

# ORBITOPATÍA DISTIROIDEA DESPUÉS DE YODOTERAPIA EN ENFERMEDAD DE GRAVES

Adriana Medina Orjuela MD\*, Wiliam Rojas G. MD \*\*, María Clemencia Hernández MD \*\*\*

## Resumen

**Antecedentes:** la liberación de antígenos de la glándula tiroides después del tratamiento con yodo radioactivo, con un aumento de autoanticuerpos tiroideos, tienen una reacción cruzada entre células de la tiroides y fibroblastos de la órbita, lo cual lleva a una infiltración por células T activadas, agravando la orbitopatía preexistente por enfermedad de Graves. Tanto el hiper como el hipotiroidismo pueden exacerbar las manifestaciones oculares. Después de la yodoterapia hay un 3 a 5% de riesgo de enfermedad ocular detectable en pacientes que no tenían orbitopatía. En el 16% con oftalmopatía detectable y 56% con severa antes de la yodoterapia, pueden empeorar los hallazgos oculares. Se ha encontrado que los cambios oculares posyodoterapia son transitorios y dependen de factores de riesgo como tabaquismo, niveles de T3 antes del tratamiento y orbitopatía preexistente.

**Métodos:** se estudiaron 58 pacientes durante dos años con diagnóstico de enfermedad de Graves que fueron sometidos a yodoterapia y se les realizó exoftalmometría y cuantificación de los síntomas de orbitopatía antes, un mes y seis meses después de la terapia.

**Resultados:** Al mes del tratamiento, el 13,79% mejoró la exoftalmometría, el 62,07% permaneció igual y el 24,14% empeoró, y a los 6 meses el 29,31% mejoró, el 50% permaneció igual y el 20,69% empeoró. Esto evidencia mejoría de la exoftalmometría a los 6 meses de tratamiento, con una  $p=0,000$ . Los síntomas oculares como ojo rojo, ardor ocular, prurito, epífora, sensación de cuerpo extraño y diplopia, se evaluaron por separado antes del tratamiento y al mes y seis meses después de efectuado. Los hallazgos fueron estadísticamente significativos. Los pacientes que recibieron prednisolona, tuvieron una tendencia a mejorar los síntomas oculares,  $p=0,053$ .

**Conclusión:** Los pacientes que reciben tratamiento con yodo radioactivo para la enfermedad de Graves presentan mejoría o estabilidad significativa de la orbitopatía o una disminución de la exoftalmometría en los que no tienen orbitopatía previa a la yodoterapia. La prednisolona tiende a tener una influencia favorable en la evolución de la orbitopatía.

## Introducción

El hipertiroidismo afecta al 2% de las mujeres y al 0.2% de los hombres y su principal causa es la enfermedad de Graves, cuyo carácter autoinmune está asociado con anticuerpos que se unen y estimulan el receptor de TSH (hormona tiroestimulante).<sup>1</sup>

Los pacientes con orbitopatía por enfermedad de Graves pueden tener tres manifestaciones: una subclínica, en la que hay hallazgos radiológicos pero sin signos de oftalmopatía; una clínica en que se detectan signos de orbitopatía y comprende el 13 al 46% de los casos, y una severa que constituye el 3 al 5% de las orbitopatías.<sup>2</sup>

La liberación de antígenos de la glándula tiroides después del tratamiento con yodo radioactivo, con un aumento de autoanticuerpos tiroideos, causa una reacción cruzada entre células de la tiroides y fibroblastos de la órbita, lo cual lleva a una infiltración de esta por células T activadas, agravando la orbitopatía preexistente por la enfermedad de Graves.<sup>2,9,12,15</sup>

Tanto el hiper como el hipotiroidismo pueden exacerbar las manifestaciones oculares. Después de la yodoterapia hay un 3 al 5% de riesgo de enfermedad ocular detectable en pacientes que previamente no tenían orbitopatía; en un 16% con oftalmopatía detectable y 56% con oftalmopatía severa antes del tratamiento, pueden empeorar los hallazgos oculares.<sup>4,17</sup>

Teniendo en cuenta que el yodo radioactivo puede empeorar o inducir una orbitopatía por enfermedad de

\* Instructora Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

\*\* Jefe del servicio de Endocrinología. Hospital de San José, Profesor Asociado Endocrinología, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

\*\*\* Instructora Asociada, Facultad de Medicina Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Médica Hospitalaria Servicio de Medicina Nuclear.



