

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES PARA LA OFTALMOPATÍA TIROIDEA. Revisión narrativa con rigor metodológico.

Hernando Vargas-Uricoechea¹, Daira Elizabeth Maya Ruiz²

¹Departamento de Medicina Interna, servicio de Endocrinología. Universidad del Cauca. ²Servicio de Urgencias, Clínica la Estancia. Popayán-Cauca, Colombia.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(3): 157-166

RESUMEN

La Oftalmopatía Tiroidea (OT) es la manifestación extra-tiroidea más común y más importante de la enfermedad tiroidea autoinmune. El uso de esteroides en administración oral o endovenosa (EV) es una de las estrategias para el tratamiento. En esta revisión se evalúa el efecto de la administración de esteroides por vía EV comparativamente con esteroides administrados por vía oral en el tratamiento de la OT. Para ello, se identificaron ensayos clínicos disponibles en la literatura desde enero de 1980 hasta noviembre de 2013. Los estudios fueron seleccionados de forma independiente por los revisores. Se evaluaron 4 ensayos clínicos. Todos los pacientes que recibieron algún tipo de esteroide, sin importar la forma de administración presentaron mejoría con respecto a su condición antes del inicio del tratamiento. Tres de los estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los parámetros evaluados en favor de los que recibieron el esteroide por vía EV. En general, los esteroides son bien tolerados, pero los efectos adversos son más frecuentes en los pacientes que reciben la terapia esteroidea por vía oral ($p < 0,0001$). Tres de los estudios utilizaron un mismo esquema y dosis para la administración de metilprednisolona EV. Para la administración oral cada estudio presentó un esquema diferente. Se concluye que la evaluación de los pacientes que tienen indicación para el uso de esteroides para el manejo de la OT debe ser integral y multidisciplinaria. Los que mayor beneficio tienen son los que se presentan con OT clasificada como moderada o severa, y con un puntaje en escala de actividad >4 . Los pacientes con OT que reciben tratamiento con metilprednisolona EV, comparados con los que reciben tratamiento con prednisona o metilprednisolona oral, tienen un mayor porcentaje de mejoría de la OT; además, ésta mejoría se observa de forma más temprana, con menor tasa de eventos adversos.

Palabras clave: oftalmopatía, tiroides, esteroides, metilprednisolona, prednisona.

ABSTRACT

Thyroid-associated ophthalmopathy (TO) is the most common extra thyroid manifestation and the most important of autoimmune thyroid disease. The use of oral or intravenous steroids administration is one of the strategies for treating. This review evaluates the effect of intravenous steroid administration versus orally administered in the treatment of TO. Clinical trials were identified in the literature from January 1980 to November 2013. Studies were selected independently by the reviewers. We found four clinical trials comparing the use of intravenous versus oral steroid in the management of TO. All patients receiving steroid regardless of method of administration have improvement with respect to their condition before the start of treatment. Three studies show statistically significant differences in the improvement of the parameters evaluated in favor of receiving the steroid intravenously. Steroids are generally well tolerated, but adverse effects are more frequent in patients receiving oral therapy ($p < 0,0001$). Three of the studies used the same doses and schedule for administration of intravenous methylprednisolone. For oral administration each study presents a different scheme. We conclude that the evaluation of patients who receive steroids for the management of thyroid ophthalmopathy should be comprehensive and multidisciplinary. Those who have most benefit are those who present with moderate or severe classified as OT, and with a scale score of activity >4 . TO patients receiving intravenous methylprednisolone therapy, compared to those treated with oral prednisone or methylprednisolone have a greater percentage of improvement in the TO, and this improvement was also observed earlier and with fewer adverse events.

Key Words: Ophthalmopathy, Thyroid, Steroids, Methylprednisolone, Prednisone.

Artículo recibido en: Marzo 2014. **Aceptado para publicación en:** Agosto 2014.

