



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**RESPUESTA CLÍNICA CON 8 GRAMOS DE METILPREDNISOLONA  
ACUMULADOS EN 14 SEMANAS EN PACIENTES CON ORBITOPATÍA DE  
GRAVES**

TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:  
DRA. LAURA GABRIELA GÓMEZ HERRERA

TUTORES:  
DR. ANDRÉS MUÑOZ SOLÍS  
DRA. MARÍA GUADALUPE LUNA RODRÍGUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN

UMAЕ Hospital de Especialidades

4

ABSTRACT

“Dr. Antonio Fraga Mouret”

5

INTRODUCCIÓN

Centro Médico Nacional “La Raza”

6

MATERIAL Y MÉTODOS

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de la División de Educación en Salud



Dr. Andrés Muñoz Solís

Titular del Curso Universitario en Endocrinología

Dra. Laura Gabriela Gómez Herrera

Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología

No. Protocolo:

R-2016-3501-20

## ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXOS	24

## RESUMEN

**Antecedentes:** La orbitopatía de Graves cursa con afección ocular importante, limitación funcional y estética. No hay tratamientos definitivos, glucocorticoides intravenosos demostraron mayor eficacia, no hay consenso en cuanto a dosis terapéutica e intervalos de tiempo para su administración.

**Objetivo:** Evaluar la respuesta clínica de 8 gramos de metilprednisolona acumulados en 14 semanas como tratamiento en pacientes con orbitopatía de graves.

**Material y métodos:** Estudio Observacional, Retrospectivo, Longitudinal, Descriptivo y Abierto en el Departamento de Endocrinología Clínica. Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de orbitopatía de graves tratados con 8 gramos de metilprednisolona acumulados en 14 semanas, evaluados con escalas CAS y NOSPECS, tomografía computarizada de órbita, antes y después del tratamiento. Se utilizarán mediciones de estadística descriptiva simple, medidas de tendencia central: moda, media y porcentaje, Chi cuadrada.

**Resultados:** 32 pacientes, disminución media de CAS de 1.65 puntos (IC 95%,  $p=0.002$ ) y Disminución de NOSPECS de 0.21 puntos (IC 95%,  $p=0.002$ ). Disminución de proptosis de 1.15mm y 1.19mm ojo derecho e izquierdo respectivamente (IC 95%,  $p < 0.01$ ). Disminución de grosor de músculos recto interno derecho e izquierdo de 1.27mm y 0.8 mm respectivamente (IC 95%,  $p < 0.01$ ).

**Conclusión:** El esquema de tratamiento con 8 gramos de metilprednisolona acumulados en 14 semanas muestra un beneficio clínico con disminución de la severidad y actividad de la orbitopatía.

**Palabras clave:** Orbitopatía, oftalmopatía, Enfermedad de Graves, Glucocorticoides

## **ABSTRACT**

Clinical response of 8 grams intravenously administered of methylprednisolone in 14 weeks in patients with Graves' orbitopathy.

**Background:** Graves' orbitopathy is a potentially sight-threatening ocular disease. There is no definitive treatment, intravenously administered glucocorticoid therapy reported greater efficiency, but there is no consensus about the therapeutic dose and time intervals for administration.

**Objective:** To assess the clinical response of 8 grams intravenously administered of methylprednisolone in 14 weeks in patients with Graves' orbitopathy

**Methods:** Observational, retrospective, longitudinal, descriptive and open study in the Clinical Endocrinology Department. Records of patients diagnosed with moderate to severe orbitopathy treated with 8 grams of methylprednisolone accumulated in 14 weeks, were assessed by the CAS and NOSPECS scales, orbital CT scan before and after treatment. Chi square were applied and percentages, means and standard deviations were calculated.

**Results:** 32 patients, decreased CAS score of 1.65 points (95%,  $p = 0.002$ ) and a decrease of 0.21 (95%,  $p = 0.002$ ) points of NOSPECS scale. Decrease in proptosis of 1.15mm and 1.19mm right and left eye respectively (95 %,  $p < 0.01$ ). Decreased thickness of medial rectus muscle 1.27 mm and 0.8 mm, left and right respectively (95 %,  $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** The treatment with 8 grams of methylprednisolone in 14 weeks shows clinical improvement in orbitopathy's severity and activity.

**Keywords:** Orbitopathy, ophthalmopathy, Graves' disease, glucocorticoids

## INTRODUCCIÓN

El término tirotoxicosis hace referencia al síndrome clínico que se produce cuando los tejidos quedan expuestos a concentraciones altas de hormonas tiroideas circulantes. Hipertiroidismo se reserva para las alteraciones que resultan de la sobreproducción sostenida de hormonas por la glándula tiroides<sup>1</sup>. Las principales causas de hipertioridismo son la enfermedad de Graves, el adenoma tóxico, bocio multinodular tóxico entre otras. La prevalencia de hipertiroidismo en México se desconoce, en Estados Unidos es de aproximadamente 1.2%, siendo una de las principales causas la enfermedad de Graves<sup>2</sup>.

La enfermedad de Graves se caracteriza por bocio difuso y tirotoxicosis, y puede asociarse con oftalmopatía y orbitopatía infiltrativa y en ocasiones, dermatopatía infiltrativa<sup>3</sup>. Es frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida, infrecuente antes de los 10 años de edad, en ancianos forma clínica apática<sup>3-4</sup>.

En la enfermedad de Graves, el anticuerpo contra el receptor de TSH (AcTSHR) se une al receptor de TSH, activa la adenilciclase, induce el crecimiento de la tiroides, aumenta su vascularización y ocasiona un aumento de la producción y secreción de hormona tiroidea. El 90-100% de los pacientes presentan AcTSHR con actividad estimulante de tiroides<sup>5</sup>. El proceso autoinmunitario ocasiona la aparición de una respuesta inmunológica. La presencia de células T activadas en el interior de la tiroides puede inducir a través de la secreción de citocinas, la activación de células T específicas tiroideas locales en una persona susceptible y con un repertorio inmunológico normal<sup>6</sup>. La combinación de una T4 libre alta y TSH suprimida hace el diagnóstico de hipertiroidismo, si hay signos oculares, el diagnóstico de enfermedad de Graves puede hacerse sin más análisis<sup>3</sup>.

