



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**TESIS DE POSGRADO**

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON METILPREDNISOLONA  
INTRAVENOSA EN PACIENTES CON ORBITOPATÍA TIROIDEA  
AUTOINMUNE MODERADA/SEVERA Y SEVERA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. INDIRA RAITÍ VALLADÁREZ RUIZ**

**PROFESORES DEL CURSO DE  
ENDOCRINOLOGÍA:**

**PROFESOR TITULAR: DR. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ  
PROFESOR ADJUNTO: DRA. EULALIA VALDES LÍAZ**



DR. EDUARDO LICEAGA

MÉXICO, D.F., JULIO DE 2015



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**TESIS DE POSGRADO**

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON METILPREDNISOLONA  
INTRAVENOSA EN PACIENTES CON ORBITOPATÍA TIROIDEA  
AUTOINMUNE MODERADA/SEVERA Y SEVERA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. INDIRA RAITÍ VALLADÁREZ RUIZ**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO**

**PROFESORES DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA:  
PROFESOR TITULAR: DR. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LOPEZ  
PROFESOR ADJUNTO: DRA. EULALIA VALDES LÍAZ**

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA EN  
PACIENTES CON ORBITOPATÍA TIROIDEA AUTOINMUNE MODERADA/SEVERA Y  
SEVERA**

**DRA. INDIRA RAITÍ VALLADÁREZ RUIZ**  
Médico Residente del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

**DR. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ**  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

**DRA. EULALIA VALDES LÍAZ**  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA EN  
PACIENTES CON ORBITOPATÍA TIROIDEA AUTOINMUNE MODERADA/SEVERA Y  
SEVERA**

**DRA. INDIRA RAITÍ VALLADÁREZ RUIZ**  
Médico Residente del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO**  
Médico Adscrito al Servicio Endocrinología H.G.M.

## AGRADECIMIENTO

A **Dios**, mi todo, mi gran amor, mi fortaleza, que es mis ganas de levantarme y seguir, y que me da la oportunidad de servirle sirviéndole a los demás.

A **mi esposo Isaac, mi madre Rosa Edelmira, mi padre Pedro Elías, y mis hermanos Dayán, Aarón, Oscar y Abel**, por su amor y apoyo incondicional todos los días de mi vida, levantándome en mis tropiezos, animándome a seguir. Son mi bendición.

A mi asesor de tesis y maestro, **Dr. Antonio Segovia Palomo**, que con paciencia me enseña el hermoso camino de la endocrinología.

## **DEDICATORIA**

A los pacientes de mi segundo hogar, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, que este trabajo contribuya a su mejor atención y abordaje.

## ÍNDICE

<b>Capítulo I</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>Capítulo II</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
	Antecedentes	8
	Planteamiento del Problema	14
	Justificación	14
	Hipótesis	15
	Objetivos	15
<b>Capítulo III</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>16</b>
<b>Capítulo IV</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>Capítulo V</b>	<b>ANÁLISIS DE LOS DATOS</b>	<b>21</b>
	Discusión	21
	Conclusiones	24
<b>Capítulo VI</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>25</b>
<b>Capítulo VII</b>	<b>ANEXOS Y FIGURAS</b>	<b>28</b>



## **EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA EN PACIENTES CON ORBITOPATÍA TIROIDEA AUTOINMUNE MODERADA/SEVERA Y SEVERA**

**Introducción:** La orbitopatía tiroidea afecta de un 30 a un 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 ha 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 moderada y severa asociada.

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

**Material y Métodos:** Se estudió a pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea moderada/severa y severa, que fueron tratados con esquemas de metilprednisolona intravenosa, en el periodo comprendido entre marzo de 2009 y marzo de 2015. El análisis se realizó utilizando estadística descriptiva, tablas de salida. El análisis pareado se realizó mediante prueba de chi cuadrada y se realizaron comparativos entre grupos mediante T de Student. Para el análisis del comportamiento de los factores de riesgo aplicamos correlación de Pearson.

**Resultados:** Se estudiaron 76 pacientes, 73.7% mujeres, 94.7% con diagnóstico de Enfermedad de Graves, con edad media de 40 años, con tiempo promedio de diagnóstico de orbitopatía tiroidea autoinmune previo al tratamiento de 14.5 meses. En el 65.7% de los casos, el diagnóstico de la orbitopatía fue posterior al del hipertiroidismo, y en el 36%, la orbitopatía se presentó después del tratamiento con radioyodo, posterior a una media de 13.7 meses. Los niveles de TSH de los pacientes con hipertiroidismo tuvieron una media de  $4.01 \pm 13.1$ , y de T3 libre, de  $3.06 \pm 4.7$ . La puntuación media en la escala de actividad clínica (CAS) al inicio del tratamiento fue de 4.4, y la puntuación media en la escala de severidad (ATA/NOSPECS) inicial fue de 3.7; mientras que el CAS final fue de  $1.7 \pm 1.4$ , y la puntuación de ATA final es de 3.4, mostrando una eficacia global del uso de metilprednisolona de 65.8%. El 88.2% completó el esquema de tratamiento. No se encontró correlación entre edad, severidad de la enfermedad, tabaquismo, niveles de T3 libre, tratamiento con radioyodo y la respuesta al tratamiento

**Conclusiones:** El uso de metilprednisolona en bolos es eficaz en la reducción de la actividad clínica y de la severidad de la orbitopatía tiroidea por cualquier etiología, independientemente del esquema que se utilice.

**Palabras Clave:** Orbitopatía tiroidea, Metilprednisolona

## **EFFECTIVENESS OF INTRAVENOUS METHYLPREDNISOLONE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID ORBITOPATHY MODERATE/SEVERE AND SEVERE**

**Background:** Thyroid orbitopathy affects 30-60% of patients with Graves' disease, in its moderate to severe or severe forms, represents a high ophthalmology risk factor, conducive to physical effects 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 forms of the disease.

**Material and Methods:** We studied patients diagnosed with moderate/severe and severe thyroid orbitopathy, who were treated with intravenous methylprednisolone in the period between March 2009 and March 2015. The analysis was performed using descriptive statistics, outcome tables. Paired analysis was performed using chi squared test and comparison between groups, using Student's T. To analyze the behavior of risk factors, we applied Pearson correlation.

**Results:** 76 patients were studied, 73.7% were female, 94.7% diagnosed with Graves' disease, with a mean age of 40 years, with average time of diagnosis of thyroid orbitopathy prior to treatment of 14.5 months. In 65.7% of cases, the orbitopathy diagnosis was post hyperthyroidism diagnosis, and 36% was submitted after radioiodine treatment, this after a mean of 13.7 months. TSH levels in hyperthyroid patients had a mean of  $13.1 \pm 4.01$  and free T3,  $3.06 \pm 4.7$ . The average score of CAS at baseline was 4.4 and the initial ATA score was 3.7, while the final CAS was  $1.7 \pm 1.4$ , and the final ATA score is 3.4, with an overall efficiency of 65.8%. 88.2% of patients completed the treatment. No correlation between age, severity of illness, smoking, free T3 levels, treatment with radioiodine and response to treatment was found.

