

Original

Criterios terapéuticos en la oftalmopatía asociada a enfermedad tiroidea. Análisis en la comunidad andaluza

A. MORENO CARAZO^a, M. PONCELA GARCÍA^b, P. SANTIAGO FERNÁNDEZ^a, C. SÁNCHEZ MALO^a y S. FERREIRO LÓPEZ^c

^aUnidad de Endocrinología. ^bServicio de Anestesiología. ^cServicio de Oftalmología. Hospital Universitario Ciudad de Jaén.

Antecedentes. El tratamiento más adecuado para la oftalmopatía asociada a la enfermedad de Graves moderada o grave no ha sido establecido. El objetivo de este estudio fue investigar las tendencias en el diagnóstico y tratamiento de la oftalmopatía tiroidea y el hipertiroidismo coexistente.

Método. Se envió por correo un cuestionario sobre un caso típico y algunas variantes de oftalmopatía de Graves a 15 Unidades de Endocrinología del Servicio Andaluz de Salud entre octubre y noviembre de 2001. Se recibieron 42 respuestas de todas y cada una de las unidades. Los resultados se compararon con los obtenidos en un estudio europeo de Weetman y Wiersinga realizado en 1998.

Resultados. Los corticoides por vía oral (73,6%) y en menor grado por vía intravenosa (14,3%) fueron el tratamiento más utilizado para la oftalmopatía en el caso índice, seguidos de radioterapia asociada a esteroides por vía oral o intravenosa el 28% y cirugía descompresiva el 12%. El empeoramiento de los signos oculares después de 8 semanas desplazó el uso de esteroides orales hacia radioterapia más esteroides por cualquier vía de administración (56%), cirugía descompresiva (40%) y esteroides intravenosos (33%). Para el tratamiento del hipertiroidismo coexistente, los fármacos antitiroideos fueron elegidos por un 93% de los encuestados. En las recaídas del hipertiroidismo, la tiroidectomía fue preferida por el 71% y el radioyodo se usó principalmente asociado a dosis profilácticas de esteroides orales. Solamente existieron diferencias, en comparación con el estudio europeo, en la utilización de otros inmunodepresores y de análogos de la somatostatina en la progresión de la enfermedad, y el régimen de antitiroideos (ajuste frente a bloqueo-reemplazo) para el hipertiroidismo.

Conclusiones. Los corticoides por vía oral son aún el tratamiento más extensamente utilizado en pacientes con oftalmopatía tiroidea; los antitiroideos son el tratamiento de elección en el hipertiroidismo coexistente y la tiroidectomía es preferida en las recurrencias.

CURRENT THERAPY OF THYROID-ASSOCIATED OPHTHALMOPATHY. ANDALUSIAN COMMUNITY SURVEY

Background. The best treatment for moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy, a self-limiting disease, is not well established. The aim of this study was to assess diagnostic and therapeutic trends in ophthalmopathy and coexistent Graves' hyperthyroidism.

Method. A questionnaire on a typical clinical case of Graves' ophthalmopathy and several of its variants was mailed to 15 endocrinology units in the Andalusian Health Service in Spain in October and November 2001. Forty-two responses were received from all units. The results were compared with those obtained in a similar European study performed in 1998 by Weetman and Wiersinga.

Results. The most commonly used treatment for the ophthalmopathy in the index case consisted of oral (73.6%) and intravenous (14.3%) steroids; 28% of the respondents used radiotherapy in combination with oral or intravenous steroids and 12% used decompressive surgery. Worsening of eye signs after 8 weeks induced a shift away from oral steroids to radiotherapy plus steroids by both routes of administration (56%), decompressive surgery (40%) and intravenous steroids (33%). For the treatment of coexistent hyperthyroidism, 93% of respondents chose antithyroid drugs. In recurrent hyperthyroidism, 71% preferred thyroidectomy while radioiodine was mainly used in combination with low-dose prophylactic steroids. The only differences with the European study were the use of other immunosuppressive drugs and somatostatin analogues for disease progression, and an antithyroid drug regimen (titration versus block-replacement) for hyperthyroidism.

