



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5764>

## Eficacia de metilprednisolona combinada con doxiciclina para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía de Graves

### Effectiveness of methylprednisolone combined with doxycycline to reduce the clinical activity of Graves orbitopathy.

Pedro Mendoza-Martínez,<sup>1</sup> David Alberto Linares-Rivas Cacho,<sup>4</sup> Alejandro Sosa-Caballero,<sup>2</sup> Luis Manuel Domínguez-Hernández<sup>3</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia y seguridad de 8 g acumulados de metilprednisolona combinada con 50 mg de doxiciclina al día durante 12 semanas en pacientes con orbitopatía de Graves activa.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio cuasiexperimental, prospectivo, longitudinal, de antes y después, abierto, efectuado del 1 de noviembre de 2016 al 30 de abril de 2017 en el Departamento de Endocrinología del Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México. Se incluyeron pacientes con orbitopatía de Graves con CAS (escala de actividad clínica; *Clinical Activity Score*)  $\geq 3$  puntos de la escala EUGOGO.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 15 pacientes, 9 mujeres y 6 hombres, con edad media de  $51.06 \pm 9.75$  años. La disminución media de CAS fue de 2 puntos (IC95%,  $p < 0.001$ ), la media de proptosis fue de 1 mm (IC95%,  $p = 0.002$ ), la media de GO-QOL total final fue del 40 al 48% (IC95%,  $p < 0.001$ ), 2 pacientes tuvieron sinusitis (IC95%,  $p = 0.14$ ), 2 pacientes uroinfección (IC95%,  $p = 0.14$ ) y 4 pacientes hiperglucemia (IC95%,  $p = 0.03$ ), no se observó ningún otro efecto secundario de los medicamentos.

**CONCLUSIONES:** Con el esquema combinado de metilprednisolona más doxiciclina se logra disminución de la severidad y actividad de la orbitopatía de Graves y mejoría en la calidad de vida sin efectos secundarios graves.

**PALABRAS CLAVE:** Orbitopatía de Graves; enfermedad de Graves; glucocorticoides; metilprednisolona; doxiciclina.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of 8 cumulative grams of methylprednisolone combined with doxycycline 50 mg/day for 12 weeks in patients with active Graves orbitopathy.

**MATERIALS AND METHODS:** Quasiexperimental, prospective, longitudinal, before and after, open study, done from November 1<sup>st</sup>, 2016 to April 30<sup>th</sup>, 2017 at Endocrinology Department of Centro Medico Nacional La Raza, Mexico City. Patients with Graves orbitopathy with CAS (*Clinical Activity Score*)  $\geq 3$  points of the EUGOGO scale were included.

**RESULTS:** There were included 15 patients, 9 women and 6 men, mean age  $51.06 \pm 9.75$  years. The mean decrease in CAS was 2 points (95% CI,  $p < 0.001$ ), the mean proptosis was 1 mm (95% CI,  $p = 0.002$ ), the final GO-QOL total was 40-48% (95% CI,  $p < 0.001$ ), 2 patients had sinusitis (95% CI,  $p = 0.14$ ), 2 patients uroinfection (95% CI,  $p = 0.14$ ) and 4 patients hyperglycemia (95% CI,  $p = 0.03$ ); other side effects of medications there were not observed.

<sup>1</sup> Médico adscrito al Departamento clínico de Endocrinología.

<sup>2</sup> Jefe del Departamento clínico de Endocrinología.

<sup>3</sup> Médico residente de segundo año de Endocrinología.

Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Médico oftalmólogo. Adscrito al Departamento de Oftalmología, Hospital General, Centro Médico La Raza, Ciudad de México.

**Recibido:** 25 de mayo 2021

**Aceptado:** 16 de junio 2021

#### Correspondencia

Pedro Mendoza-Martínez  
pedroyvero@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Mendoza-Martínez P, Linares-Rivas Cacho DA, Sosa-Caballero A, Domínguez-Hernández LM. Eficacia de metilprednisolona combinada con doxiciclina para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía de Graves. Med Int Méx 2022; 38 (3): 538-549.



**CONCLUSIONS:** The combined scheme of methylprednisolone plus doxycycline causes a decrease in the severity and activity of Graves orbitopathy and improvement in quality of life without serious side effects.

**KEYWORDS:** Graves' orbitopathy; Graves' disease; Glucocorticoids; Methylprednisolone; Doxycycline.

## ANTECEDENTES

La orbitopatía de Graves es un trastorno que afecta la agudeza visual, las órbitas y todo su contenido (músculos, grasa y nervio óptico), es un proceso inflamatorio, de origen autoinmunitario de tipo órgano-específico, se considera la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves, pero también se manifiesta en pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario (tiroiditis de Hashimoto) o sin anomalías tiroideas aparentes (orbitopatía de Graves eutiroidea).<sup>1</sup>

La orbitopatía de Graves es una enfermedad que repercute en la calidad de vida, es una amenaza para la visión, desfigura, afecta la vida laboral y causa grandes costos indirectos y directos a los sistemas de salud y contra la que hay opciones terapéuticas limitadas con eficacia variable; acciones preventivas, como dejar de fumar o el mantenimiento de eutiroidismo, pueden, en cierta medida, prevenir la progresión de las formas leves a moderadas y severa.<sup>2,3</sup>

