

ESTEROIDE ORAL VERSUS ESTEROIDE ENDOVENOSO PARA EL  
TRATAMIENTO DE OFTALMOPATIA TIROIDEA

DAIRA ELIZABETH MAYA RUIZ

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
POPAYÁN –CAUCA

2013

ESTEROIDE ORAL VERSUS ESTEROIDE ENDOVENOSO PARA EL  
TRATAMIENTO DE OFTALMOPATIA TIROIDEA

DAIRA ELIZABETH MAYA RUIZ

Revisión narrativa con rigor metodológico.

Tutor: Dr. Hernando Vargas Uricoechea

Especialista en Medicina Interna, Especialista en Endocrinología, Msc en  
Epidemiología. Doctor en Ciencias Biomédicas. Docente Departamento Medicina  
Interna Universidad del Cauca

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
POPAYÁN –CAUCA

2013

NOTA DE ACEPTACIÓN

---

---

---

JURADOS:

---

---

---

---

Popayán, Junio 07 de 2013

## CONTENIDO

1.	TITULO	1
2.	RESUMEN	2
3.	ABSTRACT	3
4.	ANTECEDENTES	4
4.1.	DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO	4
4.2.	DESCRIPCION DE LA INTERVENCIÓN	5
4.3.	¿CÓMO PUEDE FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN?	5
4.4.	¿PORQUÉ ES IMPORTANTE HACER ESTA REVISIÓN NARRATIVA?	5
5.	OBJETIVOS	7
5.1.	GENERAL	7
5.2.	ESPECIFICOS	7
6.	METODOS	8
6.1.	CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN	8
6.1.1.	Tipos de estudios a incluir.	8
6.1.2.	Tipos de participantes a incluir.	8
6.1.3.	Tipos de intervenciones a incluir.	8
6.1.4.	Tipos de desenlaces (outcomes)	8
6.1.4.1.	Desenlaces primarios:	8
6.1.4.2.	Desenlaces secundarios:	8
6.2.	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA UTILIZADAS PARA LA LOCALIZACIÓN DE EVIDENCIA	8
7.	RESULTADOS	10
7.1.	DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS	10

7.1.1.	Resultados de la búsqueda	10
7.2.	LISTADO DE ESTUDIOS INCLUIDOS	11
7.3.	ESTUDIOS EXCLUIDOS	12
7.4.	RESUMEN DE ESTUDIOS INCLUIDOS	13
8.	EVALUACION RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	17
	EVALUACION RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	21
9.	EXTRACCION DE RESULTADOS	22
10.	DISCUSION	27
11.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES	29
11.1.	IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN	29
11.2.	CONFLICTOS DE INTERÉS	29
11.3.	ESTUDIOS EN CURSO	29

## 1. TITULO

Esteroides oral versus esteroide endovenoso para el tratamiento de oftalmopatía tiroidea

## 2. RESUMEN

### ESTEROIDE ORAL VERSUS ENDOVENOSO PARA EL TRATAMIENTO DE OFTALMOPATIA TIROIDEA

**ANTECEDENTES:** 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 es una de las estrategias para el tratamiento de los pacientes con OT.

**OBJETIVOS:** Evaluar el efecto de la administración de esteroide endovenoso comparado con esteroide administrado de forma oral en el tratamiento de la OT.

**ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA:** Se identificaron ensayos clínicos disponibles en la literatura desde 1980 hasta enero de 2013, que comparen el uso de esteroide oral versus endovenoso en el tratamiento de pacientes con OT.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN:** cualquier ensayo clínico que compare el uso de esteroide oral versus endovenoso en el tratamiento de pacientes con OT. Los estudios fueron seleccionados de forma independiente por los revisores

**RESULTADOS PRINCIPALES:** se encontraron 4 ensayos clínicos que comparan el uso de esteroide endovenoso versus oral en el manejo de OT. Todos los pacientes que reciben esteroide sin importar la forma de administración presentan mejoría con respecto a su condición antes del inicio del tratamiento. Tres de los estudios muestran diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de los parámetros evaluados a favor de los que reciben el esteroide de forma endovenosa. ( $p < 0,01$  -  $p < 0,001$  -  $p = 0,0001$ ) En general los esteroides son bien tolerados; pero los efectos adversos son más frecuentes en los pacientes que recibe la terapia oral. ( $p < 0,0001$ ) Tres de los estudios utilizan el mismo esquema y dosis para la administración de metilprednisolona endovenosa. Para la administración oral cada estudio presenta un esquema diferente.

**CONCLUSIONES DE LOS AUTORES:** La evaluación de los pacientes que recibirán esteroides para el manejo de oftalmopatía tiroidea debe ser integral y en conjunto con oftalmología. Los pacientes que reciben esteroide tienen una clasificación en moderado o severo y un puntaje en escala de actividad mayor a 4. Los pacientes con OT que reciben tratamiento con metilprednisolona endovenosa, comparados con los que reciben tratamiento con prednisona o metilprednisolona oral, tienen un mayor porcentaje de mejoría de la OT y además esta mejoría se observa de forma más temprana con menos eventos adversos.

**PALABRAS CLAVE:** OFTALMOPATIA TIROIDEA, ESTEROIDES

### 3. ABSTRACT

#### **Intravenous steroid therapy versus oral steroid for thyroid-associated ophthalmopathy**

**BACKGROUND:**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 patients with OT.

**OBJETIVES:** To evaluate the effect of intravenous steroid administration compared versus orally administered in the treatment of TO.

**SEARCH STRATEGY:** Clinical trials were identified in the literature from 1980 to juncary 2013 comparing the use of intravenous versus oral steroid in the treatment of patients with TO.

**SELECTION CRITERIA:** Any clinical trial comparing the use of oral versus intravenous steroid in the treatment of patients with TO. Studies were selected independently by the reviewers

**MAIN RESULTS:** 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. ( $P = 0.01 < - < p = 0.001 - p = 0.0001$ ) 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.

**AUTHOR'S CONCLUSIONS:** The evaluation of patients who receive steroids for the management of thyroid ophthalmopathy should be comprehensive and in conjunction with ophthalmology. Patients receiving steroid have a moderate or severe classification and activity scale score greater than 4. TO patients receiving intravenous methylprednisolone therapy, compared to those treated with oral prednisone or methylprednisolone have a greater percentage improvement in the TO and this improvement was also observed earlier form with fewer adverse events.