Dirigir correspondencia a: Hernando Vargas-Uricoechea, **Email:** hernandovargasuricoechea@gmail.com

INTRODUCCIÓN:

La Enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es definida como un proceso autoinmune, mediada por anticuerpos que afectan a la glándula tiroidea y a los tejidos extra-tiroideos en cerca del 90% de los casos¹⁻⁴. La generación de auto-anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (anti-TSHR) conlleva a un exceso en la síntesis de hormonas tiroideas; sin embargo, los mecanismos subyacentes de inflamación y remodelación en los tejidos extra-tiroideos permanecen inciertos⁵⁻⁷. En general, se considera que la OT en la EGB es un desorden autoinmune, desencadenado por linfocitos T auto-reactivos que reaccionan con uno o más antígenos compartidos por la órbita y la tiroides; por lo que, dichos linfocitos auto-reactivos alcanzan la órbita y reconocen el antígeno (ó antígenos comunes) presentados por las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B). Una vez se reconoce el antígeno, una cascada de eventos conlleva a la secreción de citoquinas, que estimulan la proliferación de fibroblastos, la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos y la secreción de glucosaminoglucanos a partir de los fibroblastos, originando retención de agua y edema periocular⁸⁻¹¹. La OT se evidencia en el 30-50% de los pacientes con EGB, y su frecuencia es mayor cuando de forma intencional se busca por medio de imágenes específicas para la órbita; a través de dichas imágenes, la oftalmopatía se detecta hasta en el 80% de los pacientes. Durante el curso de la OT, la enfermedad pasa por varias fases; desde un comienzo, se puede documentar un empeoramiento de los signos y síntomas en la fase inflamatoria. Las fases del empeoramiento gradual en el proceso inflamatorio pueden progresar hasta originar anomalías permanentes en la función y en la apariencia^{12,13}. El concepto enfermedad “activa” denota la presencia de características inflamatorias que sugieren una potencial respuesta al tratamiento anti-inflamatorio; enfermedad “inactiva” define la fase cuando no hay inflamación presente, aunque puede existir fibrosis residual. Dicha fase “inactiva” sólo puede modificarse con tratamiento quirúrgico. La “actividad” de la enfermedad ocular se refiere a la presencia de inflamación, mientras que “severidad” describe el grado de

déficit funcional o cosmético en cualquier grado. Es importante determinar la fase presente en OT para poder determinar el tratamiento apropiado, ya que la terapia inmunomoduladora puede ser efectiva mientras exista inflamación activa¹⁴. Existen varias clasificaciones y puntajes que intentan clasificar adecuadamente la “actividad” y la “severidad” de la enfermedad ocular en EGB, la mayoría evalúa varios aspectos y se conoce con el epónimo VISA: Visión, cuyo objetivo principal es excluir la presencia de neuropatía óptica. Inflamación, incluye aspectos como dolor, enrojecimiento, hinchazón, y compromiso de la función visual. Estrabismo, por la presencia de diplopía. Apariencia/exposición, donde la apariencia evalúa la presencia de retracción palpebral, proptosis, piel redundante y prolapso de grasa; la exposición evalúa la presencia de opacificación y ulceración corneal. Los signos oculares de la EGB se han descrito por medio de una clasificación conocida con el epónimo NONSPECS, la cual describe la extensión de la enfermedad ocular, basada en la presencia específica de signos y síntomas oculares, pero no es útil para vigilar el proceso de la enfermedad, puesto que, una clase en particular no necesariamente progresa hacia la siguiente; es decir, asume unas categorías en sus características clínicas que no siempre están presentes¹⁵⁻¹⁷. La historia natural de la OT es la de un deterioro rápido, seguido de una mejoría gradual en el tiempo. La fase activa se describe de buena manera por medio del puntaje ó Score de Actividad Clínica, el cual se genera por la adición de un punto por cada una de las características clínicas presentes. El score va de un rango de 0 a 10 y predice la respuesta a las terapias anti-inflamatorias. Una escala de siete puntos obvia los últimos tres elementos del score original, y se utiliza cuando no hay disponibilidad de evaluaciones previas. De esta forma, la OT se considera activa cuando existe un puntaje ≥ 3 ^{18,19}. En la OT inactiva leve, la cirugía de rehabilitación con un propósito cosmético ó por razones funcionales (descompresión de la órbita por exoftalmos, retracción palpebral) puede ser requerida. En este estado el uso de esteroides no está indicado, ya que no son efectivos; de hecho, la profilaxis con tales medicamentos no está indicada si no existen otros factores de riesgo para el desarrollo de OT²⁰⁻²³. En la OT

moderada-severa, la elección del tratamiento puede ser controversial, dichos pacientes deben recibir manejo inmediato, los esteroides son los medicamentos de elección, preferiblemente por vía endovenosa, con o sin radioterapia dirigida a la órbita. Los pacientes con OT moderada-severa inactiva, el tratamiento de base de su hipertiroidismo se establece de acuerdo a los criterios individuales del paciente comprometido, el manejo con esteroides sólo debe iniciarse ante la presencia de factores de riesgo para OT, particularmente en los que tienen antecedentes de tabaquismo. En aquellas personas con OT que amenaza la visión, deben enfocarse como una emergencia endocrina, y se debe iniciar de manera urgente esteroides por vía endovenosa en dosis altas, con descompresión orbitaria subsecuente si la respuesta a los esteroides es pobre.²³⁻²⁸