La orbitopatía de Graves sigue un curso bifásico, con una fase progresiva o activa que dura de 6 a 18 meses, seguida de una fase estable o inactiva, a este patrón se le conoce como curva de evolución de Rundle.<sup>3,4</sup>

## Epidemiología

La incidencia de la orbitopatía de Graves en población general se estima en 16 mujeres y 3 hombres por cada 100,000 habitantes al año; con prevalencia estimada del 0.25%, varía según la población, entre el 30 y el 60% de los pacientes con enfermedad de Graves tienen orbitopatía de Graves clínicamente aparente y se estima un daño ocular subclínico hasta en el 70%, donde la resonancia magnética o la tomografía computada revelan la afección; la edad de manifestación tiene un pico bimodal, en hombres es de 40-44 años y de 60-64 años, en mujeres es de 45-49 años y de 65-69 años y los hombres parecen tener una forma más severa que las mujeres.<sup>5,6</sup>

Aproximadamente del 3 al 5% de los pacientes con orbitopatía de Graves tienen una enfermedad grave que supone una amenaza para la visión (ceguera) por generar neuropatía óptica compresiva, del 4 al 6% la orbitopatía de Graves puede ser asimétrica.<sup>4,5,7</sup>

La enfermedad de Graves y orbitopatía de Graves tienen una causa común, independientemente de cuál ocurra primero, la otra se manifiesta en el 80% en alrededor de los 18 meses posteriores, entre un 5 y 10% (o más) de los pacientes no tienen enfermedad de Graves al momento del

diagnóstico de la orbitopatía de Graves, pero sí otra enfermedad tiroidea autoinmunitaria.<sup>2</sup>

### Factores de riesgo

Fumar es el factor de riesgo más importante para la aparición o empeoramiento de la orbitopatía de Graves, los fumadores tienen menor respuesta a la profilaxis con esteroides y la progresión de la orbitopatía de Graves es más severa. También el hipertiroidismo y el hipotiroidismo se han encontrado asociados con mayor riesgo de aparición o deterioro de la orbitopatía de Graves.<sup>7,8,9</sup>

### Cuadro clínico

Las características clínicas más comunes son la retracción del párpado superior, proptosis, edema, eritema de los tejidos periorbital, conjuntivas y párpados, dolor de intensidad variable a la movilización ocular, inflamación y ulceración de la córnea hasta la ceguera en casos severos por afectación del nervio óptico.<sup>1,5</sup>

### Fisiopatología

Los investigadores han postulado que el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) es el punto blanco de la autoinmunidad en la órbita y que su reconocimiento por un anticuerpo antirreceptor de TSH explica la relación entre el hipertiroidismo y la orbitopatía de Graves, por eso hay una correlación positiva entre las concentraciones de esos anticuerpos y la severidad clínica de la orbitopatía de Graves, así como la respuesta al tratamiento.<sup>2,7,10</sup>

Los fibroblastos orbitales participan en el proceso autoinmunitario, estas células expresan CD40, una proteína coestimuladora presente en la superficie de macrófagos, linfocitos y tirocitos, las células T CD4 expresan el ligando CD40 que activa directamente a los fibroblastos, como resultado éstos proliferan y producen

concentraciones elevadas de interleucinas 1 y 6, interferón y prostaglandinas E2, generando inflamación, aumento de la síntesis de ácido hialurónico y diferenciación de células B con mayor producción de autoanticuerpos.<sup>2</sup>

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) puede ser otro autoantígeno importante, se ha observado que los fibroblastos orbitales en pacientes con la enfermedad expresan concentraciones más altas de IGF-1 de lo normal.<sup>11</sup>

En conclusión, podemos decir que la orbitopatía de Graves inicia con la acción de linfocitos T autorreactivos contra antígenos compartidos por la tiroides y la órbita, desencadenando la secreción de citocinas que estimulan la proliferación de fibroblastos, expansión del tejido adiposo y síntesis de glucosaminoglicanos por los fibroblastos.<sup>7</sup>

### Tratamiento

El manejo óptimo de la orbitopatía de Graves requiere un enfoque coordinado y en todos los casos la eliminación y control de los factores de riesgo de progresión de la enfermedad, como el tabaquismo y la disfunción tiroidea; los pacientes hipertiroides o hipotiroides deberán recibir tratamiento para restaurar el estado eutiroideo.<sup>12,13</sup>

El tratamiento farmacológico es reservado a estadios clínicos de moderados a severos y activos. Los esteroides se han prescrito ampliamente, ya que disminuyen la inflamación al bloquear la quimiotaxis de leucocitos, liberación de citocinas y reducción en la síntesis de glucosaminoglicanos por los fibroblastos.<sup>1</sup>

El tratamiento inmunosupresor con terapia biológica es eficaz en la fase activa para limitar las consecuencias destructivas de la cascada inmunitaria, hoy día se carece de evidencia respecto



a su eficacia y seguridad, además, son fármacos de alto costo; la cirugía puede considerarse para la mejoría funcional y estética, pero cuando hay orbitopatía de Graves activa y severa y amenaza la visión, la cirugía es la terapia de primera línea.<sup>14,15,16</sup>