**KEYWORDS:** thyroid ophthalmopathy, steroid



## 4. ANTECEDENTES

### 4.1. DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO

Las enfermedades tiroideas han despertado el interés de muchas investigaciones en la actualidad, según la Asociación Americana de Tiroides, más del 12% de la población estadounidense desarrollará una enfermedad de la tiroides durante su vida, siendo más frecuente en las mujeres. 1 de cada 8 mujeres tendrá algún tipo de enfermedad tiroidea; pero hasta el 60% de las personas con enfermedad de tiroides no son conscientes de su condición. Dentro del espectro clínico la enfermedad tiroidea autoinmune las cifras varían de acuerdo a las series revisadas y al área geográfica. En una revisión sistemática que comprende la literatura entre 1980 y 2008, reportan una incidencia de 350 / 100 000 casos años para hipotiroidismo en mujeres, 80/ 100 000 casos año en hombres y para hipertiroidismo 80/100 000 casos año para mujeres y 8 / 100 000 casos año en hombres. [1, 2]

La oftalmopatía es la manifestación extra-tiroidea más común y más importante de la enfermedad tiroidea autoinmune. En los pacientes con enfermedad de Graves, cuando se examinan de forma detallada casi la totalidad pueden tener manifestaciones subclínicas de oftalmopatía tiroidea (OT) y se manifiesta clínicamente en un 25 -50% de los casos. En la mayoría de los casos es leve y se autolimita, pero en el 3 -5% se presenta en las formas severas con pérdida visual, neuropatía óptica compresiva. Sin embargo cualquier grado de la oftalmopatía ocasiona un gran impacto en la calidad de vida del paciente.[3-6]

El compromiso ocular puede ocurrir no sólo en los pacientes con hipertiroidismo. En el 10% de los casos son eutiroideos o con hipotiroidismo.[7]

Los síntomas en la OT se caracterizan por un efecto mecánico secundario al aumento del tejido conectivo, adiposo y muscular en la órbita lo que lleva, dado el espacio óseo limitado, a la protrusión ocular, retracción de los párpados, edema, eritema, proptosis. [3, 4, 6] Este incremento del tejido en las órbitas es el resultado de un proceso fisiopatológico que incluye un componente autoinmune inflamatorio importante, varios tipos de células como los fibroblastos, los linfocitos T, monocitos, macrófagos y mastocitos y mediadores inflamatorios participan en éste proceso. [3, 4, 7]

## 4.2. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Dentro de las alternativas terapéuticas disponibles no hay cambios sustanciales en los últimos años; probablemente esto se deba a que la fisiopatología de la enfermedad no ha sido entendida completamente. En el transcurso de la historia se han usado la radioterapia orbitaria, análogos de somatostatina, ciclosporina, selenio, azatioprina, inmunoglobulina, anticuerpos monoclonales como el rituximab y cirugía descompresiva. [8] [9-14]

Los esteroides como manejo de ésta patología se han estudiado desde hace más de 60 años,[8] [15] basados en el argumento de su efecto anti-inflamatorio y el efecto inmunosupresor que se consigue con dosis altas. Se han usado en varias formas de administración, aunque la aplicación local a nivel subconjuntival o retrobulbar mostró ser poco eficaz. Por vía oral se han usado en dosis altas, pero la incidencia de eventos adversos es importante y además el tiempo de tratamiento para prevenir la recidiva una vez se suspenden puede llegar a ser hasta de 20 semanas. [4, 14, 16]

## 4.3. ¿CÓMO PUEDE FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN?

Estudios posteriores muestran que la administración intravenosa de los esteroides es más eficaz y más segura, con tasas de respuesta superiores al 77%, con un efecto mucho más rápido, dosis más altas pero mejor toleradas y un tiempo de administración de tan sólo 12 semanas. [14, 17]

Al usar terapias con esteroides, los efectos secundarios de este tipo de medicamentos son casi inevitables, se reportan: supresión de la función fisiológica de la glándula suprarrenal, activación de infecciones latentes, alteración en el metabolismo de los carbohidratos, sangrado gastrointestinal, pancreatitis, osteoporosis, necrosis ósea, atrofia muscular, dislipidemia, trombosis, vasculitis, atrofia cutánea, retraso en la cicatrización de heridas, acné, estrías, telangiectasias, cambios en la conducta, psicosis, alteraciones de la memoria, cataratas, galucoma, aumento de retención de sodios entre otros. [17-21]

## 4.4. ¿PORQUÉ ES IMPORTANTE HACER ESTA REVISIÓN NARRATIVA?

Muchos de los efectos adversos son dosis dependiente y el uso a largo plazo expone aún más al paciente a padecerlos, muchos de ellos pueden tener consecuencias únicamente estéticas, pero otros son irreparables y en ocasiones amenazan la vida del paciente.

Resulta interesante entonces determinar si en el tratamiento de la OT el uso de esteroides de forma endovenosa es igual o más eficaz que la administración oral y si los eventos adversos de esta terapia se pueden reducir cambiando la forma de administración.

Se realiza a continuación una revisión de la literatura a la luz de la medicina basada en la evidencia de los ensayos clínicos disponibles que comparen el uso de esteroide oral versus endovenoso para el tratamiento de la OT.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. GENERAL

- Evaluar el efecto de la administración de esteroide endovenoso comparado con esteroide administrado de forma oral en el tratamiento de la oftalmopatía tiroidea.

### 5.2. ESPECIFICOS

- Determinar el efecto de de la administración de esteroide endovenoso comparado con esteroide administrado de forma oral en la mejoría sintomática de los pacientes con oftalmopatía tiroidea.
- Determinar la frecuencia y severidad de los efectos secundarios con la administración de esteroide endovenoso comparado con esteroide administrado de forma oral en el tratamiento de pacientes con oftalmopatía tiroidea.
- Determinar los esquemas de dosis, frecuencia y duración de tratamientos con esteroide endovenoso y esteroide oral en el manejo de pacientes con oftalmopatía tiroidea.

## 6. METODOS

### 6.1. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

#### 6.1.1. Tipos de estudios a incluir.

Cualquier ensayo clínico que compare el uso de esteroide endovenoso versus esteroide oral en el tratamiento de pacientes con oftalmopatía tiroidea.