El tratamiento de la tirotoxicosis tiene por objeto limitar la secreción hormonal mediante tionamidas para supresión de las hormonas tiroideas, los betabloqueantes se utilizan como coadyuvantes del tratamiento. La cirugía y el yodo radiactivo son otras alternativas de tratamiento ablativo causando una extirpación o destrucción permanente de tejido tiroideo respectivamente<sup>8</sup>.

La orbitopatía de Graves, o también llamada oftalmopatía de Graves, es una enfermedad que compromete la visión, el signo más común es la retracción palpebral en 90 a 98% de los pacientes (signo de Kocher) con o sin proptosis seguido de síntomas de irritación ocular caracterizados por sensación de arenillas, lagrimeo, fotofobia. La diplopía o visión doble es menos común, puede presentar dolor como consecuencia de la compresión orbitaria. Sólo en 5% de los pacientes presentan visión borrosa o alteraciones de la percepción de los colores por orbitopatía severa con daño al nervio óptico (neuropatía óptica distiroidea). El 5 al 10% de los pacientes se encuentran eutiroideos, se puede presentar en pacientes hipotiroideos frecuentemente asimétrico<sup>9</sup>.

Aproximadamente 20 a 35% de pacientes con enfermedad de Graves tienen orbitopatía clínica evidente al momento del diagnóstico<sup>10</sup>. La incidencia estimada de la orbitopatía de graves en la población general es de 16 mujeres y 3 hombres por cada 100,000 habitantes por año. Con una relación mujer/varón de 2,5/1. Es más común en mujeres que en hombres, sin embargo los hombres afectados cursan con mayor severidad en la evolución.<sup>11</sup>

El 80% de los casos presenta hipertiroidismo, el 10 a 20% eutiroideo y el 2 a 5% hipotiroideo. En cuanto a la relación temporal con el hipertiroidismo, en el 19,6% de los casos la OG aparece antes, en el 39,4% lo hace simultáneamente y en el 41%, después; pero entre el 80 y el 85% de los casos no pasan más de 18 meses entre una y otra manifestación. Un 70% presentan afección subclínica, con engrosamiento de los músculos extraoculares, siendo el músculo más afectado el recto inferior<sup>13</sup>. Los pacientes menores de 40 años tienden a tener mayor aumento en la grasa periorbitaria, mientras que los mayores de 60 años tienen más compromiso a nivel de los músculos extraoculares<sup>12</sup>.

La actividad clínica de la orbitopatía se mide con la escala CAS (Clinical Activity Score), considerándose activa si presenta 3 o más de las siguientes: Dolor retroocular, dolor a la movilización ocular, hiperemia palpebral, hiperemia conjuntival, edema palpebral, inflamación de la carúncula, edema conjuntival.<sup>14-15</sup>



La clasificación de NOSPECS es utilizada para evaluar la severidad de una manera objetiva, es una nemotecnia que ayuda a enfatizar las características clínicas de la orbitopatía, graduándolas del 1 al 7 de acuerdo a la presencia de las siguientes características y dando una letra de acuerdo a la severidad con la que la misma se presenta: 1. "N" No signos ni síntomas, 2. "O" Sólo signos, 3. "S" Tejido Blando A: ausente, B: moderado, C: marcado, 4. "P" Proptosis 0: <23mm, A: 23-24mm, B: 25-27mm, C: >28mm, 5. "E" Músculos Extraoculares 0: ausente, A: limitación del movimiento en los extremos de la mirada, B: restricción del movimiento evidente, C: globo ocular fijo, 6. "C" Compromiso Corneal 0: ausente, A: puntillero, B: ulceración, C: opacidad, 7. "S" Pérdida de la Visión 0: ausente, A: 20/20-20/60, B: 20/70-20/200, C: <20/200<sup>15</sup>.

La clasificación de EUGOGO (Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves), la clasifica en: Orbitopatía leve: Retracción palpebral de menos de 2mm, involucro leve del tejido conectivo y exoftalmos de <3mm por arriba de lo normal para raza y género, ausencia de diplopía, exposición corneal, Orbitopatía moderada a severa: Uno o más de los siguientes signos: retracción palpebral de 2mm o más, involucro moderado a severo del tejido conectivo, exoftalmos de 3mm o más según edad y género, con diplopía constante o intermitente.<sup>12</sup>

La Sociedad Española de Radiología (SERAM) propone una técnica para la medición de exoftalmos por imagen, de elección la tomografía computarizada, con la medición resultada de trazar una línea bimalar que una ambos márgenes orbitarios externos (línea bimalar), con otra línea perpendicular al polo anterior del globo ocular (línea poloocular), establece la normalidad por debajo de 20mm e indica exoftalmos si excede los 20mm. La herramienta radiológica de elección es la tomografía, está última es la preferida por su menor costo y porque permite valorar la posición de los globos oculares dentro de la cavidad orbitaria<sup>26</sup>.

En la evolución natural de la enfermedad, la mejoría ha sido reportada 35 a 65% de los casos, estabilización de la enfermedad en 20 a 45% y progresión o empeoramiento de la misma en 4 a 25%. Se ha documentado la exacerbación de la orbitopatía con aumento de actividad y severidad tras recibir yodo radioactivo<sup>17</sup>.

En casos de orbitopatía leve se recomienda principalmente restaurar el eutiroidismo, así como medidas de soporte con lubricantes durante el día y ungüento durante la noche para la sequedad ocular y la exposición corneal, se recomienda uso de antifaz por las noches para disminuir lagooftalmos, no se han observado ventajas del uso de ciclosporina A como agente inmunosupresor local versus las lágrimas artificiales. La fotofobia mejora con el uso de gafas de sol y el edema matutino con la elevación de la cabecera de la cama por la noche<sup>17</sup>. Se recomienda abandonar inmediatamente el hábito tabáquico por los efectos deletéreos de tabaquismo en la orbitopatía: desarrollo de orbitopatía, deterioro de orbitopatía preexistente, desarrollo de proptosis y diplopía. El selenio tiene efecto antiinflamatorio e inmunomodular, con 100mcg de selenio dos veces al día en pacientes con deficiencia de selenio, sin embargo esto no ha sido probado en pacientes de áreas con suficiencia de selenio<sup>18</sup>.