Se han realizado diferentes escalas de graduación de actividad y severidad de la orbitopatía de Graves para homogeneizar criterios y estandarizar terapias. La escala más utilizada es la CAS (escala de actividad clínica; *Clinical Activity Score*). Los pacientes con CAS > 3/7 suponen una enfermedad ocular activa y son los que más se benefician en recibir terapia con esteroide o inmunosupresor.<sup>17,18</sup>

El Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO) define a la enfermedad como leve cuando existe mínima inflamación de los párpados, retracción palpebral, con muy poca o sin disfunción de los músculos extraoculares, cuyo manejo es conservador. La enfermedad moderada a severa implica una forma activa, con o sin disfunción de la movilidad ocular, con diplopía, inflamación de los tejidos periorbitales y proptosis significativa (> 25 mm); en estos casos, se requiere tratamiento con glucocorticoides IV como primera línea. Se considera enfermedad severa cuando hay amenaza de pérdida de la visión secundaria a neuropatía óptica o exposición corneal que resulta en rotura o ulceración de la misma, la intervención quirúrgica en estos casos es el tratamiento ideal.<sup>1,15</sup>

Por tanto, el tratamiento de la orbitopatía de Graves dependerá del nivel de actividad y la severidad de la misma. Si bien las etapas leves solo requieren medidas locales que incluyen lubricación y medidas anti edema, las etapas moderadas a severas y activas requieren tratamiento sistémico, principalmente antiinflamatorio, como glucocorticoides IV.<sup>19</sup>

La inyección retrobulbar de esteroides implica más riesgo que beneficio en el tratamiento de la orbitopatía de Graves, por lo que no está indicada.<sup>20</sup>

Según el EUGOGO los glucocorticoides son el tratamiento de primera línea de la orbitopatía de Graves moderada a severa y activa. Se recomienda metilprednisolona intravenosa a dosis acumuladas menores a 8 g, con efectos adversos leves y menores al 8% y se considera una terapia segura.<sup>5</sup>

La terapia con glucocorticoides por vía intravenosa tiene efectos adversos menores, produce mejoría rápida, significativa y sostenida de la agudeza visual, actividad y calidad de vida, además de disminuir los títulos de anticuerpo contra el receptor de TSH. La respuesta al tratamiento puede observarse entre una y dos semanas del primer pulso de esteroides IV, a dosis acumulada de metilprednisolona entre 5 y 8 gramos.<sup>16</sup>

Los corticoides orales (prednisona) se han prescrito en el tratamiento de la orbitopatía de Graves; sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la vía endovenosa es más efectiva a dosis acumulativa de 2 a 8 g de metilprednisolona. Las dos vías de administración se han evaluado y comparado en diferentes estudios, encontrando que metilprednisolona IV tiene mayor eficacia, mejora la calidad de vida, implica menos necesidad de cirugía posterior a la fase activa y tiene menos efectos adversos, como síndrome de Cushing, hipertensión, osteoporosis, insuficiencia adrenal, hirsutismo y depresión, observados con más frecuencia con esteroides por vía oral. La hepatotoxicidad severa parece ser dosis-dependiente con dosis acumuladas mayores a 8 g de metilprednisolona, también se han mencionado eventos cerebrovasculares o cardiovasculares, encefalitis viral y alteración de las pruebas de función hepática, por lo que se sugiere la búsqueda intencionada de infeccio-

nes virales crónicas y daño hepático antes del inicio de la terapia y su seguimiento durante el tratamiento.<sup>21-24</sup>

El tratamiento con glucocorticoides IV tiene mayor tasa de eficacia que la vía oral (71 vs 51%), es mejor tolerado y causa pocos efectos adversos, con dosis acumulada de metilprednisolona IV entre 6 y 8 g que con prednisona VO 100 mg iniciales con reducción de 10 mg por semana, durante 12 semanas; en un estudio se reporta tasa de disminución global de la orbitopatía de Graves de hasta un 52% con dosis acumulada de 7.45 g de metilprednisolona y con dosis de 10.2 g de metilprednisolona hasta un 75%. El tratamiento con glucocorticoides debe darse con monitoreo de la función hepática y de otros efectos adversos, como: hiperglucemia, hipertensión arterial, anormalidades electrolíticas, efectos gástricos e infección.<sup>5,14,25</sup>

En México hay reportes de ensayos clínicos cortos con dosis acumulada de 8 g de metilprednisolona, con tasas de respuesta clínica variable; en el Centro Médico La Raza se realizó un estudio retrospectivo con dosis acumulada 8 g de metilprednisolona en 14 semanas logrando alivio clínico de la orbitopatía de Graves en un 62% de los pacientes.<sup>26</sup>

