

---

## REVISIÓN

---

# Oftalmopatía de Graves y tratamiento con I<sup>131</sup>

## Graves' Ophthalmopathy and Radioiodine Treatment

Delfino L, Gauna A, Yampey J.

Carrera de Especialista en Endocrinología de la Facultad de Medicina de la UBA, Unidad Académica Ramos Mejía, CABA, Argentina  
Servicio de Endocrinología, Hospital J.M. Ramos Mejía

---

### RESUMEN

La oftalmopatía de Graves (OG) es un desorden autoinmune que representa la manifestación extratiroidea más frecuente de la Enfermedad de Graves. Se describen múltiples factores que pueden influir en el desarrollo/progresión de la enfermedad, entre ellos el tratamiento con I<sup>131</sup>. El **objetivo** de esta monografía es analizar la bibliografía existente sobre la relación entre OG y tratamiento con I<sup>131</sup>, teniendo en cuenta su fisiopatología así como los factores de riesgo asociados y su profilaxis. **Argent Endocrinol Metab 52:153-162, 2015**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

**Palabras clave:** Oftalmopatía de Graves, Orbitopatía distiroidea, Radioyodo

### ABSTRACT

Graves' ophthalmopathy (GO) is an autoimmune disorder representing the most common extrathyroidal manifestation of Graves' disease. Multiple factors can influence the development / progression of the disease, including treatment with <sup>131</sup>I. The aim of this paper is to analyze the existing literature on the relationship between OG and treatment with I<sup>131</sup>, considering the pathophysiology and associated risk factors and prophylaxis. **Argent Endocrinol Metab 52:153-162, 2015**

No financial conflicts of interest exist.

**Keywords:** Ophthalmopathy, Graves, Dysthyroid Ophthalmopathy, Radioiodine

---

### 1. INTRODUCCIÓN

La oftalmopatía de Graves (OG) es un desorden autoinmune que representa la manifestación extratiroidea más frecuente de la Enfermedad de Graves (EG). La prevalencia clínica es del 50 % y la subclínica, diagnosticada por ecografía o tomografía, del 90 %<sup>(1)</sup>. Produce un marcado deterioro de la calidad de vida, con un grave impacto sobre las actividades cotidianas del paciente, afectándolo en el ámbito social y laboral.

La OG resulta de un complejo y aún poco comprendido interjuego entre factores endógenos y ambientales<sup>(2)</sup>. El tabaquismo, la disfunción tiroidea, el nivel de anticuerpos antireceptor de TSH (TRAb) y el tratamiento con yodo 131 (I<sup>131</sup>)<sup>(1)</sup>, probablemente jueguen un rol principal como factores ambientales y deben ser adecuadamente controlados para evitar el desarrollo o la progresión de la OG<sup>(3)</sup>. El tratamiento con I<sup>131</sup> es un punto conflictivo y numerosos estudios han sugerido un incremento del riesgo de progresión de la oftalmopatía, luego del

---

Recibido: 04-12-2014    Aceptado: 16-03-2015

**Correspondencia:** Laura Carolina Delfino- Ramón Falcón 1575 4°B  
Mail: lauracdelfino@yahoo.com.ar - Teléfono: 1558184064/4633-9075

tratamiento con radioyodo. El análisis sistemático resulta dificultoso por el grado de heterogeneidad en los parámetros utilizados para evaluar la oftalmopatía, la inclusión o no del hábito tabáquico o la existencia de hipotiroidismo no tratado en forma precoz en los diferentes trabajos. El **objetivo** de esta monografía es analizar la bibliografía existente sobre la relación entre OG y tratamiento con I<sup>131</sup>, teniendo en cuenta su fisiopatología así como los factores de riesgo asociados y su profilaxis.

## 2. IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON I<sup>131</sup> SOBRE LA OG

### 2.1. Comparación entre los diferentes tratamientos

La terapia con I<sup>131</sup> se ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Graves por más de seis décadas, pero la asociación entre I<sup>131</sup> y el desarrollo o empeoramiento de la OG sigue sin estar totalmente aclarada. Hasta 1990 todos los trabajos que evaluaban el tratamiento del hipertiroidismo (drogas antitiroideas, cirugía e I<sup>131</sup>) y el desarrollo de OG fueron retrospectivos, con diferentes metodologías que arrojaban resultados contradictorios. (Tabla I)

En 1992 Tallstedt realizó el primer trabajo prospectivo controlado y randomizado (RCT) donde comparó la aparición de OG o el deterioro de la misma, en pacientes tratados con drogas antitiroideas, cirugía o I<sup>131</sup>. Sus resultados avalan un mayor riesgo de desarrollo o deterioro de la OG en aquellos pacientes tratados con I<sup>131</sup> en comparación con los que recibieron los otros tratamientos<sup>(14)</sup>. En 1992 Vázquez-Chávez encontró resultados similares entre el tratamiento con I<sup>131</sup> y cirugía

pero no resultaron estadísticamente significativos<sup>(15)</sup>. Bartalena en 1998, realizó la comparación entre los tres tratamientos más un cuarto grupo tratado con I<sup>131</sup> y prednisona, concluyendo que el deterioro de la OG suele ser transitorio y puede ser prevenido con la administración de corticoides<sup>(16)</sup>. A diferencia de lo antedicho, un estudio realizado en pacientes con OG mínimamente activa concluyó que el tratamiento con yodo radiactivo no se asocia con el deterioro de la OG cuando el hipotiroidismo posterior es evitado<sup>(17)</sup>. Un estudio prospectivo, no comparativo publicado por Sisson en 2008 mostró que, luego del tratamiento con yodo radiactivo, ningún cambio sustancial se evidenció en las manifestaciones de los elementos del Score de Actividad Clínica, a excepción de un modesto aumento del exoftalmos en el 39 % de los pacientes<sup>(18)</sup>.

