



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

TESIS DE POSGRADO

**EFICACIA DE UN ESQUEMA INTRAVENOSO DE
METILPREDNISOLONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON ORBITOPATIA DE GRAVES MODERADA A SEVERA Y SEVERA**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DRA ERICA GARCIA VALADEZ

PROFESORES DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA:

PROFESOR TITULAR: DRA. SARA A. ARELLANO MONTAÑO
PROFESOR ADJUNTO: DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA



México D.F. JULIO DE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**EFICACIA DE UN ESQUEMA INTRAVENOSO DE METILPREDNISOLONA PARA
EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ORBITOPATIA DE GRAVES MODERADA
A SEVERA Y SEVERA**

DRA ERICA GARCIA VALADEZ

Vo. Bo.

DRA SARA A. ARELLANO MONTAÑO

Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

DR VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

**EFICACIA DE UN ESQUEMA INTRAVENOSO DE METILPREDNISOLONA PARA
EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ORBITOPATIA DE GRAVES MODERADA
A SEVERA Y SEVERA**

DRA ERICA GARCIA VALADEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO
Medico Adscrito al servicio Endocrinología H.G.M. O.D.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Agradezco a Dios por la vida prestada.

A mis hijas Karen Elaine y Brianna Irán por ser la luz y motivo de mi existencia.

A mis Padres por el apoyo incondicional en mi esta vida y en mi carrera.

A mis maestros por la enseñanza y el apoyo otorgado en ésta meta.

INDICE

| | | |
|---------------------|-----------------------------------|----|
| Capítulo I | RESUMEN | 6 |
| Capítulo II | INTRODUCCIÓN | 8 |
| | Antecedentes o Marco Teórico | 8 |
| | Planteamiento del Problema | 13 |
| | Justificación | 14 |
| | Hipótesis | 15 |
| | Objetivos | 15 |
| Capítulo III | MATERIAL Y MÉTODOS | 16 |
| Capítulo IV | RESULTADOS | 19 |
| Capítulo V | ANÁLISIS DE LOS DATOS | 22 |
| | Discusión | 22 |
| | Conclusiones | 26 |
| Capítulo VI | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 27 |
| Capítulo VII | ANEXOS Y FIGURAS | 29 |

CAPITULO I

RESUMEN

EFICACIA DE UN ESQUEMA INTRAVENOSO DE METILPREDNISOLONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ORBITOPATIA DE GRAVES MODERADA A SEVERA Y SEVERA

Introducción: la orbitopatía tiroidea afecta de una 30 a 60% de los pacientes con enfermedad de graves, en su forma moderada a severa y severa representa un factor de riesgo oftalmológico, traduce secuelas físicas y funcionales. El tratamiento con bolos de esteroide intravenoso han demostrado importante beneficio, no obstante la dosis y el periodo de tiempo de tratamiento no están bien estandarizados.

Objetivo: Evaluar el efecto del tratamiento con esteroide intravenoso sobre el nivel de actividad clínica y contenido orbitario en pacientes con orbitopatía tiroidea asociada moderada y severa

Diseño: Se trata de un estudio cuasi-experimental, prospectivo, longitudinal, de antes y después, comparativo y abierto.

Material y Métodos: Los pacientes fueron tratados con 5g de metilprednisolona fraccionada en 4 bolos cada 2 semanas, evaluando factores de riesgo asociados y la escala de actividad clínica basal y al concluir el esquema de tratamiento. Se realizó análisis estadístico multivariado mediante diferencia de proporciones.

Resultados: Se estudiaron 19 pacientes, 15 mujeres (79%) y 4 hombres (21%), con hipertiroidismo de 15.8 ± 27.6 meses de evolución. 6 (31.6%) con orbitopatía post-yodo seis pacientes. La respuesta clínica se obtuvo en 89.5% con reducción del CAS basal de 5.16 a 0.89 puntos $p=0.03$ (IC95% de 3.7 – 4.7). la Diabetes Mellitus se correlacionó con la severidad. 21% presento hiperglucemia sin otra complicación registrada

Conclusiones: El tratamiento con metilprednisolona es efectivo y seguro para el tratamiento de la orbitopatía de Graves moderada a severa y severa.

Palabras Clave: Orbitopatía de Graves, Enfermedad de Graves, Metilprednisolona

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF AN INTRAVENOUS SCHEME OF METHYLPREDNISOLONE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH GRAVES' ORBITOPATHY MODERATE TO SEVERE AND SEVERE

Background: Thyroid orbitopathy affect 30-60% of patients with Graves' disease, moderate to severe or severe form represent a high ophthalmology risk factor, conduce to physical signs and functional morbidity. Treatment with intravenous steroid boluses has shown significant benefit, however the dose and treatment time are not well established.

Objective: To evaluate the effect of intravenous steroid therapy on the level of clinical activity and orbital contents in patients with thyroid orbitopathy associated with moderate to severe and severe disease

Design: Quasi-experimental, prospective, longitudinal, before and after, comparative and open label study.

Material and Methods: The patients were treated with methylprednisolone 5g divided into four bowls every two weeks, evaluating risk factors and clinical activity score level before and an after the treatment regimen. Multivariate statistical analysis was performed using differences in proportions test

Results: We studied 19 patients, 15 women (79%) and 4 men (21%) with hyperthyroidism of 15.8 ± 27.6 months. 6 (31.6%) with post-iodine orbitopathy six patients. The clinical response was obtained in 89.5% with baseline CAS reduction of 5.16 points to 0.89 $p = 0.03$ (95% CI 3.7 - 4.7). Diabetes mellitus correlated with the severity. 21% had hyperglycemia without other complications associated to the regimen

Conclusions: Treatment with methylprednisolone is effective and safe for the treatment of Graves' orbitopathy moderate to severe and severe

Keywords: Graves Orbitopathy, Graves' Disease, Methylprednisolone

CAPITULO II

INTRODUCCION

La enfermedad de graves es un trastorno autoinmune caracterizado por la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra el receptor de tirotropina (TSHr) localizado en la membrana baso lateral de la célula tiroidea, condicionado una hiperactivación y consecuentemente hiperfunción celular, tiene una prevalencia de 1 a 2%, representa la principal causa de hipertiroidismo, suele acompañarse de la presencia de bocio, dermatopatía pretibial, afección ocular y bioquímicamente elevación de las hormonas tiroideas con disminución de los valores de tirotropina (TSH)¹