Por tanto, podemos decir hoy día que en pacientes con orbitopatía de Graves activa moderada a severa, la administración de metilprednisolona intravenosa en dosis acumuladas menores a 8 g es el tratamiento de elección con efectos adversos mínimos. La limitación de la administración de metilprednisolona intravenosa es que del 20 al 30% de los pacientes responden escasamente o no responden y que del 10 al 20% muestran recurrencia tras el término del tratamiento.<sup>17,27</sup>

Se han estudiado otras terapias para el tratamiento o prevención de la recurrencia de la orbitopatía de Graves después de la suspensión

de la terapia con glucocorticoides (ciclosporina, azatioprina, análogos de somatostatina) sin mostrar eficacia significativa.<sup>20,28</sup> Sin embargo, en series de casos el anticuerpo monoclonal rituximab ha mostrado disminución de la actividad clínica (CAS), pero debido a sus efectos adversos y alto costo, su administración se limita a estudios clínicos.<sup>29,30</sup>

Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes no están satisfechos con los resultados del tratamiento médico y la cirugía de rehabilitación se necesita con frecuencia para exoftalmos residuales, alteración de la motilidad ocular o mala posición del párpado, ésta debe realizarse después de seis meses en que la orbitopatía de Graves ha permanecido inactiva.<sup>14,25</sup>

Otra opción terapéutica es la radioterapia orbitaria que en pacientes con actividad clínica moderada a severa ha mostrado resultados positivos en la mejoría de la función y disminución de la progresión de la enfermedad. Se administra una dosis acumulada de 20 Gy por ojo en 10 sesiones a lo largo de dos semanas, o incluso una dosis acumulada de 10 Gy. Al compararse la radioterapia con glucocorticoides orales las tasas de eficacia fueron similares (50% aproximadamente). La radioterapia debe evitarse en pacientes con retinopatía diabética o hipertensión severa (por posible daño adicional a la retina).<sup>1,17,31,32</sup>

La doxiciclina es un antibiótico semisintético, a dosis subantimicrobiana (40-50 mg/d), administrada por vía oral durante 2 a 16 semanas, muestra fuerte acción antiinflamatoria e inmunomoduladora. Los datos de ensayos clínicos demostraron que fue eficaz en la moderación de la inflamación en una variedad de enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la rosácea y periodontitis y se observaron pocos efectos secundarios menores (eventos gastrointestinales y



fotosensibilidad). Su actividad antiinflamatoria puede estar relacionada con su capacidad de inhibir muchos factores de citocinas, incluida la interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y metaloproteasas de la matriz, y de disminuir el nivel de infiltración de células inflamatorias y de linfocitos B. Debido a que estas citocinas y respuestas inflamatorias también se observan en los pacientes con orbitopatía de Graves activa, con esta hipótesis se investigó la eficacia y seguridad de la doxiciclina en dosis subantimicrobiana en pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa y activa. A la fecha solo existe un estudio de origen chino que evaluó esta hipótesis, encontrando que la doxiciclina en dosis subantimicrobiana fue bien tolerada, ningún paciente abandonó el estudio debido a eventos adversos relacionados con el fármaco, dos pacientes informaron molestias gástricas leves a las 12 semanas, que desaparecieron cuando terminó el tratamiento. No se reportaron casos de vaginitis o fotosensibilidad. El peso corporal y la presión arterial se mantuvieron estables durante el estudio clínico, los autores concluyeron que la doxiciclina a dosis subantimicrobiana parece ser eficaz y segura en el tratamiento de la orbitopatía de Graves moderada a severa y activa, ya que el 61.5% del total de los pacientes mostraron mejoría global en cuanto a calidad de vida, apariencia y movilidad ocular y disminución de la inflamación, este hallazgo puede sugerir un nuevo agente terapéutico prometedor contra la orbitopatía de Graves activa.<sup>33</sup>

El objetivo general de este estudio fue evaluar la eficacia de un esquema acumulado de 8 gramos de metilprednisolona combinada con 50 mg al día de doxiciclina vía oral durante 12 semanas para disminuir la actividad clínica de la orbitopatía de Graves medida por la escala de actividad clínica de la EUGOGO en pacientes con orbitopatía de Graves moderada a severa y activa. Los objetivos específicos fueron medir el

nivel de disminución de la proptosis a través de la tomografía simple de órbitas antes y después del tratamiento, evaluar la mejoría en la calidad de vida con base en el cuestionario GO-QOL de la EUGOGO antes y después del tratamiento y describir los principales efectos adversos de los medicamentos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio cuasiexperimental, prospectivo, longitudinal, abierto, de antes y después, en el que se incluyeron todos los pacientes de la consulta externa del departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, con diagnóstico de orbitopatía de Graves con actividad clínica moderada a severa y activa evaluados con la escala de CAS  $\geq 3/7$  puntos de la EUGOGO, en el periodo del 1 de noviembre de 2016 al 30 de abril de 2017.

### Metodología

*Consulta inicial:* revisión de estudios de laboratorio y solicitudes complementarias necesarios para evaluar la función renal, hepática, metabólica, tiroidea y descartar procesos infecciosos crónicos o agudos, así como tomografía simple de órbitas. Tras cumplir con CAS  $\geq 3/7$  puntos se envió a valoración oftalmológica.