**Conclusions:** Use of methylprednisolone boluses is effective in reducing the clinical activity and severity of thyroid orbit by any etiology, regardless of the treatment scheme is used, to a cumulative dose of 4.5gr.

**Keywords:** *thyroid orbitopathy, methylprednisolone*

## II. INTRODUCCIÓN

### a) Antecedentes

La Enfermedad de Graves (EG) cursa con manifestaciones extratiroideas, caracterizándose la más frecuente por trastornos oculares conocidos como oftalmopatía u orbitopatía de Graves (OG). La orbitopatía de Graves constituye un reto clínico y terapéutico. Es un desorden autoinmune que representa la manifestación extratiroidea más importante de la Enfermedad de Graves, y puede ocurrir en pacientes sin hipertiroidismo actual o previo (Orbitopatía de Graves eutiroidea) o en pacientes con hipotiroidismo autoinmune (tiroiditis crónica de Hashimoto). El manejo óptimo de OG requiere un enfoque coordinado de la disfunción tiroidea y la orbitopatía. La OG a menudo es leve y autolimitada, y probablemente disminuyendo en frecuencia, siendo sólo el 3-5% de los casos los que suponen una amenaza para la visión. El inicio y la progresión de GO están influenciados por factores que son potencialmente controlables como el tabaquismo, la disfunción tiroidea, y la modalidad de tratamiento del hipertiroidismo. Los ensayos clínicos controlados en este campo son poco frecuentes <sup>1</sup>.

La prevalencia de tirotoxicosis es entre 0.5% y 2% en mujeres, y es en ellas, 10 veces más común que en hombres. La incidencia anual es 0.4% en mujeres y 0.1% en hombres, pero la incidencia varía por edad. La orbitopatía de Graves ocurre principalmente, pero no exclusivamente, en pacientes con Enfermedad de Graves. Sin embargo, sólo un 30 a 60% de los pacientes con Enfermedad de Graves tienen oftalmopatía clínicamente aparente. Quizás un 5 a 10% (o más) de los pacientes no tiene Enfermedad de Graves al momento del diagnóstico de la OG pero sí tienen otra enfermedad tiroidea autoinmune. Esto ha hecho difícil establecer la prevalencia y la incidencia de la orbitopatía de Graves <sup>2</sup>.

La OG es una enfermedad que impacta significativamente en la calidad de vida, pudiendo ser una amenaza para la visión, y para la que hay opciones terapéuticas limitadas con eficacia variable. En un esfuerzo por lograr una mejor prevención de la enfermedad, se ha identificado las condiciones asociadas al desarrollo o empeoramiento de la enfermedad.

Parecen ser las mujeres las más afectadas, siguiendo el patrón habitual de la autoinmunidad, sin embargo, los hombres parecen tener el mismo, si no es que mayor riesgo de desarrollar OG, y usualmente tiene una forma más severa y ocurre a edades más avanzadas que en las mujeres <sup>3</sup>.

La EG y OG parecen tener una etiología común, esto por la relación entre la instauración de una, sucesiva a la otra; independientemente de cuál ocurra primero, la otra se desarrolla en alrededor de los 18 meses posteriores en el 80% de los afectados. Es razonable postular que variantes polimórficas de genes o grupos de genes involucrados en la inmunidad tiroidea, pueden también predisponer a OG. Los estudios se han enfocado en los genes inmunomoduladores, incluyendo el antígeno leucocitario humano DR3 (HLA-DR3), linfocito T citotóxico (CTLA-4), interleucina-1 (IL-1), receptor de IL-23 (IL-23R), CD40; la proteína de tirosin fosfatasa tipo 22 no receptor (PTPN22), receptor de cadenas b de células T (TCR-b), factor de necrosis tumoral b (TNF-b) y varias inmunoglobulinas de cadena pesada. Todo ello sugiriendo una compleja base genética con susceptibilidad en múltiples alelos que en combinación con factores ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad <sup>3</sup>. La OG inicia con la acción de linfocitos T autoreactivos contra antígenos compartidos por la tiroides y la órbita, desencadenando la secreción de citocinas que estimulan la proliferación de fibroblastos, expansión del tejido adiposo y secreción de glicosaminoglicanos hidrofílicos por los fibroblastos <sup>3</sup>.

Las variaciones anatómicas en el contorno de la órbita o del drenaje venoso o linfático, hacen a unos pacientes más propensos a desarrollar OG clínicamente significativa o pueden explicar la asimetría de la enfermedad, que es en 6-14% de los casos <sup>3</sup>.

El fumado es el factor de riesgo con más asociación para el desarrollo o empeoramiento de la OG, habiendo relación entre el fumado activo y el índice tabáquico, teniendo además menor respuesta a la profilaxis con esteroides previo al tratamiento con radioyodo (RAI) <sup>3</sup>.

Varios estudios han identificado el riesgo de desarrollo o progresión de OG luego de la administración de radioyodo (RAI), que es entre el 15 y 39%. La mayoría de estos pacientes, tenía una forma leve de la enfermedad que no requería tratamiento. Esta progresión se ve agravada cuando el paciente es fumador <sup>3,4</sup>.

Tanto el hiper como el hipotiroidismo se han encontrado asociados a un mayor riesgo de desarrollo o deterioro de la OG. Se sugiere además que el hipotiroidismo luego del uso de radioyodo está asociado con el desarrollo y formas más severas de OG <sup>5,6</sup>.

El receptor de TSH expresado en los adipocitos de la órbita, es atacado por anticuerpos antirreceptor de TSH que también provoca el hipertiroidismo de la EG, existiendo una correlación positiva entre los niveles de dichos anticuerpos y la actividad clínica de la OG, así como la respuesta al tratamiento <sup>3,7</sup>.

La OG reconocida clínicamente ocurre en el 30-60% de los casos de EG. La mayoría de los individuos inicialmente tienen expansión grasa y retracción palpebral, proptosis y características de exposición ocular. Si hay involucro de los músculos extraoculares, las manifestaciones son más serias, incluyendo enrojecimiento e inflamación de los tejidos blandos periorbitales, disminución de los movimientos oculares y visión doble, y ocasionalmente (3-5% de los casos), pérdida de la visión por neuropatía óptica distiroidea compresiva. Estas manifestaciones son las que incluyen la severidad de la enfermedad <sup>8</sup>.