Se realiza a continuación una revisión de la literatura, a la luz de la medicina basada en la evidencia de ensayos clínicos, con el objetivo de evaluar el efecto de la administración de un esteroide EV comparado con un esteroide administrado por vía oral, en el tratamiento de la OT y de sus posibles efectos adversos, al igual que se revisan los esquemas de dosis, frecuencia y duración de los tratamientos.

MÉTODOS:

Se realizó una búsqueda con rigor metodológico en las bases de datos PUBMED, SCIENCE y EBSCO, desde enero de 1980 hasta noviembre de 2013, de ensayos clínicos que compararan el uso de un esteroide EV con un esteroide oral en el manejo de pacientes con OT, en adultos sin tratamientos previos establecidos, utilizando los siguientes términos MESH (Graves/Ophthalmopathy/Steroids/Therapeutic

use). Se evaluaron como desenlaces primarios el efecto de la intervención en la mejoría de los pacientes y los eventos adversos durante la administración y el seguimiento. Como desenlaces secundarios se evaluó la dosis y la duración del tratamiento y la adherencia al manejo. Los investigadores revisaron los estudios que parecían ser potencialmente pertinentes y después seleccionaron de forma independiente los ensayos para su inclusión en esta revisión. Los desacuerdos fueron resueltos mediante la opinión de un tercer evaluador para resolver las diferencias y definir si dichos estudios se incluían o no en la revisión.

Calidad metodológica: Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de la calidad metodológica con la herramienta para evaluación de riesgo de sesgo basada en dominios de la colaboración Cochrane (Tabla I).

Tabla I. Evaluación de riesgo de sesgo basada en dominios de la colaboración .

KAUPIPINEN 2002	KAHALY 2005	AKTARAN 2007	AKARSU 2011	
+	+	+	+	DOMINIO 1
-	-	+	?	DOMINIO 2
?	?	+	?	DOMINIO 3
-	+	+	+	DOMINIO 4
-	+	+	+	DOMINIO 5
-	-	+	+	DOMINIO 6

(-)Alto Riesgo
(+)Bajo Riesgo
(?) Riesgo no claro

RESULTADOS:

La búsqueda arrojó 127 artículos que cumplían con los términos MESH planteados. Una vez activados los filtros de la búsqueda los autores revisaron los *abstracts* de los estudios, de los

Tabla II. Estudios incluidos en la revisión.

1. Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loytyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Valimäki M: High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:316-321. 26
2. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M: Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*.2005; 90(9):5234-5240. 29
3. Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M: Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Prac*. 2007;61(1):45-51. 30
4. Akarsu E, Buyukhatipoglu H, Aktaran S, Kurtul N: Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2011; 74(1):118-124. 31

cuales se descartaron los que no comparaban específicamente el esquema endovenoso vs el esquema oral, además de aquellos que comparaban el esquema esteroideo (EV u oral) respecto al uso de placebo y los que además del tratamiento con esteroide en sólo uno de los grupos recibía terapia adicional como radioterapia o cirugía orbitaria. Se seleccionaron para esta revisión 4 ensayos clínicos que cumplían con los criterios de inclusión de la revisión (Tabla II).

Desenlaces primarios:

Cada uno de los estudios evaluados se describe en la tabla III, a continuación se detallan los desenlaces.

HIGH DOSE INTRAVENOUS METHYL-PREDNISOLONE PULSE THERAPY VERSUS ORAL PREDNISONE FOR THYROID-ASSOCIATED OPHTHALMOPATHY. Kauppinen-Makelin y cols.²⁶

Efecto de la intervención: El estudio tuvo en cuenta diferentes variables para determinar el efecto del tratamiento. Al presentar los resultados comparando la administración de esteroide en pulsos por vía EV (Grupo A) versus la terapia oral (Grupo B), los resultados fueron: Cambios en la presión intraocular ($p=0,734$) y cambios en el espesor de los músculos extra-oculares (no se mostraron los resultados). En resumen, no se encontraron diferencias significativas en el grado de diplopía ($p=1,0$); proptosis ($p=0,066$); cambios en la presión intraocular ($p=0,734$); al igual que cambios en la escala de actividad en tejidos blandos oculares entre los grupos estudiados a los 0 y 3 meses; no obstante, el grupo A requirió con menos frecuencia formas adicionales de terapia que el grupo B a los 3 meses de manejo ($p=0,038$); por ejemplo, dos pacientes del grupo A y seis del grupo B requirieron radioterapia. La cirugía de descompresión fue necesaria en 4 pacientes del grupo B y en ninguno del grupo A.