Orbitopatía de Graves (OG), también denominada orbitopatía tiroidea asociada, enfermedad oftálmica de graves, enfermedad oftálmica tiroidea, es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de graves enfermedad de Graves, afectando al 50% de los pacientes, suele ser leve y autolimitada, sin embargo el clínicamente relevante en 20 a 30% de los casos, al momento del diagnóstico de la afección tiroidea. En algunos pacientes precede al establecimiento de la afección tiroidea y en otros aparece durante el curso de la enfermedad. En 5 a 7% de los casos se expresa de forma severa representando un riesgo importante para pérdida visual. En el restante 50% de los pacientes se manifiesta de forma subclínica, documentándose solo mediante estudios de imagen: ecografía oftálmica, tomografía orbitaria y/o resonancia magnética de orbitas.¹⁻³

Afecta predominantemente al sexo femenino reportándose cifras de 16 mujeres y 3 hombres por cada 100,000 habitantes/año. Su importancia radica en el hecho que condiciona importante repercusión en la calidad y estilo de vida de quienes la padecen al representar una patología desfigurante e invalidante.⁴

Las manifestaciones clínicas habituales incluyen diplopía y síntomas secundarios a la exposición corneal: fotofobia, eritema, epifora y dolor, mismos que pueden influir sobre

las actividades diarias del paciente. Datos de una cohorte reportan: retracción palpebral, exoftalmos, disfunción de músculos extraoculares, dolor oftálmico y epifora en 91%, 62%, 43%, 30% y 23% respectivamente y solo 6% presentó afección a nervio óptico. Aun en la forma leve puede traducir problemas cosméticos y afectar la autoestima del paciente, en su forma severa pone en riesgo la visión del paciente representando una urgencia oftalmológica^{2,6}.

Una proporción significativa de pacientes no manifiestan síntomas sin embargo al realizar estudios de imagen presentan alteraciones oftalmológicas, entre los más empleados están la tomografía computada simple de orbitas y el ultrasonido oftálmico, la primera especialmente útil para documentar afección muscular a través de alteraciones en la reflectividad, algunas de ellas también descritas con el empleo de ecografía⁶.

La evolución natural de la orbitopatía de Graves es variable, los síntomas pueden progresar, permanecer sin cambios e incluso mejorar de forma espontánea; existe una fase inicial inflamatoria ó activa, seguida de una fase de estabilización y eventualmente una fase de remisión ó inactiva, aunque esta suele ser incompleta¹.

El consenso europeo establece criterios diagnósticos concisos en relación al diagnóstico de la enfermedad, resaltando características clínicas consideradas en la escala originalmente propuesta por Wiersinga y colaboradores, modificándolas y estableciendo la Escala Clínica de Actividad (CAS) la cual toma en cuenta 7 puntos: dolor espontáneo, dolor al movilizar los ojos, eritema de párpados, eritema de conjuntiva, inflamación de la carúncula y edema de conjuntiva, considerando como activo a todo paciente con al menos 3 de los anteriores. Adicionalmente divide la afección en leve (1 -<3 puntos) moderada a severa (3 - <6 puntos) y severa a quienes presenten ≥ 6 puntos². Ante su facilidad y objetividad para su evaluación y clasificación ha sido tomada como determinante para la estandarización de los estudios actuales enfocados a tratamiento^{2,3}. Previamente estaba difundido el empleo de la escala

propuesta por Werner en la Asociación Americana de Tiroides modificación de la escala original de NOSPECS una escala con un trasfondo clínico pero arbitrario y poco práctico para su aplicación, esta escala considera seis estadios clínicos: 0) ausencia de manifestaciones clínicas, 1) Retracción palpebral/mirada fija, 2) Afección a Tejidos blandos, 3) Proptosis/Exoftalmos, 4) Afección a músculos extra oculares, 5) Alteración corneal y 6) Pérdida de la visión^{1,6}.

Los fibroblastos orbitarios son importantes en la patogénesis de la orbitopatía tiroidea asociada, sus proteínas actúan como auto antígenos induciendo autoinmunidad mediada por linfocitos T y en menor medida por linfocitos B; infiltrando el tejido orbitario y el perimio de los músculos extra oculares, este proceso es facilitado por la síntesis local de moléculas de adhesión cuya expresión, mediada por la presencia de citocinas pro inflamatorias, se relaciona con la actividad de la enfermedad; adicionalmente la presencia de citocinas estimula la síntesis y secreción de ácido hialurónico el cual condiciona retención hídrica en el espacio retro orbitario traduciendo edema peri orbitario, proptosis y edema de la musculatura extra ocular. Un subgrupo de fibroblastos es susceptible de diferenciarse en adipocitos, estos últimos expresan en gran cantidad al receptor de tirotrópina potenciando, de esta forma, el proceso autoinmune. Estos aspectos son importantes en la respuesta terapéutica observada con el tratamiento inmunomodulador^{2,4,5}.

La aparición y el progreso de la OG están influidos por factores que son potencialmente controlables, como fumar cigarrillos, la disfunción tiroidea y la elección de las modalidades de tratamiento para el hipertiroidismo^{7,8}, dentro de este último rubro está el empleo de radioyodo, 15% de los pacientes que reciben radioyodo desarrollan/empeoran la orbitopatía dentro los 6 a 8 meses posteriores a la dosis de radioyodo, sin documentarse una correlación directa entre la dosis proporcionada y la severidad de la afección oftálmica. Uno de los principales condicionantes es la presencia de orbitopatía moderada a severa y severa previo al tratamiento. Diversos

estudios han demostrado un beneficio del tratamiento profiláctico con prednisona existiendo una recomendación marginal respecto al empleo de esteroides en pacientes que recibirán radioyodo^{3,9,10}.

El tratamiento óptimo de la OG requiere un abordaje coordinado y dirigido tanto a la disfunción tiroidea como a la orbitopatía¹. Todos los pacientes con OG deben recibir tratamiento mediante medidas locales, evaluación y restauración de la función tiroidea y exhortación para abandonar el tabaquismo si está presente; las guías del consenso europeo establecen la necesidad de tratar a todos los pacientes con orbitopatía activa (CAS ≥ 3 puntos)³.