La OG sigue un curso bifásico con una fase progresiva o activa que dura de 6 a 18 meses, seguida de una fase estable o inactiva. Este patrón fue descrito por Rundle, y la trama de la severidad de la enfermedad contra el tiempo se ha llamado la curva de Rundle <sup>9, 10</sup>. En la fase temprana puede ofrecerse terapia con inmunomoduladores para limitar las consecuencias destructivas de la cascada inmune. Una vez que se ha estabilizado, la cirugía puede considerarse para la mejoría funcional y estética, y a menudo es ofrecida cuando hay amenaza de la visión. Las manifestaciones de la fase activa comprenden la actividad clínica de la enfermedad <sup>8</sup>.

La graduación de la severidad propuesta por Werner ha sido la herramienta más utilizada en la práctica clínica, no obstante carece de la evaluación de algunos aspectos muy importantes como la visión de colores. Por otra parte, el grupo europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO) define a la enfermedad como leve, cuando existe mínima inflamación de los párpados, retracción palpebral, con muy poca o sin disfunción de los músculos extraoculares, cuyo manejo es conservador. La enfermedad moderada a severa, implica una forma activa, con o sin disfunción de la motilidad ocular, con diplopía y características inflamatorias que empeoran la función, también puede incluir proptosis significativa (>25mm); en estos casos, es requerido el tratamiento inmunomodulador. La enfermedad severa se refiere a amenaza para la visión, como neuropatía óptica distiroidea o exposición corneal que resulta en rotura o ulceración, y en ocasiones es necesaria la intervención quirúrgica en estos casos <sup>1,8</sup>.

Por lo tanto, el tratamiento de la OG dependerá del nivel de actividad y la severidad de la misma. Así mismo, el tratamiento del hipertiroidismo deberá decidirse en base a la presencia y fase de la OG. Si bien la orbitopatía leve sólo requiere medidas locales que incluyen lubricación y medidas antiedema, la orbitopatía moderada a severa y severa, requerirá tratamiento sistémico, principalmente antiinflamatorio<sup>11</sup>

El inicio del manejo deberá incluir en todos los casos la eliminación o el control de los factores asociados a riesgo de progresión de la enfermedad, como son el tabaquismo y la disfunción tiroidea. Los pacientes hipertiroideos, deberán recibir tratamiento para restaurar el eutiroidismo. En el tratamiento con radioyodo, deberá considerarse dar profilaxis con corticoides vía oral si son fumadores, debiendo evitarse en pacientes con enfermedad moderada a severa, y considerarse drogas de acción antitiroidea o tiroidectomía <sup>12, 13</sup>.

Los corticoides orales se han usado en el tratamiento de la OG (en dosis acumulativa de 2 a 6g), sin embargo, evidencia reciente sugiere que la vía endovenosa es más efectiva. Las dos formas de administración se han evaluado y comparado en diferentes estudios, encontrándose una mayor eficacia, mejor calidad de vida, menos necesidad de cirugía posterior a la fase activa, y menos efectos adversos como síndrome de Cushing,

hipertensión, osteoporosis, insuficiencia adrenal, hirsutismo y depresión, observados con más frecuencia con esteroides vía oral. No obstante, se menciona la hepatotoxicidad severa, que parece ser dosis dependiente con dosis acumuladas mayores a 8g de metilprednisolona, así como eventos cerebrovasculares o cardiovasculares, encefalitis viral, y alteración de las pruebas de función hepática, por lo que se sugiere la búsqueda intencionada de infecciones virales crónicas, y daño hepático preexistente antes del inicio de la terapia, y su seguimiento durante el tratamiento <sup>1, 14-20</sup>. La inyección retrobulbar de esteroides comprende más riesgo que beneficio en el tratamiento de la OG, por lo que no está indicado <sup>21</sup>.

Otras terapias se han estudiado para el tratamiento o prevenir la remisión de la OG después de la discontinuación de la terapia con glucocorticoides (ciclosporina, azatioprina, análogos de somatostatina) sin mostrar eficacia significativa <sup>22-26</sup>. Sin embargo, el anticuerpo monoclonal, rituximab, ha tenido en una serie de casos, disminución de la actividad clínica (CAS), pero dados sus efectos adversos y alto costo, su uso se limita a estudios clínicos <sup>27, 28</sup>.

Los pacientes con neuropatía óptica distiroidea (NOD), que compromete la visión requieren de tratamiento inmediato con glucocorticoides IV u orales a dosis altas. Aunque no existe un esquema establecido, se ha utilizado 1 gr de metilprednisolona IV por 3 días consecutivos y en caso de no haber respuesta debe valorarse la cirugía descompresiva de la órbita <sup>29</sup>.

Los glucocorticoides también son utilizados en el tratamiento de la OG moderada a severa y activa con resultados efectivos en los cambios inflamatorios y movimiento ocular. Se han utilizado 500 mg de metilprednisolona IV por 3 días consecutivos en intervalos de 4 semanas o bien prednisolona oral 40 mg inicialmente con reducción gradual y suspensión a los 4 a 6 meses. El tratamiento IV tiene mayor tasa de respuesta que el oral (88 vs 63%), es mejor tolerado y tiene menor riesgo de desarrollar rasgos cushingoides. Sin embargo, han reportado casos de daño hepático severo, incluso fatal con el uso de altas dosis, por lo cual el tratamiento IV debe darse con monitorización estrecha de las pruebas

de función hepática y en centros especializados, No existe consenso sobre la dosis o esquema pero frecuentemente se utilizan 12 semanas de metilprednisolona con una dosis acumulada de 4.5 gr (500 mg semanales por 6 semanas y posteriormente 250 mg semanales por 6 semanas) minimizándose el riesgo de hepatotoxicidad y el tratamiento oral puede ser una alternativa especialmente en pacientes con hepatopatía. Deben vigilarse además otros efectos adversos del tratamiento con glucocorticoides como: hiperglucemia, hipertensión arterial, anormalidades electrolíticas, efectos gástricos e infección <sup>29</sup>.

La cirugía descompresiva está indicada en casos de NOD con riesgo de pérdida de la visión si dosis altas de glucocorticoides IV no dan resultados, o en casos de queratopatía con ulceración inminente que no mejoren con medidas locales. La cirugía de órbita incluye a la cirugía de músculos extraoculares para corregir su disfunción y la cirugía palpebral para corregir la retracción. La cirugía para rehabilitación sólo debe realizarse después de 6 meses en que la OG ha permanecido inactiva <sup>29</sup>.

La mayoría de los estudios en el uso de radioterapia dirigida a la órbita en pacientes con enfermedad moderada a severa han mostrado resultados positivos en la mejoría de la función y evitar la progresión de la enfermedad. Se utiliza una dosis acumulada de 20 Gy por ojo en 10 sesiones a lo largo de 2 semanas, o incluso una dosis acumulada de 10 Gy. Al compararse la radioterapia con glucocorticoides orales las tasas de eficacia fueron similares en ambos (50% aproximadamente). Existe información que indica que el tratamiento combinado con radioterapia y esteroides es más efectivo que cualquiera de los dos tratamientos por separado. La radioterapia debe evitarse en pacientes con retinopatía diabética o hipertensión severa (por posible daño adicional a la retina) <sup>30-36</sup>.