Efectos adversos de la intervención: Con respecto a la densidad mineral ósea, los autores refieren que no hubo diferencias en la línea de base ni el seguimiento, con relación a este parámetro, pero no se mostraron los resultados. Los autores refieren que no ocurrieron eventos adversos serios durante la intervención. El efecto más importante fue ganancia de peso en ambos grupos (sin mostrar las cifras).

Dosis y duración del tratamiento: Metilprednisolona EV (grupo A): El protocolo se realizó administrando 500 mg EV de metilprednisolona, diluidos en 250 cc

de Solución Salina Normal (SSN) al 0,9% en infusión en 30 minutos; repitiendo la dosis a las 48 horas, al día siguiente de la segunda dosis se administraba prednisona oral 40 mg/día por 1 semana, luego 30 mg/día por otra semana, luego 20 mg/día por otra semana adicional, y finalmente 10 mg/día por otra semana más (cuatro semanas en total del esteroide oral en esta fase). Posteriormente, se repetía la aplicación de metilprednisolona EV en el mismo esquema a saber: una dosis de 500 mg, y 48 horas después 500 mg adicionales; seguido de prednisona oral 40 mg/día por 1 semana, luego 30 mg/día por otra semana, luego 20 mg/día por una semana, posteriormente 10 mg/día por cuatro semanas, luego 5 mg/día por una semana, y finalmente 5 mg interdiarios por una semana más (duración total: 14 semanas) con una dosis acumulada de metilprednisolona y prednisona de 3.660 mg.

Prednisona oral (grupo B): El protocolo inició con 60 mg/día por 2 semanas, luego 40 mg/día por 2 semanas, posteriormente 30 mg/día por 4 semanas, luego 20 mg/día por 4 semanas más, luego 10 mg/día por 2 semanas adicionales, para pasar posteriormente a 5 mg/día por una semana, y finalmente 5 mg intercalados cada 24 horas por 1 semana más (duración total: 16 semanas). Con una dosis acumulada de 2.990 mg de prednisona.

Adherencia al manejo: Los 33 participantes cumplieron con el estudio, no se reportaron pérdidas en el seguimiento.

RANDOMIZED, SINGLE BLIND TRIAL OF INTRAVENOUS VERSUS ORAL STEROID MONOTHERAPY IN GRAVES' ORBITOPATHY. Kahaly GJ y cols.²⁹

Efecto de la intervención: La terapia con el esteroide originó una mejoría significativa, rápida y sostenida de la oftalmopatía. Por ejemplo; a los 3 meses, 27 de 35 pacientes en el grupo que recibió el esteroide EV tuvieron una respuesta positiva respecto a 18 de 35 pacientes en el grupo que recibió el esteroide oral ($p<0,01$). La mejoría sobre los valores basales de variables como la agudeza visual fue mayor en el grupo de terapia EV ($p=0,01$); al igual que para quemosis ($p<0,01$) y para calidad de vida ($p<0,001$). Los títulos de anticuerpos contra el receptor de TSH disminuyeron significativamente en el grupo de terapia EV ($p<0,001$) y se demostró además que el hábito tabáquico tenía un fuerte impacto sobre la respuesta a la terapia ($p<0,001$). En 6 meses de seguimiento, 4 pacientes del grupo oral desarrollaron

neuropatía óptica frente a ninguno de los pacientes del grupo endovenoso; los tratamientos adicionales fueron requeridos menos frecuentemente en el grupo de terapia EV; 11 pacientes (32%) en el grupo oral

y 5 (14%) en el grupo EV requirieron cirugía de descompresión orbitaria, y 35% en el grupo oral versus 20% en el grupo EV requirieron cirugía para estrabismo $p=0,02$.

Tabla II. Características de los estudios incluidos.