Diversos tratamientos se han propuesto tomando en cuenta el trasfondo autoinmune de la enfermedad: glucocorticoides, análogos de somatostatina, colchicina, bromocriptina, pentoxifilina, radioterapia sola o combinada con alguno de los tratamientos previos y más recientemente anticuerpos monoclonales como el rituximab; a excepción de los glucocorticoides, solos o combinados con la radioterapia, todas las demás modalidades terapéuticas han mostrado resultados arbitrarios¹; quedando aun pendiente evaluar la respuesta con rituximab en estudios mejor diseñados^{11,12}.

En este sentido la recomendación actual enfatiza en la importancia del tratamiento con glucocorticoides en el manejo de la orbitopatía activa moderada a severa y severa, sin embargo existe importante divergencia en cuanto a la dosis y vía de administración particularmente en pacientes con afección moderada a severa^{1,3}. El protocolo europeo establece una recomendación preferencial hacia la administración endovenosa de esteroides tratando de minimizar la presencia de comorbilidades asociadas a su empleo especialmente relacionadas con compromiso metabólico (21%) y desarrollo de estigmas de hipercortisolismo (5%) indicando un esquema sin una dosis fija solo recomendando no administrar más de 8 gramos de metilprednisolona como dosis total a fin de evitar toxicidad hepática³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La orbitopatía de Graves afecta a una proporción significativa de pacientes con hipertiroidismo autoinmune. Traduce alteraciones funcionales que afectan la agudeza visual e inducen malestar oftalmológico repercutiendo en la calidad de vida del paciente; a esta situación hay que agregar las alteraciones físicas a nivel facial que condicionan un impacto negativo en la autoestima del paciente.

La afección ocular ocurre paralela al compromiso tiroideo y con un trasfondo similar respecto al establecimiento de un proceso regulado por la autoinmunidad humoral y celular, no obstante exhibe particularidades importantes relacionadas con la diversidad de expresión local en la respuesta inmunológica traduciendo en esencia dos patologías diferentes.

El tratamiento dirigido a regular la función tiroidea es fundamental en el manejo de la patología ocular, sin embargo dadas las particularidades en el proceso inmunológico en algunos pacientes requieren de un tratamiento alternativo enfocado a modular la respuesta inmune local.

Los esteroides sistémicos han demostrado un beneficio importante en el manejo de la orbitopatía tiroidea, sin embargo no está bien establecida la dosis total a utilizar ni el tiempo de tratamiento, adicionalmente poco se han evaluado los factores que modifican la respuesta a este tratamiento por lo que nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la eficacia de un esquema intravenoso de metilprednisolona para el tratamiento de la orbitopatía de Graves moderada a severa y severa en pacientes con orbitopatía de graves atendidos en el Hospital General de México O.D.?

CAPITULO II

INTRODUCCION

La enfermedad de graves es un trastorno autoinmune caracterizado por la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra el receptor de tirotropina (TSHr) localizado en la membrana baso lateral de la célula tiroidea, condicionado una hiperactivación y consecuentemente hiperfunción celular, tiene una prevalencia de 1 a 2%, representa la principal causa de hipertiroidismo, suele acompañarse de la presencia de bocio, dermatopatía pretibial, afección ocular y bioquímicamente elevación de las hormonas tiroideas con disminución de los valores de tirotropina (TSH)¹

Orbitopatía de Graves (OG), también denominada orbitopatía tiroidea asociada, enfermedad oftálmica de graves, enfermedad oftálmica tiroidea, es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de graves enfermedad de Graves, afectando al 50% de los pacientes, suele ser leve y autolimitada, sin embargo el clínicamente relevante en 20 a 30% de los casos, al momento del diagnóstico de la afección tiroidea. En algunos pacientes precede al establecimiento de la afección tiroidea y en otros aparece durante el curso de la enfermedad. En 5 a 7% de los casos se expresa de forma severa representando un riesgo importante para pérdida visual. En el restante 50% de los pacientes se manifiesta de forma subclínica, documentándose solo mediante estudios de imagen: ecografía oftálmica, tomografía orbitaria y/o resonancia magnética de orbitas.¹⁻³

Afecta predominantemente al sexo femenino reportándose cifras de 16 mujeres y 3 hombres por cada 100,000 habitantes/año. Su importancia radica en el hecho que condiciona importante repercusión en la calidad y estilo de vida de quienes la padecen al representar una patología desfigurante e invalidante.⁴

Las manifestaciones clínicas habituales incluyen diplopía y síntomas secundarios a la exposición corneal: fotofobia, eritema, epifora y dolor, mismos que pueden influir sobre

las actividades diarias del paciente. Datos de una cohorte reportan: retracción palpebral, exoftalmos, disfunción de músculos extraoculares, dolor oftálmico y epifora en 91%, 62%, 43%, 30% y 23% respectivamente y solo 6% presentó afección a nervio óptico. Aun en la forma leve puede traducir problemas cosméticos y afectar la autoestima del paciente, en su forma severa pone en riesgo la visión del paciente representando una urgencia oftalmológica^{2,6}.

Una proporción significativa de pacientes no manifiestan síntomas sin embargo al realizar estudios de imagen presentan alteraciones oftalmológicas, entre los más empleados están la tomografía computada simple de orbitas y el ultrasonido oftálmico, la primera especialmente útil para documentar afección muscular a través de alteraciones en la reflectividad, algunas de ellas también descritas con el empleo de ecografía⁶.

La evolución natural de la orbitopatía de Graves es variable, los síntomas pueden progresar, permanecer sin cambios e incluso mejorar de forma espontánea; existe una fase inicial inflamatoria ó activa, seguida de una fase de estabilización y eventualmente una fase de remisión ó inactiva, aunque esta suele ser incompleta¹.