Debido a su historia natural variable y posible progresión, se recomienda un seguimiento cercano, cada 3 a 6 meses. La evaluación esquemática, en busca de la presencia de actividad y el grado de severidad, es indispensable para determinar el tratamiento adecuado así como eliminar y corregir los factores de riesgo asociados a la progresión de la OG como son el tabaquismo y la disfunción tiroidea <sup>29</sup>.



Aunque en la actualidad no existen lineamientos sobre el manejo de la OG debido a que existen pocos estudios aleatorizados, el Grupo Europeo en Orbitopatía de Graves (EUGOGO)<sup>1</sup>, publicó un consenso sobre el manejo de la OG basado en la opinión de expertos, que es actualmente la guía de manejo de la enfermedad en muchos de los centros de atención.

#### **b) Planteamiento del problema**

La orbitopatía de Graves, por ser una patología de carácter autoinmune, es manejada de primera línea con tratamiento inmunosupresor. El tratamiento con esteroides intravenosos, ha mostrado mayor seguridad que los esteroides por vía oral, sin embargo, se ha observado una baja tasa de respuesta a cualquiera de los esquemas propuestos en la literatura. No está bien definido el esquema de glucocorticoides para el tratamiento de la orbitopatía tiroidea autoinmune moderada/severa y severa.

#### **c) Justificación**

La Orbitopatía de Graves es una patología desfigurante que impacta de forma importante la calidad de vida de quien la padece. La mayoría de los pacientes no están satisfechos con los resultados del manejo médico, ya que con frecuencia la respuesta es mala y se requiere manejo quirúrgico posterior al manejo médico para rehabilitación funcional y estética. Aunque la terapia con glucocorticoides se menciona como de primera línea, no hay hasta el momento consenso en su manejo, por eso es importante la recopilación de las experiencias obtenidas en los diferentes centros de atención a estos pacientes que contribuya a crear evidencia que permita establecer pautas de manejo de la misma.

En nuestro país no se tienen estudios previos relacionados con el comportamiento clínico de esta patología, la incidencia de morbilidad asociada al tratamiento con metilprednisolona y el desenlace de la misma.

En este entendido es importante conocer estos aspectos, dado que traducirían mejores abordajes diagnósticos y preventivos, con la finalidad de disminuir el impacto socio-económico, y desde el aspecto funcional del paciente.

#### **d) Hipótesis**

Por las características del estudio no se requiere de hipótesis de trabajo

#### **e) Objetivos**

##### **General:**

Describir las características clínicas y el curso evolutivo de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con metilprednisolona intravenosa en pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea moderada/severa y severa atendidos en la clínica de tiroides del servicio de endocrinología del Hospital General de México.

##### **Específicos:**

- Evaluar las etiologías principales de la orbitopatía tiroidea
- Evaluar los factores de riesgo asociados con la severidad de la enfermedad
- Evaluar la respuesta a los diferentes esquemas de metilprednisolona intravenosa utilizados en la clínica de tiroides para el tratamiento de la orbitopatía.
- Comparar la respuesta entre los diferentes esquemas de tratamiento

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### Metodología

##### a) Tipo y Diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo.

##### b) Población y Tamaño de Muestra

Se realizó una selección de pacientes atendidos en la clínica de tiroides del servicio de endocrinología del Hospital General de México que tenían diagnóstico de orbitopatía tiroidea moderada/severa y severa que hayan sido tratados con esquemas de metilprednisolona intravenosa.

Se documentaron 76 casos para su evaluación.

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes y la información contenida en la hoja de control y seguimiento de pacientes con orbitopatía tiroidea del archivo interno de la clínica de tiroides. Seleccionamos los expedientes de pacientes que hayan recibido esquema completo de metilprednisolona en el periodo comprendido entre marzo de 2009 y marzo de 2015.

##### c) Criterios de inclusión

- Expediente clínico de pacientes con orbitopatía tiroidea autoinmune moderada/severa y severa que hayan recibido tratamiento completo con esquema intravenoso de metilprednisolona.
- Que lleven seguimiento regular en la clínica de tiroides del servicio de endocrinología del HGM.

##### d) Criterios de exclusión

- Expedientes clínicos incompletos.
- Expedientes clínicos de pacientes que ya no acudieron a citas de seguimiento y/o que se desconoce desenlace.

e) Variables a evaluar

Variable	Medición	Valor
<b>Edad:</b> Tiempo transcurrido en años desde el momento del nacimiento hasta el día de la encuesta.	Cualitativa continua	# años cumplidos
<b>Sexo:</b> Características fenotípicas de la persona objeto de estudio	Cualitativa dicotómica	Hombre / Mujer
<b>Diagnóstico:</b> Juicio médico sobre la naturaleza de la enfermedad basado en la valoración de sus síntomas y signos	Cualitativa nominal	Hipotiroidismo / Hipertiroidismo / Eutiroidismo
<b>Tabaquismo:</b> Hábito de inhalar y expedir tabaco	Cualitativa dicotómica	Sí / No
<b>Comorbilidad:</b> Padece una enfermedad crónicodegenerativa	Nominal	Presente / Ausente
<b>I<sup>131</sup>:</b> Isótopo radiactivo que se utiliza en el tratamiento del hipertiroidismo y de los carcinomas diferenciados de tiroides	Cuantitativa continua	mCi
<b>TSH:</b> Hormona hipofisaria que estimula la función del tiroides	Cuantitativa continua	mUI/l
<b>T3 Libre:</b> Hormona tiroidea, derivada, en gran parte, de la conversión periférica de la tiroxina cuya función es estimular el metabolismo corporal	Cuantitativa continua	pg/l
<b>T4 Libre:</b> Hormona producida por el tiroides, que constituye la prohormona de la triiodotironina	Cuantitativa continua	ng/dl
<b>Actividad clínica (CAS):</b> Actividad de la enfermedad basado en síntomas (dolor) y signos inflamatorios y funcionales	Cuantitativa continua	1 a 10
<b>Severidad (ATA):</b> Grado de impacto para la función visual, motilidad ocular y cambios en la superficie ocular que represente amenaza para la visión	Cuantitativa continua	1 a 6

<p><b>Esquema corto de tratamiento:</b>  Aplicación de metilprednisolona pulsos consecutivos de 1gr en días consecutivos (1) y 500mg en días consecutivos por 3 sesiones, administrados cada 2 semanas (8 semanas totales de tratamiento, 5g acumulados)</p>	<p>Nominal</p>	<p>Presente/ausente</p>
<p><b>Esquema largo de tratamiento:</b>  Aplicación de metilprednisolona en bolos semanales (500mg, y 250mg), concluyéndose la aplicación de 4.5g en 12 semanas</p>	<p>Nominal</p>	<p>Presente/ausente</p>

**Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando estadística descriptiva, tablas de salida. El análisis pareado se realizó mediante prueba de chi cuadrada y se realizaron comparativos entre grupos mediante T de Student. Para el análisis del comportamiento de los factores de riesgo aplicamos correlación de Pearson.