TÍTULO	High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy	Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' ophthalmopathy.	Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. Oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy	Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy
MÉTODOS				
Diseño del estudio	Aleatorizado	Aleatorizado	Aleatorizado	Aleatorizado
Objetivo del estudio	Comparar la eficacia de la administración de metilprednisolona en pulso EV y de la prednisona oral cuando se usa en el tratamiento inicial de los pacientes con OT leve a moderada	Optimizar la aplicación de esteroides y comparar la eficacia y la tolerabilidad de la prednisolona oral, con la aplicación de metilprednisolona EV en pacientes con OT activa y severa	Determinar si la terapia EV es más eficaz en el tratamiento de oftalmopatía tiroidea con esteroides	Evaluar: variables de antioxidantes en pacientes con OT que reciben esteroides. Comparar los efectos de los esteroides por vía EV y oral para OT. Comparar los efectos del tratamiento con corticoides sobre parámetros de estrés oxidativo.
Duración del estudio	Seguimiento 12 meses	12 semanas de tratamiento y 6 meses de seguimiento	12 Semanas de tratamiento y seguimiento de 3 meses	12 semanas de tratamiento y 12 semanas de seguimiento
PARTICIPANTES				
Número de participantes	33 pacientes	70 pacientes	52 pacientes	68 pacientes
Edad	Rango 22 - 75 años. Promedio 46 años	Entre 25 y 75 años con un promedio de 48 y 52 años en cada grupo	Promedio 41 y 44 años para los dos grupos	19 - 41 años. Promedio 30 años
Sexo	31 mujeres-2 hombres	69% mujeres en grupo oral y 71% en grupo EV	51 % mujeres en grupo oral y 56% en el grupo EV	61% mujeres
País	Finlandia	Alemania	Turquía	Turquía
Criterios de inclusión	Hipertiroidismo actual o antecedente. (Gammagrafía y presencia de Ac en suero positivos. - síntomas de OT con puntaje mayor a 3 en escala de actividad de Mourits, ó proptosis, presencia de diplopía. - Duración de OT menor a 1 año.	No se especifican en forma clara, en el artículo	Pacientes con OT moderada a severa y activa. - eutiroides con uso de tiamida. Sin tratamientos previos para OT	Diagnóstico de tirotoxicosis asociados a bocio difuso. Niveles elevados de T3 libre y T4 libre, aumento de captación de I 131, elevación de los títulos de AC anti-TSH, Ac anti-tiroglobulina o Ac anti-peroxidasa tiroidea. Diagnóstico de OT Puntaje de actividad clínica de al menos 4
INTERVENCIÓN				
Grupos de intervención	Grupo A: Metilprednisolona EV Grupo B: prednisona oral	Esteroides oral versus metilprednisolona EV	Grupo esteroide oral y grupo de esteroide EV	GRUPO A: 18 pacientes eutiroides con OT metilprednisolona EV GRUPO B: 15 eutiroides con OT Metilprednisolona oral GRUPO C :20 pacientes eutiroides sin oftalmopatía GRUPO D: 15 controles sanos

Eventos adversos durante la administración y seguimiento: El esteroide EV fue bien tolerado, con diferencias estadísticamente significativas en las tasas de eventos adversos en los dos grupos. 29 eventos se presentaron en el grupo oral y 8 en el grupo de terapia EV ($p < 0,001$). El número de eventos adversos mayores, como depresión o hipertensión arterial grave fue mayor en el grupo oral (no se reportó el valor de p). Los valores de glicemia, pruebas de función hepáticas y renales fueron normales en los dos grupos, incluyendo el seguimiento. Hubo diferencias en la densidad mineral ósea vertebral lumbar, pero no a nivel de cuello femoral en los pacientes que recibieron manejo oral $p = 0,05$. 4 de 35 pacientes del grupo oral desarrollaron neuropatía óptica en los seis meses de seguimiento $p = 0,01$. El evento adverso más frecuente fue la ganancia de peso mayor a 3 kg en el 26% del grupo oral ($p = 0,006$).

Dosis y duración del tratamiento:

Metilprednisolona EV: El protocolo utilizó 0,5 gm EV cada semana por 6 semanas, luego 0,25 gm cada semana por 6 semanas (duración total 12 semanas).

Prednisolona oral: El protocolo utilizó 100 mg/día, reduciendo 10 mg por semana hasta completar 12 semanas (duración total 12 semanas).

Adherencia al manejo: No se reportaron pérdidas en el seguimiento.