Graves, es más frecuente que se agraven los pacientes que la presentan antes de la yodoterapia y es menos común en aquellos que no la padecían.<sup>3,7</sup>

De Groot y colaboradores encontraron que casi todos los que empeoraban, tenían tejido tiroideo residual no suprimido.<sup>7</sup>

Para que el tratamiento con yodo radioactivo sea efectivo, se requiere una dosis de 20 a 30 mCi y se aconseja utilizar prednisolona a dosis de 60 a 80 mg/dL en pacientes con oftalmopatía moderada a severa, posterior a la yodoterapia, así como tratamiento temprano con levotiroxina.<sup>3,4,18,19</sup>

El empeoramiento de la orbitopatía posterior a yodoterapia no debe tomarse como contraindicación para este tipo de tratamiento, así como tampoco una indicación del uso rutinario de corticoides cuando el yodo radioactivo es de elección.

Se ha encontrado que los cambios oculares posyodoterapia son transitorios y es inapropiado exponer a los pacientes a los efectos secundarios de la prednisolona para prevenir estos cambios, que por lo regular no ocurren en más del 15%, a no ser que se trate de una enfermedad ocular severa.<sup>4,5,6,7,13</sup>

Se han encontrado varios factores de riesgo que empeorarán la orbitopatía preexistente y son: una T3 mayor de 5 nmol/L antes del tratamiento con yodo, oftalmopatía activa preexistente y fumar, ya que el 5.9% de los no fumadores y el 23% de los fumadores son resultados estadísticamente significativos en cuanto al empeoramiento de la orbitopatía.<sup>7,8,18</sup>

Dentro de los tratamientos conocidos para la orbitopatía distiroidea se destacan el uso de glucocorticoides orales o intravenosos, la radioterapia y en algunos casos el tratamiento quirúrgico.<sup>10,11,14</sup>

El presente estudio evalúa la evolución de la orbitopatía distiroidea mediante exoftalmometría e interrogatorio de los síntomas oculares en los pacientes con enfermedad de Graves, a quienes se les realizó yodoterapia desde septiembre de 2001 hasta abril de 2003 en el Hospital de San José de Bogotá.

## Materiales y métodos

- **Diseño:** estudio descriptivo.
- **Período de seguimiento:** dos años.
- **Criterios de inclusión:** pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves que vayan a recibir tratamiento con yodo radioactivo con o sin orbitopatía previa.
- **Criterios de exclusión:** pacientes con procedimientos quirúrgicos en órbita, no relacionados con enfermedad tiroidea.
- **Muestra:** ingresaron al estudio 58 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves que acudieron al hospital de San José de Bogotá para tratamiento con yodo radioactivo.
- **Métodos:** a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y carecieron de criterios de exclusión, se les examinó con el exoftalmómetro de Hentel antes de recibir yodoterapia y se repitió la medición al mes y a los seis meses por el mismo examinador y con el mismo aparato. De igual manera, se interrogaron acerca de los síntomas más importantes de orbitopatía distiroidea antes, al mes y a los seis meses después de la yodoterapia.

La información se recolectó en un formato donde además se registró el tiempo de uso de antitiroideos, el uso de corticoides, presencia de bocio, evolución de la enfermedad y tabaquismo .

Para la exoftalmometría se tuvo siempre en cuenta la misma apertura ocular, de tal manera que los datos en cuanto a variación de medida en cada ojo fueron confiables.

Se consideró mejoría si la variación en la medición era menor de 2 mm, empeoramiento, si era mayor de 2 mm y estabilidad en la medición si esta oscilaba entre +2 y -2 mm.