#### IV. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 76 pacientes, 56 mujeres (73.7%), y 20 hombres (26.3%), de los cuales, 72 pacientes (94.7%) tenían diagnóstico de Enfermedad de Graves, 4 pacientes (5.3%) orbitopatía de Hashimoto. La edad media de los pacientes, fue de  $40.28 \pm 13.5$  años, el tiempo de evolución del hipertiroidismo fue de  $22.3 \pm 46.5$  meses. El tiempo de diagnóstico de OTA previo al tratamiento con bolos, fue de  $14.5 \pm 22.6$  meses. En 11 pacientes (14.4%), el diagnóstico de orbitopatía precedió al diagnóstico de hipertiroidismo; en 50 pacientes (65.7%), el diagnóstico de la orbitopatía fue posterior al hipertiroidismo; en 11 pacientes (14.4%), el diagnóstico coincidió con el del hipertiroidismo. En 22 (36%) pacientes, la orbitopatía se presentó después del tratamiento con radioyodo. La presentación de la orbitopatía después del tratamiento con yodo tuvo una media  $13.7 \pm 22.8$  meses.

Los niveles de TSH para los pacientes con hipertiroidismo tuvieron una media de  $4.01 \pm 13.1$ ; en los pacientes con Hashimoto, la media fue de  $4.8, \pm 3.8$ , con un valor de p: 0.7. La T3 libre en pacientes con hipertiroidismo, tuvo una media de  $3.06 \pm 4.7$ , con valor de p: 0.001, y la T4 libre de  $2.48 \pm 3.86$ , y en los pacientes con Hashimoto  $1.1 \pm 0.19$ , con valor de p: 0.004.

La puntuación media de CAS al inicio del tratamiento de los pacientes fue de  $4.4 \pm 1.2$ , y la puntuación de ATA inicial fue de  $3.7 \pm 0.9$ , mientras que el CAS final fue de  $1.7 \pm 1.4$ , valor de p 0.01 con un IC 2.3 - 3.0, y la puntuación de ATA final es de  $3.4 \pm 0.9$ , con un valor de p 0.01, con IC 0.05 - 0.5.

En el análisis comparativo, encontramos que 27 pacientes llevaron el esquema corto de tratamiento (35.5%), y el esquema largo, 49 pacientes (64.5%). 67 pacientes (88.2%) completaron cualquiera de los dos esquemas, y 9 pacientes (11.8%) no completaron el tratamiento. La eficacia global del tratamiento con bolos de metilprednisolona independientemente del esquema empleado fue de 65.8%, comparativamente el esquema corto presento una eficacia de 77.1% vs el 59.1% de esquema largo (p 0.13)

Los resultados en cuanto a actividad (CAS) y severidad (ATA) de la enfermedad al inicio y al final del tratamiento, se engloban en la siguiente tabla:

Tabla 1: Comparativo de esquemas de tratamiento

	Esquema corto	Esquema largo	p	IC
Edad	38.8 ± 14.9	41.0 ± 12.7	0.5	-9.1, 4.5
Tiempo distiroidismo	10.7 ± 7.3	28.7 ± 56.9	0.03	-34.5, -1.4
Tiempo diagnóstico de OTA	10.5 ± 6.7	15.5 ± 27.9	0.2	-13.3, 3.4
TSH	1.82 ± 5.27	5.28 ± 15.41	0.1	-8.3, 1.3
T4L	2.04 ± 1.15	2.60 ± 4.62	0.4	-1.9, 0.8
T3L	5.70 ± 3.54	5.98 ± 5.17	0.7	-2.2, 1.7
CAS Inicial	5.33 ± 1.10	4.02 ± 1.07	0.00	0.78, 1.84
CAS Final	1.33 ± 1.30	2.0 ± 1.4	0.03	-1.3, -0.05
ATA Inicial	4.4 ± 0.7	3.3 ± 0.8	0.00	0.7, 1.4
ATA Final	3.8 ± 0.5	3.1 ± 1.0	0.00	0.3, 1.0

En el análisis de factores potencialmente involucrados en la severidad de la OTA, encontramos ausencia de correlación entre la edad, el CAS inicial y el ATA inicial, (p: 0.93 CAS inicial, p: 0.2 ATA inicial). Tampoco encontramos correlación entre la edad y el CAS final (p: 0.2) y el ATA final (p: 0.3).

En relación al tabaquismo y CAS inicial encontramos una p: 0.9, con ATA inicial 0.4, y con CAS final 0.4, y ATA 0.9, evidenciando ausencia de correlación.

En relación a los valores de TSH, únicamente encontramos correlación positiva con el ATA final (p: 0.005), no así con CAS inicial (p 0.1), ATA inicial (0.7), y CAS final p 0.6. En cuanto a los niveles de T3 libre, no documentamos ningún tipo de correlación, teniendo el CAS inicial una p: 0.6, ATA inicial p: 0.2, CAS final p: 0.7 y ATA final p: 0.9

Tampoco encontramos correlación entre la severidad inicial ni la final, en relación al tiempo de evolución, al antecedente del tratamiento de RAI ni a la dosis de RAI administrada.

## V. ANÁLISIS DE LOS DATOS

### Discusión

El objetivo del tratamiento de la orbitopatía tiroidea es el alivio de los síntomas y la preservación de la función comprometida por la limitación de la motilidad extrínseca, por exposición corneal o por neuropatía óptica compresiva, que pueden amenazar la visión. Si bien se han descrito múltiples esquemas de tratamiento, ha sido comprobada la superioridad de los esteroides intravenosos, utilizándose en este caso metilprednisolona. Nuestro estudio fue diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento intravenoso con metilprednisolona, planteando como meta terapéutica la reducción sintomática en base al cambio en la escala de actividad clínica; encontramos una eficacia terapéutica de 66%, la cual es diferente de la reportada por Zang<sup>14</sup> y colaboradores en su análisis de eficacia y morbilidad, en el cual documentan una eficacia global de 82.6%. Al respecto hemos de destacar que las dosis empleadas en el reporte de Zang<sup>14</sup> son variables, al igual que las características de los pacientes. Por otro lado, resalta el criterio que utilizamos para considerar la respuesta terapéutica, criterio que también ha sido muy diverso según los diferentes grupos que han evaluado eficacia terapéutica. Consideremos prudente emplear un dato tangible como la escala de actividad clínica, esto tomando en cuenta que dentro de los criterios para considerar el empleo de glucocorticoides está precisamente un CAS mayor o igual a 3. En este sentido, es de suponerse que un paciente que presenta un CAS menor a 3 posterior a los pulsos de metilprednisolona puede ser considerado sin actividad clínica. Independientemente del perfil retrospectivo de nuestro estudio, es factible que la diferencia de criterio de respuesta explique parte de la diferencia respecto a lo convencionalmente reportado para eficacia terapéutica. En este punto, también es válido resaltar que la reducción global en el puntaje de CAS fue de 2.7 puntos, el cual es muy semejante al 2.4 reportado en otros estudios.