COMPARISON OF INTRAVENOUS METHYLPREDNISOLONE THERAPY VS. ORAL METHYLPREDNISOLONE THERAPY IN PATIENTS WITH GRAVES' OPHTHALMOPATHY. Aktaran S y cols.³⁰

Efecto de la intervención: Se reportó un mayor porcentaje de eventos favorables en el grupo de pacientes tratados con esteroide EV en cuanto a eficacia, tolerabilidad efectos secundarios y calidad de vida. El 72% de los pacientes en el grupo EV tuvieron mejor respuesta al tratamiento a los 3 meses, en comparación con el 49% de los pacientes del grupo que recibió la terapia oral ($p < 0,001$). Los síntomas oculares mejoraron significativamente en ambos grupos a los tres meses de tratamiento; sin embargo,

hubo diferencias significativas en favor del grupo que recibió la pauta EV en la escala de actividad clínica ($p < 0,01$); proptosis $p < 0,038$; ancho de la hendidura palpebral $p < 0,0001$; agudeza visual $p < 0,029$; presión intraocular $p < 0,04$; calidad de vida $p < 0,0001$ y respuesta al tratamiento $p < 0,001$. La diplopía mejoró significativamente en ambos grupos, pero no hubo diferencias entre ellos $p < 0,6$. También se encontró que el tabaquismo pesado era un indicador de alteraciones oculares y de incremento en los niveles de anticuerpos contra el receptor de TSH durante la terapia.

Eventos adversos durante la administración y seguimiento: La terapia EV fue mejor tolerada que la oral (56% vs 81%) $p < 0,0001$. El aumento de peso fue la queja más frecuente; 2 pacientes del grupo oral y 1 del grupo EV tenían características "Cushingoides". Los eventos adversos gastrointestinales fueron similares para los 2 grupos. El 12% de los pacientes del grupo EV refirió palpitaciones y sensación de calor en el día de administración del esteroide.

Dosis y duración del tratamiento:

Metilprednisolona EV: El protocolo utilizó 500 mg diluidos en 100 cc de SSN al 0,9% para administrarse en 30 minutos cada semana durante 6 semanas, y luego 250 mg cada semana durante 6 semanas (duración total 12 semanas).

Metilprednisolona oral: El protocolo utilizó 72 mg/día durante 2 semanas, luego 64 mg/día por 2 semanas, luego 56 mg/día durante 2 semanas más, con una disminución de la dosis de 8 mg por semana por 6 semanas más (duración total 12 semanas).

Adherencia al manejo: No se reportaron pérdidas en el seguimiento.

EFFECTS OF PULSE METHYLPREDNISOLONE AND ORAL METHYLPREDNISOLONE TREATMENTS ON SERUM LEVELS OF OXIDATIVE STRESS MARKERS IN GRAVES' OPHTHALMOPATHY. Akarsu E y cols.³¹

Efecto de la intervención: Se reportó una respuesta positiva en la escala de actividad en 16

de 18 pacientes del grupo A (EV) 88% y en 10/15 pacientes (66%) del grupo B (oral) a las 4 semanas de tratamiento ($p=0,0001$). Por el contrario, a la semana 24 el efecto fue similar en los 2 grupos. Al evaluar el efecto en el grosor de los músculos extra-oculares, hubo una mejoría significativa en ambos grupos desde el inicio del tratamiento hasta la semana 24, con una mayor mejoría en el grupo A ($p<0,001$). En la proptosis, hubo un efecto favorable en el 77% de los pacientes en el grupo A y del 60% en grupo B después de 24 semanas de seguimiento ($p<0,0001$). Aunque ambos grupos mejoraron en la semana 24 con respecto a la línea de base.

Eventos adversos durante la administración y seguimiento: No fueron reportados.

Dosis y duración del tratamiento:

Metilprednisolona EV: El protocolo utilizó 500 mg cada semana durante 6 semanas, y luego 250 mg cada semana durante 6 semanas (duración total: 12 semanas)

Metilprednisolona oral: El protocolo utilizó 72 mg/día durante 2 semanas; con una disminución de la dosis de 8 mg por semana hasta completar 12 semanas (duración total: 12 semanas).

Adherencia al manejo: no reportaron pérdidas en el seguimiento.