El consenso europeo establece criterios diagnósticos concisos en relación al diagnóstico de la enfermedad, resaltando características clínicas consideradas en la escala originalmente propuesta por Wiersinga y colaboradores, modificándolas y estableciendo la Escala Clínica de Actividad (CAS) la cual toma en cuenta 7 puntos: dolor espontáneo, dolor al movilizar los ojos, eritema de párpados, eritema de conjuntiva, inflamación de la carúncula y edema de conjuntiva, considerando como activo a todo paciente con al menos 3 de los anteriores. Adicionalmente divide la afección en leve (1 -<3 puntos) moderada a severa (3 - <6 puntos) y severa a quienes presenten ≥ 6 puntos². Ante su facilidad y objetividad para su evaluación y clasificación ha sido tomada como determinante para la estandarización de los estudios actuales enfocados a tratamiento^{2,3}. Previamente estaba difundido el empleo de la escala

propuesta por Werner en la Asociación Americana de Tiroides modificación de la escala original de NOSPECS una escala con un trasfondo clínico pero arbitrario y poco práctico para su aplicación, esta escala considera seis estadios clínicos: 0) ausencia de manifestaciones clínicas, 1) Retracción palpebral/mirada fija, 2) Afección a Tejidos blandos, 3) Proptosis/Exoftalmos, 4) Afección a músculos extra oculares, 5) Alteración corneal y 6) Pérdida de la visión^{1,6}.

Los fibroblastos orbitarios son importantes en la patogénesis de la orbitopatía tiroidea asociada, sus proteínas actúan como auto antígenos induciendo autoinmunidad mediada por linfocitos T y en menor medida por linfocitos B; infiltrando el tejido orbitario y el perimio de los músculos extra oculares, este proceso es facilitado por la síntesis local de moléculas de adhesión cuya expresión, mediada por la presencia de citocinas pro inflamatorias, se relaciona con la actividad de la enfermedad; adicionalmente la presencia de citocinas estimula la síntesis y secreción de ácido hialurónico el cual condiciona retención hídrica en el espacio retro orbitario traduciendo edema peri orbitario, proptosis y edema de la musculatura extra ocular. Un subgrupo de fibroblastos es susceptible de diferenciarse en adipocitos, estos últimos expresan en gran cantidad al receptor de tirotrópina potenciando, de esta forma, el proceso autoinmune. Estos aspectos son importantes en la respuesta terapéutica observada con el tratamiento inmunomodulador^{2,4,5}.

La aparición y el progreso de la OG están influidos por factores que son potencialmente controlables, como fumar cigarrillos, la disfunción tiroidea y la elección de las modalidades de tratamiento para el hipertiroidismo^{7,8}, dentro de este último rubro está el empleo de radioyodo, 15% de los pacientes que reciben radioyodo desarrollan/empeoran la orbitopatía dentro los 6 a 8 meses posteriores a la dosis de radioyodo, sin documentarse una correlación directa entre la dosis proporcionada y la severidad de la afección oftálmica. Uno de los principales condicionantes es la presencia de orbitopatía moderada a severa y severa previo al tratamiento. Diversos

estudios han demostrado un beneficio del tratamiento profiláctico con prednisona existiendo una recomendación marginal respecto al empleo de esteroides en pacientes que recibirán radioyodo^{3,9,10}.

El tratamiento óptimo de la OG requiere un abordaje coordinado y dirigido tanto a la disfunción tiroidea como a la orbitopatía¹. Todos los pacientes con OG deben recibir tratamiento mediante medidas locales, evaluación y restauración de la función tiroidea y exhortación para abandonar el tabaquismo si está presente; las guías del consenso europeo establecen la necesidad de tratar a todos los pacientes con orbitopatía activa (CAS ≥ 3 puntos)³.

Diversos tratamientos se han propuesto tomando en cuenta el trasfondo autoinmune de la enfermedad: glucocorticoides, análogos de somatostatina, colchicina, bromocriptina, pentoxifilina, radioterapia sola o combinada con alguno de los tratamientos previos y más recientemente anticuerpos monoclonales como el rituximab; a excepción de los glucocorticoides, solos o combinados con la radioterapia, todas las demás modalidades terapéuticas han mostrado resultados arbitrarios¹; quedando aun pendiente evaluar la respuesta con rituximab en estudios mejor diseñados^{11,12}.

En este sentido la recomendación actual enfatiza en la importancia del tratamiento con glucocorticoides en el manejo de la orbitopatía activa moderada a severa y severa, sin embargo existe importante divergencia en cuanto a la dosis y vía de administración particularmente en pacientes con afección moderada a severa^{1,3}. El protocolo europeo establece una recomendación preferencial hacia la administración endovenosa de esteroides tratando de minimizar la presencia de comorbilidades asociadas a su empleo especialmente relacionadas con compromiso metabólico (21%) y desarrollo de estigmas de hipercortisolismo (5%) indicando un esquema sin una dosis fija solo recomendando no administrar más de 8 gramos de metilprednisolona como dosis total a fin de evitar toxicidad hepática³.

Estudios previos han demostrado la eficacia y seguridad de diversos esquemas de metilprednisolona divergiendo en el porcentaje de eficacia sugiriendo en promedio que bajo cualquier esquema esta oscila de 60 a 77 % en las mejores condiciones, eventualmente evaluando algunos factores potencialmente relacionados con falta de respuesta^{11,12}

Sánchez-Ortiga publico recientemente un estudio comparativo donde evaluó un esquema tradicional con un máximo de 8 gramos de metilprednisolona contra un esquema propuesto de 4.5 gramos encontrando una respuesta similar en ambos grupos, siendo esta hasta del 91%, muy por encima de cualquier reporte previo y especialmente destacable por el diseño metodológico del estudio y por el empleo de dosis menores de esteroides¹³.

Stiebel-Kalish y colaboradores publicaron un metaanálisis donde demuestra la eficacia del tratamiento endovenoso con esteroides para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía en pacientes con afección moderada a severa, resaltando que el tratamiento con pulsos intravenosos es discretamente superior, pero más segura que la vía oral sin embargo no concluye respecto al esquema a utilizar debido a la diversidad de esquemas analizados en su estudio¹⁴.

JUSTIFICACION:

La orbitopatía tiroidea asociada u orbitopatía de Graves afecta a un porcentaje significativo de pacientes con bocio tóxico difuso, traduce alteraciones funcionales y anatómicas importantes a nivel orbitario, algunas de ellas pueden condicionar daño funcional y estético permanente con la consecuente afección en la calidad de vida y autoestima del paciente.

Múltiples tratamientos se han descrito en el escenario de manejo de la orbitopatía tiroidea, la gran mayoría enfocado a modificar la respuesta autoinmune, los resultados son diversos.

Los esteroides son fármacos que modulan los procesos de expresión inmunológica al yugular la respuesta celular y humoral. En el contexto de la orbitopatía tiroidea han demostrado un beneficio sustancial, con tasas de respuesta de 65 a 80%, en los pacientes afectados. La mayoría de los protocolos establecidos emplean dosis acumuladas elevadas para lograr estas tasas de respuesta.