Hasta la fecha los glucocorticoides, con diversos esquemas terapéuticos, representan la principal terapia para la enfermedad activa moderada a severa, por su efecto antiinflamatorio y a dosis altas también inmunosupresor. In vitro han demostrado que disminuye la síntesis de glicosaminoglicanos por los fibroblastos orbitarios, disminución de algunas moléculas de adhesión, inhibe secreción de citosinas y anticuerpos, interfiere con las funciones de los linfocitos T y B, disminuye el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos en los sitios de inflamación. Hay una gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento<sup>19</sup>.

Kahaly y colaboradores en 2005 en Alemania publicaron un estudio ciego aleatorizado comparando esteroide intravenoso versus vía oral en pacientes orbitopatía de Graves. Incluyeron 70 pacientes aleatorizados en dos grupos, uno de ellos recibiría tratamiento con metilprednisolona 500mg intravenosos, posteriormente 250mg cada semana hasta completar 4.5 gramos acumulados en 6 semanas. El otro grupo prednisona vía oral 0.1g/día, disminuyendo la dosis 0.01g/semana hasta completar 4 gramos acumulados en 12 semanas. El tratamiento intravenoso resultó en mejoría rápida, sostenida y significativa, 77% respondió a tres meses comparado con 51% del grupo vía oral. En el grupo de

tratamiento intravenoso la diplopía desapareció en 17%, mejoró en 29%, mientras que en el grupo vía oral solo desapareció en el 11%, y en el 50% de éstos casos reapareció. La motilidad muscular mejoró en 46% y 26% en los grupos intravenoso y oral respectivamente. La proptosis disminuyó en 60% y 40% de los grupos intravenoso y oral respectivamente. El CAS disminuyó tres puntos en 77% y 51% de los pacientes de los grupos intravenoso y oral respectivamente. Además los efectos adversos fueron presentados con mayor frecuencia en el grupo oral, 51% versus 17%<sup>20</sup>.

Los glucocorticoides administrados vía oral como prednisona a dosis alta 50 a 100mg en esquema dosis reducción por 4 a 5 meses, efectivos para disminuir los síntomas y signos de inflamación en el 50 a 60% de los casos, sin embargo el regreso de los signos y síntomas tras la suspensión del tratamiento es frecuente. Además la terapia vía oral se asocia más frecuentemente a efectos adversos a largo plazo como hepatotoxicidad, síndrome de Cushing, osteoporosis, glaucoma y diabetes mellitus<sup>21</sup>.

Van Geest y colaboradores en Nueva Zelanda publicaron en el 2008 el primer ensayo clínico que evalúa la eficacia de metilprednisolona contra placebo para tratamiento a pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa. Dieciséis pacientes fueron aleatorizados en el grupo de tratamiento con metilprednisolona o en el grupo placebo. El tratamiento consistía en 500mg de metilprednisolona intravenosa en una hora por tres días consecutivos, posteriormente cada cuatro semanas hasta un total de 6 gramos acumulados. Los resultados obtenidos fueron mejoría clínica en 83% de los pacientes en el grupo de metilprednisolona contra 11% en el grupo placebo. La diplopía mejoró 50% en el grupo de metilprednisolona, mientras que en el grupo placebo 0%. El edema de tejido periorbitario mejoró en 50% de pacientes con metilprednisolona y 11% del grupo placebo. La escala de CAS disminuyó en todos los pacientes con metilprednisolona con disminución de más de tres puntos en el 66% de los pacientes. No hubo diferencia en cuanto a la retracción palpebral ni en cuanto a la proptosis. Los efectos adversos observados fueron hiperglucemia, pero en todos los casos se normalizó a las 24 semanas<sup>22</sup>.

En México en el 2010 Arellano y colaboradores en Hospital General de México, 19 pacientes con orbitopatía de Graves se les administró 5 gramos metilprednisolona acumulados en 8 semanas, respuesta clínica 89.5% con reducción de CAS de 5.16 a 0.89, 21% presentó hiperglucemia<sup>23</sup>.

En el 2012 Bartanella y colaboradores publicaron un estudio sobre la eficacia y seguridad de diversas dosis de metilprednisolona intravenosa. En donde 159 pacientes fueron aleatorizados para recibir 2.25, 4.98 ó 7.47 gramos en 12 semanas. Mostrando mejoría clínica por CAS en un 25%, 35% y 52% respectivamente. La calidad de vida mostró mayor mejoría con 7.47 gramos, sin haber diferencias significativas en exoftalmos, apertura palpebral, tejidos blandos y diplopía. Los efectos adversos fueron ligeramente más comunes con la dosis más alta aunque también se presentaron con dosis más bajas. Se ha sugerido que un régimen de dosis alta sea utilizado en pacientes con casos severos de orbitopatía, mientras que dosis intermedias (5 gramos) sean utilizadas en los casos moderados, y que sea cual sea el caso, no se debe de exceder la dosis acumulada de 8 gramos. La limitación del uso de metilprednisolona intravenosa es que 20 a 30% de los pacientes responden pobremente o no responden, y que 10 a 20% presentan recurrencia tras el término del tratamiento<sup>24</sup>.

Biljana Nedeljkovic, 2014, Serbia, 50 pacientes con orbitopatía de graves, sometidos a metilprednisolona 5 gramos simultaneos con 5.2gr de prednisona en 20 semanas, obteniendo mejoría clínica en el 74% de los pacientes, con disminución de CAS de 4.5 a 2<sup>25</sup>.

Ajitesh y colaboradores en la India en el 2015, 62 pacientes con orbitopatía de graves moderada a severa, aleatorizados en dos grupos de tratamiento metilprednisolona 6 gramos acumulados en 16 semanas vs prednisona 1mg/kg/día por 6 semanas con posterior dosis reducción, resultados mejoría clínica 87.10% y 54.84% respectivamente con disminución de CAS de 1 a 2 puntos<sup>26</sup>.

En México en el 2015 Segovia y colaboradores en Hospital General de México, 76 pacientes, 2 esquemas, 4.5 gramos en 12 semanas y 5 gramos en 8 semanas,

respuesta clínica de 77.7% vs 59.1% respectivamente, CAS inicia de  $5.33 \pm 1.10$ , CAS final de  $1.33 \pm 1.3^{27}$ .