DISCUSIÓN:

La evidencia disponible en cuanto a la eficacia del uso de esteroides orales y EV de manera comparativa para el tratamiento de la OT se basa en ensayos clínicos disponibles desde el año 2005. Los ensayos clínicos abarcan en el reclutamiento un número menor de 70 pacientes. Se encuentran en ellos algunas debilidades metodológicas; por ejemplo, a pesar de la aleatorización, ninguno de ellos fue doble ciego. De los 4 estudios que tiene en cuenta la presente revisión, todos incluyeron pacientes con OT que estaban en estado de "eutiroidismo" (de haber sido necesario, recibían manejo con anti-tiroideos). Se evaluó la oftalmopatía desde el punto de vista clínico, con evaluaciones detalladas por oftalmólogos y estudios de imagen adicionales como ultrasonido,

tomografía axial computarizada, y en algunos casos, con resonancia nuclear magnética. Se estudió además en los pacientes la presencia de anticuerpos séricos. Todos los pacientes que se trataron con esteroides tuvieron un puntaje mayor a 4 en la escala de actividad de oftalmopatía y se clasificaron en grado moderado a severo. En todos los estudios predominó el género femenino. En uno de ellos, el 96% de los pacientes fueron mujeres. El promedio de edad encontrado estuvo entre los 30-48 años ²⁶⁻³¹. La aplicación del esteroide EV en 3 de los estudios se realizó con el siguiente esquema:

- Metilprednisolona: 0,5 g cada semana por 6 semanas, luego 0,25 g semanales por 6 semanas. Con una dosis acumulada de 4,5 gramos.

En los esquemas de manejo oral se utilizó prednisona, prednisolona y metilprednisolona, los esquemas de dosis planteados fueron:

- Prednisona oral: 60 mg/día por 2 semanas, luego 40 mg/día por 2 semanas, luego 30 mg/día por 4 semanas, posteriormente 20 mg/día por 4 semanas más, luego 10 mg/día por 2 semanas, para luego pasar por 5 mg/día por una semana, y finalmente 5 mg intercalados cada 24 horas por 1 semana (esquema de 16 semanas) ²⁶.
- Prednisolona 100 mg/día, reduciendo 10 mg por semana (esquema de 12 semanas) ²⁹.
- Metilprednisolona oral: 72 mg/día durante 2 semanas, luego 64 mg/día durante 2 semanas, luego 56 mg/día durante 2 semanas más, con una disminución de la dosis de 8 mg por semana por 6 semanas (esquema de 12 semanas) ³⁰.
- Metilprednisolona oral: 72 mg/día durante 2 semanas, después de lo cual se redujo la dosis de 8 mg cada 2 semanas hasta completar 12 semanas ³¹.

En general, los tratamientos tuvieron una duración de 12 semanas y se realizaron seguimientos hasta por seis meses.

Efecto de la intervención:

Para determinar el efecto del uso de corticoides en el tratamiento de la OT, todos los estudios analizaron múltiples variables en el transcurso del tiempo: Escala de actividad, diplopía, grado de proptosis, agudeza visual, espesor de músculos extra-oculares, presión intraocular y diplopía, entre otros. Y fue el porcentaje de mejoría en dichas variables lo que determinó la eficacia del tratamiento; en todos los estudios los pacientes tratados con esteroide oral o EV presentaron mejoría en el puntaje en la escala de actividad y en otras de las variables estudiadas, con diferencias estadísticamente significativas con respecto al puntaje antes del inicio del tratamiento en ambos grupos. En uno de los estudios no se mostraron diferencias entre los grupos estudiados respecto a la necesidad de tratamientos adicionales luego de la administración de esteroides. En otro estudio la diferencia en la eficacia del tratamiento fue estadísticamente significativa (77% vs 51%) en favor del grupo que recibió metilprednisolona EV²⁹. Otro estudio ratificó estos hallazgos, con una mejor respuesta en el 72% de los pacientes del grupo EV versus un 49% del grupo que recibió terapia oral³⁰. Las diferencias fueron notorias en favor del esteroide EV en cuanto a la evaluación de la proptosis, puntaje de actividad y agudeza visual.

Eventos adversos:

En el primer estudio (de los cuatro seleccionados) no se reportaron eventos adversos serios durante la intervención; hubo ganancia de peso en ambos grupos, sin diferencias en la densidad mineral ósea. Sin embargo, no se mostraron los resultados²⁶.