Conclusions. Oral corticosteroids are still the most widely used treatment in patients with thyroid ophthalmopathy. Antithyroid drugs are the treatment of choice in coexistent hyperthyroidism, and thyroid surgery is preferred in recurrences.

Key words: Graves' ophthalmopathy. Hyperthyroidism. Corticoids. Radiotherapy. Surgical decompression.

INTRODUCCIÓN

La oftalmopatía asociada a enfermedad tiroidea, y específicamente a la enfermedad de Graves (OG), es una alteración frecuente, casi universal en su variante subclínica, pero en la mayor parte de los casos, leve¹. Los endocrinólogos acumulan una experiencia escasa en los casos graves que realmente requieren tratamiento específico.

Correspondencia: Dr. A. Moreno Carazo. Pº de la Estación, 42, 7 b. 23008 Jaén.
Correo electrónico: endoalb@teleline.es

Manuscrito recibido el 2-4-2002; aceptado para su publicación el 9-7-2002.

Palabras clave: Oftalmopatía tiroidea. Hipertiroidismo. Corticoides. Radioterapia. Cirugía descompresiva.

Recientes revisiones²⁻⁴ plantean nuevas controversias en el tratamiento y la evaluación de los casos con OG. Los ensayos clínicos existentes no son concluyentes sobre la eficacia de tratamientos como la radioterapia orbitaria^{5,6} o sobre la importancia del tratamiento del hipertiroidismo coexistente con radioyodo⁷ en la progresión de la oftalmopatía.

Hemos querido analizar la práctica clínica en la comunidad andaluza, realizando un estudio que siguió los planteamientos de un primer ensayo de Weetman y Wiersinga⁸ en la European Thyroid Association (ETA). Se presentan los resultados de una encuesta realizada entre los endocrinólogos que trabajan en centros hospitalarios de Andalucía, sobre actitudes en la evaluación y el tratamiento específico de la oftalmopatía y del hipertiroidismo asociado. Analizamos su consonancia con los datos de la bibliografía reciente.

MÉTODOS

Entre septiembre y octubre de 2001 se remitió por correo un cuestionario a todas las Unidades de Endocrinología de los Hospitales de la red pública del Servicio Andaluz de Salud, donde al menos trabaja un endocrinólogo. Las encuestas eran anónimas e individuales y se indicaba que en cada centro fueran respondidas por los especialistas que manejaran habitualmente enfermedades tiroideas en sus consultas. Se obtuvieron 42 respuestas de todos los centros.

Estructura del cuestionario

Se describió el caso clínico de un paciente índice: "Mujer de 48 años, fumadora, sin otros antecedentes de interés, con hipertiroidismo clínico y bioquímico moderado, un bocio difuso de 50 g y oftalmopatía moderada a grave (sensación de arenilla, lagrimeo, edema periorbital, proptosis de 26 mm bilateral, diplopía en la mirada hacia arriba y lateral externa). Los signos se habían iniciado 2 meses antes y la paciente consideraba que estaban empeorando".

Se suministró un cuestionario de respuesta múltiple válida. Los encuestados eran invitados a responder sobre cómo evaluarían a la paciente, el tratamiento específico de la OG en el supuesto elegido y ante la persistencia de los síntomas 8 semanas después del tratamiento inicial. Además, se inquirió sobre el tratamiento de la situación de hipertiroidismo, tanto en el caso índice como en una hipotética recaída, y si la respuesta estaba condicionada por la oftalmopatía presente. También se valoraron 4 variantes: compresión del nervio óptico (variante 1), enfermedad ocular estable durante los 6 meses previos (variante 2), proptosis < 21 mm (variante 3) y diabetes mellitus asociada (variante 4).