Acharya en 2008 analizó una revisión de los trabajos randomizados controlados (RCT) existentes, cuyas conclusiones se exponen en la tabla II<sup>(19)</sup>.

Posteriormente a este metaanálisis, Traisk realizó un nuevo RCT en 2009 donde comparó radioyodo con metimazol (Fig. 1). Llamativamente en los pacientes con OG preexistente, el curso de la oftalmopatía no fue significativamente afectado por ninguno de los tratamientos. A diferencia de esto, el desarrollo de OG de *novo* fue significativamente más frecuente en el grupo tratado con I<sup>131</sup><sup>(20)</sup>.

### 2.2. Mecanismos postulados por los cuales el tratamiento con radioyodo desarrolla o deteriora la OG

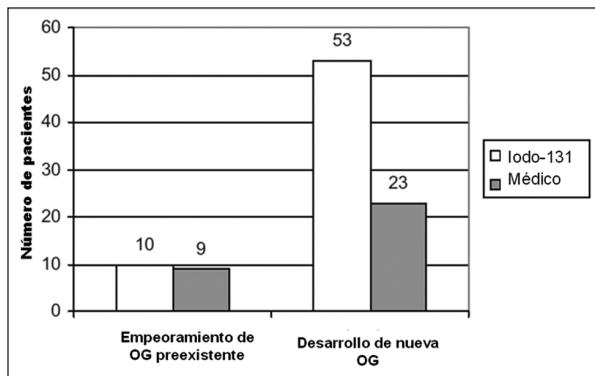
Después de una sola administración de I<sup>131</sup>, los efectos biológicos incluyen necrosis y replicación alterada de las células foliculares no destruidas, atrofia, fibrosis y una respuesta inflamatoria cró-

**TABLA I.**– Resumen de las primeras publicaciones sobre la relación entre el tratamiento del hipertiroidismo y la evolución de la OG

Autor	Resultados
Arronow (1965) <sup>(4)</sup>	Sin cambios en OG con drogas antitiroideas (DAT)
Hamilton (1967) <sup>(5)</sup>	Sin diferencia en OG entre cirugía y I <sup>131</sup>
Kriss (1967) <sup>(6)</sup>	Mayor OG con I <sup>131</sup>
Barbosa (1972) <sup>(7)</sup>	Mayor OG con I <sup>131</sup> vs. cirugía o DAT
Solem (1979) <sup>(8)</sup>	Sin cambios en OG con DAT
Gwinup (1982) <sup>(9)</sup>	Mayor exoftalmos con DAT pero no con otros tratamientos
Calissendorff (1989) <sup>(10)</sup>	Sin diferencia entre DAT, cirugía subtotal o bajas dosis de I <sup>131</sup>
Vestergaard (1989) <sup>(11)</sup>	Agravamiento OG con I <sup>131</sup>
Sridama (1989) <sup>(12)</sup>	Sin diferencia entre DAT, cirugía subtotal o bajas dosis de I <sup>131</sup>
Barth (1991) <sup>(13)</sup>	Deterioro de la OG con I <sup>131</sup>

**TABLA II.-** Comparación entre el tratamiento con radioyodo versus drogas antitiroideas y tiroidectomía

I <sup>131</sup> VS. DAT	I <sup>131</sup> vs. Tiroidectomía
La oftalmopatía se desarrolló en 36/189 pacientes que recibieron I <sup>131</sup> en comparación con 8/186 pacientes que recibieron DAT.	La oftalmopatía se desarrolló o avanzó en 22/59 en el grupo con I <sup>131</sup> , en comparación con 13/57 que se sometieron a tiroidectomía.
El tratamiento con I <sup>131</sup> se asoció con un mayor riesgo de aparición o empeoramiento oftalmopatía en comparación con DAT. (RR 4•23; 95 % CI 2•04–8•77)	El tratamiento con radioyodo se asoció con un riesgo ligeramente mayor de oftalmopatía en comparación con la cirugía, aunque estadísticamente no fue significativa. (RR 1•59; 95 % CI 0•89–2•81)
El tratamiento con I <sup>131</sup> se asoció con un riesgo incrementado de oftalmopatía severa (definida por la necesidad de inmunosupresión, radioterapia orbitaria y/o descompresión) (RR 4•35; 95 % CI 1•28–14•73)	



**Figura 1.** Número de pacientes con deterioro de OG preexistente (45 % en el grupo I<sup>131</sup> y 47 % en el grupo de tratamiento médico) y desarrollo de OG nueva (38 % en el grupo I<sup>131</sup> y 18 % en el grupo de tratamiento médico) en todo momento durante el seguimiento (Adaptado de Traisk 2009)<sup>(20)</sup>

nica, que en última instancia, resultará en insuficiencia tiroidea permanente. Se ha descrito que después de una lesión de la glándula tiroidea, se produce una liberación de antígenos, dando lugar a un aumento de la producción de autoanticuerpos: TRAb, antitiroglobulina, y antitiroperoxidasa. El tratamiento con yodo radiactivo también es seguido por cambios en la autoinmunidad tiroidea con un aumento transitorio de los TRAb<sup>(21,22)</sup>. El aumento de los TRAb después del radioyodo también se observó en los ensayos clínicos. En un estudio prospectivo en pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad de Graves asignados al azar a tratamiento médico, cirugía, o terapia con I<sup>131</sup> se evaluó la curva de TRAb durante 5 años. La terapia médica y quirúrgica fue seguida de una disminución gradual de TRAb y negativización en