Aquí surge el primer bemol de nuestro estudio, no es factible evaluar otro punto de eficacia, como lo hubiera sido la reducción en la proptosis dado que no contamos con exoftalmometría, por lo tanto la sola impresión clínica, sería completamente subjetiva. No obstante la media en escala de NOSPECS (ATA) mayor a 3 sugiere que no hubo repercusión significativa en el compromiso tanto muscular como en la proptosis.



De igual manera nuestro estudio carece de factibilidad para evaluar eficacia en función de la reducción de los niveles de anticuerpos anti receptor de TSH, tomando en cuenta que la mayor parte de los pacientes carecían de determinaciones seriadas de los mismos, lo cual impide plantear una analítica formal.

Un aspecto interesante del presente trabajo es el comparativo que realizamos entre los dos diferentes esquemas que utilizamos en nuestro centro hospitalario, un esquema tradicional semanal, ambulatorio, de 12 semanas, con una dosis acumulada de 4.5gr de metilprednisolona, y un esquema acortado, hospitalario, de 8 semanas, con una dosis acumulada de 5gr de metilprednisolona, destacando una mayor eficacia del esquema acortado (77.7 vs 59.1%) en el cual, si bien no obtenemos diferencia estadísticamente significativa, factiblemente asociado al tamaño pequeño de la muestra, porcentualmente no deja de ser interesante y digno de considerarse con finalidad clínica, sin pasar por alto lo relacionado a costos de hospitalización y morbilidad potencial asociada a la misma, si bien no documentada en nuestro estudio, está bien descrita. Independientemente de ello, un punto de importancia radica en el hecho de que actualmente se han promovido, los esquemas con dosis inferiores a los 5gr acumulados, sin que se demostrara menor eficacia, no habiendo opción a falta de cumplimiento terapéutico, el cual no aplicaría para la condición hospitalaria, debido a que en todos nuestros pacientes, la administración es supervisada, no nos resta más que considerar esa diferencia en relación a las diferentes dosis administradas.

Wei Zhu<sup>37</sup> y colaboradores realizaron un estudio donde comparan eficacia terapéutica de dos diferentes esquemas de metilprednisolona, con un acumulado similar, encontrando que a 4 semanas ambos esquemas son similares (56.41 vs 56.1) independientemente de la dosis acumulada, resalta que el esquema semanal observa una eficacia progresiva alcanzando 76.92% a las 12 semanas, mientras que el esquema acortado pierde eficacia terapéutica, disminuyendo a 41.03%, evidentemente con una diferencia estadísticamente significativa. En principio nuestros resultados no son del todo comparables dado que utilizamos una dosis diferente en los esquemas y también un protocolo de administración diferente, sin embargo resalta el comportamiento de la eficacia terapéutica documentada por Zhu<sup>37</sup> y su grupo en los pacientes con el esquema de 12 semanas, y la pérdida, en un tiempo corto, de la misma en el grupo de intervención acortada, algo que nosotros no observamos en nuestros pacientes. Esto, será un aspecto importante a considerar en

futuros diseños de investigación, dado que los resultados de Zhu<sup>37</sup>, a diferencia de los nuestros sugieren que el tiempo de administración es más importante que la propia dosis.

Uno de los aspectos interesantes de nuestro trabajo es el tamaño de muestra, dado que está dentro de los de mayor tamaño de muestra reportados. Hemos comentado respecto a su carácter retrospectivo, pero importantes son los resultados encontrados, en algunos aspectos muy puntuales diferentes a los documentados por otros grupos, los cuales factiblemente se deben a la heterogeneidad de nuestra muestra; a la vez invitan a diseñar un ensayo clínico donde exista mejor control de variables, dado que de documentar la menor eficacia terapéutica nos invitaría a replantear el tratamiento con glucocorticoides en nuestros pacientes, considerando factores que pudieran explicar la diferencia de resultados. El análisis preliminar en búsqueda de asociación, no arroja mayor implicación de factor alguno, aunque recalcamos la importante proporción de pacientes que presentaban hábito tabáquico, así como de pacientes con orbitopatía posterior a dosis de radioyodo.

Punto exquisito de análisis merece esto último, dado que convencionalmente se menciona una incidencia de 15% de orbitopatía en pacientes que reciben radioyodo, por lo tanto en nuestro grupo observamos más del doble de incidencia. Lo anterior invita a realizar una mejor evaluación de nuestros pacientes previo a la administración de radioyodo, considerando el empleo profiláctico de glucocorticoides VO como recientemente se ha promovido, y por otro lado un seguimiento más estrecho de los pacientes, mismo que permita una identificación temprana de la enfermedad orbitaria y un tratamiento oportuno.

La tasa de recurrencia y por ende de necesidad de retratamiento no fue evaluada en nuestros pacientes, considerando que no fue un objetivo planteado de primera instancia, evaluaremos en reportes subsecuentes, debido a que es un dato que también se ha visto favorecido por los esquemas cortos (hasta 30.7% en el estudio de Zhu).

Finalmente, destaca en nuestro estudio la baja tasa de eventos adversos (9% de los pacientes), sin que alguno de éstos pacientes suspendiera el tratamiento, evidenciando la seguridad del tratamiento con metilprednisolona intravenosa (IV).