Estadística

Para la comparación entre el estudio actual y los casos de la ETA se utilizan tablas de contingencia con test de la χ^2 y prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias bajas en alguna de las celdas.

RESULTADOS

Evaluación de la oftalmopatía

La valoración de la agudeza visual, exoftalmometría y evaluación corneal, se incluye en el 83-86% de las respuestas, y es menos frecuente la valoración campimétrica y del fondo de ojo (59,5%). La prueba de imagen solicitada se reparte entre el uso de resonancia magnética (43%) y tomografía computarizada (54,8%). Un reducido número utiliza ecografía u oftalmoscopia.

Sólo el 59% emplea algún modelo de clasificación de la OG, mayoritariamente la clasificación NO SPECS.

Tratamiento de la oftalmopatía asociada a enfermedad tiroidea

Un grupo significativo (7,1%) utiliza sólo medidas generales (cabecera elevada, protección ocular, lágrimas artificiales, evitar tabaquismo), sin tratamiento específico de la oftalmopatía.

En el caso índice, el tratamiento de la OG escogido con mayor frecuencia es el uso de corticoides a dosis altas (en el 74% de las respuestas por vía oral y en el 14% por vía intravenosa). El 28% de los encuestados considera la opción de tratamiento combinado de radioterapia más corticoides, sin que se especifique la vía de administración, y un 12% derivaría directamente a cirugía descompresiva. Solamente un 4% usaría radioterapia sola o análogos de la somatostatina.

Cuando se plantea que la oftalmopatía en el caso índice siguiera progresando durante 8 semanas tras el tratamiento inicial, se produce un claro desplazamiento hacia el uso de cirugía descompresiva (40%), radioterapia asociada a esteroides por vía oral o intravenosa (57%) y esteroides intravenosos (33%) (fig. 1).

La presencia de datos sugestivos de compresión del nervio óptico (variante 1) supuso para el 96% de los encuestados la indicación de cirugía descompresiva. El 70% no trataría específicamente la oftalmopatía si llevara un curso estable de más de 6 meses (variante 2) y el 63% no lo haría si la proptosis en el caso índice fuera menor de 21 mm (variante 3). Los esteroides orales persisten como la opción terapéutica más usada (54%) en el caso de coexistencia de diabetes (variante 4).

Tratamiento del hipertiroidismo

De una manera casi uniforme, la modalidad de tratamiento elegido es el uso de fármacos antitiroideos (93%), especialmente ajustando las dosis según los valores hormonales (83%), mientras un 10% de los encuestados emplea tratamiento de bloqueo-reemplazo con la asociación de fármacos antitiroideos y hormona tiroidea.

Cuando se plantea la variante de recaída del hipertiroidismo previamente tratado, se produce un claro