La morbilidad y mortalidad de la terapia con glucocorticoides en la orbitopatía de graves ha sido estimada en 6.5 y 0.6% respectivamente. Falla hepática aguda y eventos cardiovasculares asociados al uso de glucocorticoides son potencialmente fatales, por consiguiente es crucial un adecuado seguimiento durante el tratamiento. Elevación marcada de enzimas hepáticas, a menudo asintomático, es el efecto adverso más común asociado con los pulsos de metilprednisolona intravenosa<sup>28-29</sup>.

En orden de disminuir complicaciones, se debe de hacer una búsqueda intencionada de factores de riesgo antes del inicio de tratamiento con glucocorticoides, se deberá descartar hepatitis viral, virus hepatotrópicos y marcadores de hepatitis autoinmune, así como monitorización regular para identificar oportunamente y tratar las complicaciones<sup>30</sup>.

En conclusión la terapia con glucocorticoides intravenosos ha reportado mayor eficacia, sin embargo no se ha llegado a un consenso en cuanto a la dosis terapéutica y los intervalos de tiempo para su administración. Se describen dosis que van desde los 2 gramos hasta los 8 gramos como dosis máximas seguras, no se encuentran estudios con dosis de 8 gramos, por lo que se propone con este estudio valorar la respuesta clínica en condiciones habituales, de los pacientes con orbitopatía de graves a 8 gramos de metilprednisolona acumulados en 14 semanas, mediante las escalas clínicas de CAS, NOSPECS y la medición del exoftalmos y los músculos extraoculares por estudio de imagen (tomografía computarizada) lo que permitirá evaluar el beneficio clínico de esta dosis y este esquema terapéutico, así como documentar los efectos adversos más comunes y su frecuencia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio Observacional, Retrospectivo, transversal, Descriptivo y Abierto en el Departamento de Endocrinología de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza; en un periodo de tiempo comprendido entre enero 2010 a diciembre 2015. Con el objetivo general de evaluar la respuesta clínica de 8 gramos de metilprednisolona acumulados en 14 semanas como tratamiento en pacientes con orbitopatía de graves. Con los objetivos específicos de valorar el grado de mejoría clínica de la orbitopatía de Graves con el tratamiento con metilprednisolona 8 gramos acumulados en 14 semanas mediante las escalas de CAS y NOSPECS antes y después del tratamiento, determinar el nivel de mejoría de exoftalmos y grosor en milímetros de músculos extraoculares por tomografía computarizada antes y después del tratamiento y evaluar los principales efectos adversos y la frecuencia de presentación de los mismos tras el tratamiento.

Los pacientes que integraron el grupo de población de este estudio tienen el diagnóstico clínico de orbitopatía de Graves y han sido reclutados en la consulta externa de la clínica de tiroides ya sea para valoración de primera vez por envío de los distintos Hospitales Generales de Zona del norte de la Ciudad de México, Estado de México e Hidalgo, o como consulta subsecuente, todos los pacientes son enviados a apertura de expediente clínico y posteriormente son hospitalizados a cargo del Departamento de Endocrinología con protocolo de estudio completo (valoración por oftalmología, laboratorios, perfil tiroideo, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, panel viral, estudio de imagen) fueron sometidos a tratamiento con pulsos de metilprednisolona intravenoso, 8 gramos en total, administrados de la siguiente forma: dos gramos separados por un día de descanso, posteriormente 1 gramo (500mg por dos días) con intervalos de 15 días entre cada uno de éstos, hasta completar 8 gramos en un total de 14 semanas.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes tomados del archivo clínico, se realizó análisis del expediente clínico completo y se incluyó a los que cumplían los siguientes criterios: Expedientes de pacientes mayores de 18 años hombres y mujeres, Expedientes de pacientes con diagnóstico de orbitopatía de Graves a quienes se les haya dado tratamiento con 8 gramos acumulados de metilprednisolona en 14 semanas, evaluados mediante escalas de CAS y NOSPECS, Contar en el expediente con estudio de tomografía de órbita antes y después del tratamiento. Se excluyeron los expedientes de pacientes que abandonaron el tratamiento, expedientes de pacientes embarazadas, se eliminaron aquellos que tenían expediente clínico incompleto.

Para el análisis estadístico se utilizaron mediciones de estadística descriptiva simple medidas de tendencia central: moda, media y porcentaje, Chi cuadrada. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21, con la expectativa de obtener significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 32 pacientes, 15 mujeres que corresponden al 46.9%, 17 hombres que corresponden al 53.1%. El rango de edad de los pacientes fue de entre 25 a 69 años, con una media de 50.47 años de edad. La media de índice de masa corporal de la población estudiada fue de  $27.65 \text{ kg/m}^2 \pm 3.26$ , con un mínimo de  $22 \text{ kg/m}^2$  y máximo de  $35 \text{ kg/m}^2$ .

Dentro de los antecedentes de importancia 17 pacientes tenían hábito tabáquico lo cual corresponde a un 53.1%, 15 pacientes (46.9%) no tenían antecedente de tabaquismo. Se encontraron a 17 pacientes que corresponden a 53.1% con etilismo positivo, el resto 15 pacientes (46.9%) etilismo negado.

Así mismo 17 pacientes tenían diagnóstico de alteración en el metabolismo de la glucosa, de los cuales 6 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 lo que corresponde al 18.8% del total de la población estudiada, 11 pacientes con prediabetes representando un 34.4% de la población estudiada y 15 pacientes sin alteración en el metabolismo de la glucosa (46.9%). En cuanto al diagnóstico de hipertensión arterial estaba presente en el 34.4% de los pacientes es decir 11 pacientes.

El diagnóstico en cuanto a función tiroidea fue de hipotiroidismo en 2 pacientes (6.3%), eutioridismo 3 pacientes (9.4%), hipertiroidismo 27 pacientes (84.4%).

El 40.6% de los pacientes (n=13) tiene antecedente de haber recibido dosis ablativa con Iodo 131, no así en el 59.4% de los pacientes (n=19).

No se encontró significancia estadística entre el antecedente de tabaquismo y el grado de actividad y severidad respecto a las escalas de CAS y NOSPECS que presentaba el paciente ( $p=0.089$ ). Tampoco se encontró significancia estadística en cuanto al antecedente de haber recibido Iodo radioactivo y su relación con la actividad y severidad en las escalas de CAS y NOSPECS ( $p= 0.634$ ).