Los síntomas de orbitopatía evaluados fueron: ardor ocular, ojo rojo, prurito, epífora, sensación de cuerpo extraño y diplopia, y a cada uno se le asignó un puntaje; un punto para los 5 primeros síntomas y 2 para el último, ya que este indica mayor compromiso ocular.

Las mediciones del exoftalmos y el puntaje asignado a los síntomas de orbitopatía se realizaron al mes y a los seis meses, denominándose q1 y q2 las mediciones al mes y a los seis meses respectivamente, y p1, p2 y p3 los puntajes de los síntomas de orbitopatía al inicio, al mes y a los seis meses respectivamente.

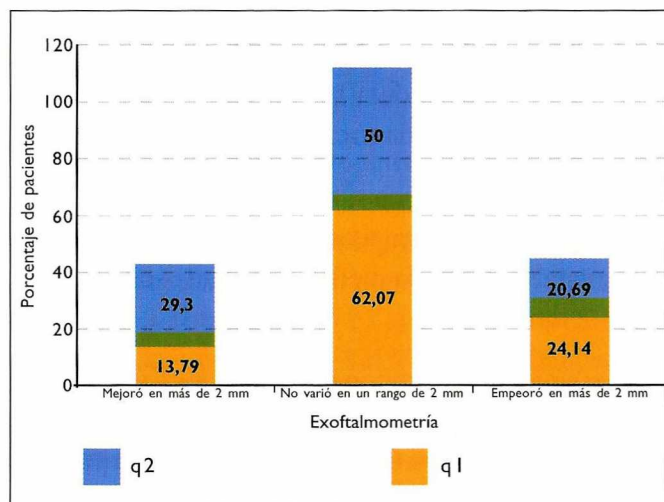
Se consideró un puntaje de orbitopatía activa o de mayor severidad, entre 5 y 7, moderada entre 3 y 4 y leve entre 1 y 2.

Se aplicó análisis de tablas de dos por dos para determinar la variación entre los síntomas de orbitopatía al inicio, al mes y a los seis meses, y variación de la exoftalmometría en los mismos tiempos así como el test de Wilcoxon. Para estudiar la influencia de la prednisolona y el tabaquismo en los cambios encontrados, se utilizó Chi cuadrado.

## Resultados

Al estudio ingresaron 58 pacientes entre septiembre de 2001 y abril de 2003, correspondientes a todos aquellos que tenían diagnóstico de enfermedad de Graves que acudieron al servicio de endocrinología del Hospital de San José y que fueron sometidos a yodoterapia como tratamiento para su patología.

Se evaluó la evolución de la exoftalmometría y de los síntomas de orbitopatía al mes y a los seis meses después de la yodoterapia.



**Figura 1.** Evolución de la exoftalmometría al mes y a los seis meses posyodoterapia.

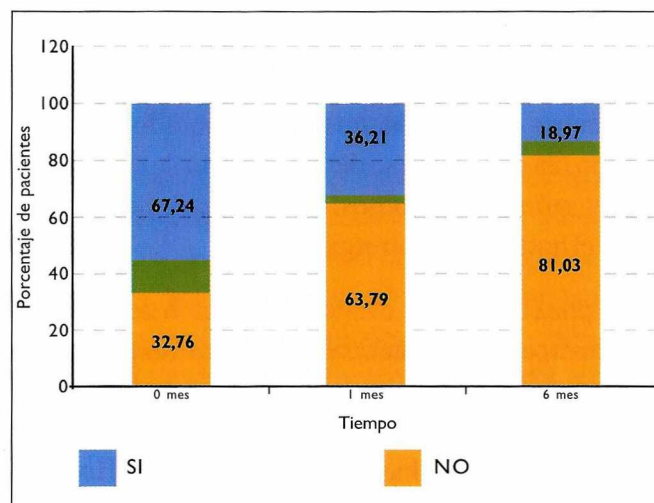
En promedio los pacientes recibieron 20 mCi de yodo radioactivo. Al mes del tratamiento, el 13,79% (8 pacientes) mejoró la exoftalmometría, el 62,07% (36) permaneció igual y el 24,14% (14) empeoró, y a los seis meses el 29,31% (17 pacientes) mejoró la exoftalmometría, el 50% (29) permaneció igual y el 20,69% (12) empeoró. Esto evidencia mejoría de la exoftalmometría a los seis meses de tratamiento con una  $p=0,000$  (**Figura 1**).