*Consulta subsecuente:* revisión de estudios, evaluación clínica tiroidea y ajuste de tratamiento en caso necesario, confirmación o no de orbitopatía de Graves por CAS  $\geq 3$  puntos, revisión de tomografía simple de órbitas y autorización oftalmológica para la administración de metilprednisolona endovenosa, tras cumplir criterios de inclusión se firmó consentimiento informado y se administró cuestionario de calidad de vida de la EUGOGO 2008 impreso.

*Hospitalización inicial:* durante el internamiento se solicitaron examen urinario urgente o cualquier otro estudio en caso de contexto clínico infeccioso, perfil bioquímico, renal, hepático y panel viral (VHI, VHB y VHC), todo paciente, al estar eutiroideo, sin proceso infeccioso ni contraindicaciones, recibió 1 g de metilprednisolona en 250 mL de solución fisiológica al 0.9% durante 3 horas, vigilando el estado general y eventos adversos del mismo; al mismo tiempo se administró doxiciclina 50 mg vía oral cada 24 horas; todos los pacientes egresaron 3 horas después de recibir el esteroide IV sin ningún evento adverso, con cita de internamientos cada 15 días para la aplicación de 1 g de metilprednisolona intravenosa hasta completar 8 g y receta para tratamiento con doxiciclina 50 mg vía oral cada 24 horas que recibiría durante 12 semanas. Durante cada pulso de esteroide se solicitaron los mismos estudios, excepto panel viral, en caso de sospecha de infección se solicitó estudio y valoración correspondiente a otras especialidades, se evaluó la escala CAS y, en caso de tener menos de 3 puntos se enviaba a valoración por Oftalmología.

*Evaluación final:* se llevó a cabo a la semana 15 después de iniciar el tratamiento, se solicitó perfil de función hepática, renal, bioquímico, examen general de orina, perfil tiroideo, tomografía simple de órbita, valoración por oftalmología, aplicación de la escala de actividad clínica y cuestionario de calidad de vida GO-QOL de la EUGOGO 2008 impreso.

Para el análisis estadístico las variables cuantitativas se analizaron mediante medias y desviaciones estándar si éstas eran de distribución normal, en caso de ser libres en mediana y rango, las variables cualitativas se reportan en frecuencia y porcentajes, para la comparación de variables normales se utilizó prueba t de Student pareada, las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de McNemar, un valor de p menor de 0.05 se consideró significativo.

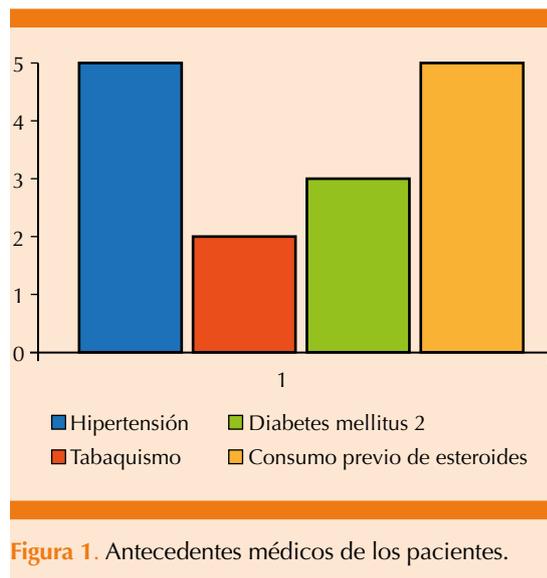
## RESULTADOS

Se estudiaron 15 pacientes, 9 mujeres y 6 hombres, el promedio de edad fue de  $51.06 \pm 9.75$  años.

Al inicio del estudio ningún paciente tenía infección por virus de hepatitis B, C, y VIH de acuerdo con el panel de serología, así mismo ningún paciente cursaba con uroinfección, sinusitis y neumonía. Entre los antecedentes de importancia, 5 pacientes cursaban con hipertensión arterial sistémica controlada de acuerdo con las guías de JNC VIII, 2 pacientes eran diabéticos tipo 2 en metas de control de acuerdo con los criterios de la Sociedad Americana de Diabetes 2017, 3 pacientes tenían antecedente de tabaquismo, 13 pacientes cursaban con hipertiroidismo primario en tratamiento con tiamazol y solo 2 pacientes tenían hipotiroidismo primario en manejo con levotiroxina; todos los pacientes al inicio del estudio estaban eutiroideos de acuerdo con el perfil tiroideo basal, 5 pacientes recibieron seis meses antes del inicio del estudio tratamiento contra la orbitopatía de Graves con prednisona a dosis variable por un periodo de tres meses. **Figura 1 y Cuadro 1**

La media de evolución de la orbitopatía de Graves fue de 11.46 meses (8-16), la media de evolución de distiroidismo (hipo e hipertiroidismo) fue de 24.93 meses (12-36), la CAS inicial promedio fue de 4 puntos, con mínimo de 3 puntos y máximo de 6, la proptosis inicial fue de  $24.66 \pm 0.72$  mm, en cuanto a la calidad de vida con base en GO-QOL, el puntaje total inicial fue del 26 al 48% (22-28), la subescala visión fue del 14 al 24% (12-18) y la subescala apariencia fue del 14 al 24% (12-18).