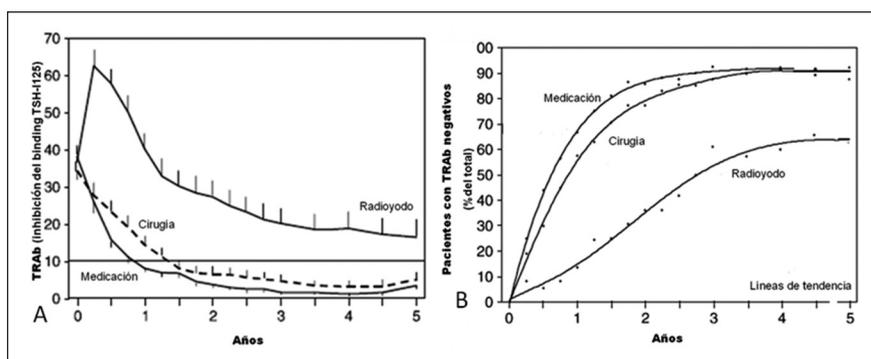
el 70 %-80 % de los pacientes después de 18 meses. En contraste, un aumento considerable de TRAb se observó después de la terapia con radioyodo y se mantuvo elevado a 5 años de seguimiento, con un valor máximo a los 3 meses (Fig. 2). La desaparición de los TRAb fue significativamente menor en el grupo que recibió I<sup>131</sup> vs. los otros tratamientos ( $p < 0,003$ )<sup>(23)</sup>. (Fig. 2)

El tratamiento con yodo radioactivo podría empeorar la OG no solo por incrementar la producción de autoanticuerpos, sino también a través de la inducción de hipotiroidismo. Así, la estimulación de las células a través del TSH-R ya sea por niveles elevados de TSH (debido a hipotiroidismo) o por un aumento de TRAb (debido al I<sup>131</sup>) podría resultar en una señal patógena que conduce a una exacerbación de la enfermedad ocular. Es más, tanto la TSH como los TRAb inducen la expresión de HLA-DR por las células de la tiroides, así como aumentan la síntesis y expresión de la tiroperoxidasa en los tirocitos<sup>(24)</sup>.

### 2.3. Factores de riesgo asociados al deterioro de la OG secundaria al tratamiento con I<sup>131</sup>

La aparición o la progresión de la OG luego del tratamiento con I<sup>131</sup> ocurre en un porcentaje bajo de pacientes, por lo que resulta de interés poder identificarlos. Se describen varios factores de riesgo<sup>(25)</sup>. (Tabla III)

**Tabaquismo:** Fumar es un factor de riesgo establecido que se relaciona con el desarrollo de la OG, progresión a formas graves y reducción en la eficacia de los tratamientos médicos<sup>(2)</sup>. Existe asociación entre el hábito de fumar y el desarrollo de OG después del tratamiento con I<sup>131</sup>. Aunque el



**Figura 2.** A) Variaciones en los niveles de TRAb luego del radioyodo, cirugía o tratamiento médico. B) Fracción de los pacientes con TRAb negativos luego del tratamiento con radioyodo, cirugía o tratamiento médico. (Adaptado de Laurberg 2008)<sup>(23)</sup>

**TABLA 3.** Factores de riesgo personalizados relacionados con la enfermedad de Graves en pacientes tratados con radioyodo (Adaptado de Ponto 2010)<sup>(25)</sup>

Condición	Factor de Riesgo
OG	Antecedente de tabaquismo Altos niveles de TRAb Altos niveles de T3 pretratamiento Hipotiroidismo prolongado luego del $I^{131}$ Edad (mayores 60 años) Sexo masculino Genética

mecanismo exacto es desconocido, podría estar relacionado con efectos directos irritativos y/o inmunes<sup>(26)</sup>. Cawood en 2007 sugirió que el tabaquismo puede producir este efecto mediante el aumento de la adipogénesis en la órbita, y actuar de forma sinérgica con la IL-1 en este sitio<sup>(27)</sup>. Un estudio reciente demostró que el tabaquismo genera la sobreexpresión de genes tempranos relacionados con la adipogénesis y la inflamación<sup>(28)</sup>. Un metaanálisis realizado por Vestergaard, donde se estudiaron los trastornos tiroideos en fumadores, mostró que la odds ratio (OR) para alguna vez haber fumado y OG fue de 4,40 (IC 95 % 2,88 -6,73), siendo superior a la OR de fumar con enfermedad de Graves (1,90, IC 95 % 1,40 -2,55) en seis estudios<sup>(29)</sup>. En la revisión de Acharya, tres RCT mencionaron una alta prevalencia de tabaquismo (40-60 %) y dos describieron una asociación positiva con el tabaquismo y la OG, siendo estadísticamente significativa solo en un estudio<sup>(19)</sup>. El trabajo de Traisk de 2009, mostró que los fumadores tenían un mayor riesgo de progresión o desarrollo de OG en forma independiente de la modalidad de tratamiento antitiroideo, pero los fumadores tratados con  $I^{131}$  tenían el mayor riesgo<sup>(20)</sup>.

**Altos niveles de TRAb:** Altos niveles de TRAb representan un factor de riesgo independiente para el desarrollo de OG más severa<sup>(30)</sup>. A pesar de esto, la relación entre la concentración de TRAb y progresión de la OG después de la administración de  $I^{131}$  aún no se ha establecido con certeza. La administración de yodo radioactivo está seguida por un aumento en los niveles séricos de TRAb, pero en la revisión de Acharya ningún RCT halló correlación entre los niveles de TRAb y la progresión de la OG<sup>(19)</sup>. Sin embargo, en una revisión realizada por el grupo de trabajo de Bartalena en 2008, los autores sugieren tener en cuenta los niveles de TRAb como factor de riesgo, y a pesar de no poder determinar valores de corte, ellos sugieren en base a que, resultados de TRAb > 10 UI/l después de 6 meses o > 7,5 UI/l después de 12 meses de tratamiento con drogas antitiroideas se asociaron con mayor frecuencia de recaída del hipertiroidismo, valores similares o algo menores pueden representar un mayor riesgo para la progresión de la OG luego del tratamiento con  $I^{131}$ <sup>(31)</sup>.