Algunos estudios han demostrado que es factible lograr tasas de respuesta similar empleando dosis menores de esteroide acumulado y en un menor tiempo de tratamiento, esto traduce relevancia dado que al disminuir la dosis administrada se reduce el riesgo de morbilidad asociada a esteroides, particularmente daño hepático.

Por otro lado no se han evaluado los factores asociados a la orbitopatía tiroidea que modifican la respuesta al tratamiento inmunomodulador con esteroides.

En nuestra unidad hospitalaria no existen estudios en los cuales se haya evaluado algún tratamiento esteroideo en este tipo de pacientes y tampoco con el empleo de esteroides por vía endovenosa

Es en este escenario que proponemos evaluar la eficacia de un esquema secuencial de metilprednisolona administrado por vía endovenosa para el control de la actividad de la orbitopatía tiroidea y evaluar factores de riesgo asociados a falta de respuesta a dicho manejo.

HIPOTESIS

El tratamiento con metilprednisolona administrada por vía intravenosa es efectivo y seguro para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía en pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa y severa

HIPOTESIS NULA

El tratamiento con metilprednisolona administrada por vía intravenosa carece de eficacia y seguridad para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía en pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa y severa

OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la eficacia y seguridad de un esquema de metilprednisolona administrado por vía intravenosa sobre la escala de actividad clínica de la orbitopatía en pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa y severa

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Evaluar la eficacia de la metilprednisolona administrada por vía intravenosa sobre la escala de actividad clínica de la orbitopatía en pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa.
- Evaluar la eficacia de la metilprednisolona administrada por vía intravenosa sobre la escala de actividad clínica de la orbitopatía en pacientes con orbitopatía de Graves severa.
- Evaluar la seguridad de metilprednisolona administrada por vía intravenosa sobre la escala de actividad clínica de la orbitopatía en pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa y severa.
- Comparar la eficacia de la metilprednisolona administrada por vía intravenosa sobre la escala de actividad clínica de la orbitopatía entre ambos grupos.

CAPITULO III

MATERIAL Y METODOS

a) Diseño del Estudio

Es un estudio cuasi experimental, prospectivo, longitudinal, de antes y después, comparativo y abierto

b) Universo de Trabajo

Se incluyeron 19 pacientes con diagnostico de orbitopatía de Graves los cuales fueron seleccionados de la consulta externa de la clínica de tiroides del departamento de Endocrinología del Hospital General de México O.D.

c) Selección de la Muestra

Se incluyeron pacientes con los siguientes criterios:

- a) Sujetos mayores de 18 años de edad.
- b) Hombres y Mujeres.
- c) Con Diagnostico establecido de Orbitopatía de Graves moderada a severa y severa.
- d) Que llevaran tratamiento en la clínica de tiroides del servicio de endocrinología del Hospital General de México O.D.
- e) Que aceptaran participar en el estudio y firmaran la carta de consentimiento informado.

No se incluyeron pacientes con las siguientes características:

- a) Pacientes con diagnóstico de Orbitopatía de Graves leve.
- b) Pacientes en tratamiento previo con glucocorticoides
- c) Pacientes con niveles de transaminasas 2.5 veces arriba del límite máximo superior
- d) Pacientes con creatinina sérica $>1.2\text{mg/dl}$
- e) Pacientes embarazadas ó lactando
- f) Pacientes que abandonaran el tratamiento
- g) Pacientes con expediente incompleto

d) Descripción General del Estudio

Los pacientes fueron captados en la consulta externa del servicio de endocrinología, se les realizó una historia clínica inicial, se corroboró diagnóstico de hipertiroidismo secundario a Enfermedad de Graves mediante los criterios clínicos establecidos, se valoró el esquema de tratamiento establecido, la dosificación y el tiempo con dicho tratamiento, se determinó actividad clínica mediante escala de Wiersinga y NOSPECS (Werner), se solicitó realización de tomografía computada de órbitas en fase simple para evaluar grado de repercusión en grasa y musculatura peri orbitaria; se tomó muestra para realización de química sanguínea a fin de valorar función renal y función hepática así como potencial compromiso metabólico; una vez descartada afección hepática y/o renal se indicó toma de muestra para determinación de anticuerpos contra receptor de TSH e inicio de esquema de pulsos de metilprednisolona los cuales se fraccionaron en 4 pulsos divididos de la siguiente manera: primer pulso: 1gr de metilprednisolona intravenoso en días alternos, segundo, tercero y cuarto bolos 500mg de metilprednisolona en días alternos. Se indicó administración en 250cc de solución fisiológica 0.9% a pasar en 30 minutos con monitoreo de cifras tensionales cada 15

minutos transbolo, monitoreo de cifras glúcidas preprandiales posterior al pulso hasta 24 horas posterior, con indicación de empleo de insulina rápida subcutánea mediante esquema si la glucemia era superior a 150mg/dl. Al completar primer pulso se solicitó perfil funcional hepático de control. Los pulsos se administraron con 2 semanas de diferimiento. Al completar esquema se solicitó perfil funcional hepático de control, tomografía computada de orbita de control, se evaluaron datos de hipercortisolismo y perfil funcional tiroideo.

e) Análisis Estadístico

Los resultados fueron procesados con el paquete estadístico de computación SPSS en su versión 15.0 para Windows. En el análisis univariado utilizamos estadística descriptiva, determinando medidas de tendencia central, de dispersión y tablas de salida. Para el análisis estadístico multivariado empleamos la prueba de diferencia de proporciones, tomando como estadísticamente significativos todos aquellos resultados con $p \leq 0.05$.

CAPITULO IV

RESULTADOS

Se estudiaron 19 pacientes, 15 mujeres (79%) y 4 hombres (21%), con un promedio de edad de 42.5 ± 12.7 años rangos de 22 a 72 años de edad. 5 (26.3 %) tenían tabaquismo positivo al momento del diagnóstico. En 5 pacientes (26.3%) se documentó comorbilidad alguna distribuyéndose de la siguiente manera: uno con diabetes tipo 2, dos con hipertensión arterial, uno con hipertensión y diabetes tipo 2 y uno con infección por virus C de la hepatitis; en el restante 73.7% de los casos no se documentó comorbilidad alguna asociada.