Previo al inicio del tratamiento se documentó un CAS inicial medio de  $4.03 \pm 1.38$  puntos, posterior a tratamiento de  $2.38 \pm 1.14$  puntos, es decir se obtuvo una disminución de 1.65 puntos (IC 95%,  $p= 0.002$ ). 62% de los pacientes presentaron disminución de 1 o más puntos de la escala de CAS.

NOSPECS promedio basal de  $3.59 \pm 1.15$  puntos, posterior a tratamiento de  $3.38 \pm 0.82$  puntos. Es decir una disminución de 0.21 puntos (IC 95%,  $p= 0.002$ ). 25% de los pacientes presentaron disminución de 1 o más puntos de la escala de NOSPECS.

En cuanto a la proptosis, se realizaron mediciones basales por tomografía computarizada de órbita, con proptosis basal de ojo derecho media de  $23.01 \pm 3.17$  mm y  $23.21 \pm 3.24$  mm para el ojo izquierdo. Posteriores al tratamiento, la media de proptosis de  $21.85 \pm 2.7$  mm para el ojo derecho y  $22.02 \pm 2.48$  mm para el ojo izquierdo; con una disminución media de 1.15mm y 1.19mm respectivamente con significancia estadística (IC 95%,  $p < 0.01$ ).

Respecto a la medición de los músculos recto interno basales de  $6.5 \pm 2.45$  mm derecho y  $5.89 \pm 2.3$  mm para el izquierdo, con mediciones posteriores al tratamiento de  $5.23 \pm 2.3$  mm para el derecho y  $5.09 \pm 2.03$  mm para el izquierdo. Con disminución media de 1.27mm y 0.8 mm respectivamente, con significancia estadística (IC 95%,  $p < 0.01$ ).

En cuanto a la presencia de efectos adversos en ningún paciente se presentó tranaminasemia, hipernatremia o descontrol hipertensivo.

Sin embargo 5 pacientes presentaron hiperglucemia durante el tratamiento que ameritó tratamiento, representando 33.33% de los pacientes quienes no tenían diagnóstico de alteración al metabolismo de la glucosa previo al inicio del tratamiento. De éstos pacientes que presentaron hiperglucemia con efecto adverso el 60% tenía carga genética para diabetes mellitus, además el 60% presentaba sobrepeso u obesidad.

## DISCUSIÓN

En la literatura está descrito la mayor prevalencia en mujeres<sup>11</sup>, sin embargo en nuestro estudio el 53.1% de los pacientes fueron hombres, probablemente porque en ellos está descrito que presentan mayor severidad de la orbitopatía<sup>11</sup>, ameritando tratamiento con mayor frecuencia. El rango de edad de los pacientes fue de entre 25 a 69 años, con una media de 50.47 años de edad, coincidiendo con la descripción de grupos etarios más comúnmente afectados.

El diagnóstico en cuanto a función tiroidea fue de hipotiroidismo en 2 pacientes (6.3%), eutiroidismo 3 pacientes (9.4%), hipertiroidismo 27 pacientes (84.4%), muy similar a lo descrito en la literatura con afección de hipertiroidismo en 80%, hipotiroidismo en 2 a 5% y eutiroidismo en 10 a 20 % de los casos<sup>12</sup>.

Contrario a lo descrito, en nuestra población no se encontró significancia estadística en la correlación entre el antecedente de tabaquismo y el grado de severidad respecto a la escala de CAS que presentaba el paciente ( $p=0.089$ )<sup>17</sup>.

Tampoco se encontró significancia estadística en cuanto al antecedente de haber recibido iodo radioactivo y su relación con la severidad en la escala de CAS ( $p=0.634$ )<sup>17</sup>.

En cuanto a la eficacia terapéutica se obtuvo una disminución de 1.65 puntos en promedio de la escala de CAS (IC 95%,  $p=0.002$ ). 62% de los pacientes presentaron disminución de 1 o más puntos de la escala de CAS. La eficacia en general del tratamiento con esteroides descrita en la literatura es de entre 50 y 60%<sup>21-22</sup>.

Respecto a la escala de NOSPECS disminución de 0.21 puntos de la (IC 95%,  $p=0.002$ ). 25% de los pacientes presentaron disminución de 1 o más puntos de la escala de NOSPECS. Por lo que se deduce que hay mayor impacto sobre la actividad que sobre la severidad de la enfermedad<sup>21</sup>.

La mejoría clínica en cuanto a la actividad de la enfermedad evaluada por escala de CAS fue de 62% de los pacientes, comparada con estudios descritos en la literatura: en México en el 2010 Arellano y colaboradores 5 gramos metilprednisolona acumulados en 8 semanas, respuesta clínica en 89.5%<sup>23</sup>. En el 2012 Bartanella y colaboradores 2.25, 4.98 ó 7.47 gramos en 12 semanas respuesta en 25%, 35% y 52% respectivamente<sup>24</sup>. Biljana Nedeljkovic en 2014 tratamiento con 5 gramos simultaneos con 5.2gr de prednisona en 20 semanas, obteniendo mejoría clínica en el 74% de los pacientes<sup>25</sup>. Ajitesh y colaboradores en la India en el 2015 6 gramos acumulados en 16 semanas mejoría clínica 87.10%<sup>26</sup>. En México en el 2015 Segovia y colaboradores en Hospital General de México, 4.5 gramos y 5 gramos en 8 semanas, respuesta clínica de 77.7% y 59.1%<sup>27</sup>

Además por medio del estudio de imagen se evaluó objetivamente la mejoría en cuanto a la proptosis disminución media de 1.15mm y 1.19mm en ojo derecho y ojo izquierdo respectivamente con significancia estadística (IC 95%, p <0.01). Disminución media de grosor de los músculos recto interno derecho e izquierdo de 1.27mm y 0.8 mm respectivamente, con significancia estadística (IC 95%, p <0.01).

Se demostró seguridad del tratamiento ya que en ningún paciente se presentó transaminasemia, hipernatremia o descontrol hipertensivo. En cuanto a efectos adversos en la literatura internacional el más común presentado es la transaminasemia en el 6.5% de los casos<sup>28-29</sup>.