**Niveles elevados de T3 pretratamiento:** En 1992 Tallstedt evidenció que el desarrollo o deterioro de la OG aumentaba a medida que se elevaban las concentraciones de T3 pretratamiento<sup>(26)</sup>. Resultados similares fueron reportados por Törring en 1996, siendo el riesgo aún mayor en los pacientes tratados con  $I^{131}$ <sup>(32)</sup>. En contraste, Kung no encontró ninguna correlación entre niveles de séricos de T3 o T4 con la oftalmopatía<sup>(33)</sup>.

**Hipotiroidismo luego del tratamiento con radioyodo:** En el RCT de Tallstedt que comparó la OG luego de los diferentes tratamientos, los pacientes tratados con cirugía y drogas antitiroideas eran tratados desde el comienzo con levotiroxina a diferencia del grupo de  $I^{131}$  que era reemplazado

solo al constatarse hipotiroidismo bioquímico. Los autores postularon la hipótesis que el hipotiroidismo transitorio podría ser la causa de este mayor riesgo de presentar o deteriorar la OG, aunque no fue estadísticamente significativo<sup>(26)</sup>. En 1994 este mismo grupo de trabajo publicó un trabajo donde comparó en forma retrospectiva el desarrollo de OG en pacientes tratados con I<sup>131</sup> tratados en forma temprana y sistemática con levotiroxina vs. reemplazo al constatarse el hipotiroidismo, presentando este último grupo un mayor riesgo de OG<sup>(34)</sup>. Asimismo otro RCT en 1994 encontró que el desarrollo de hipotiroidismo se asoció con mayor riesgo de aparición o exacerbación de OG<sup>(33)</sup>. Un estudio observacional de Perros muestra que el deterioro de la OG en pacientes con enfermedad leve podría ser evitado por la administración temprana de T4 luego del I<sup>131</sup><sup>(17)</sup>. Aún no se cuenta con RCT que comparen la suplementación temprana con T4 vs. suplementación de rutina para confirmar estos resultados.

**Edad, sexo, etnia y genética:** Aunque ningún trabajo ha estudiado la relación específica entre estos factores y la OG luego del tratamiento con I<sup>131</sup>, esto si fue evaluado en pacientes con OG en general. Existe evidencia que los pacientes mayores de 60 años de edad (sobre todo los varones) con enfermedad de Graves parecen estar en mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa en los ojos<sup>(35)</sup>, en contraste a lo que ocurre en la edad pediátrica donde la OG es rara y suele ser leve<sup>(36)</sup>. Un trabajo retrospectivo realizado por Vannucchi, aunque no fue diseñado específicamente para estudiar esta relación, encontró que la activación de la OG luego del tratamiento con I<sup>131</sup> era más prevalente en hombres ( $p < 0,02$ ) y añosos ( $p = 0,04$ )<sup>(37)</sup>. Así mismo, el origen étnico parece de importancia ya que los asiáticos en comparación con los caucásicos tienen una probabilidad mucho menor de desarrollar OG<sup>(38)</sup>. Si estas diferencias se relacionan con los antecedentes genéticos, variaciones en la exposición del medio ambiente, tales como el tabaquismo y la ingesta de yodo, o divergencia anatómica es aún incierto<sup>(39)</sup>.

#### 2.4. ¿Cuándo ocurre la aparición o el deterioro de la OG luego de la dosis de I<sup>131</sup>?

En cuatro estudios aleatorizados se observó que la incidencia máxima de OG después del tratamiento con radioyodo fue a los 6 meses. Sin embargo, la OG desarrolló en cualquier momento entre 1 a 24 meses después del I<sup>131</sup><sup>(19)</sup>.

### 3. ROL DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LA PREVENCIÓN DEL DETERIORO DE LA OG LUEGO DEL TRATAMIENTO CON I<sup>131</sup>

#### 3.1. Efectividad de la profilaxis con corticoides

Numerosos estudios prospectivos han reportado un efecto beneficioso de la profilaxis con esteroides para la OG en los pacientes que recibieron tratamiento con I<sup>131</sup>.

El primer RCT que evaluó la profilaxis con corticoides fue realizado en 1989, se randomizaron los pacientes en dos grupos: Grupo 1: solo I<sup>131</sup> y Grupo 2: I<sup>131</sup> + prednisona vía oral (0,4-0,5 mg/kg/d comenzando 2-3 días luego de la dosis del radioyodo, durante un mes y luego un descenso gradual). Ninguno de los pacientes de ambos grupos desarrollo OG de *novo* luego de la dosis de I<sup>131</sup>. Entre los pacientes con OG un 56 % agravó su enfermedad (fundamentalmente presentaron los cambios de los tejidos blandos y la función del músculo extraocular) y en el resto no se modificó, a diferencia del grupo 2 donde un 52 % mejoro la OG y en ninguno empeoró. Así, la conclusión del trabajo fue que el tratamiento con corticosteroides sistémicos evita las exacerbaciones de la oftalmopatía de Graves que se producen después de la terapia con yodo radiactivo<sup>(40)</sup>. En 1998 este mismo grupo de trabajo encontró que el 15 % de los pacientes del tratados solo con I<sup>131</sup> desarrollaron o deterioraron la OG, ninguno mejoró; a diferencia de lo que ocurrió con el tratamiento con metimazol donde el 2 % de los pacientes con OG previa mejoraron y el 3 % empeoró; y a los que se agregó prednisona al tratamiento con radioyodo donde el 67 % presentaron mejoría y ningún presento progresión<sup>(16)</sup>.