#### 6.1.2. Tipos de participantes a incluir.

Adultos con diagnóstico de OT, que recibieron tratamiento con esteroide endovenoso o esteroide oral. Sin recibir otro tipo de tratamiento.

#### 6.1.3. Tipos de intervenciones a incluir.

En el grupo de tratamiento endovenoso: se incluyen cualquier esteroide administrado de forma endovenosa para el tratamiento de OT.

En el grupo de tratamiento oral: cualquier esteroide administrado de forma oral para el tratamiento de OT.

#### 6.1.4. Tipos de desenlaces (outcomes)

##### 6.1.4.1. Desenlaces primarios:

- Efecto de la intervención
- Eventos adversos durante la administración y el seguimiento

##### 6.1.4.2. Desenlaces secundarios:

- Dosis y duración del tratamiento
- Adherencia al manejo

### 6.2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA UTILIZADAS PARA LA LOCALIZACIÓN DE EVIDENCIA

La identificación de los estudios se realizó mediante la búsqueda electrónica en la bases de datos: PUB MED, SCIENCE, EBSCO desde 1980 hasta enero de 2013, en pacientes adultos, incluyendo ensayos clínicos, que comparan el uso de esteroide endovenoso versus esteroide oral en el tratamiento de pacientes con oftalmopatía tiroidea.

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.

TERMINOS MESH: Graves ophthalmopathy /Steroids / therapeutic use

RANGO DE FECHAS: 1980 -01-01 hasta 2013 -01-31

TIPOS DE PUBLICACION: Clinical Trial, Comparative Study, Randomized Controlled Trial.

EDAD: adultos mayores de 19 años

IDIOMA: ingles - español

ESTUDIOS A INCLUIR: Se incluirá cualquier ensayo controlado aleatorizado que compare el uso de esteroide endovenoso versus esteroide oral en el tratamiento de pacientes con oftalmopatía tiroidea. Los estudios deben coincidir con los objetivos de la búsqueda para su Inclusión.

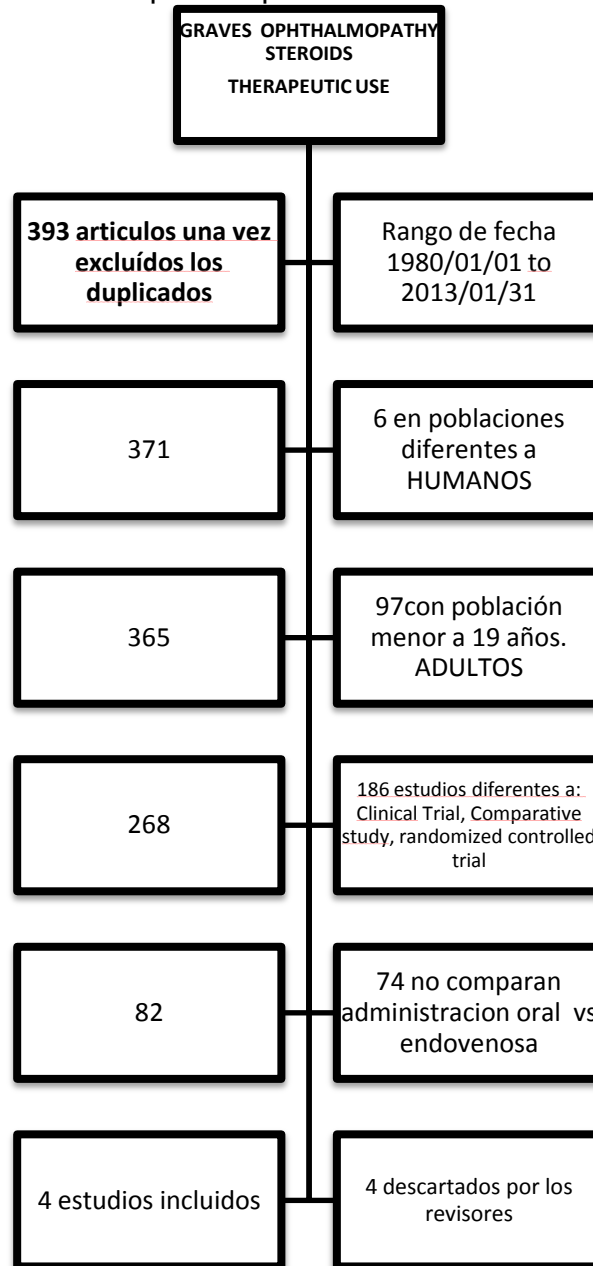
CALIDAD METODOLOGICA: Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de la calidad metodológica con la herramienta para evaluación de riesgo de sesgo basada en dominios de la colaboración Cochrane.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

#### 7.1.1. Resultados de la búsqueda

Se encontraron 127 artículos que cumplen con los términos MESH planteados.



Una vez activados los filtros de la búsqueda los autores revisaron los abstracts de los estudios de los cuales se seleccionaron para esta revisión 4 ensayos clínicos .

## 7.2. LISTADO DE ESTUDIOS INCLUIDOS

Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loyttyniemi 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 ophthalmologica Scandinavica* 2002, **80**(3):316-321. [22]

Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M: **Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, **90**(9):5234-5240. [24]

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.** *International journal of clinical practice* 2007, **61**(1):45-51. [25]

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. [26]



### 7.3. ESTUDIOS EXCLUIDOS

ESTUDIO	MOTIVO DE EXCLUSION
<b>Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study [27]</b>	Compara el uso de metilprednisolona en pulso con el uso de placebo, no hay comparación con el uso de esteroides orales
<b>Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial [28]</b>	Compara el uso de metilprednisolona en bolo por 3 días consecutivos seguido de esteroide oral versus cirugía orbitaria
<b>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 [29]</b>	Realiza seguimiento a largo plazo en 67 pacientes que reciben pulso de metilprednisolona seguido de esteroide oral, sin comparar con grupo que reciba únicamente esteroide oral.
<b>Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy [30]</b>	Compara el uso de esteroide oral versus endovenoso combinado con la utilización de radioterapia, razón por la cual no cumple con los criterios de selección para la inclusión en la presente revisión