En cuanto a los resultados, al final del estudio se obtuvo una disminución media de CAS de 2 puntos ( $p < 0.001$ ) con una mejoría global promedio de CAS del 66.6%, la proptosis final



**Figura 1.** Antecedentes médicos de los pacientes.

**Cuadro 1.** Características basales de la población (n = 15)

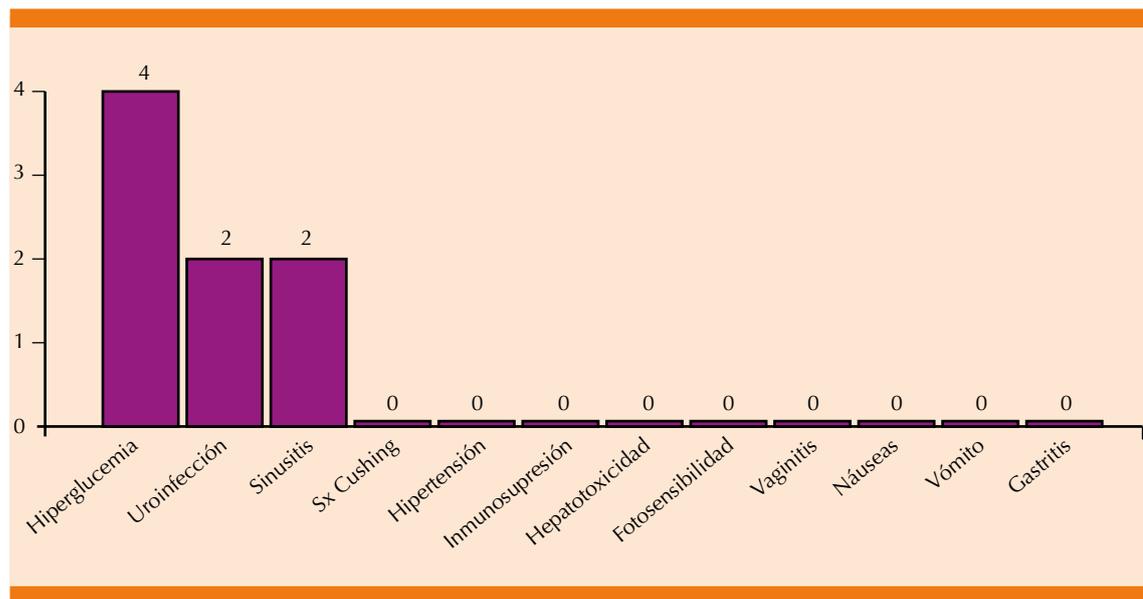
Variable	Núm.
Mujeres	9
Hombres	6
Edad (años)	51.06 ± 9.75
Antecedente de diabetes mellitus	2
Antecedente de hipertensión arterial	5
Antecedente de hipotiroidismo	2
Antecedente de hipertiroidismo	13
Exfumador	3
Tiempo de evolución de orbitopatía de Graves (meses)	11.46 (8-16)
Tiempo de evolución de distiroidismo (hipo-hipertiroidismo) [meses]	24.93 (12-36)
Antecedente de más de 6 meses de tratamiento con prednisona oral	5
Infección por HIV, hepatitis B y C	0
Eutiroidismo al inicio del tratamiento	15

fue de  $23.53 \pm 1.24$  mm ( $p = 0.002$ ), la media de disminución de proptosis fue de 1 mm, con mínimo de 1 mm y máximo de 3 mm, la media de GO-QOL total final fue de 40%/48% ( $p < 0.001$ ), intervalo de 28-44%, GO-QOL de la

subescala visión la media final fue de 21%/24% ( $p < 0.001$ ), intervalo del 14-28%, y en la subescala apariencia la media final fue de 18%/24% ( $p < 0.001$ ), intervalo de 14-21%, a mayor porcentaje, mejor calidad de vida.

En cuanto a los efectos adversos relacionados con el esteroide, ningún paciente tuvo inmunosupresión, hipertensión arterial sistémica ( $> 140/90$  mmHg) o hepatotoxicidad, 4 (26.6%) pacientes tuvieron hiperglucemia aislada ( $p = 0.03$ ), un paciente en la semana 4, otro en la semana 6 y dos pacientes en la semana 8 de tratamiento, con concentraciones de glucosa entre 143 y 154 mg/dL, sin cumplir criterios para estado hiperosmolar o cetoacidosis, sin requerir administración de insulina o normoglucemiantes; al final del estudio todos estos pacientes tuvieron normalización de la glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada en rangos normales. Dos pacientes tuvieron uroinfección ( $p = 0.14$ ) por urocultivo positivo para *E. coli*, ambos pacientes en la semana 10 de tratamiento; al final del tratamiento antibiótico mostraron urocultivo negativo, 2/15 pacientes tuvieron sinusitis ( $p = 0.14$ ) por radiología de senos paranasales y valoración por otorrinolaringología, una paciente la manifestó en la semana 4 y la segunda paciente en la semana 6 de tratamiento; al final del tratamiento antibiótico no mostraban datos de infección por clínica; no se observó ningún otro evento relacionado con la administración de esteroides. En cuanto a eventos adversos por doxiciclina, de los observados con más frecuencia y referidos, ningún paciente tuvo náuseas, vómito, fotosensibilidad o vaginitis. **Figura 2**