## **Conclusiones**

1. El uso de metilprednisolona en bolos intravenosos, es eficaz en la reducción de la actividad clínica y de la severidad de la orbitopatía tiroidea autoinmune.
2. El empleo de metilprednisolona intravenosa, presenta una baja incidencia de efectos adversos sistémicos, por lo tanto es segura y bien tolerada.
3. Es necesario evaluar en futuros estudios diferencias de eficacia y recurrencia relacionadas con la periodicidad de la administración de los bolos versus la dosis acumulada.
4. Es importante homogeneizar los criterios de medición de la eficacia terapéutica en pacientes con orbitopatía, a fin de lograr reportes más concretos de la misma, que permitan replantear su utilidad y/o necesidad de tratamientos coadyuvantes en pacientes con orbitopatía tiroidea autoinmune.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Luigi Bartalena, Lelio Baldeschi, Alison Dickinson, Anja Eckstein, et al. (2008). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology*, 158, 273–285.
- 2- John H. Lazarus. (2012). Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26, 273–279.
- 3- Marius N. Stan and Rebecca S. Bahn. (2010). Risk Factors for Development or Deterioration of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*, 20:7, 776-783.
- 4- Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nystrom E, Ponjavic V, Taube A, Tarring O, Wallin G, Asman P, Lundell G (2009). Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine<sup>131</sup>. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 3700–3707
- 5- Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J (1994). Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol/Eur Fed Endocr Soc*, 130, 494–497.
- 6- Kung AW, Yau CC, Cheng A (1994). The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*, 79, 542–546.
- 7- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Hirche H, Quadbeck B, Mann K, Steuhl KP, Esser J, Morgenthaler NG (2004). Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61, 612–618.
- 8- Peter J. Dolman. (2012). Evaluating Graves' Orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26, 229–248
- 9- Rundle FF (1945). Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clinical Science*, 5, 177–194.
- 10- Rundle FF (1960). Ocular changes in Graves' disease. *The Quarterly Journal of Medicine*, 29, 113–126.
- 11- María Rosa Alhambra Expósito, María Ángeles Gálvez Moreno, Paloma Moreno Moreno, Inmaculada Prior Sánchez, Concepción Muñoz Jiménez, Pedro Benito López. (2013). Clinical efficacy of intravenous glucocorticoid treatment in Graves' ophthalmopathy. *Endocrinología y Nutrición*, 60(1), 10-14.

- 12- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*, 17, 456–520.
- 13- Lai A, Sassi L, Compri E, et al (2010). Lower dose prednisone prevents radioiodine associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 1333 - 1337.
- 14- Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. (2011). Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 320 - 332.
- 15- Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, et al (2005). Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 5234 - 5240.
- 16- Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, et al (2001). High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*, 24, 152 - 158.
- 17- Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, et al (2007). Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 17, 357- 362.
- 18 - Marino M, Morabito E, Brunetto MR, et al (2004). Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 14, 403 - 406.
- 19- Marcocci C, Watt T, Altea MA, et al (2012). 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*, 166 (2), 247 - 253.
- 20- Bahn R. (2012) High-dose intravenous glucocorticoid therapy for Graves' ophthalmopathy: where are we now? *Thyroid*, 22, 1 - 2.
- 21- Ebner R, Devoto MH, Weil D, et al (2004). Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol*, 88, 1380 - 1386.
- 22- Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, et al (1986). Cyclosporin and prednisone versus prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest*, 16, 415 - 422.
- 23- Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, et al (1989). Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 321, 1353 - 1359.
- 24 - Perros P, Weightman DR, Crombie AL, et al (1990). Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol*, 122, 8 - 12.

- 25- Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, et al (2004). Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 5910 - 5915.
- 26- Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, et al (2006). Randomized, double-blind, placebo controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4817 - 4824.
- 27- El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, et al (2009). Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol*, 130, 252 - 258.
28. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al (2006). Efficacy of rituximab treatment for thyroid associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol*, 154, 511 - 517.
- 29- Marius N. Stan, James A. Garrity, Rebecca S. Bahn (2014). The Evaluation and Treatment of Graves' Ophthalmopathy. *Med Clin N Am*, 96, 311–328
- 30- Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, et al (2008). Orbital radiation for Graves' ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 115, 398 - 409.
- 31- Prummel MF, Mourits MP, Blank L, et al (1993). Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*, 342, 949 - 954.
- 32- Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, et al (2004). A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 15 - 20.
- 33- Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, et al (2000). Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial [see comment]. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 102 - 108.
- 34- Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al (1991). Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest*, 14, 853 - 860.
- 35- Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, et al (2003). Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 3561 - 3566.
- 36- Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, et al (2004). Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology*, 111, 1557-1562.
- 37- Wei Zhu, Lei Ye, Liyun Shen, et al. (2014). A Prospective, Randomized Trial of Intravenous Glucocorticoids Therapy With Different Protocols for Patients With Graves' Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(6), 1999–2007.

## VII. ANEXOS

### a) Hoja de captura de datos

#### HOJA DE CONTROL Y SEGUIMIENTO PACIENTES CON ORBITOPATIA TIROIDEA

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ años. Sexo: ( F ) ( M ) Expediente: \_\_\_\_\_  
 Fecha de diagnóstico de hipertiroidismo: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_  
 Tabaquismo: (No) (Sí) Cuantos: \_\_\_\_ /día Tiempo: \_\_\_\_\_ T. evolución: \_\_\_\_ meses  
 Comorbilidad: (No) (Sí) ¿Cuál(es)?: \_\_\_\_\_  
 Medicamentos: \_\_\_\_\_  
 Tratamiento: (Tiamazol) tiempo: \_\_\_\_ meses Dosis: \_\_\_\_ mg/día Continúa: (No) (Sí)  
 (I<sup>131</sup>) Tiempo de aplicación: \_\_\_\_ meses Dosis proporcionada: \_\_\_\_ mCi  
 Tiempo de identificación de Orbitopatía: \_\_\_\_ meses Tx Previo: (No) (Sí)  
 Especificar: \_\_\_\_\_ Tiempo: \_\_\_\_ meses Dosis: \_\_\_\_\_  
 TAC Inicial: \_\_\_\_\_

	500 mg						250 mg					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dolor espontáneo												
Dolor a la movilización												
Eritema de párpados												
Hiperemia de conjuntiva												
Inflamación de parpados												
Inflamación de carúncula												
Edema de conjuntiva												
<b>Puntuación CAS</b>												
<b>Puntuación Werner (ATA)</b>												

Fecha de conclusión de tratamiento IV: \_\_\_\_\_  
 Tratamiento con Selenio (200mcg/dia x 6 meses) (no) (Sí): Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

	Meses					Observaciones:
	1	3	6	9	12	
Dolor espontáneo						a) estigmas de Cushing:
Dolor a la movilización						b) hipertensión
Eritema de párpados						c) hiperglucemia
Hiperemia de conjuntiva						d) radioterapia coadyuvante:
Inflamación de parpados						e) nuevo esquema de glucocorticoide
Inflamación de carúncula						
Edema de conjuntiva						
<b>Puntuación CAS</b>						
<b>Puntuación Werner (ATA)</b>						