## 7.4. RESUMEN DE ESTUDIOS INCLUIDOS

TITULO	<b>High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy</b>
AUTORES	Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loyttyniemi E, Salonen O, Sane T, Setala K, Viikari J, Heufelder A, Valimaki M
AÑO	2002
PUBLICACION	<i>Acta ophthalmologica Scandinavica</i>
<b>METODOS</b>	
Diseño del estudio	Aleatorizado
Objetivo del estudio	Comparar la eficacia de la administración de metilprednisolona en pulso y de la prednisona oral cuando se usa en el tratamiento inicial de los pacientes con OT leve a moderada
Duración del estudio	Seguimiento 12 meses
<b>PARTICIPANTES</b>	
# de participantes	33 pacientes
Edad	Rango 22 - 75 años. Promedio 46 años
Sexo	31 MUJERES-2 HOMBRES
Pais	Finlandia
Criterios de inclusion	Hipertiroidismo actual o antecedente. (Captación en gammagrafía y presencia de anticuerpos en suero positivos. - síntomas de oftalmopatía con puntaje mayor a 3 en escala de actividad de Mourits, ó proptosis, presencia de diplopia. - Duración de oftalmopatía menor a 1 año.
<b>INTERVENCION</b>	
Grupos de intervención	Grupo A: Metilprednisolona Ev Gupo B: prednisona oral
Dosis	METILPREDNISOLONA EV: 500 mgr EV en 250 cc de SSN infusión 30 minutos. Se repite 48 horas despues y se inicia prednisona oral 40mg/día por 1 semana, 30 mgr /día por 1 semana, 20 mgr/día por 1 semana y 10 mgr /día por una semana.Se repite dosis endovenosa de500 mgr cada 48 horas y continua con esteroide oral en el mismo esquema, pero al final con 5 mgr /día de prednisona por una semana y luego 5 mgr cada 3 días por una semana. GRUPO B: PREDNISONA ORAL:60 mgr /día por 2 semanas, 40 mgr /día por 2 semanas, 30 mgr día por 4 semanas, 20 mgr día por 4 semanas, 10 mgr día por 2 semanas, 5 mgr día por una semana y finalmente 5 mgr pasando un día por 1 semana.
Dosis acumulada.	GRUPO A: METILPREDNISOLONA + PREDNISOLONA 3660 mgr. GRUPO B: 2990 mgr
Forma de administración	GRUPO A: endovenosa y oral. GRUPO B: oral
Duración de la intervención	GRUPO A: 14 semanas GRUPO B: 16 semanas
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	Síntomas en escala de actividad -Diplopia -Proptosis - Agudeza visual - Presión intraocular - espesor de músculos intraoculares -Necesidad de procedimientos adicionales -Densidad mineral ósea

<b>TITULO</b>	<b>Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy.</b>
AUTORES	Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M
AÑO	2005
PUBLICACION	The Journal of clinical endocrinology and metabolism
<b>METODOS</b>	
Diseño del estudio	Aleatorizado
Objetivo del estudio	Optimizar la aplicación de esteroides y comparar la eficacia y la tolerabilidad de la prednisolona oral, con la aplicación de metilprednisolona endovenosa en pacientes con OT activa y severa
Duración del estudio	12 semanas de tratamiento y 6 meses de seguimiento
<b>PARTICIPANTES</b>	
Número de participantes	70 pacientes
Edad	entre 25 y 75 años con un promedio de 48 y 52 años en cada grupo
Sexo	69% mujeres en grupo oral y 71% en grupo endovenoso
Pais	Alemania
Criterios de inclusión	No se especifican en forma clara, en el artículo
<b>INTERVENCION</b>	
Grupos de intervención	Esteroide oral versus metilprednisolona endovenosa
Dosis	ORAL: Prednisolona 100 mgr /dia, reduciendo 10 mgr por semana durante 12 semanas. METILPREDNISOLONA ENDOVENOSO: 0,5 gramos EV cada semana por 6 semanas, luego 0,25 gr cada semana por 6 semanas
Dosis acumulada	ORAL: 4,0 gr y ENDOVENOSA: 4,5 gr
Duración de la intervención	12 semanas en ambos grupos
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	Mejoría en proptosis - Ancho de fisura de la cobertura párpado - Diplopia - Presión intraocular -Espesor de músculo recto medio - calidad de vida - Efectos adversos

TITULO	<b>Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy</b>
AUTORES	Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M
AÑO	2007
PUBLICACION	<i>International journal of clinical practice</i>
<b>METODOS</b>	
Diseño del estudio	Aleatorizado
Objetivo del estudio	determinar si la terapia endovenosa es más eficaz en el tratamiento de oftalmopatía tiroidea con esteroides
Duración del estudio	12 semanas de tratamiento y seguimiento de 3 meses
<b>PARTICIPANTES</b>	
Número de participantes	52 pacientes
Edad	promedio 41 y 44 años para los dos grupos
Sexo	51 % mujeres en grupo oral y 56% en el grupo endovenoso
Pais	Turquía
Criterios de inclusión	pacientes con OT moderada a severa y activa. - eutiroideos ocn el uso de tionamida. Sin tratamientos previos para OT
<b>INTERVENCION</b>	
Grupos de intervención	Grupo esteroide oral y grupo de esteroide endovenoso
Dosis	METILPREDNISOLONA EV: 500 mgr en 100 cc de SSN en 30 minutos cada semana durante 6 semanas y luego 250 mgr cada semana durante 6 semanas. METILPREDNISOLONA ORAL: 72 mgr /día durante 2 semanas; 64 mgr /día durante 2 semanas; 56 mgr/día durante 2 semanas con disminución de la dosis de 8mgr por semana para 6 semanas.
dosis acumulada	EV: 4,5 gramos y oral: 4 gramos
Duración de la intervención	12 semanas
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	Mejoría en puntaje de actividad clínica - variaciones en proptosis - Desaparición o cambios ne el grado de diplopia - Agudeza visual