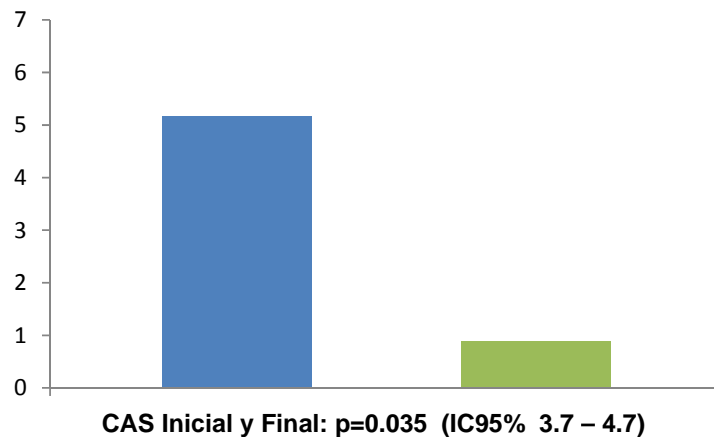
| | Grupo | | IC 95 % para la diferencia de medias | Valor de P |
|--------------------|-----------|-----------------|--------------------------------------|------------|
| Edad | Femenino | 43.2 ± 9.9 | -19.56 – 46.4 | .065 |
| | Masculino | 40 ± 22.3 | | |
| Evolución | Femenino | $18-6 \pm 30.5$ | -3.99 – 30.8 | .247 |
| | Masculino | 5.25 ± 4.57 | | |
| Orbitopatía | Femenino | 26.6 ± 3.95 | -12.2 – 18.6 | .075 |
| | Masculino | 28.4 ± 4.5 | | |

El tiempo promedio de evolución del hipertiroidismo fue de 15.8 ± 27.6 meses hasta el momento de la inclusión al estudio. El tratamiento del hipertiroidismo fue mediante tiamazol en 13 (68.4%) pacientes, la media de dosis utilizada fue 24.2 ± 12 mg para lograr el eutiroidismo. con un tiempo establecido de tratamiento de 7.7 ± 10.6 meses, éstos pacientes se encontraban tomando este tratamiento al omento de ingresar al estudio. En seis pacientes (31.6%) se documentó el antecedente de haber recibido tratamiento con radioyodo para control del hipertiroidismo. La dosis promedio utilizada fue de 27.5 ± 3.7 mCi; todos ellos recibían levotiroxina como tratamiento sustitutivo. En este grupo de pacientes encontramos un diferimiento de 13.4 ± 19.6 meses (rangos

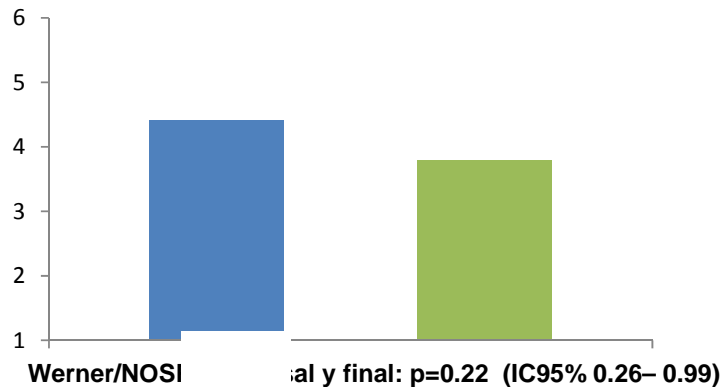
de 1 a 48 meses) entre la administración de radioyodo y el desarrollo de orbitopatía tiroidea asociada.

La tomografía computada de orbitas en fase simple demostró afección de musculatura extra ocular en 94.7% de los pacientes, solo 1 paciente (5.3%) presentó compresión del nervio óptico.

La media de actividad clínica previo al tratamiento con metilprednisolona fue de 5.16 puntos y al completar el tratamiento fue de 0.89 puntos. La respuesta clínica se logró en 17 pacientes (89.5%) y de estos 8 pacientes (42.5%) presentaban 0 puntos de actividad clínica. el análisis pareado mediante diferencia de proporciones evidencia una $p=0.035$ con un IC95% de 3.7 – 4.7.



Utilizando la escala de cronicidad de la afección (Werner/NOSPECS) encontramos una media inicial de 4.42 puntos y una media final de 3.79 puntos sin documentar diferencia estadísticamente significativa alguna: $p=0.22$ (IC95% 0.26 – 0.99)



El análisis pareado mediante correlación de Pearson muestra significancia estadística entre la presencia de comorbilidad y la severidad de afección clínica determinada por escala de Werner/NOSPECS así mismo con la respuesta determinada por actividad clínica, ambos con $p=0.01$. Por otro lado encontramos correlación entre la edad y la severidad inicial ($p=0.039$) pero no entre edad y actividad clínica basal ($p=0.31$) ni final ($p=0.06$); el tabaquismo y el tiempo de evolución de la orbitopatía no influyeron sobre la severidad ni el grado de actividad basal ni posterior al tratamiento. De igual forma no encontramos correlación entre el antecedente de haber recibido radioyodo y la severidad de la orbitopatía pero sí entre la dosis administrada y la actividad clínica basal y posterior al tratamiento ($p 0.01$).

Los 19 pacientes (100%) completaron el esquema de tratamiento. Ninguno presentó alteración en las pruebas de funcionamiento hepático con la dosis acumulada de 5 gramos de metilprednisolona. La única complicación observada fue hiperglucemia en 4 pacientes (21%) requiriendo administración de insulina subcutánea para control de cifras glúcidas. Los restantes 15 pacientes (79%) no presentaron complicaciones asociadas a la metilprednisolona.

CAPITULO V

DISCUSION

El presente estudio confirma la eficacia de la metilprednisolona para el tratamiento de los pacientes con Orbitopatía de Graves moderada a severa y severa; por otro lado establece la eficacia de una dosis alterna de esteroide intravenoso. En nuestro estudio el porcentaje de respuesta fue de 89.5% considerando como respuesta un parámetro objetivo como lo es la escala de actividad clínica de la enfermedad. Nuestros resultados superan a lo reportado en un metaanálisis reciente¹⁴ donde se menciona una tasa de respuesta arbitraria entre 60% a 77% de los pacientes. No obstante es inferior a un estudio comparativo realizado por Sánchez-Ortiga¹³ donde se propone también un esquema alternativo utilizando seis dosis semanales de 0.5 gramos seguido de seis dosis semanales de 0.25 gramos documentando una tasa de respuesta de hasta 91% sin existir diferencia estadísticamente significativa respecto al esquema tradicional de 90 miligramos por kilogramo como dosis total.