Los síntomas oculares se evaluaron por separado, el ojo rojo antes del tratamiento se encontró en un 67,24% de los pacientes, al mes en 36,21% y a los seis meses en 18,97%, lo cual mostró una mejoría significativa entre la primera medición (p1) y la segunda (p2),  $p=0,0008$ , la primera y la tercera medición (p3),  $p=0,0000$  y la segunda y tercera medición,  $p=0,0378$  (**Figura 2**).

El ardor ocular antes del tratamiento se encontró en un 67,24% de los pacientes, al mes en 43,10% y a los 6 meses en 27,59% lo cual mostró una mejoría significativa entre la p1 y p2 con  $p=0,0090$ , p1 y p3,  $p=0,0000$  y p2 y p3, no fue significativa,  $p=0,0805$  (**Figura 3**).

El prurito ocular antes del tratamiento se encontró en un 60,34% de los pacientes, al mes en 32,76% y a los 6 meses en 18,97% lo cual mostró una mejoría significativa entre la p1 y p2 con  $p=0,0029$ , p1 y p3,  $p=0,0000$ , y p2 y p3, no fue significativa,  $p=0,0898$  (**Figura 4**).

La epífora antes del tratamiento se encontró en un 51,72% de los pacientes, al mes en 25,86% y a los seis meses en 5,17%, lo cual mostró una mejoría significativa



**Figura 2.** Evolución del ojo rojo posyodoterapia.



entre la p1 y p2 con  $p=0,0043$ , p1 y p3,  $p=0,0000$ , y p2 y p3,  $p=0,0021$  (Figura 5).

La sensación de cuerpo extraño antes del tratamiento se encontró en un 55,17% de los pacientes, al mes en 24,14% y a los 6 meses en un 18,97% lo cual mostró una mejoría significativa entre la p1 y p2 con  $p=0,006$ , p1 y p3,  $p=0,0001$ , y p2 y p3, no fue significativa,  $p=0,498$  (Figura 6).

La diplopia antes del tratamiento se encontró en un 13,79% de los pacientes, al mes. 0% y a los seis meses, 0%, lo cual mostró una mejoría significativa entre la p1 y p2 con  $p=0,0034$ , p1 y p3,  $p=0,0034$  (Figura 7).

Se encontró que antes del tratamiento el 18,97% tenían bocio grado I, 22,41% bocio grado II y 58,62%

bocio grado III. Al final del estudio, el 55,7% tenían bocio grado I, el 37%, bocio grado II y el 6,9% bocio grado III, lo cual indica disminución del tamaño del bocio después de la yodoterapia.

El uso de antitiroideos por más de un mes fue de 89,66% antes de la yodoterapia y la prednisolona se administró al 25,86% de los pacientes antes del tratamiento. El tabaquismo fue de 18,9%.

Los pacientes que recibieron prednisolona antes de la yodoterapia tuvieron una tendencia a mejorar los síntomas oculares,  $p=0,053$ . (Figura 8).

Los pacientes que recibieron prednisolona no mejoraron de manera significativa la exoftalmometría al mes,  $p=0,196$  ni a los seis meses,  $p=0,132$  (Figura 9).