Sin embargo se presentó hiperglucemia en 33.33% de los pacientes (n=5) quienes no tenían diagnóstico de alteración al metabolismo de la glucosa previo al inicio del tratamiento; comparado con 21% que está descrito en la literatura de nuestro país<sup>23</sup>, probablemente debido a las características de nuestro grupo de estudio ya que presentaban sobrepeso u obesidad y carga genética para diabetes en el 60% de los casos. Sin embargo hace falta hacer estudios con seguimiento a largo plazo para determinar en cuántos de ellos persistirán dichas alteraciones posteriores al término del tratamiento.

## **CONCLUSIONES**

Podemos concluir que la terapia con 8 gramos de esteroide acumulados en 14 semanas presenta una adecuada respuesta clínica con mejoría de la actividad de la enfermedad en más del 60% de los pacientes con significancia estadística.

Así mismo observamos mejoría objetiva en medición de proptosis y músculos extra oculares por estudio de tomografía computarizada de órbita también con significancia estadística.

El tratamiento demostró seguridad, en cuanto a efectos adversos no se presentó elevación de transaminasas, hipernatremia ni descontrol hipertensivo en ninguno de los casos. Sin embargo si observamos hiperglucemia en el 33% de los pacientes, por lo que se debe de llevar un seguimiento estrecho para monitoreo glucémico, e inicio de tratamiento oportuno en caso necesario. Hacen falta más estudios para demostrar si esta hiperglucemia es transitoria o permanente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Endocr Pract.* 2011, 17(3):456-520.
2. Dorantes Hernández ML, Canalizo Miranda E. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Graves en > de 18 años. México: Secretaría de Salud, 2011.
3. Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg. Williams: Tratado de Endocrinología. 12va ed: Estados Unidos; Elsevier; 2012.
4. Furmaniak J, Sanders J, Núñez Miguel R, Rees Smith B. Mechanisms of Action of TSHR Autoantibodies. *Horm Metab Res.* 2015; 47(10):735-52.
5. Morshed SA, Davies TF. Graves' Disease Mechanisms: The Role of Stimulating, Blocking, and Cleavage Region TSH Receptor Antibodies. *Horm Metab Res.* 2015; 47(10):727-34
6. Eshaghkhani Y, Sanati MH, Nakhjavani M, Safari R, Khajavi A, Ataei M, Jadali Z. Disturbed Th1 and Th2 balance in patients with Graves' Disease. *Minerva Endocrinol* 2016;41(1):28-36.
7. Pujol-Borrell R, Giménez-Barcons M, Marín-Sánchez A, Colobran R. Genetics of Graves' Disease: Special Focus on the Role of TSHR Gene. *Horm Metab Res* 2015; 47(10):753-66.
8. Salvi M, Campi I. *Medical Treatment of Graves' Orbitopathy.* *Horm. Metab. Res.* 2015; 47 (10); 779-88
9. Hiromatsu Y, Wall JR, Kahaly GJ, Kakizaki H. Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol* 2015; 234-248.
10. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, 2010; 362(8): 726–738

11. Melcescu E, Horton WB, Kim D, Vijayakumar V, Corbett JJ, Crowder KW, Pitman KT, Uwaifo GI, Koch CA. Graves orbitopathy: update on diagnosis and therapy. *South Med J* 2014; 107(1):34-43.
12. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 273–285
13. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2008 Mar;158(3):273-85
14. Watanabe N, Noh JY, Kozaki A, Iwaku K, Sekiya K, Kosuga Y, Matsumoto M, Suzuki M, Yoshihara A, Ohye H, Kobayashi S, Kunii Y, Mukasa K, Sugino K, Inoue T, Ito K. Radioiodine-Associated Exacerbation of Graves' Orbitopathy in the Japanese Population: Randomized Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(7):2700-8.
15. Kalra S, Khandelwal S, Goyal A. Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15(2): S89–S94.
16. Uribe J, Guerrero G. Posición de los globos oculares dentro de las órbitas en la población mexicana: índice globo ocular/línea intercantal, *Anals de Radiol,* 2013, 4:231-235
17. Salvi M, Currò N, Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach – questions and answers. 2<sup>nd</sup> ed, Germany, Wiersinga, 2010.
18. Marcocci C, Bartalena L. Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 15–20.
19. Goldberg RA. Orbital steroid injections. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1359–1360.
20. Kalahy GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized Single Blind Trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *The J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5234-40.

21. Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L, European Group of Graves' Orbitopathy. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 2011; 166: 247–253.
22. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlisma WR et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately to severe Graves' orbitopathy: a prospective randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(2):229-37.
23. García Valádez, Erica sustentante. Eficacia de un esquema intravenoso de metilprednisolona para el tratamiento de pacientes con orbitopatía de graves moderada a severa y severa. Tesis para obtener el grado de Especialista en Medicina (Endocrinología). Tesis del Sistema Bibliotecario de la UNAM 2010.
24. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4454–4463.
25. Biljana Nedeljkovic B, Jasmina C, Milos Z et cols. Efficacy and safety of combined parenteral and oral steroid therapy in Graves' orbitopathy. *HORMONES* 2014, 13(2):222-228.
26. Ajitesh R, Deep D, Sujoy G et cols. Efficacy and safety of low dose oral prednisolone as compared to pulse intravenous methylprednisolone in managing moderate severe Graves' orbitopathy: A randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 May-Jun;19(3):351-8.
27. Valladarez R, Raiti I, Segovia P. Eficacia del tratamiento con metilprednisolona intravenosa en pacientes con orbitopatía tiroidea autoinmune moderada severa y severa. Tesis para obtener el grado de Especialista en Medicina (Endocrinología). Tesis del Sistema Bibliotecario de la UNAM 2015.
28. Vannucchi G, Covelli D, Campi I, Origo D, Currò N, Cirello V, Dazzi D, Beck-Peccoz P, Salvi M. The therapeutic outcome to intravenous steroid therapy

for active Graves' orbitopathy is influenced by the time of response but not polymorphisms of the glucocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol* 2013; 22; 170: 55–61.

29. Marinò M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004; 14: 403–406.
30. Lendorf ME, Rasmussen AK, Fledelius HC, Feldt-Rasmussen U. Cardiovascular and cerebrovascular events in temporal relationship to intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with severe endocrine ophthalmopathy. *Thyroid* 2009; 19: 1431–1432.
31. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 320–332.
32. Neumann S, Place RF, Krieger CC, Gershengorn MC. Future prospects for the treatment of Graves' hyperthyroidism and eye disease. *Horm Metab Res* 2015; 47.