En dos de los estudios se evaluaron y se presentaron los datos de los eventos adversos; en general, se concluyó que los esteroides fueron bien tolerados, pero hubo mayor porcentaje de pacientes con eventos adversos en el grupo que recibió el esteroide oral, siendo los más frecuentes la ganancia de peso superior a 3 kg, la disminución de la densidad mineral ósea en columna lumbar, depresión, hipertensión y neuropatía óptica, sin encontrarse diferencias en los efectos gastrointestinales. En los pacientes

que recibieron metilprednisolona EV fueron más frecuentes las palpitaciones y un aumento en la sensación de calor corporal el día de la aplicación del medicamento. No se reportaron pérdidas en la realización de los estudios y hubo una buena adherencia al manejo^{29,30}. No se dispone de datos a largo plazo del impacto hepático en el uso del esteroide en las dosis establecidas, y los datos son muy escasos acerca de si existen diferencias significativas con el uso de esteroides EV diferentes a la metilprednisolona, por ejemplo, dexametasona³².

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

Los pacientes con OT que reciben manejo farmacológico, bien sea con esteroide oral o EV, presentan una mejoría clínica con respecto a sus hallazgos antes del inicio del tratamiento. La evaluación de los pacientes que van a recibir esteroides para el manejo de la OT debe ser integral y multidisciplinaria. Los pacientes incluidos en los estudios tienen una severidad de la enfermedad ocular clasificada como moderada a severa, con un puntaje en dicha escala mayor a 4, por lo que los resultados aquí presentados no deben ni pueden aplicarse para aquellos con un puntaje de severidad menor. Los pacientes con OT que reciben tratamiento con metilprednisolona EV, comparados con los que reciben tratamiento con prednisona o metilprednisolona oral, tienen un mayor porcentaje de mejoría de la OT en los parámetros evaluados; además, esta mejoría se observa en una forma más temprana. Los pacientes que reciben terapia con esteroide para OT, requieren un seguimiento estricto para detectar los posibles eventos adversos relacionados con el uso de corticoides. Estos eventos adversos son menores en los que reciben metilprednisolona por vía EV. El esquema de aplicación de metilprednisolona EV, según 3 de los 4 estudios revisados (y probablemente el más aceptado) es de 0,5 g cada semana por 6 semanas, luego 0,25 g cada semana por 6 semanas, con una dosis acumulada de 4,5 gramos en 12 semanas.

Implicaciones para la investigación:

Se requieren estudios adicionales para determinar de forma clara la dosis mínima y el tiempo mínimo

necesarios para la administración de corticoides en los pacientes con OT.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los revisores no manifiestan conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:687-696.
2. Li H, Want T. The autoimmunity in Graves' disease. *Front Biosci* 2013;1:782-787.
3. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:229-248.
4. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *NEJM* 2009;360:994-1001.
5. Bahn RS: Graves' ophthalmopathy. *NEJM* 2010;362:726-738.
6. Yang M, Perros P. Management plan and delivery of care in Graves' ophthalmopathy patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:303-311.
7. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14:747-793.
8. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *NEJM*.1989;321:1353-1359.
9. Perros P, Weightman DR, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;122:8-12.
10. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, Andrews CD, Hesse L, Heverhagen JT, Heufelder AE et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5910-5915.
11. Baschieri L, Antonelli A, Nardi S, Alberti B, Lepri A, Canapicchi R, Fallahi P. Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1997;7:579-585.
12. Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A, Amirzargar A. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics. *Curr Genomics* 2011;12:564-575.
13. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, Guastella C, Avignone S, Pirola G, Ratiglia R, Beck-Peccoz P. 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* 2006;154:511-517.
14. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008;18:333-346.
15. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:323-328.
16. Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *BMJ*1988; 297:1574-1578.
17. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:229-237.
18. Kubota S, Ohye H, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Fukata S, Amino N, Kuma K, Miyauchi A. Effect of high dose methylprednisolone pulse therapy followed by oral prednisolone administration on the production of anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in Graves' disease. *Endocr J* 2005;52:735-741.
19. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3562-3567.
20. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168-199.
21. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:320-332.
22. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:325-337.
23. Weinstein RS: Glucocorticoid-induced osteoporosis

- and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North A* . 2012;41:595-611.
24. Lukert BP. Editorial: glucocorticoid replacement-how much is enough? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:793-794.
25. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3954-3961.
26. Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loytyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Valimäki M. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:316-321.
27. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2001;24:152-158.
28. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:398-402.
29. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5234-5240.
30. Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J. Clin Pract* 2007;61:45-51.
31. Akarsu E, Buyukhatipoglu H, Aktaran S, Kurtul N. Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:118-124.
32. Rajeev P, Sanjay S, Manish G, Pushpaltha A, Rajiv T, Keshavkumar G. Pulse dexamethasone therapy versus pulse methylprednisolone therapy for treatment of Graves's ophthalmopathy. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:S157-S159.