Nueve de 15 pacientes recibieron dosis acumulada de 8 g de metilprednisolona, 3 pacientes recibieron un total de 5 g de metilprednisolona y 3 pacientes recibieron un total de 7 g de metilprednisolona por haber logrado inactivación de la orbitopatía de Graves. Al final, un paciente del sexo masculino fue enviado a radioterapia



**Figura 2.** Efectos secundarios.

<sup>a</sup> p = 0.03; <sup>b</sup> p = 0.14.

de órbita y una paciente fue enviada a cirugía de órbita por persistir con actividad clínica de la orbitopatía de Graves.

## DISCUSIÓN

Por ser un problema que afecta la calidad de vida, la orbitopatía de Graves genera frustración, aislamiento social, deserción e incapacidad laboral y depresión, implica riesgo de pérdida de visión en caso de no recibir un tratamiento adecuado y oportuno.<sup>2,3</sup> La orbitopatía de Graves afecta principalmente a personas con enfermedad de Graves; en nuestro trabajo observamos mayor incidencia en pacientes con hipertiroidismo (13/15 pacientes) y en mujeres (60%), como se describe en la bibliografía mundial, lo que hace suponer que las mujeres son más propensas a padecer esta enfermedad.

Hoy día no existen estudios a nivel mundial y nacional que evalúen la eficacia de la terapia combinada con estos fármacos en pacientes

con orbitopatía de Graves moderada a severa y activa, por eso en este trabajo pretendimos encontrar una nueva combinación de terapia para mejorar las tasas de éxito y evitar el daño visual irreversible que conllevaría problemas sociales, familiares, laborales y económicos. Estos fármacos son de fácil acceso y bajo costo en cualquier nivel de salud.

El tratamiento farmacológico se reserva a estadios clínicos de moderado a severo y activos.<sup>1</sup> El tratamiento con metilprednisolona IV es mejor tolerado y conlleva riesgo bajo de eventos adversos leves, tasas de éxito y de mejoría de incluso un 52% con dosis de 7.45 g de metilprednisolona. La EUGOGO reporta tasas de eficacia de hasta un 71% con dosis menores a 8 g de metilprednisolona, otros reportan mejoría hasta en el 75% con dosis acumulada de 10 g; en México hay reportes de ensayos clínicos cortos con dosis acumulada de 8 gr de metilprednisolona en 14 semanas logrando una mejoría clínica en el 62%.<sup>14,26</sup>



La doxiciclina, a dosis subantimicrobiana de 50 mg al día durante 12 semanas, parece ser eficaz y segura en el tratamiento de la orbitopatía de Graves moderada a severa y activa, con mejoría global del 61.5% a las 24 semanas de inicio del tratamiento, según se muestra en un estudio realizado en China.<sup>33</sup>

Al final en nuestro trabajo logramos una mejoría global del 66.6%, un poco mayor al porcentaje reportado con la doxiciclina en monoterapia, pero inferior al reportado por la EUGOGO de hasta un 71%. La mejoría mostrada con la doxiciclina en el estudio chino se determinó a las 24 semanas de iniciar el tratamiento, en nuestro estudio fue a las 15 semanas de inicio, lo que hace suponer que el efecto de la doxiciclina es a largo plazo y sería importante una segunda evaluación a las 24 semanas.

En cuanto a disminución de proptosis y calidad de vida global, subescala visión y apariencia, los resultados finales fueron estadísticamente significativos, similar a lo reportado por la EUGOGO, contrario al estudio de China en el que no encontraron beneficio ni significación estadística en disminución de proptosis y mejoría de la calidad de vida en la subescala visión.

En este trabajo los efectos adversos observados por la metilprednisolona fueron hiperglucemias, sinusitis y uroinfección, sin ser estadísticamente

significativas ni implicar riesgo mayor para la vida; en cuanto a la doxiciclina no se observó ningún evento adverso.

## CONCLUSIONES

No se logró el objetivo de la mejoría en la escala de actividad clínica (CAS) mayor al 75% con la terapia dual; sin embargo, no fue inferior a lo reportado en otros países; tuvimos una mejoría global en la escala CAS del 66.6%, con significación estadística en todos los parámetros de calidad de vida, proptosis y escala CAS. **Cuadro 2**

El tratamiento demostró seguridad, en cuanto a efectos adversos, no hubo hepatotoxicidad, hipertensión arterial sistémica, inmunosupresión, infecciones, síndrome de Cushing exógeno clínico en ninguno de los casos. Sin embargo, sí observamos hiperglucemia aislada en cuatro pacientes sin cumplir criterio de cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar, por lo que debe hacerse seguimiento estrecho para monitoreo glucémico e inicio de tratamiento oportuno en caso necesario; al final del estudio todos estos pacientes tuvieron normalización de la glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada en rangos de normalidad; dos pacientes manifestaron sinusitis y dos uroinfección por *E. coli* que se curaron con tratamiento antibiótico. En cuanto a la doxiciclina, no se reportaron eventos adversos.