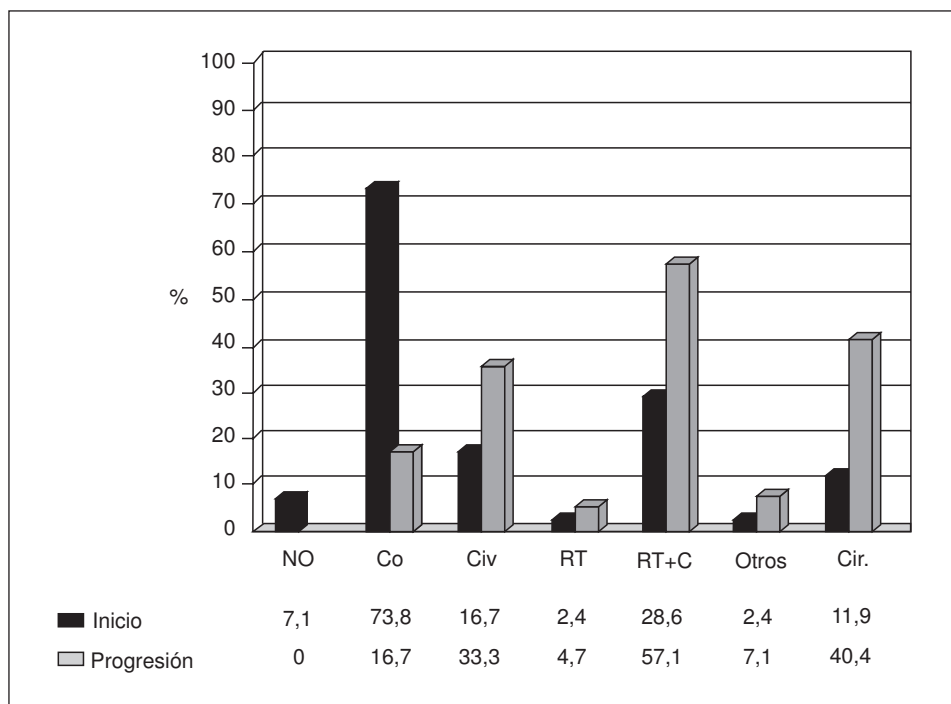


Fig. 1. Tratamiento de la oftalmopatía. NO: tratamiento específico; Co: corticoides orales; Civ: corticoides intravenosos; Cir: descompresión quirúrgica. Muchos de los encuestados usan más de un tratamiento, por lo que la suma de los porcentajes es mayor del 100%.

TABLA 1. Métodos de valoración de la oftalmopatía en el caso índice. Porcentaje de respuestas en el estudio andaluz y el estudio de Weetman para la ETA en 1998

	Andalucía	ETA
Agudeza visual	85,7	90
Exoftalmometría	83,3	88
Evaluación corneal	83,3	66
Fondo del ojo	59,5	77
Campimetría	59,5	78
Tomografía computarizada	54,8	65
Resonancia magnética	48,8	34
Ecografía	7,1	28
Gammagrafía con octeótrido	4,6	7

desplazamiento hacia el tratamiento definitivo con tiroidectomía, un 38% subtotal y un 33% total o casi total, y ^{131}I un 47,6%, en dos tercios de los casos asociado a pretratamiento con esteroides orales (fig. 2).

En el 65% de los casos, el endocrinólogo declaraba que su opción terapéutica en el tratamiento del hipertiroidismo estaba influida por la presencia de la oftalmopatía.

Comparación con el estudio previo de la ETA

Existe una similitud en el porcentaje de respuestas a los diferentes métodos de estudio y evaluación de los cambios oculares entre el presente análisis y el estudio de la ETA (tabla 1).

Al comparar ambos estudios en el tratamiento de la OG en el caso índice, no se observan diferencias en la frecuencia de respuestas a favor de tratamiento sólo con corticoides, ni en el uso en general de radioterapia

asociada o no al tratamiento esteroideo sin especificar vía de administración. Cuando la oftalmopatía progresa tras el tratamiento inicial, no existen diferencias en el uso de corticoides, orales o intravenosos, radioterapia o cirugía descompresiva. En nuestro análisis, los esteroides orales solos fueron elegidos en 31 de 58 respuestas en el caso índice y en 7 de 66 en el caso de progresión de la OG; la vía intravenosa es elegida por 6 de 58 y 14 de 66 respuestas, respectivamente. El estudio de Weetman no especifica la vía de administración por separado en el caso índice y tras progresión; en conjunto, 55 utilizan la vía oral frente a seis que usan la vía intravenosa sola y nueve combinan ambos tratamientos. Sin embargo, es significativa la diferente frecuencia de uso de otros tratamientos, que incluyen distintos inmunodepresores y análogos de la somatostatina, con 3/63 respuestas en el estudio actual frente a 18/93 respuestas en el estudio europeo.