TITULO	<b>Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy</b>
AUTORES	Akarsu E, Buyukhatipoglu H, Aktaran S, Kurtul N
AÑO	2011
PUBLICACION	<i>Clin Endocrinol (Oxf)</i>
<b>METODOS</b>	
Diseño del estudio	Aleatorio
Objetivo del estudio	Evaluar los siguientes factores: variables de antioxidantes en pacientes eutiroideos con OT, comparar los efectos de los glucocorticoides por vía endovenosa y oral para OT, comparar los efectos del tratamiento con glucocorticoides sobre parámetros de estrés oxidativo y concomitante del estado antioxidante, mediante la medición de los niveles séricos de una peroxidasa lipídica, malondialdehído (MDA) en suero, y los niveles séricos de un antioxidante no enzimático, glutatión GSH.
Duración del estudio	12 semanas de tratamiento y 12 semanas de seguimiento
<b>PARTICIPANTES</b>	
Número de participantes	68 pacientes. Treinta y tres pacientes eutiroideos, de reciente diagnóstico (<6 meses) con OT moderada a severa, 20 pacientes eutiroideos sin oftalmopatía, 15 controles sanos
Edad	19 - 41 años Promedio 30 años
Sexo	61% mujeres
Pais	Turquia
Criterios de inclusión	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 anticuerpos anti-TSH, anticuerpos anti-tiroglobulina o anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea. Diagnóstico de OT basado en características clínicas y examen oftalmológico detallada, en combinación con tomografía computarizada o resonancia magnética en caso necesario. Puntaje de actividad clínica de al menos 4
<b>INTERVENCION</b>	
Grupos de intervención	GRUPO A: 18 pacientes eutiroideos con oftalmopatía metilprednisolona EV GRUPO B: 15 eutiroideos con oftalmopatía Metilprednisolona oral GRUPO C :20 pacientes eutiroideos sin oftalmopatía GRUPO D: 15 controles sanos
Dosis	GRUPO A: Metilprednisolona 0,5 gr cada semana por 6 semanas, 0,25 gramos cada semana por 6 semanas. Grupo B: Metilprednisolona oral 72 mg / día durante 2 semanas, después de lo cual se redujo la dosis de 8 mg cada 2 semanas
Dosis acumulada	Grupo A: 4,5 gramos Grupo B: 4,0 gramos
Duración de la intervención	12 semanas
<b>RESULTADOS</b>	
Lista de variables de resultados relevantes para la revisión	Diplopia - grosor de músculos extraoculares -Proptosis-Puntaje en escala de actividad

## 8. EVALUACION RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

### High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy

<b>Dominio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Valoración de los revisores</b>
<b>SESGO DE SELECCION</b>		
<b>Generación de la Secuencia</b>	Patients were randomly assigned either i.v. methylprednisolone pulse therapy or oral prednisone as initial therapy.	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>Ocultamiento de la asignación</b>	Treatment information was sealed in envelopes to ensure randomization, with a 1 : 1 ratio for treatment modalities in blocks of 10 to ensure randomization	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE REALIZACION</b>		
<b>Cegamiento de los participantes y del personal</b>	The study was open in respect of both the initial treatment and the need for additional treatment	ALTO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE DETECCION</b>		
<b>Cegamiento de los evaluadores del resultado</b>	No hay suficiente información para permitir una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo'	RIESGO NO CLARO
<b>SESGO DE DESGASTE</b>		
<b>Datos de resultados incompletos</b>	Hay resultados faltantes incluso desde la descripción de las características basales de los grupos y en los resultados	ALTO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE NOTIFICACION</b>		
<b>Notificación selectiva de los resultados</b>	No presenta los resultados de impacto de la intervención el grosor de los músculos extra oculares. No	ALTO RIESGO DE SESGO
<b>OTRAS FUENTES DE SESGO</b>		
	Tiene una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico utilizado en el estudio, al hacerlo abierto y ante todo por la cantidad de resultados sin notificar	ALTO RIESGO DE SESGO

**Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy.**

<b>Dominio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Valoración de los revisores</b>
<b>SESGO DE SELECCION</b>		
<b>Generación de la Secuencia</b>	A prospective, randomized, and controlled study . Probablemente realizada	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>Ocultamiento de la asignación</b>	No es claro	RIESGO NO CLARO
<b>SESGO DE REALIZACION</b>		
<b>Cegamiento de los participantes y del personal</b>	Single-blind. Cegamiento incompleto	ALTO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE DETECCION</b>		
<b>Cegamiento de los evaluadores del resultado</b>	No hay suficiente información para permitir una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo'	RIESGO NO CLARO
<b>SESGO DE DESGASTE</b>		
<b>Datos de resultado incompletos</b>	Reportan todos los datos de los outcomes planteados	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>SESGO DE NOTIFICACION</b>		
<b>Notificación selectiva de los resultados</b>	Los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada	BAJO RIESGO DE SESGO
<b>OTRAS FUENTES DE SESGO</b>		
	Tiene una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico, no especifican los criterios de inclusión ni exclusión	ALTO RIESGO DE SESGO

**Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy.**

<b>Dominio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Valoración de los revisores</b>
<b>SESGO DE SELECCION</b>		
<b>Generación de la Secuencia</b>	A prospective, randomised and single blind clinical trial	Bajo riesgo de sesgo
<b>Ocultamiento de la asignación</b>	Treatment information was sealed in envelopes to ensure randomisation with a 1:1 ratio for treatment modalities in blocks of 10 size	Bajo riesgo de sesgo
<b>SESGO DE REALIZACION</b>		
<b>Cegamiento de los participantes y del personal</b>	single blind	Bajo riesgo de sesgo
<b>SESGO DE DETECCION</b>		
<b>Cegamiento de los evaluadores del resultado</b>	A complete ophthalmic examination was performed by the same ophthalmologist who was blind to the treatment given to the patients both before and 3 months after start of the therapy.	Bajo riesgo de sesgo
<b>SESGO DE DESGASTE</b>		
<b>Datos de resultado incompletos</b>	Reportan todos los datos de los outcomes planteados	Bajo riesgo de sesgo
<b>SESGO DE NOTIFICACION</b>		
<b>Notificación selectiva de los resultados</b>	Los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada	Bajo riesgo de sesgo
<b>OTRAS FUENTES DE SESGO</b>		
	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.	Bajo riesgo de sesgo



**Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy**

<b>Dominio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Valoración de los revisores</b>
<b>SESGO DE SELECCION</b>		
<b>Generación de la Secuencia</b>	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia	Riesgo no claro
<b>Ocultamiento de la asignación</b>	Patients with moderately to severely active disease were randomized into either	Bajo riesgo de sesgo
<b>SESGO DE REALIZACION</b>		
<b>Cegamiento de los participantes y del personal</b>	No hay información suficiente. No se describe si existia cegamiento.	Riesgo no claro
<b>SESGO DE DETECCION</b>		
<b>Cegamiento de los evaluadores del resultado</b>	El estudio no aborda este resultado	Riesgo no claro
<b>SESGO DE DESGASTE</b>		
<b>Datos de resultado incompletos</b>	No hay datos de resultados faltantes	Bajo riesgo de sesgo
<b>SESGO DE NOTIFICACION</b>		
<b>Notificación selectiva de los resultados</b>	Los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada	Bajo riesgo de sesgo
<b>OTRAS FUENTES DE SESGO</b>		
	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo de sesgo

## EVALUACION RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

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

	ALTO RIESGO DE SESGO
	BAJO RIESGO DE SESGO
	RIESGO NO CLARO

### **Dominio 1: SESGO DE SELECCIÓN**

Generación de la Secuencia

Ocultamiento de la asignación

### **Dominio 2: SESGO DE REALIZACION**

Cegamiento de los participantes y del personal

### **Dominio 3: SESGO DE DETECCION**

Cegamiento de los evaluadores del resultado

### **Dominio 4: SESGO DE DESGASTE**

Datos de resultado incompletos

### **Dominio 5: SESGO DE NOTIFICACION**

Notificación selectiva de los resultados

### **Dominio 6: OTRAS FUENTES DE SESGO**

## 9. EXTRACCION DE RESULTADOS

### **HIGH DOSE INTRAVENOUS METHYLPREDNISOLONE PULSE THERAPY VERSUS ORAL PREDNISONONE FOR THYROID-ASSOCIATED OPHTHALMOPATHY.** *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2002. [22]

#### DESENLANCES PRIMARIOS

#### EFFECTO DE LA INTERVENCIÓN

El estudio tiene en cuenta diferentes variables para determinar el efecto del tratamiento. Al presentar los resultados comparando la administración de esteroide en pulsos versus oral, los resultados son: diplopía, ( $p= 1,00$ ), proptosis ( $p= 0,066$ ) agudeza visual ( $p=0,024$ ), presión intraocular ( $p=0,734$ ) y espesor de músculos extraoculares (no muestran los resultados). Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. En cuanto al puntaje en escala de actividad hay diferencias en ambos grupos entre el valor basal y el puntaje a los 3 meses, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos Valor de  $p= 0,578$

Necesidad de tratamientos adicionales: de los pacientes que recibieron tratamiento en el grupo A: 2 pacientes y en el grupo B: 6 pacientes requirieron terapia adicional  $p= 0,008$ . Radioterapia 2 del grupo A y 6 del grupo B  $p=0,047$ . Cirugía de descompresión: 4 del grupo B y ninguno del grupo A  $p= 0,033$ .

#### EFFECTOS ADVERSOS DE LA INTERVENCIÓN:

-Densidad mineral ósea: refieren que no hay diferencias en la línea de base ni el seguimiento, pero no muestran 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 DURACION DEL TRATAMIENTO

METILPREDNISOLONA ENDOVENOSA: 500 mgr EV en 250 cc de SSN infusión 30 minutos. Se repite 48 horas despues y se inicia prednisona oral 40mg/dia por 1 semana, 30 mgr /dia por 1 semana, 20 mgr/dia por 1 semana y 10 mgr /dia por una semana. Se repite dosis endovenosa de 500 mgr cada 48 horas y continua con esteroide oral en el mismo esquema, pero al final con 5 mgr /dia de prednisona por una semana y luego 5 mgr cada 3 dias por una semana. DURACION: 14 semanas

GRUPO B: PREDNISONA ORAL: 60 mgr /dia por 2 semanas, 40 mgr /dia por 2 semanas, 30 mgr dia por 4 semanas, 20 mgr dia por 4 semanas, 10 mgr dia por 2 semanas, 5 mgr dia por una semana y finalmente 5 mgr pasando un dia por 1 semana. DURACIÓN: 16 semanas

ADEHRENCIA AL MANEJO: los 33 participantes cumplieron con el estudio, no reportan pérdidas.

**RANDOMIZED, SINGLE BLIND TRIAL OF INTRAVENOUS VERSUS ORAL STEROID MONOTHERAPY IN GRAVES' ORBITOPATHY.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005

#### DESENLACES PRIMARIOS

##### -EFECTO DE LA INTERVENCIÓN

El uso de glucocorticoides endovenoso resultó en una disminución rápida, significativa y sustancial. 27 de 35 (77%) respondieron en el grupo de metilprednisolona endovenosa, a los tres meses comparado con 18 de 35 pacientes (51%) en el grupo oral  $p = <0,01$ .

En fisura de cobertura de párpado diferencias en los 2 grupos  $p=0,005$ , en la proptosis  $p= 0,011$ , agudeza visual  $p= 0,01$ , engrosamiento muscular  $p= 0,01$ . Disminución en los valores de escala de severidad de la enfermedad, quemosis  $p= 0,01$  y en calidad de vida  $p=0,001$  para el grupo endovenoso

##### -EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA ADMINISTRACION Y SEGUIMIENTO

Los glucocorticoides endovenosos fueron bien tolerados, con diferencias estadísticamente significativas en las tasas de eventos adversos en los dos grupos. 29 eventos en el grupo oral y 8 en el endovenoso.  $P= <0,001$ . El número de eventos adversos mayores como depresión o hipertensión grave fue mayor en el grupo oral. ( no reportan valor de p) Los valores de glicemia, pruebas hepáticas y renales fueron normales en los dos grupos, incluyendo el seguimiento. Hubo diferencia en la densidad mineral ósea vertebral lumbar pero no en cuello de fémur 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 de 3 kg en el 26% del grupo oral  $p= 0,006$

NECESIDAD DE OTROS TRATAMIENTOS: 11 pacientes ( 32%) en grupo endovenoso y 5 (14%) tenían cirugía orbitaria de descompresión y 35% versus 20% en el grupo oral requerían cirugía para estrabismo  $p= 0,02$

## DESENLACES SECUNDARIOS

### -DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

ORAL: Prednisolona 100 mgr /día, reduciendo 10 mgr por semana durante 12 semanas. METILPREDNISOLONA ENDOVENOSO: 0,5 gramos EV cada semana por 6 semanas, luego 0,25 gr cada semana por 6 semanas. Duración total 12 semanas

- ADHERENCIA AL MANEJO: no reportan pérdidas.