El metaanálisis realizado por Acharya mostró que la profilaxis con prednisolona fue altamente efectiva en la prevención del deterioro de la oftalmopatía en pacientes con enfermedad preexistente. La oftalmopatía empeoró en 29 % pacientes y el 7 % desarrolló OG de *novo* en los pacientes que recibieron I<sup>131</sup> sin profilaxis. Ninguno de los pacientes que recibieron GC luego de la dosis deterioro o desarrollo OG con enfermedad ocular preexistente que recibieron I<sup>131</sup> solo. (RR 0,03, IC 95 % 0,00-0,24- OG preexistente). (RR = 0,09, IC 95 %: 0,00-1,49- sin OG preexistente)<sup>(19)</sup>.

#### 3.2. Dosis de la profilaxis con corticoides

Las dosis óptimas y esquemas para el tratamiento con prednisona no se han definido.

Un estudio retrospectivo de cohortes fue desarrollado en 2010. Estudiaron un grupo de pacientes con OG leve o ausente, asignándolos a tres grupos: sin profilaxis, profilaxis a dosis bajas de prednisona (dosis inicial, 0,16-0,27 mg/kg/d, grupo 1) y profilaxis a dosis más altas (dosis inicial, 0,32-0,56 mg/kg/d, grupo 2). El tratamiento se inició un día luego de la dosis de  $I^{131}$  y duró por 6 semanas. El

6 % de los pacientes que no recibieron profilaxis con esteroides desarrollaron OG leve a moderada después del tratamiento con yodo. Ningún paciente del grupo 1 o 2 presentaron progresión de la OG. Los efectos secundarios fueron muy leves e inconstante, aunque más frecuentes en el grupo 2. Ambos grupos mostraron un incremento en peso corporal, el cual fue significativamente mayor en el grupo 2. Las conclusiones de este trabajo fueron que dosis de prednisona menores (aproximadamente 0,2 mg/kg/d) a las previamente descriptas (0,3-0,5 mg/kg/d) por periodos más cortos (6 semanas vs. 3 meses) podrían ser igualmente efectivas con menor impacto sobre el peso corporal<sup>(41)</sup>.

Sin embargo, un estudio retrospectivo realizado con el objetivo de comparar el efecto del tratamiento con  $I^{131}$  sobre la OG con y sin profilaxis con esteroides basado en factores de riesgos conocidos y para comparar la efectividad de la profilaxis con corticoides endovenosos (EV) y con corticoides vía oral (VO), encontró que la activación se observó en el 7,2 % de los pacientes sin y en el 33,3 % de los pacientes con profilaxis ( $p < 0,0001$ ), con una prevalencia general del 14,6 %. La activación de la OG ocurrió en el 47,6 % de los pacientes tratados con corticoides VO pero en ningún paciente tratado en forma EV ( $p < 0,0001$ ). La conclusión de este trabajo fue que la activación de la OG ocurre en aproximadamente el 15 % de pacientes, aún en ausencia de signos clínicos de actividad de la OG y que la profilaxis con corticoides VO no fue efectiva en una alta proporción de los pacientes a diferencia de los corticoides EV<sup>(37)</sup>. Es importante tener en cuenta que la elección de los diferentes tratamientos fue hecha siguiendo criterios clínicos y no en forma aleatoria lo que puede influenciar en parte los resultados encontrados.

Un metaanálisis realizado en 2014 apoya un enfoque de tres niveles en la profilaxis: Prednisona a dosis estándar es el régimen mejor validado y se debe utilizar en pacientes con OG leve a moderada que tienen alto riesgo de progresión, mientras que dosis bajas se pueden utilizar en pacientes con OG leve, y en pacientes sin orbitopatía preexistente

que tienen factores de riesgo y se seleccionan para la profilaxis GC. Los pacientes sin OG preexistente y sin factores de riesgo no deben ser tratados con profilaxis GC<sup>(42)</sup>.

### 3.3. Profilaxis con corticoides: implicancias y efectos adversos

En un estudio prospectivo donde se evaluó la eficacia de la dosis  $I^{131}$  en pacientes tratados con betametasona durante 3 semanas antes y 4 semanas después de la dosis, se evidenció que corticoide retrasó, pero no eliminó el incremento de TRAb inducido por el radioyodo y que solo el 45 % de los pacientes tratados con betametasona desarrollaron hipotiroidismo vs. 85 % de los pacientes tratados solo con yodo<sup>(43)</sup>. Por el contrario, en un ensayo aleatorizado de gran tamaño, la prevalencia de hipotiroidismo permanente después del tratamiento con  $I^{131}$  fue similar en pacientes tratados solo con yodo (62 %) o con yodo seguido por la cobertura de los glucocorticoides (66 %); y el fracaso del tratamiento (persistencia del hipertiroidismo) fue similar en los dos grupos (14 % y 12 %, respectivamente)<sup>(16)</sup>; resultados similares fueron reportados en otros estudios<sup>(44)</sup>. Por lo tanto, los datos disponibles sugieren que la profilaxis con glucocorticoides después del  $I^{131}$ , no afecta el resultado del tratamiento con yodo radiactivo para el hipertiroidismo. En consecuencia, ningún aumento de la dosis de yodo es requerido. A la inversa, el tratamiento previo con glucocorticoides puede reducir la eficacia del yodo y, por tanto, debe ser evitado.