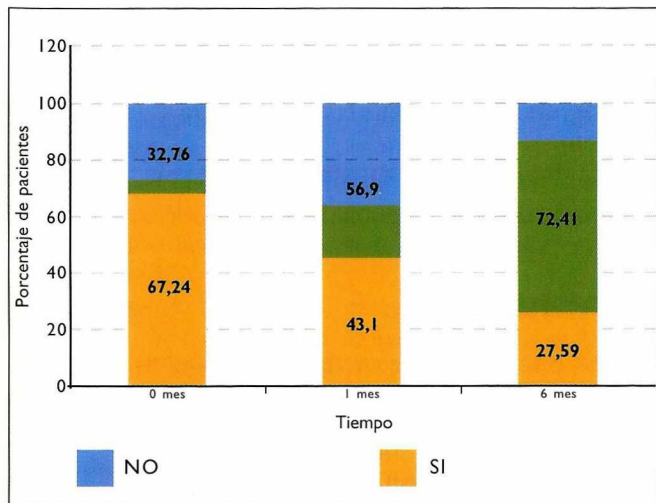


Figura 3. Evolución del ardor ocular posyodoterapia.

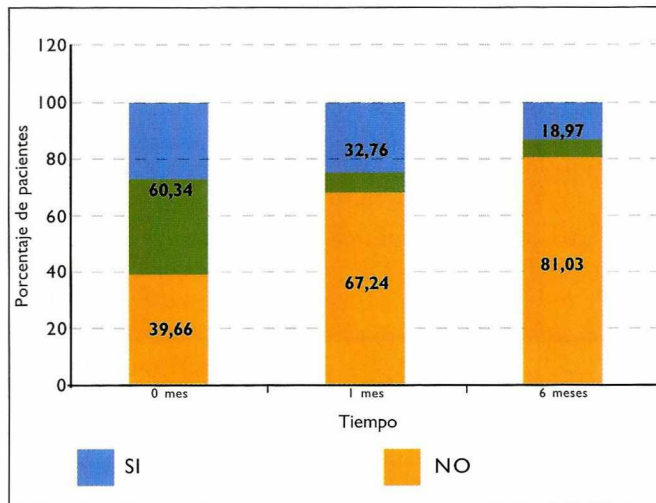


Figura 4. Evolución del prurito posyodoterapia.

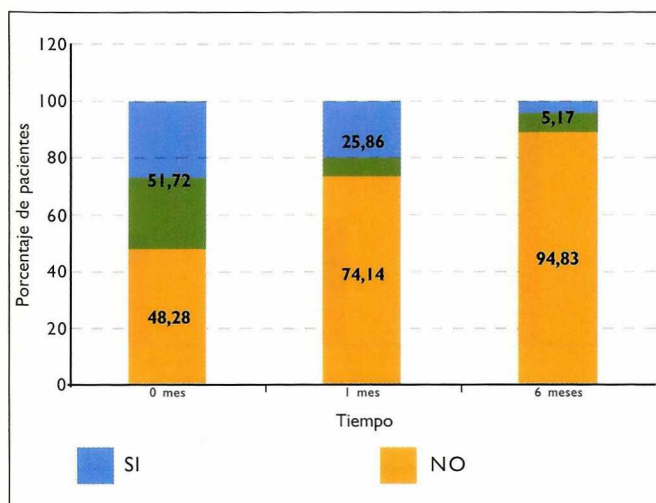


Figura 5. Evolución de la epífora posyodoterapia.

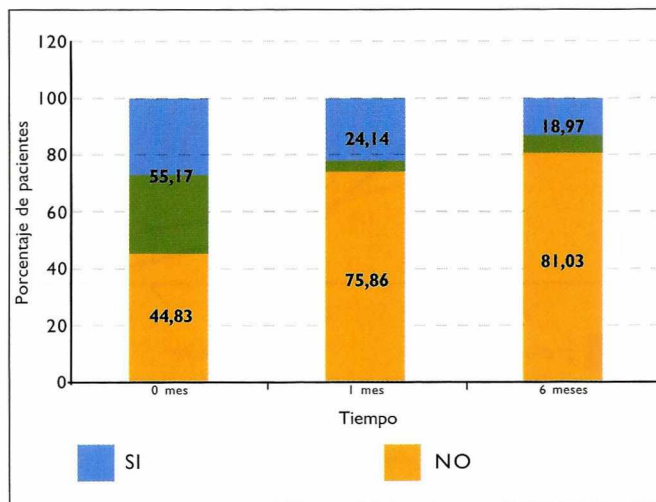


Figura 6. Evolución de la sensación de cuerpo extraño posyodoterapia.