En el tratamiento del hipertiroidismo en el caso índice, existió coincidencia en la terapia elegida, pero los endocrinólogos de la comunidad andaluza respondieron con una frecuencia significativamente mayor al uso de antitiroideos solos ajustando la dosis frente a terapia de bloqueo y reemplazo con antitiroideos asociados a hormona tiroidea, con respecto al grupo europeo. No existieron diferencias en la frecuencia de respuestas a favor del uso de antitiroideos en general, radioyodo con o sin esteroides o cirugía subtotal o total en las recaídas tras el tratamiento inicial del hipertiroidismo (tabla 2).

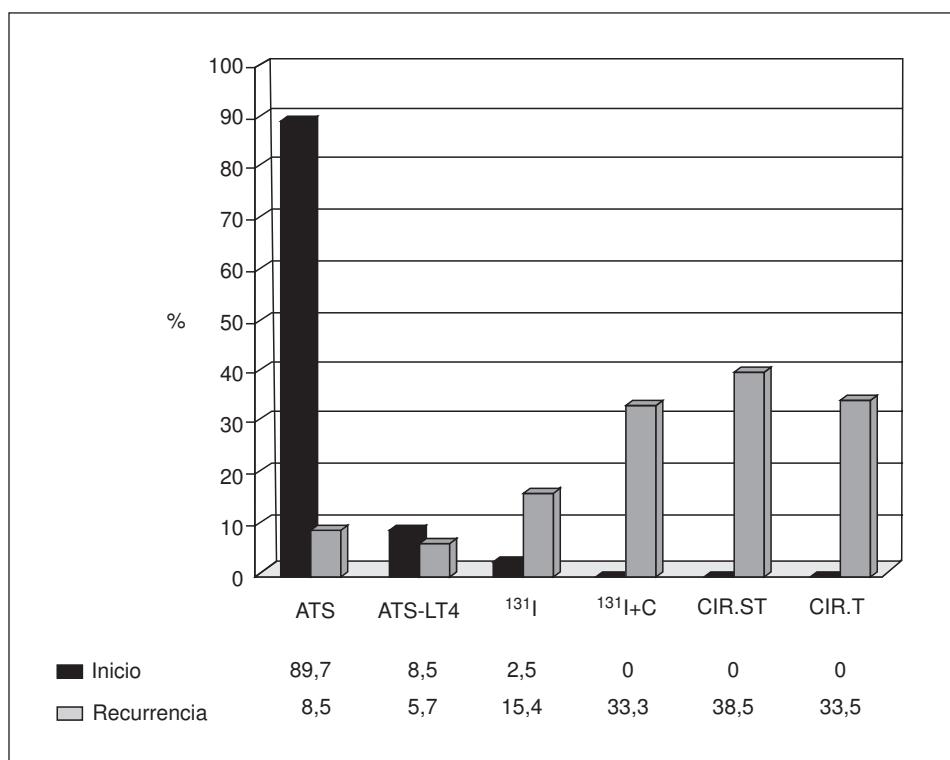


Fig. 2. Tratamiento del hipertiroidismo. ATS: antitiroideos; ATS-LT4: antitiroideos con hormona tiroidea; ¹³¹I: radioyodo; ¹³¹I + C: radioyodo con pretratamiento con corticoides; CIR.ST: tiroidectomía subtotal; CIR.T: tiroidectomía total. Muchos de los encuestados usan más de un tratamiento, por lo que la suma de los porcentajes es mayor del 100%.