## b) Tablas y Gráficas

Gráfico 1: Tabaquismo

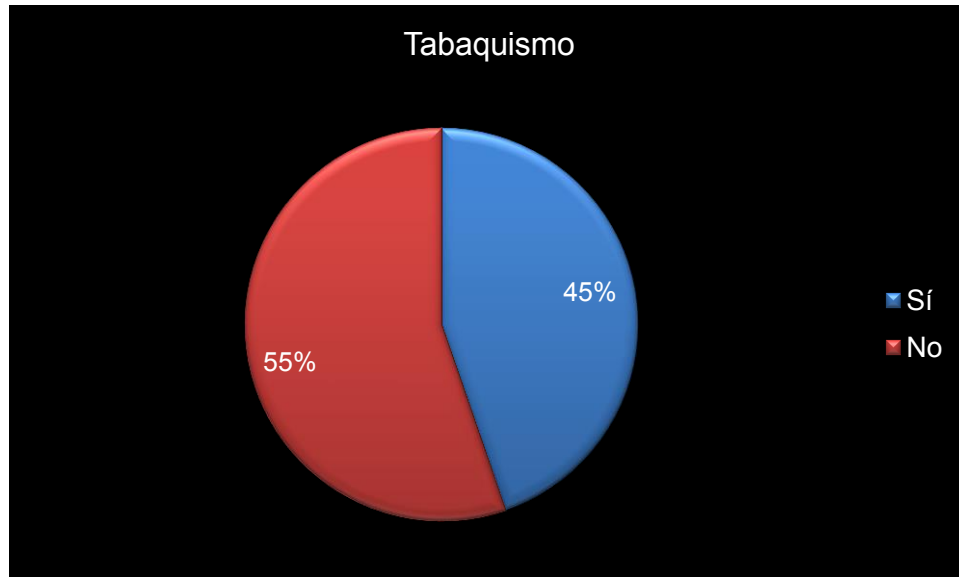


Gráfico 2: Etiología de la orbitopatía





Gráfico 3: Aparición de la orbitopatía en relación al tiempo de diagnóstico etiológico

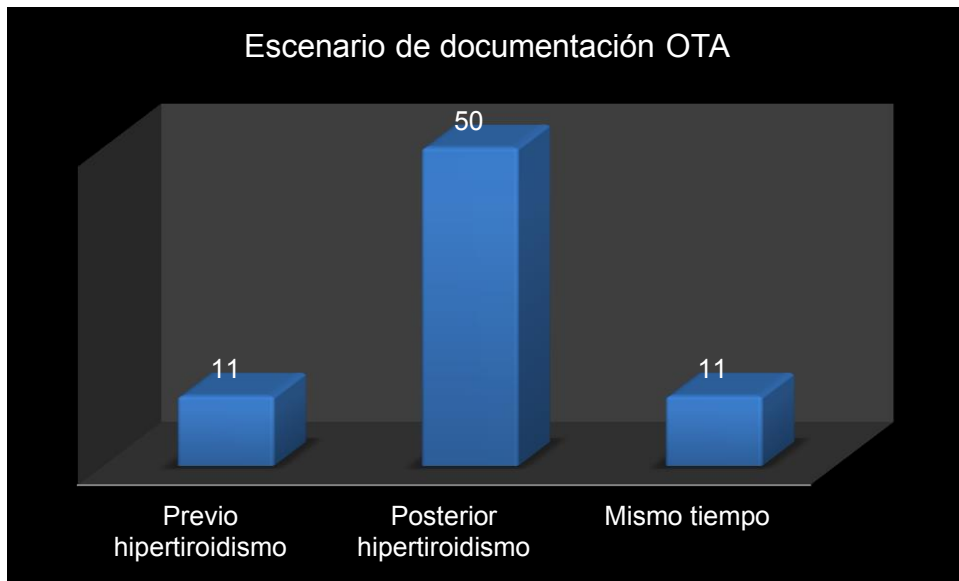


Gráfico 4: Respuesta al tratamiento

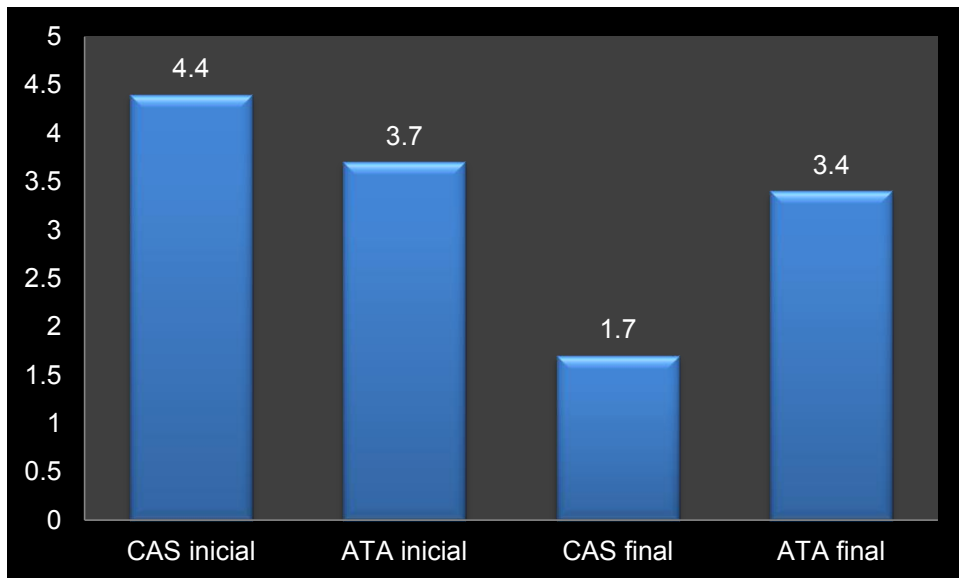


Gráfico 5: Complicaciones del tratamiento

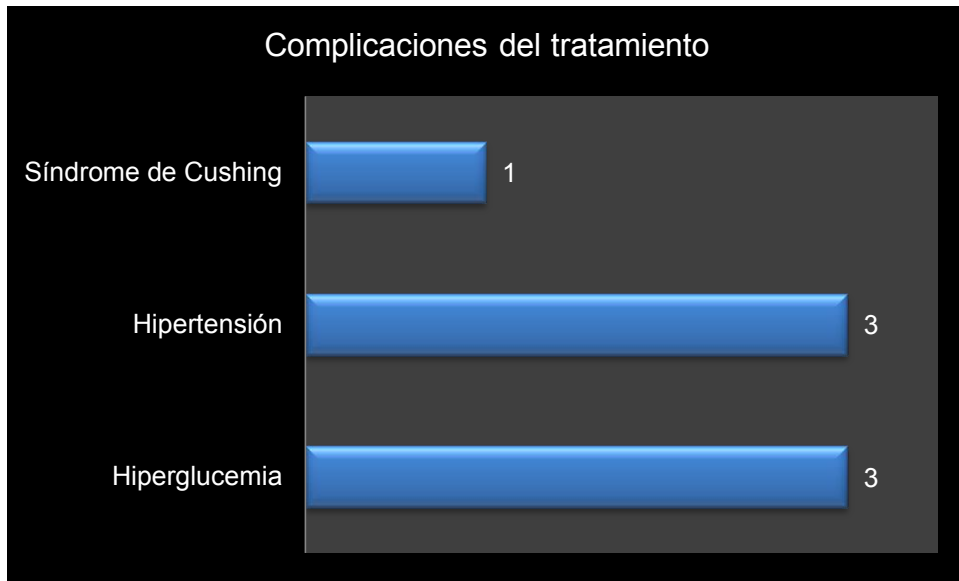


Gráfico 6. Comparativo de la eficacia terapéutica