En una revisión de los efectos adversos en la profilaxis con esteroides vía oral, no se evidenciaron efectos adversos excepto por hábito cushingoide transitorio reportado en un trabajo, con excepción de una muerte por hemorragia cerebral en un paciente con hipertensión arterial<sup>(19)</sup>. También se encontró que dosis mayores generaron mayor ganancia de peso, aunque esta se evidenció con todas las dosis<sup>(41)</sup>. En relación con la profilaxis con corticoides EV, Vanucchi reportó que los pacientes tratados por esta vía, presentaron efectos adversos como dispepsia, ansiedad, hiperglucemia o hábito cushingoide menos frecuentemente que los que recibieron tratamiento VO<sup>(37)</sup>. Sin embargo, Bahn en una editorial sugiere que en los pacientes con enfermedad activa de moderada gravedad, al evaluar la relación riesgo-beneficio de los glucocorticoides intravenosos a altas dosis (0,5-1 g) vs. esteroides orales o incluso con la observación cuidadosa y la

reevaluación frecuente; los primeros representan un riesgo alto o inaceptable<sup>(45)</sup>.

#### 4. GUÍAS DE TRATAMIENTO

Dado la limitada información que existe sobre el tema y la heterogeneidad de los trabajos, son pocas las guías de consenso que dan pautas claras sobre algoritmos a seguir:

Según declaración de consenso de la EUGOGO los pocos RCT disponibles sobre los efectos de la terapia con radioyodo en la OG muestran que una proporción definida de los pacientes (aproximadamente el 15 %) desarrollan o deteriorarán la OG dentro de los 6 meses después del tratamiento. En el 5 % de los pacientes, el empeoramiento se mantiene por más de un año y requieren un tratamiento adicional. Este riesgo es eliminado casi por completo, dando un curso corto (3 meses) de los glucocorticoides orales después de la terapia con yodo radioactivo, y evitando el hipotiroidismo. Cursos de menor duración (1-2 meses) podrían ser igualmente efectivos. El riesgo de exacerbación de la OG preexistente es despreciable y la profilaxis con esteroides puede ser evitada en pacientes con enfermedad ocular inactiva, siempre y cuando el hipotiroidismo posterior sea evitado, y otros

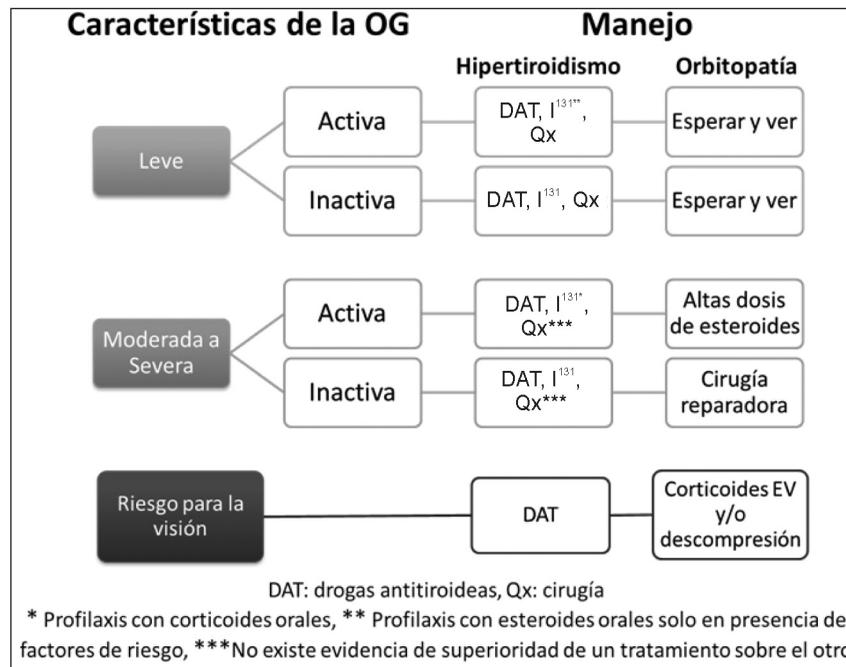
factores de riesgo para la progresión de la OG, incluyendo el hábito de fumar y altos niveles de anticuerpos contra el receptor de TSH (>7,5 UI/l), estén ausentes<sup>(46)</sup>.

Bartalena en una revisión realizada en 2011<sup>(47)</sup> sugiere la elección de tratamiento para el hipertiroidismo, según el grado de severidad y actividad de la OG (Fig. 3):

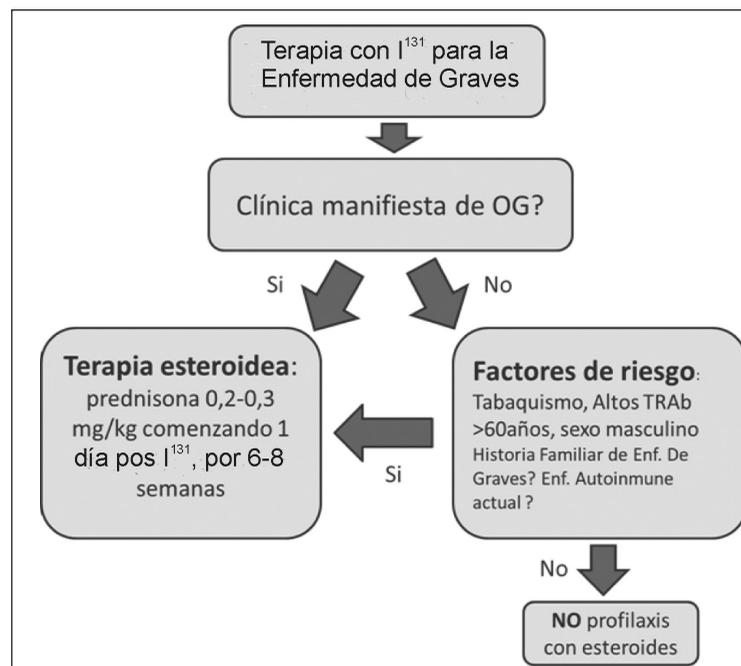
En relación con la profilaxis con esteroides Ponto en su revisión de 2010 sugiere seguir el siguiente algoritmo<sup>(25)</sup> (Fig. 4):