TABLA 2. Comparación del estudio andaluz con el estudio de Weetman para la ETA en 1998

Tratamiento de la oftalmopatía Caso índice	Andalucía Sí/No	ETA Sí/No	Estadístico	p
Esteroides (oral y/o i.v.) solos	37/21	47/36	$\chi^2 = 0,46$	0,49
RT aislada	1/57	4/79	Fisher	0,24
RT + esteroides (oral y/o i.v.)	12/46	15/68	$\chi^2 = 0,029$	0,86
Cirugía descompresiva	4/54	1/82	Fisher	0,08
Tratamiento de la oftalmopatía Progresión tras terapia inicial				
Esteroides (oral y/o i.v.)	21/45	31/80	$\chi^2 = 0,14$	0,7
RT ± esteroides (oral y/o i.v.)	25/41	36/75	$\chi^2 = 0,33$	57
Cirugía descompresiva	17/49	26/85	$\chi^2 = 0,03$	0,87
Otros inmunodepresores	3/63	18/93	Fisher	0,01
Tratamiento del hipertiroidismo Caso índice				
Antitiroideos	35/5	33/49	$\chi^2 = 22,45$	< 0,001
Antitiroideos + hormona tiroidea	4/36	36/46	$\chi^2 = 12,53$	< 0,001
Yodo 131	1/39	3/79		
Yodo 131 + pretratamiento esteroideo	0/40	2/80		
Tiroidectomía subtotal	0/40	0/82		
Tiroidectomía total	0/40	8/74		
Tratamiento del hipertiroidismo Recaídas				
Antitiroideos	3/54	11/71	Fisher	0,06
Antitiroideos + hormona tiroidea	4/53	16/66	Fisher	0,02
Yodo 131	6/51	8/74	$\chi^2 = 0,02$	0,89
Yodo 131 + pretratamiento esteroideo	14/43	12/70	$\chi^2 = 1,58$	0,21
Tiroidectomía subtotal	16/41	14/68	$\chi^2 = 1,77$	0,18
Tiroidectomía total	14/43	21/61	$\chi^2 = 0,01$	0,95

Nivel de significación $p \leq 0,01$. Respuesta afirmativa frente a otra elección. Dado que los encuestados en ambos estudios podían escoger varias opciones, el número de la muestra es superior al número de encuestas.

DISCUSIÓN

La OG constituye en la actualidad un reto para el endocrinólogo clínico. La experiencia es escasa y la historia natural de la enfermedad con frecuencia evoluciona hacia la mejoría espontánea. En pacientes no seleccionados con enfermedad de Graves, la oftalmopatía es clínicamente evidente en un 10-25% de los casos, aunque hasta el 90% presenta afección de la musculatura extraocular en la TC¹. Cohortes prospectivas ponen de manifiesto que más del 65% de estos casos son leves y evolucionan hacia la mejoría o permanecen estables, sin requerir terapia específica^{9,10}. Estos datos explican la elección de medidas generales sin tratamiento específico en el 7% de las respuestas al caso índice, y en la mayoría de las respuestas a las variantes 2 y 3, cuando la afección ocular permanece estable y la proptosis es mínima, respectivamente.

La evaluación de la oftalmopatía y de su posible mejoría por el tratamiento constituye un problema para los médicos consultados, que refieren importantes diferencias y en casi la mitad de los casos no utilizan sistemas de clasificación. A pesar de las recomendaciones de las Sociedades Tiroideas Hermanas¹¹ se sigue utilizando la clásica clasificación No SPECS y los índices cuantitativos derivados de ella, con deficiencias en la definición de las mediciones objetivas, la actividad y la gravedad de la enfermedad^{2,3}.

En nuestra muestra existe casi unanimidad en el uso de esteroides a altas dosis, especialmente por vía oral, en el tratamiento específico de la OG en el caso índice. La mayoría de los estudios en la bibliografía ponen de manifiesto tasas de respuesta con corticoides orales a altas dosis superiores al 65%², y en general es mayor la mejoría de la afección de tejidos blandos y menor la de la proptosis⁴. Estos ensayos clásicos presentan serios problemas de análisis, al no estar controlados frente a pacientes tratados con placebo, admitir criterios de valoración diferentes sobre la eficacia del tratamiento y frecuentemente incluir a pacientes con varios tipos de tratamiento. La influencia de la fase de actividad de la enfermedad en el resultado de la terapia podría ser otra razón de conflicto¹². Hasta el momento, ningún estudio aleatorio analiza el uso de corticoides orales frente a placebo. Existen ensayos aleatorios en los que se han comparado diversas formas de administración de esteroides, aunque con un escaso número de pacientes, encontrándose una mayor eficacia en su uso intravenoso frente al oral¹³ y de la vía oral frente a la retrobulbar¹⁴.