En éste metaanálisis comparativamente hablando con otras alternativas terapéuticas, enfatizando especialmente lo referente a otras terapias inmunosupresoras y radioterapia el tratamiento con metilprednisolona por vía endovenosa es superior, se concluye, no obstante, que no existe una dosis ni un esquema bien establecidos para la administración de esteroides por vía endovenosa; un dato interesante que aporta dicho estudio es que hace referencia a que más que un dosis acumulada es más importante la duración del tratamiento siendo ésta preferentemente administrada en un lapso de 12 semanas; en nuestro estudio se emplea una dosis alternativa de 5 gramos la cual se administra en un periodo de ocho semanas comparativamente hablando nuestra tasa de éxito es similar a la reportada.

Uno de los datos comúnmente mencionados dentro del tratamiento de la Orbitopatía a base de metilprednisolona es la escasa repercusión sobre la severidad de la

enfermedad evaluada en base a la escala de NOSPECS, esto dado que el tratamiento con glucocorticoides ha demostrado reducción significativa del proceso inflamatorio de los tejidos blandos, la actividad de la enfermedad, la neuropatía óptica y sobre la disfunción de músculos extraoculares, siempre y cuando, no se asocien a proceso fibrótico, sin embargo exhiben poco efecto sobre la proptosis, en nuestro estudio la respuesta evaluada según escala NOSPECS no exhibió diferencia estadísticamente significativa, particularmente por la persistencia de la proptosis¹.

Documentamos una correlación estadísticamente significativa entre el grado de actividad clínica y la respuesta al tratamiento con metilprednisolona por vía endovenosa, esto en relación a lo comentado para otro tipo de tratamientos, Terwee¹⁵ realizó un estudio donde correlacionó la actividad clínica, el índice de reflectibilidad de la musculatura extraocular y la captación de octreótido radiomarcado en pacientes que recibieron radioterapia buscando un modelo predictor de respuesta a este tratamiento encontrando un relación directa entre la actividad de la enfermedad como marcador de proceso inflamatorio en relación al tratamiento con radioterapia, el principio del tratamiento con glucocorticoides está estipulado por su mecanismo antiinflamatorio, es en este sentido, en el cual explicamos la mayor respuesta observada mientras más severa es la enfermedad.

Bartalena¹ hace referencia a la duración de la enfermedad como criterio de respuesta a la terapia con glucocorticoide, asumiendo que ha mayor tiempo de evolución mayor riesgo de cronicidad y severidad de la enfermedad, en nuestros pacientes no documentamos una correlación entre la evolución y la respuesta al tratamiento con glucocorticoides, sino únicamente una asociación entre el tiempo de evolución y la actividad clínica. Uno de los bemoles del presente estudio es carecer de determinación de títulos de anticuerpos contra el receptor de TSH, Eckstein¹² y colaboradores demostraron previamente una relación directa entre los títulos de anticuerpos y la severidad de la enfermedad concomitantemente con la respuesta al tratamiento

antiinflamatorio y el riesgo de recidiva, existe controversia en éste punto con respecto al tipo de anticuerpos a medir, divergiendo entre la determinación de anticuerpos estimuladores y anticuerpos bloqueantes, pareciendo haber diferencias en relación al grupo étnico más que en relación al tipo de ensayo utilizado en su determinación.

La presencia de comorbilidades influyó significativamente sobre la actividad clínica y por ende la respuesta al tratamiento con glucocorticoides, contrariamente a lo estipulado previamente por Perros⁷ y colaboradores en el cual se menciona como factores de mal pronóstico, para severidad y falta de respuesta al tratamiento con glucocorticoides, la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2, el tabaquismo activo y el antecedente de empleo de radioyodo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en éstos dos últimos aspectos, consideramos que la escasa cantidad de pacientes que presentaban tabaquismo y o empleo de radioyodo influyen en los resultados encontrados. Sin embargo, habrá que considerar respecto al antecedente del empleo de radioyodo que la media de tiempo posterior a su administración es relativamente corta por ende es inesperado documentar repercusión sobre el índice de severidad, por otro lado, no existe una correlación entre actividad y severidad, probablemente esto podría explicar la falta de reducción estadísticamente significativa en la escala de NOSPECS.

En el presente estudio también demostramos la seguridad del tratamiento con glucocorticoides intravenosos en el manejo de la orbitopatía tiroidea asociada a diferencia de lo reportado en estudios previos¹³ nuestra tasa de complicaciones es notoriamente baja particularmente en lo que respecta a compromiso hepático ante ausencia de repercusión sobre los niveles de transaminasas, en éste sentido el estudio realizado por Sánchez-Ortiga encontró, empleando una dosis de 5.6 mg de metilprednisolona intravenosa, elevación de transaminasas en sólo 18% de los pacientes, siendo de leves a moderadas y notoriamente inferior a lo referido en la literatura en relación al riesgo de incremento de transaminasas hasta en el 56% de los

pacientes, sin embargo este porcentaje está descrito para pacientes con dosis acumuladas promedio de 6 a 8 gramos. La principal complicación encontrada en nuestro estudio fue el incremento de la cifra de glucosa 21% la cual es similar a la reportada en otros estudios³ donde se encontró un 21.9% de hiperglucemia, evidentemente el descontrol metabólico se encontró preferentemente en pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es la escasa cantidad de pacientes, por otro lado, la falta de un grupo control con un esquema “tradicional” de tratamiento, adicional a lo ya comentado en relación a la escasa cantidad de pacientes con tabaquismo, comorbilidad, Orbitopatía asociada al empleo de radioyodo, por otro lado hemos de resaltar el empleo de la escala clínica de actividad como parámetro de respuesta, sin embargo hay que comentar que en éste último aspecto aún no están sistemáticamente bien validadas las escalas para determinar la respuesta a la terapéutica empleada, el Consenso Europeo recomienda emplear la escala de actividad clínica, pero habrá que realizar estudios evaluando la respuesta según otras escalas.