## **COMPARISON OF INTRAVENOUS METHYLPREDNISOLONE THERAPY VS. ORAL METHYLPREDNISOLONE THERAPY IN PATIENTS WITH GRAVES' OPHTHALMOPATHY . *International journal of clinical practice 2007***

## DESENLACES PRIMARIOS

-EFECTO DE LA INTERVENCIÓN: Reportan mayor porcentaje de eventos favorables en el grupo de pacientes tratados con esteroide endovenoso en cuanto a eficacia, tolerabilidad efectos secundarios y calidad de vida.

72% de los pacientes del grupo endovenoso 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 hay diferencias entre los dos grupos a favor del que recibió pauta endovenosa, en: puntaje de actividad  $P= <0,01$ , proptosis  $p<0,038$ , ancho de fisura de párpado  $p<0,0001$ , agudeza visual  $p<0,029$ , presión intraocular  $p<0,035$ . Sin diferencias cuando se evalúa la diplopía.  $p=0,6$

## EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA ADMINISTRACION Y SEGUIMIENTO

La terapia endovenosa 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 endovenoso tenían características cushignoides. Los eventos adversos gastrointestinales fueron similares para los 2 grupos. 12% de los pacientes del

grupo endovenoso refirió palpitaciones y sensación de calor en el día de administración.

## DESENLACES SECUNDARIOS

### -DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

METILPREDNISOLONA EV: 500 mgr en 100 cc de SSN en 30 minutos cada semana durante 6 semanas y luego 250 mgr cada semana durante 6 semanas. TOTAL 12 semanas

METILPREDNISOLONA ORAL: 72 mgr /día durante 2 semanas; 64 mgr /día durante 2 semanas; 56 mgr/día durante 2 semanas con disminución de la dosis de 8mgr por semana para 6 semanas. TOTAL 12 semanas

- ADHERENCIA AL MANEJO: no reportan pérdidas.

## **EFFECTS OF PULSE METHYLPREDNISOLONE AND ORAL METHYLPREDNISOLONE TREATMENTS ON SERUM LEVELS OF OXIDATIVE STRESS MARKERS IN GRAVES' OPHTHALMOPATHY.**

## DESENLACES PRIMARIOS

-EFECTO DE LA INTERVENCIÓN: reportan respuesta en escala de actividad en 16 de 18 pacientes de grupo A (manejo endovenoso) ( 88%) y en 10 /15 pacientes del grupo B ( manejo oral) ( 66%). A las 4 semanas una reducción significativa en el grupo A  $p= 0,0001$ . Por el contrario en la semana 24 fue similar en los 2 grupos. Para grosor de músculos extraoculares 94% en grupo A y 80% grupo B. con una disminución significativa en ambos grupos desde el inicio hasta la semana 24. Con una mejoría más notoria en el grupo A  $p< 0,001$ . En la proptosis con un efecto favorable 77% en grupo A y 60% en grupo B. Después de 24 semanas de seguimiento  $p< 0,0001$ . El grupo A con una disminución significativa con respecto a los valores basales en la semana 4  $p<0,0001$ , que no fue evidente en el grupo B. El grupo B experimentó disminución entre la semana 4 y 24  $p<0,05$ . Ambos grupos mejoraron en la semana 24 con respecto a la línea de base.

En diplopía después de la terapia con esteroide mejoró en los 14 pacientes que la presentaban en ambos grupos.

EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA ADMINISTRACION Y SEGUIMIENTO no los reportan

## DESENLACES SECUNDARIOS

### -DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

METILPREDNISOLONA EV: 500 mgr cada semana durante 6 semanas y luego 250 mgr cada semana durante 6 semanas. TOTAL 12 semanas

METILPREDNISOLONA ORAL: 72 mgr /día durante 2 semanas; disminución de la dosis de 8mgr por semana. TOTAL 12 semanas

- ADHERENCIA AL MANEJO: no reportan pérdidas

## 10. DISCUSION

La evidencia disponible en cuanto al uso de esteroide endovenoso y el esteroide oral para el tratamiento de la oftalmopatía tiroidea se basa en ensayos clínicos disponibles desde el año 2005.

Los ensayos clínicos no superan el reclutamiento de 70 pacientes. Se encuentran en ellos algunas falencias metodológicas, ninguno es doble ciego. Pero todos son aleatorizados.

De los 4 estudios que tiene en cuenta la presente revisión todos incluyen pacientes con oftalmopatía tiroidea que estén en estado de eutiroidismo, de ser necesario con el uso de anti tiroideos. Se evalúa la oftalmopatía tiroidea desde el punto de vista clínico, evaluaciones detalladas por oftalmólogos y estudios de imagen adicionales como ultrasonido, tomografía y en algunos casos resonancia magnética. Se estudia además en los pacientes la presencia de anticuerpos séricos. Todos los pacientes que se llevan a tratamiento con esteroides tienen puntaje mayor a 4 en escala de actividad de oftalmopatía y se han clasificado en grado moderado a severo.

En todos los estudios predomina el sexo femenino. En uno, el 96% de los pacientes son mujeres. El promedio de edad está entre los 30 y 48 años.

La aplicación de esteroide endovenoso en 3 de los estudios se hace con el siguiente esquema:

- 0,5 gramos EV cada semana por 6 semanas, luego 0,25 gr cada semana por 6 semanas. Con una dosis acumulada de 4,5 gramos.

En los esquemas de manejo oral se usa prednisolona y metilprednisolona los esquemas de dosis planteados son:

- Prednisona oral: 60 mgr / día por 2 semanas, 40 mgr / día por 2 semanas, 30 mgr día por 4 semanas, 20 mgr día por 4 semanas, 10 mgr día por 2 semanas, 5 mgr día por una semana y finalmente 5 mgr pasando un día por 1 semana.
- Prednisolona 100 mgr / día, reduciendo 10 mgr por semana durante 12 semanas
- Metilprednisolona oral: 72 mgr / día durante 2 semanas; 64 mgr / día durante 2 semanas; 56 mgr / día durante 2 semanas con disminución de la dosis de 8 mgr por semana para 6 semanas.
- Metilprednisolona oral 72 mg / día durante 2 semanas, después de lo cual se redujo la dosis de 8 mg cada 2 semanas.

En general los tratamientos tienen una duración de 12 semanas y se realizaron seguimientos hasta 6 meses.