El tabaquismo no mostró ninguna relación con la evolución de la orbitopatía distiroidea.

## Análisis

Los pacientes que ingresaron al estudio constituyeron toda la población de pacientes con enfermedad de Graves que ingresaron al servicio de endocrinología del Hospital de San José y fueron sometidos a yodoterapia. Así mismo, asistieron a control al mes y a los seis meses de tratamiento, lo cual corresponde aproximadamente a tres casos por mes.

El presente estudio muestra cómo la yodoterapia, la cual se considera uno de los tratamientos de elección

en enfermedad de Graves, no empeora la orbitopatía desde el punto de vista sintomático (leve) ni objetivo (moderada a severa), dada esta objetividad por la exoftalmometría.

Todos los síntomas oculares evaluados (ojo rojo, ardor, prurito, epífora, sensación de cuerpo extraño y diplopia), mejoraron a los seis meses posyodoterapia de manera significativa, así como la exoftalmometría al mes y a los seis meses del tratamiento. El porcentaje de pacientes que mejoró a los seis meses fue del 29,3%, 50% permanecieron igual y el 20,7% empeoró.

Los datos encontrados en el estudio se correlacionan con la literatura mundial acerca del tema.

Los pacientes que recibieron prednisolona tuvieron una tendencia a la mejoría de los síntomas oculares pues la  $p$  fue de 0,053, sin embargo la evolución de la exoftalmometría no se vio afectada por la prednisolona de manera significativa, aunque hubo tendencia a la mejoría.

El tabaquismo no mostró ninguna relación con la evolución de la orbitopatía distiroidea.

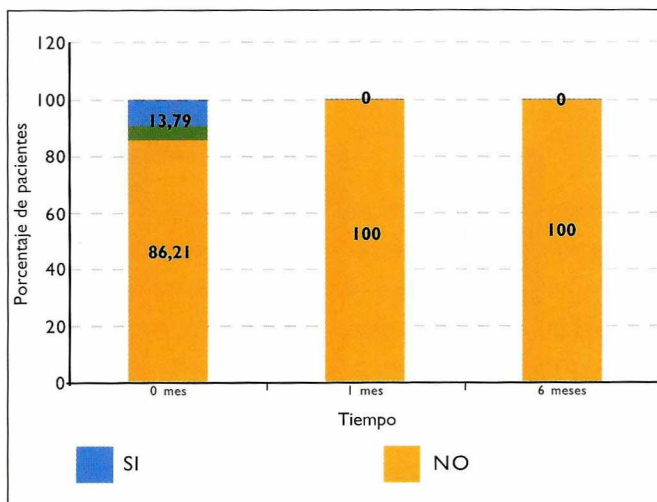


Figura 7. Evolución de la diplopia posyodoterapia.

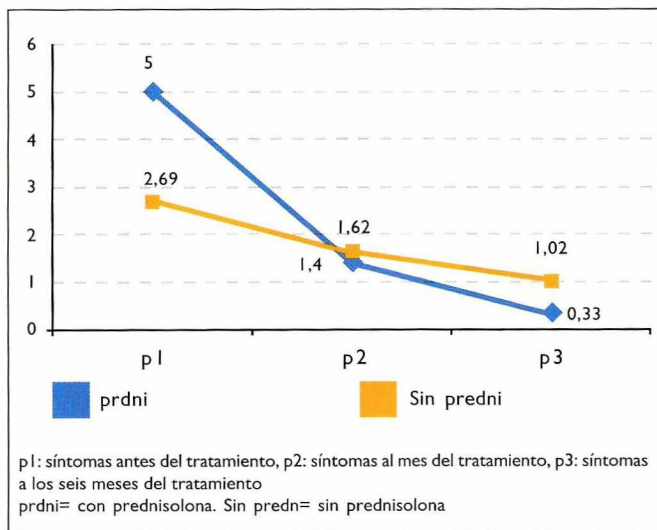


Figura 8. Efecto de la prednisolona sobre los síntomas de orbitopatía.