# ANEXOS

## 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Instituto Mexicano del Seguro Social  
 Centro Médico Nacional "La Raza" Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
 Departamento de Endocrinología



### EFFECTIVIDAD DE METILPREDNISOLONA EN ORBITOPATÍA DE GRAVES EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA 2010 A 2015

1. Nombre:
2. NSS:
3. Edad:                      Género:
4. Peso:                      Talla:
5. Antecedentes.-
  - Antecedentes heredofamiliares de patología tiroidea: Sí No
  - Antecedentes heredofamiliares de patología autoinmune: Sí No
  - Antecedentes heredofamiliares de Diabetes mellitus: Sí No
  - Tabaquismo: Sí No
  - Etilismo: Sí No
  - Comorbilidades: Sí No
  - ¿Cuáles?

Enfermedad	Tiempo de evolución	Tratamiento

6. Tiempo de diagnóstico de distiroidismo y especificar
7. Tipo de tratamiento recibido, dosis y en qué fechas:    tionamidas:                      Iodo 131:                      Cirugía:
8. Uso actual de levotiroxina y a qué dosis:
9. Uso actual de Tiamazol y a qué dosis:
10. Momento de diagnóstico de orbitopatía de graves:
11. ¿Fue antes o después del distiroidismo?
12. Recibió previamente algún tipo de tratamiento para la orbitopatía: Sí No

Medicamento	Dosis	Tiempo de administración

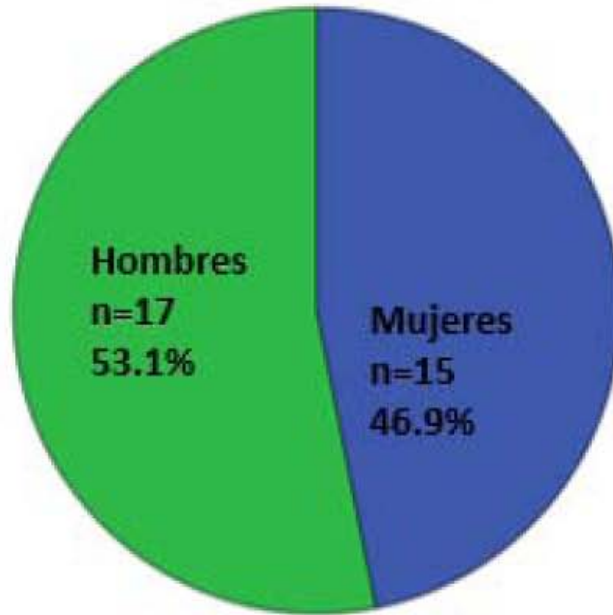
13. ¿Hubo respuesta al tratamiento previo? Sí No
14. Fecha de inicio de tratamiento con metilprednisolona:
15. Dosis de metilprednisolona aplicada:
16. Evolución

	Basal	1 gr	2 gr	3 gr	4 gr	5 gr	6 gr	7 gr	8 gr	Final
--	-------	------	------	------	------	------	------	------	------	-------

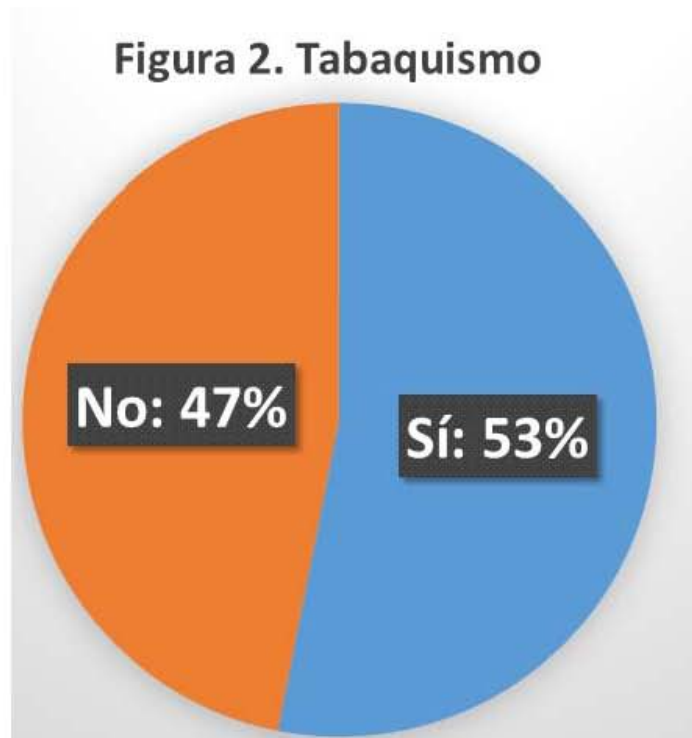
TA										
IMC										
Glucosa										
Leucocitos										
ALT										
AST										
T3 total										
T4 libre										
TSH										
CAS										
NOSPECS										
Proptosis (TC)										
Recto interno										

## 2. GRÁFICOS Y TABLAS

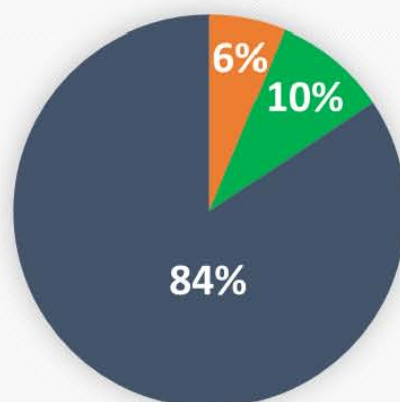
**Figura 1. Género**



**Figura 2. Tabaquismo**



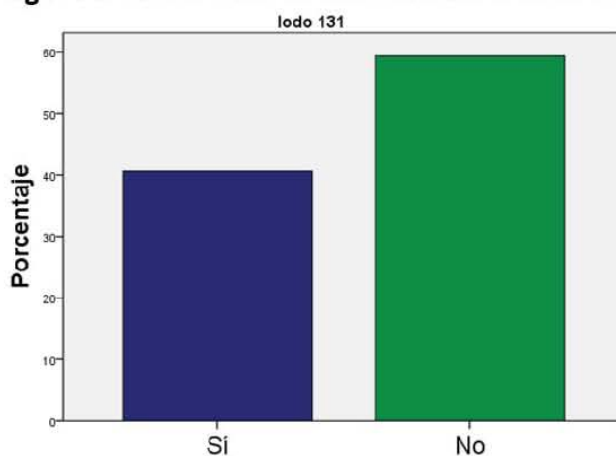
**Figura 3. Diagnóstico de función tiroidea**