Otro de los aspectos a considerar será lo referente a la recidiva posterior al tratamiento con glucocorticoides, algunos estudios documentan hasta un 50% de recaída a una media de seguimiento de 11 semanas, existiendo datos controversiales en relación a si la dosis acumulada influye o si se correlaciona más con el tiempo de tratamiento.

Adicionalmente habrá que promover la realización de estudios enfocados a comparar el tratamiento antiinflamatorio con metilprednisolona versus el tratamiento mediante fármacos inmunomoduladores como el rituximab, un metaanálisis en vías de publicación concluye que el tratamiento con rituximab, hasta contar con más estudios, debe ser considerado un tratamiento experimental y promisorio para el manejo de la Orbitopatía de Graves especialmente en pacientes que no responden a otros tratamientos¹⁶.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento con metilprednisolona es efectivo y seguro para el tratamiento de la orbitopatía de Graves moderada a severa y severa.
2. La Diabetes Mellitus representa un factor de mal pronóstico para severidad y respuesta al tratamiento antiinflamatorio.
3. La hiperglucemia es la principal complicación asociada al tratamiento.
4. Se requieren estudios para evaluar el riesgo de recidiva en los pacientes tratados con esquemas que emplean dosis menores de metilprednisolona.

CAPITULO VII

ANEXOS Y FIGURAS

ANEXO 1: Hoja de Recolección de Datos



**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
DIRECCION DE INVESTIGACION
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA**

“EFICACIA DE UN ESQUEMA INTRAVENOSO DE METILPREDNISOLONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ORBITOPATIA DE GRAVES MODERADA A SEVERA Y SEVERA”

Fecha: ____ / ____ / 20__

Nombre: _____ Expediente: _____

Edad: _____ años. Sexo: (F) (M) Teléfono: _____

Fecha de diagnóstico de hipertiroidismo: _____ Tiempo de Evolución: _____ meses

Tabaquismo: (No) (Si) Cuantos: __/día Tiempo: _____ Suspendido (No) (Si) Tiempo: _____

Comorbilidad: (No) (Si) ¿Cuál(es)?: _____

Medicamentos: _____

Tratamiento: (Tiamazol) tiempo: _____ meses Dosis: _____ mg/día Continúa: (No) (Si)
(I131) Tiempo de aplicación: _____ meses Dosis proporcionada: _____ mCi

Tiempo de identificación de orbitopatía: _____ meses Tx Previo: (No) (Si)

Especificar: _____ Tiempo: _____ meses Dosis: _____

ActSHr: _____

TAC Inicial: _____

| Terapia con Metilprednisolona: Evaluación de Actividad Clínica (Puntuación CAS) | | | | | | | | |
|---|---------|--|--------|--|--------|--|--------|--|
| Parámetro | Inicial | | Bolo 2 | | Bolo 3 | | Bolo 4 | |
| | Fecha | | | | | | | |
| Dolor Espontaneo | | | | | | | | |
| Dolor al Movilizar los ojos | | | | | | | | |
| Eritema palpebral | | | | | | | | |
| Inyección conjuntival | | | | | | | | |
| Inflamación de párpados | | | | | | | | |
| Inflamación de Carúncula | | | | | | | | |
| Edema de Conjuntiva | | | | | | | | |
| Puntos | | | | | | | | |

| Terapia con Metilprednisolona: Evaluación de orbitopatía (Escala Werner) | | | | | | | | |
|--|---------|--|--------|--|--------|--|--------|--|
| Parámetro | Inicial | | Bolo 2 | | Bolo 3 | | Bolo 4 | |
| Sin manifestaciones | | | | | | | | |
| Retracción Palpebral, Mirada Fija | | | | | | | | |
| Afección a Tejidos Blandos | | | | | | | | |
| Proptosis | | | | | | | | |
| Afección Músculos Extra oculares | | | | | | | | |
| Alteración Corneal | | | | | | | | |
| Perdida de la Visión | | | | | | | | |
| Estadio | | | | | | | | |

Complicaciones asociadas a Metilprednisolona: (Hiperglucemia) (Hipertensión) (Cushing)

TAC Posterior a Pulsos: _____

CAPITULO IV

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Grave's ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocrine Reviews* 2000;21(2):168-199.
2. Bahn R. Grave's Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362:726-38.
3. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, et al. Declaración de consenso del Grupo europeo sobre la orbitopatía de Graves (EUGOGO) sobre el tratamiento de la orbitopatía de Graves (OG) *Endocrinol Nutr.* 2008;55(8):e1-e13.
4. Kahaly G. The Thyrocyte-Fibrocyte Link: Closing the Loop in the Pathogenesis of Graves' Disease? *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):62-65.
5. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves Ophthalmopathy: Implications for prediction, prevention and treatment. *Am J Ophthalmol* 2006;142:147-153.
6. Bartalena L, Tanda ML. Graves Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360:994-1001.
7. Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A. et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe *European Journal of Endocrinology* 155 207-211
8. Ramos HE, Diehl LA, Camacho CP, Perros P, Graf H. Management of Graves' orbitopathy in Latin America: an international questionnaire study compared with Europe *Clinical Endocrinology* 2008;69:951-956
9. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, et al. Thyroid-Associated Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs or Iodine-131 *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3700-3707
10. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Curro N, et al. Graves' Orbitopathy Activation after Radioactive Iodine Therapy with and without Steroid Prophylaxis *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 3381-3386

11. Dickinson J, Perros P. Thyroid-Associated Orbitopathy: Who and How to Treat
Endocrinol Metab Clin N Am 2009;38: 373–388
12. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Hirche H, Quadbeck B, et al. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies *Clinical Endocrinology* 2004;61:612–618
13. Sanchez-Ortiga R, Moreno-Perez O, Gonzalez-Sanchez V, Arias-Mendoza N, Mauri-Dot M, et al. Treatment of Graves' ophthalmopathy with high-dose intravenous methylprednisolone: a comparison of two dosing regimens *Endocrinol Nutr.* 2009;56(3):118-22
14. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment Modalities for Graves' Ophthalmopathy: Systematic Review and Metaanalysis *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2708–2716
15. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, Kahaly GJ, Dekker FW, Wiersinga WM. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy *Clinical Endocrinology* 2005;62:145–155
16. Hegedüs L, Smith TJ, Douglas RS, Nielsen CH. Targeted biological therapies for Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy. Focus on B cell depletion with Rituximab. *Clin Endocrinol.* Article in press