## Conclusión

Los pacientes que reciben tratamiento con yodo radioactivo para la enfermedad de Graves presentan mejoría o estabilidad significativa de la orbitopatía o una disminución de la exoftalmometría en el caso de los que no tienen orbitopatía previa a la yodoterapia.

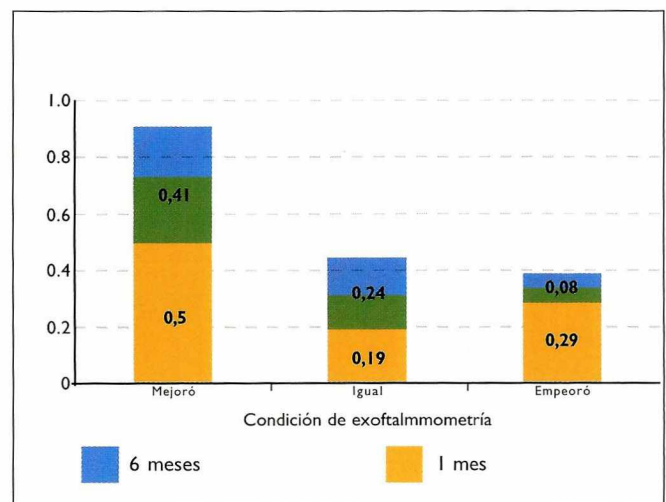


Figura 9. Evolución de la exoftalmometría entre quienes tomaron prednisolona antes de la yodoterapia.



La prednisona tiende a tener una influencia favorable en la evolución de la orbitopatía.

## Referencias

1. Jones, B, Kwok C, Kung A. Effect of radioactive iodine therapy on cytokine production in Graves' disease; transient increases in interleukin-4 (IL-4), IL-6, IL-10 and tumor necrosis factor-alpha, with longer term increases in interferon-gamma production. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (11).
2. Weetman, Anthony. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000; 343 (17): 1236-48.
3. Marcocci, Bartalena L, Tanda, M L. Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Intravenous or Oral Glucocorticoids Associated with Orbital Radiotherapy in the Management of Severe Graves' Ophthalmopathy: Results of a Prospective, Single-Blind, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3562-67.
4. Wiersinga W, Prummel M. An evidence-based approach to the treatment of graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 29 (2).
5. Bahn RS, Gorman CA. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16:391-407.
6. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321: 1349-52.
7. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73-8.
8. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129: 623-35.
9. Wiersinga W. Preventing Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 121-22.
10. Bonavolonta G, Muto P, Lombardi, Gaetano. Orbital Scintigraphy with [<sup>111</sup>In-Diethylenetriamine Pentaacetic Acid-D-Phe<sup>1</sup>J-Octreotide Predicts the Clinical Response to Corticosteroid Therapy in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (11).
11. Kahaly G, Rosler, H P, Pitz, S. Low- Versus High-Dose Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: A Randomized, Single Blind Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 85 (1).
12. Wiersinga W, Prummel M F Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy—Current Understanding. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (2).
13. Smith T, Koumas L, Gagnnon AM, Bell, A. Orbital Fibroblast Heterogeneity May Determine the Clinical Presentation of Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (1).
14. Bartalena L, Tana, M L, Manetti, L. Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Intravenous or Oral Glucocorticoids Associated with Orbital Radiotherapy in the Management of Severe Graves' Ophthalmopathy: Results of a Prospective, Single-Blind, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (8).
15. Dieguez C, Pavia, C, Yturriaga, R. *Tiroides*. Madrid, McGraw Hill, Interamericana, 1999, p. 244.
16. Greenspan F, Strewler G. *Endocrinología Básica y Clínica*. México, Manual Moderno, 1997, p 267-269.
17. Tallsted L, Lundell, G, Torring, O et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves hiperthyroidism. *N Engl J Med* 1999; 326: 1733.
18. Wengrowicz S E. Prevención de la oftalmopatía tiroidea. *Endocrinol Nut.* 2001; 48 (3).
19. Bartalena L, Marcocci, C and Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 457-61.