■ Hipotiroidismo   ■ Eutiroidismo   ■ Hipertioridismo

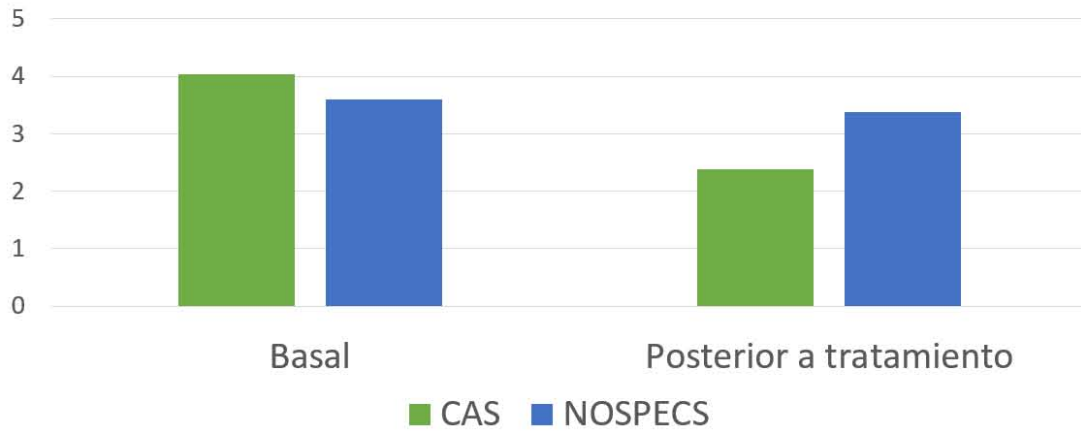
	Frecuencia	Porcentaje
Hipotiroidismo	2	6.3
Eutiroidismo	3	9.4
Hipertiroidismo	27	84.4
Total	32	100.0

**Figura 4. Antecedente de haber recibido Iodo 131**



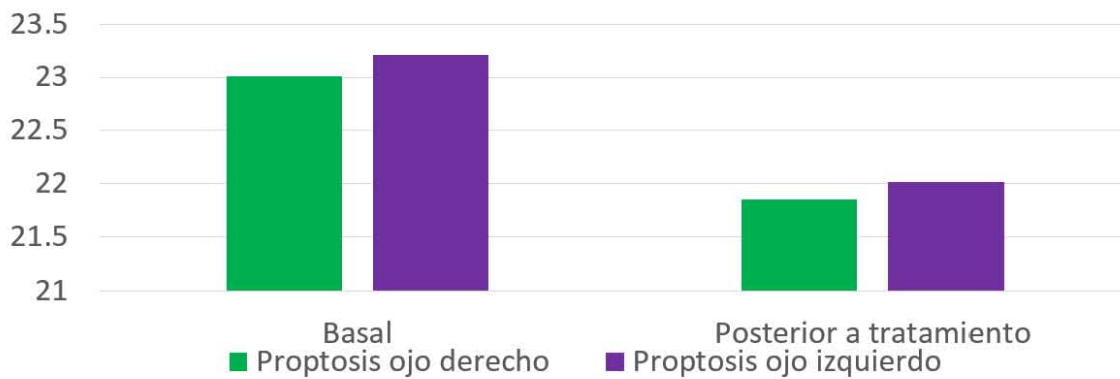
	Frecuencia	Porcentaje
Sí	13	40.6
No	19	59.4
Total	32	100.0

**Figura 5. CAS y NOSPECS**



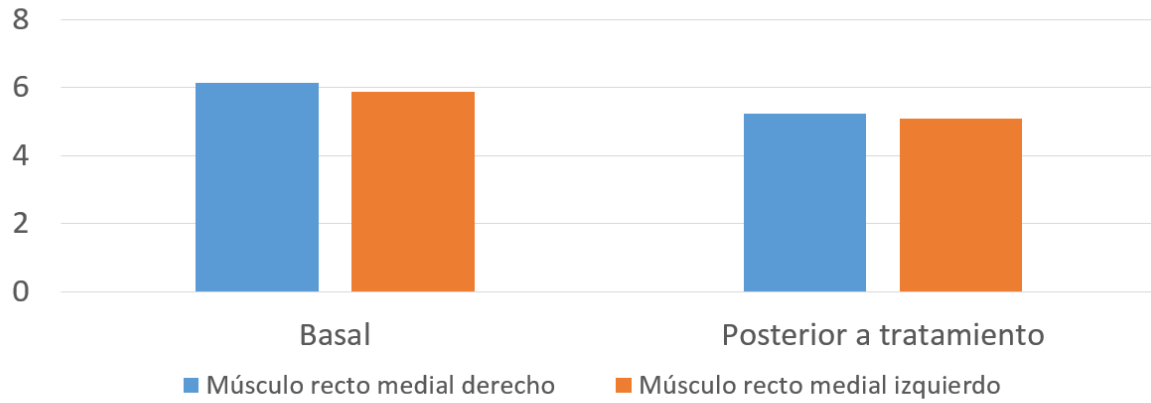
	CAS	NOSPECS	IC	P
Basal	4.03 ± 1.38	3.59 ± 1.15	95%	0.002
Posterior al tratamiento	2.38 ± 1.14	3.38 ± 0.82	95%	0.002

**Figura 6. Proptosis**



	Ojo derecho	Ojo izquierdo	IC	P
Basal	23.01 ± 3.17	23.21 ± 3.24	95%	<0.01
Posterior a tratamiento	21.85 ± 2.72	22.02 ± 2.48	95%	<0.01

**Figura 7. Músculos rectos mediales**



	Recto medial derecho	Recto medial izquierdo	IC	P
Basal	6.15 ± 2.4	5.89 ± 2.3	95%	<0.01
Posterior a tratamiento	5.23 ± 2.24	5.09 ± 2.03	95%	<0.01

**Figura 8. Efectos adversos**

Efectos adversos	Porcentaje de presentación
Transaminasemia	0%
Hipernatremia	0%
Hipertensión Arterial	0%
Hiper glucemia	33%