#### 5. CONCLUSIONES

La información disponible en la actualidad permite estimar que aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con I<sup>131</sup> pueden presentar un deterioro de su estatus oftalmológico, no existiendo este riesgo en los pacientes tratados con drogas antitiroideas o cirugía. Este efecto secundario del I<sup>131</sup> puede atribuirse a una liberación masiva de antígenos tiroideos, consecuencia de la destrucción glandular. No obstante el tratamiento con radioyodo sigue siendo uno de los tratamientos de elección en hipertiroidismo porque es una terapéutica de bajo costo, que no requiere de internación de los pacientes, con un control rápido del hipertiroidismo



**Figura 3.** Manejo del hipertiroidismo y la orbitopatía de la enfermedad de Graves en las diferentes presentaciones clínicas. (Adaptado de Bartalena 2011)<sup>(47)</sup>



**Figura 4.** Esteroides para el tratamiento con radioyodo de la Enfermedad de Graves: ¿Cuándo y cómo? (Adaptado de Ponto 2010)<sup>(25)</sup>

en la mayoría de los casos, sin el riesgo que puede significar la anestesia y la cirugía. Por lo tanto, es fundamental poder discriminar que población es de riesgo oftalmológico para el tratamiento con radioyodo.

Si bien, no hay marcadores ideales para identificar el subgrupo de pacientes que pueden desarrollar/deteriorar la OG, hay evidencias que el tabaquismo, los niveles elevados de TRAb y el mayor nivel sérico de T3 pretratamiento son factores de riesgo. Estos pueden estar en relación con una mayor severidad de la enfermedad autoinmune. Otro factor de riesgo importante para el desarrollo/deterioro de la OG es el hipotiroidismo posterior al tratamiento con radioyodo, por lo cual este debe ser evitado, ya sea con administración temprana de levotiroxina en forma rutinaria (indicado principalmente en aquellos pacientes en los cuales no sea posible un control de laboratorio frecuente) o con el estrecho seguimiento clínico y de hormonas tiroideas séricas para su detección y tratamiento precoz.

Ha sido ampliamente demostrado que el tratamiento con glucocorticoides posteriormente a la dosis de I<sup>131</sup> evita o por lo menos disminuye el riesgo de OG. Dos puntos de conflicto en este tópico son: 1) ¿La profilaxis debe ser universal?: las últimas

guías de tratamiento publicadas, en relación con las evidencias, concuerdan en lo siguiente: el tratamiento profiláctico con corticoides solo debe ser prescrito en los pacientes con factores de riesgo de desarrollo/deterioro de la OG o en aquellos con OG activa moderada a severa, previo análisis de costo-efectividad en relación a los otros tratamientos del hipertiroidismo disponibles. En aquellos pacientes en que la severidad de la OG ponga en riesgo la visión, se debe priorizar el tratamiento de la OG y relegar la terapéutica radical del hipertiroidismo a un segundo plano hasta lograr la estabilización del cuadro. 2) ¿Cuál es la dosis y tiempo de duración de la profilaxis?: el panorama no es tan claro, en relación a este punto, considero acorde a la información actual, que tratamientos cortos a dosis bajas de corticoides, iniciados 24 a 48 h posradioyodo, pueden ser efectivos para la prevención del desarrollo/evolución de la OG. Quiero remarcar la gran importancia clínica de implementar estudios para determinar la dosis mínima de corticoides efectiva y el menor tiempo requerido para la adecuada profilaxis, lo cual implica una reducción en la aparición de efectos adversos.

A pesar de la selección de subgrupos de mayor riesgo y de la correcta indicación de la profilaxis con corticoides, la carencia de marcadores ideales