**Cuadro 2.** Resultados finales

Características	Basales n (intervalo) ± DE	Finales n (intervalo) ± DE	p
CAS	4.33 ± 0.89	2.46 ± 1.24	< 0.001
Proptosis (mm)	24.66 ± 0.72	23.53 ± 1.24	< 0.002
Índice puntaje total GO-QoL	26 (22-28)	40 (28-44)	< 0.001
GO-QoL visión	14 (12-18)	21 (14-28)	< 0.001
GO-QoL apariencia	14 (12-18)	18 (14-21)	< 0.001

CAS: escala de actividad clínica.

Se necesitan más estudios a mayor escala para seguir evaluando la eficacia y seguridad de esta terapia dual.

## REFERENCIAS

- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 273-285. doi: 10.1530/EJE-07-0666.
- Lazarus J. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 273-279. doi: 10.1530/EJE-07-0666.
- Rundle FF, Wilson CV. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clin Sci* 1945; 5 (3-4): 177-194.
- Hales B, Rundle FF. Ocular changes in Graves' disease. *Q J Med* 1960; 29: 113-126.
- Beleslin BN, Ciric J, Zarkovic M, Stojkovic M, Savic S, Knezevic M, et al. Efficacy and safety of combined parenteral and oral steroid therapy in Graves' orbitopathy. *Hormones* 2014; 13 (2): 222-228. doi: 10.1007/BF03401336.
- Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362 (8): 726-738. doi: 10.1056/NEJMra0905750.
- Stan M, Bahn R. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2012; 20 (7): 776-783. doi: 10.1089/thy.2010.1634.
- Tollstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 494-497. doi: 10.1530/eje.0.1300494.
- Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (2): 542-546. doi: 10.1210/jcem.79.2.7913934.
- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Hirche H, Quadbeck B, Mann K, et al. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 612-618. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02143.x.
- Salvi M, Campi I. Medical therapy of Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res* 2015; 47: 779-788. doi: 10.1055/s-0035-1554721.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21 (6): 593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417.
- Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Silvelli P, Piantanida E, et al. Lower dose prednisone prevents radioiodine associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (3): 1333-1337. doi: 10.1210/jc.2009-2130
- Bartalena L, Krassas G, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (12): 4454-4463. doi: 10.1210/jc.2012-2389
- Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 229-248. doi: 10.1016/j.beem.2011.11.007.
- 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. doi: 10.1210/jc.2005-0148.
- Hidalgo S. Patogenia y tratamiento médico de la orbitopatía de Graves. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21 (6): 930-934.
- Belzunce M, Garcia G. Thyroid ophthalmopathy: clinical activity determination of thyroid ophthalmopathy as a prognostic factor of immunosuppressive treatment response. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80 (12): 705-12. doi: 10.4321/s0365-66912005001200005.
- Alhambra M, Gálvez M, Moreno P, Prior I, Muñoz C, López B, et al. Clinical efficacy of intravenous glucocorticoid treatment in Graves' ophthalmopathy. *Endocrinología y Nutrición* 2013; 60 (1): 10-14. DOI: 10.1016/j.endoen.2013.01.007.
- Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2004; 88 (11): 1380-1386. doi: 10.1136/bjo.2004.046193.
- Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (2): 320-332. doi: 10.1210/jc.2010-1962.
- 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 (3): 152-158. doi: 10.1007/BF03343835.
- Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2007; 17 (4): 357-362. doi: 10.1089/thy.2006.0267.
- Bahn R. High-dose intravenous glucocorticoid therapy for Graves' ophthalmopathy: where are we now? *Thyroid* 2012; 22: 1-2. doi: 10.1089/thy.2012.2201.ed.
- Stan MN, Garrity JA and Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves' ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 2012; 96 (2): 311-328. doi: 10.1016/j.clim.2008.09.007.



26. Luna MG, Gómez LG. Respuesta clínica con 8 gramos de metilprednisolona acumulados en 14 semanas en pacientes con orbitopatía de grave (tesis de especialidad). México: Hospital de especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret. Centro Médico Nacional La Raza; 2015.
27. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately to severe Graves' orbitopathy: a prospective randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 229-237. doi: 10.1530/EJE-07-0558.
28. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (12): 5910-5915. doi: 10.1210/jc.2004-0697.
29. Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (12): 4817-4824. doi: 10.1210/jc.2006-1105.
30. Fassi D, Banga JP, Gilbert JA. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Exp Immunol*. 2009;130:252-258.
31. Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, Meyer DR, Kahill KV, Custer PL, et al. Orbital radiation for Graves' ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008; 115 (2): 398-409. doi: 10.1016/j.optha.2007.10.028.
32. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (6): 1999-2007. doi: 10.1210/jc.2013-3919.
33. Lin M, Mao Y, Ai S, Liu g, Zhang J, Yan J, et al. Efficacy of subantimicrobial dose doxycycline for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 1-8. doi: 10.1155/2015/285698.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.