## EFEECTO DE LA INTERVENCIÓN:

Para determinar el efecto del uso de corticoides en el tratamiento de oftalmopatía tiroidea todos los estudios analizan múltiples variables en el transcurso del tiempo: escala de actividad, diplopía, grado de proptosis, agudeza visual, espesor de músculos extra oculares, presión intraocular, diplopía, entre otros y es la mejoría en varias de ellas la que determina la eficacia del tratamiento.

En todos los estudios los pacientes tratados con esteroide oral o endovenoso presentan mejoría en el puntaje en 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 los pacientes que reciben esteroide de forma endovenosa: uno de los estudios no muestra diferencias entre los dos grupos, sin embargo en el grupo que recibió esteroide endovenoso, un menor número de pacientes requirió tratamientos adicionales luego de la administración de corticoides. En un segundo estudio la diferencia en la eficacia del tratamiento es estadísticamente significativa 77% vs 51% a favor del grupo que recibió metilprednisolona endovenosa. Un tercer estudio ratifica estos hallazgos con una mejor respuesta en el 72% de los pacientes del grupo endovenoso versus un 49% del grupo que recibió terapia oral. Las diferencias fueron notorias en cuanto a proptosis, puntaje de actividad y agudeza visual. El cuarto estudio muestra diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en la semana 4; sin embargo en la semana 24 del seguimiento los resultados fueron similares para ambos grupos.

## EVENTOS ADVERSOS:

En el primer estudio no reportan eventos adversos serios durante la intervención, refieren que hay mayor ganancia de peso en ambos grupos, sin diferencias en la densidad mineral ósea. Sin embargo no muestran los resultados.

En dos de los estudios se evalúan y presenta los datos de los eventos adversos. En general refieren que los esteroides fueron bien tolerados, pero hay diferencia estadísticamente significativa, siendo más frecuentes en los pacientes que reciben el esteroide oral.

Los más frecuentes fueron: la ganancia de peso mayor a 3 kg, la disminución de la densidad mineral ósea en columna lumbar, depresión, hipertensión y neuropatía óptica. Sin diferencias en los efectos gastrointestinales. En los pacientes que reciben metilprednisolona en pulsos fueron más frecuentes las palpitaciones y la sensación de calor el día de aplicación del medicamento.

No se reportaron pérdidas en la realización de los estudios y hay una buena adherencia al manejo.

## 11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes con oftalmopatía tiroidea que se tratan con esteroide oral o endovenoso, presentan mejoría clínica con respecto a sus hallazgos antes del inicio del tratamiento.

La evaluación de los pacientes que recibirán esteroides para el manejo de oftalmopatía tiroidea debe ser integral y en conjunto con oftalmología. Los pacientes incluidos en los estudios tienen una clasificación en moderado o severo y un puntaje en escala de actividad mayor a 4.

Los pacientes con OT que reciben tratamiento con metilprednisolona endovenosa, comparados con los que reciben tratamiento con prednisona o metilprednisolona oral, tienen un mayor porcentaje de mejoría de la OT y además esta mejoría se observa de 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 endovenosa.

El esquema de aplicación de metilprednisolona según 3 de los 4 estudios revisados es de: 0,5 gramos EV cada semana por 6 semanas, luego 0,25 gr cada semana por 6 semanas. con una dosis acumulada de 4,5 gramos

### 11.1. 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.

### 11.2. CONFLICTOS DE INTERÉS

Los revisores no manifiestan conflicto de intereses.

### 11.3. ESTUDIOS EN CURSO

No encontramos estudios en curso que comparen esteroide oral con esteroide endovenoso para el tratamiento de oftalmopatía tiroidea.

## REFERENCIAS

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**(5):687-696.
2. Vanderpump MP: **The epidemiology of thyroid disease.** *Br Med Bull*, **99**:39-51.
3. Brent GA: **Clinical practice. Graves' disease.** *N Engl J Med* 2008, **358**(24):2594-2605.
4. Bartalena L, Tanda ML: **Clinical practice. Graves' ophthalmopathy.** *N Engl J Med* 2009, **360**(10):994-1001.
5. Bahn RS: **Graves' ophthalmopathy.** *N Engl J Med*, **362**(8):726-738.
6. Bahn RS, Heufelder AE: **Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy.** *N Engl J Med* 1993, **329**(20):1468-1475.
7. Burch HB, Wartofsky L: **Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management.** *Endocr Rev* 1993, **14**(6):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.** *N Engl J Med* 1989, **321**(20):1353-1359.
9. Perros P, Weightman DR, Crombie AL, Kendall-Taylor P: **Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy.** *Acta endocrinologica* 1990, **122**(1):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.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004, **89**(12):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 : official journal of the American Thyroid Association* 1997, **7**(4):579-585.
12. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K *et al*: **Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy.** *N Engl J Med* 2011, **364**(20):1920-1931.
13. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, Guastella C, Avignone S, Pirola G, Ratiglia R *et al*: **Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression.** *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2006, **154**(4):511-517.
14. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A *et al*: **Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO)**

- on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2008, **18**(3):333-346.
15. Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K: **Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy.** *Bmj* 1988, **297**(6663):1574-1578.
  16. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C: **Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives.** *Endocr Rev* 2000, **21**(2):168-199.
  17. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ: **Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96**(2):320-332.
  18. Bollet AJ, Black R, Bunim JJ: **Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone.** *Journal of the American Medical Association* 1955, **158**(6):459-463.
  19. Weinstein RS: **Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis.** *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2012, **41**(3):595-611.
  20. Lukert BP: **Editorial: glucocorticoid replacement--how much is enough?** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(3):793-794.
  21. 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.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(10):3954-3961.
  22. Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loyttyniemi E, Salonen O, Sane T, Setala K, Viikari J, Heufelder A, Valimaki M: **High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy.** *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2002, **80**(3):316-321.
  23. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G: **High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy.** *Journal of endocrinological investigation* 2001, **24**(3):152-158.
  24. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M: **Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, **90**(9):5234-5240.
  25. 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.** *International journal of clinical practice* 2007, **61**(1):45-51.
  26. 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.

27. 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.** *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2008, **158**(2):229-237.
28. 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**(3):323-328.
29. 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.** *Endocrine journal* 2005, **52**(6):735-741.
30. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P *et al*: **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.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001, **86**(8):3562-3567.