en la actualidad, implica que seguramente en un muy pequeño número de pacientes no se podrá evitar el desarrollo o deterioro de la OG. Por este motivo y sumado al alto impacto sobre la calidad de vida, es de vital importancia el seguimiento oftalmológico posterior al tratamiento con radioyodo. Este seguimiento debe garantizarse a todos los pacientes, presenten o no OG y/o factores de riesgo y debe ser de por lo menos un año, dado que este es el tiempo descripto para el desarrollo de estos eventos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. **Niepomniszcze H.** Tratado Argentino de Tiroides. e-book recuperado de <http://www.tratadodetiroides.com.ar>, 2010
2. **Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C.** Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 21:168-199, 2000
3. **Tanda M, Lai A, Bartalena L.** Relation between Graves' orbitopathy and radioiodine therapy for hyperthyroidism: facts and unsolved questions. *Clin Endocrinol* 69:845-847, 2008
4. **Aranow H, Day R.** Management of thyrotoxicosis in patients with ophthalmopathy: antithyroid regime determined primarily by ocular manifestations. *J Clin Endocrinol Metab* 25:1-10, 1965
5. **Hamilton R, Mayberry W, McConahey W, Hanson K.** Ophthalmopathy of Graves' disease: a comparison between patients treated surgically and patients treated with radioiodine. *Mayo Clin Proc* 42:812-8, 1967
6. **Kriss JP, Pleshakov V, Rosenblum AL, Holderness M, Sharp G, Utiger R.** Studies on pathogenesis of the ophthalmopathy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 27:582-593, 1967
7. **Barbosa J, Wong E, Doe RP.** Ophthalmopathy of Graves' disease: outcome after treatment with radioactive iodine, surgery, or antithyroid drugs. *Arch Intern Med* 130:111-3, 1972
8. **Solem JH, Seggaard E, Ytteborg J.** The course of endocrine ophthalmopathy during antithyroid therapy in a prospective study. *Acta Med Scand* 205:111-4, 1979
9. **Gwinup G, Elias AN, Ascher MS.** Effect on exophthalmos of various methods of treatment of Graves' disease. *JAMA*; 247:2135-8, 1982
10. **Calissendorff BM, Soderstrom M, Alveryd A.** Ophthalmopathy and hyperthyroidism: a comparison between patients receiving different antithyroid treatments. *Acta Ophthalmol (Copenh)*; 64:698-703, 1986
11. **Vestergaard H, Laurberg P.** Radioiodine and aggravation of ophthalmopathy. *Lancet* 8:653-647, 1989
12. **Sridama V, DeGroot LJ.** Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 87:70-3, 1989
13. **Barth A, Probst P, Bürgi H.** Identification of a subgroup of Graves' disease patients at higher risk for severe ophthalmopathy after radioiodine. *J Endocrinol Invest* 14:209-212, 1991
14. **Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A.** Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 326:1733-8, 1992
15. **Vázquez-Chávez C, Nishimura Meguro E, Espinosa Said L, Delgado Falfar A, Sáinz de Viteri M.** Effect of the treatment of hyperthyroidism on the course of exophthalmos. *Rev de Invest Clin*, 44:241-247, 1992
16. **Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A.** Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 338:73-78, 1998
17. **Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J.** Prospective Study of the Effects of Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism in Patients with Minimally Active Graves' Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 90(9):5321-5323, 2005
18. **Sisson J, Schipper M, Nelson C, Freitas J, Frueh B.** Radioiodine Therapy and Graves' Ophthalmopathy. *J Nucl Med* 49:923-930, 2008
19. **Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P.** Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:943-950, 2008
20. **Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nyström E, Ponjavic V, Taube A, Tørring O, Wallin G, Asman P, Lundell G.** Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3700-3707, 2009
21. **Atkinson S, McGregor A, Kendall-Taylor P, Peterson M, Smith B.** Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulins. *Clin Endocrinol* 16:537-543, 1982
22. **Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Kaise K, Fukazawa H, Kiso Y, Mori K, Sayama N, Kikuchi K, Abe K.** Long-term effects of radioiodine on thyrotrophin receptor antibodies in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 42:517-522, 1995
23. **Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O.** TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 158:69-75, 2008
24. **Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Pinchera A.** Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 2:171-178, 1992
25. **Ponto K, Zang S, Kahaly G.** The Tale of Radioiodine and Graves' Orbitopathy. *Thyroid* 20:785-93, 2010
26. **Tallstedt L, Lundell G, Taube A.** Graves' ophthalmopathy

- omopathy and tobacco smoking. *Acta endocrinol-Cop*, 129, 147-150, 1993
27. **Cawood T, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D.** 2007 Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of biological link. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 59-64
  28. **Planck T, Shahida B, Parikh H, Ström K, Asman P, Brorson H, Hallengren B, Lantz M.** Smoking induces overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 24: 1524-1532, 2014
  29. **Vestergaard P.** Smoking and thyroid disorders-a meta analysis. *Eur J Endocrinol* 146:153-161, 2002
  30. **Eckstein A, Plicht M, Iax H, Neuhauser M, Mann K, Lederbogen S, Heckmann, C, Esser J, Morgenthaler N.** Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 91:3464-3470, 2006
  31. **Tanda ML, Lai A, Bartalena L.** Relation between Graves' orbitopathy and radioiodine therapy for hyperthyroidism: facts and unsolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:845-847, 2008
  32. **Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B.** Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 81:2986-2993, 1996
  33. **Kung A, Yau C, Cheng A.** The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 79:542-546, 1994
  34. **Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J.** Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 130:494-497, 1994
  35. **Perros P, Crombie A, Matthews J, Kendall-Taylor P.** Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol* 38:367-372, 1993
  36. **Goldstein S, Katowitz W, Moshang T, Katowitz J.** Pediatric thyroid-associated orbitopathy: the Children's hospital of Philadelphia experience and literature review. *Thyroid* 18:997-999, 2008
  37. **Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Curro` N, Simonetta S, Ratiglia R, Beck-Peccoz P, Salvi M.** Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3381-3386, 2009
  38. **Tellez M, Cooper J, Edmonds C.** Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:291-294, 1992
  39. **Stan M, Bahn R.** Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*; 20:777-783, 2010
  40. **Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A.** Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 321:1349-1352, 1989
  41. **Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L.** Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1333-1337, 2010
  42. **Shiber, S, Stiebel-Kalish H.; Shimon, I.; Grossman, A, Robenshtok, E.** Glucocorticoid regimens for prevention of graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 24: 1515-1523, 2014
  43. **Gamstedt A, Karlsson A.** Pretreatment with beta-methasone of patients with Graves' disease given radioiodine therapy: thyroid autoantibody responses and outcome of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 73:125-131, 1991
  44. **Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, Latrofa F, Mammoli C, Lippi F, Ceccarelli C, Pinchera A.** Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropinblocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab* 83:40-46, 1998
  45. **Bahn R.** Editorial: The EUGOGO Consensus statement on the management of Graves' orbitopathy: equally applicable to North American clinicians and patients. *Thyroid* 18:281-282, 2008
  46. **Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro` N, Daumerie C, Kahaly G, Krassas G, Lane C, Lazarus J, Marino` M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga W.** Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 158:273-285, 2008
  47. **Bartalena L.** The Dilemma of how to Manage Graves' Hyperthyroidism in Patients with Associated Orbitopathy *J Clin Endocrinol Metab*, 96(3):592-599, 2011