARION M, PAIN RW. Single-dose, "Block-Replace" drug therapy in hyperthyroidism. *Br Med J* 1973; 4: 143-145.
5. ROMALDINI JH, BROMBERG N, WERNER RS et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 563-570.
6. DUPREY J, LOUIS MF, DUCORNET B et al. Amélioration du pronostic de la maladie de Basedow par utilisation de fortes doses de carbimazole. *Presse Méd* 1988; 17: 1124-1127.
7. REINWEIN D, BENKER G, LAZARUS JH, ALEXANDER WD. The European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1516-1521.
8. TAMAI H, HAYAKI I, KAWAI K et al. Lack of effect of thyroxine administration on elevated thyroid stimulating hormone receptor antibody levels in treated Graves' disease patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1481-1484.
9. HASHIZUME K, ICHIKAWA K, SAKURAI A et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *New Engl J Med* 1991; 324: 947-953.
10. MCLIVER B, RAE P, BECKETT G et al. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *New Engl J Med* 1996; 334: 220-224.
11. VOLPÉ R. Autoimmune thyroid disease. A perspective. *Mol Biol Med* 1986; 3: 25-51.
12. WEETMAN, AP, MCGREGOR AM, HALL R. Evidence for an effect of antithyroid drugs on the natural history of Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 163-172.
13. RENNIE DP, MCGREGOR AM, KEAST D et al. The influence of methimazole on thyroglobulin-induced autoimmune thyroiditis in the rat. *Endocrinology* 1983; 112: 326-330.
14. MCGREGOR AM, PETERSEN MM, MCLACHLAN SM et al. Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *New Engl J Med* 1980; 303: 302-307.
15. SWANSON BECK J, YOUNG RJ, SIMPSON JG et al. Lymphoid tissue in the thyroid gland and thymus of patients with primary thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1973; 60: 769-771.

16. McLACHLAN SM, PEGG CAS, ATHERTON MC et al. The effect of carbimazole on thyroid antibody synthesis by thyroid lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1237-1242.
17. WEETMAN AP. Effect of the anti-thyroid drug methimazole on interleukin-1 and interleukin-2 levels in vitro. *Clin Endocrinol* 1986; 25: 133-142.
18. BURMAN KD, BAKER JR. Immune mechanisms in Graves' disease. *Endocr Rev* 1985; 6: 183-232.
19. PASCHKE R, VOGG M, KRISTOFERITSCH R et al. Methimazole has no dose-related effect on the intensity of the intrathyroidal autoimmune process in relapsing Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2470-2474
20. KUO SW, HUANG WS, HU CA et al. Effect of thyroxine administration on serum thyrotropin receptor antibody and thyroglobulin levels in patients with Graves' hyperthyroidism during antithyroid drug therapy. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 125-130.
21. WILKIN TJ, ISLES TE, CROOKS J et al. Patterns of change in the early (20 min.) radioiodine uptake during carbimazole treatment for Graves' disease and their relationship to outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1067-1072.
22. LAURBERG P, BUCHOLTZ HANSEN PE, IVERSEN S et al. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1986; 111: 39-43.
23. YOUNG ET, STEEL NR, TAYLOR JJ et al. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Q J Med* 1988; 66: 175-189.
24. PEROZIM, LM, LIMA N, KNOBEL, M et al. Treatment of Graves' disease: effects of the administration of L-thyroxine associated with methimazole as a single daily dose. *Eur J Med* 1993; 2: 70-74.
25. KALLNER G, VITOLS S, LJUNGGREN JG. Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. *J Intern Med* 1996; 239: 525-529.
26. ALEXANDER WD, McLARTY DG, HORTON P et al. Sequential assessment during drug treatment of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1973; 2: 43-50.
27. GONI MJ, FORGA L, IRIARTE A et al. Recidivas en la enfermedad de Graves-Basedow: influencia de la pauta de tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 11-14.
28. HERSHMAN JM. Editorial: Does thyroxine therapy prevent recurrence of Graves' hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1479-1480.