La radioterapia orbitaria como tratamiento único fue raramente escogida para el tratamiento del caso índice, de manera similar a lo que ocurrió en el estudio europeo. La polémica sobre la eficacia de la radioterapia orbitaria ha sido objeto de extenso debate¹⁵. Un estudio aleatorio con diseño doble ciego mostró una respuesta similar a la radioterapia orbitaria y a los esteroides orales, aunque ambas bastante escasas si se comparan con los obtenidos en los ensayos previos no

controlados, siendo más rápido el efecto de estos últimos pero con mayor número de efectos secundarios¹⁶. La eficacia de la radioterapia es similar a la de los corticoides, cercana al 65%, en estudios no controlados², algunos de ellos de reciente publicación en España¹⁷. Sin embargo, el examen de dos recientes publicaciones que comparan, en un impecable diseño aleatorio, doble ciego y controlado frente a placebo, el uso de radioterapia en la oftalmopatía moderada-grave⁵ o moderada^{4,6} plantea serias dudas, encontrando escasos beneficios.

La asociación de radioterapia a corticoides parece superior a cualquiera de los tratamientos solos^{18,19}. La opción de tratamiento combinado es también escogida con mayor frecuencia en las respuestas de nuestra encuesta.

Cuando se pregunta por la posibilidad de progresión de los síntomas y signos de la OG tras el tratamiento inicial, la cirugía descompresiva, los corticoides, en esta ocasión por vía intravenosa, y los corticoides asociados a radioterapia constituyen las principales elecciones. Otras opciones, como el uso de diferentes inmunodepresores y análogos de somatostatina, son escasamente utilizadas. La bibliografía refleja dudosos beneficios con otros inmunodepresores, que son utilizados como opción terapéutica según el estudio de la ETA⁸, que tomamos como referencia. Considerando solamente los tratamientos sobre los que se han realizado estudios aleatorios, siempre comparados con corticoides, encontramos que la ciclosporina y las inmunoglobulinas intravenosas tienen una eficacia igual o menor que los corticoides²⁰⁻²². El uso combinado de corticoides más ciclosporina²³ o inmunoglobulinas²¹ parece ser superior a la utilización aislada de los primeros, especialmente al reducir los efectos secundarios, aunque el grado de evidencia es escaso al haberse estudiado un número reducido de pacientes. Por otra parte, el uso de análogos de la somatostatina tampoco ha demostrado ser superior a los corticoides en estudios aleatorios²⁴, pero su utilización, precedida por un ocreoscan positivo puede aumentar su eficacia²⁵.

La cirugía descompresiva es elegida en un porcentaje cercano al 40% en nuestra encuesta cuando los síntomas progresan, y casi de manera unánime cuando hay compresión del nervio óptico. No existen dudas sobre la eficacia de la cirugía descompresiva en mejorar la agudeza visual; sin embargo, no hay estudios comparativos sobre el mejor abordaje. El grupo con más experiencia en nuestro país²⁶ refiere mejoría en cerca del 95% de los casos y sugiere que, probablemente, un ciclo previo de esteroides facilite la acción del equipo quirúrgico al "enfriar" la oftalmopatía, que debe ser abordada en fase inactiva.

En el tratamiento del hipertiroidismo, las encuestas ponen de manifiesto el elevado porcentaje de uso de fármacos antitiroideos en Andalucía. A diferencia del estudio europeo, la terapia de bloqueo-reemplazo es menos popular. Esta terapia combinada con hormona

tiroidea no ha demostrado finalmente beneficios para disminuir la probabilidad de recaídas en nuestro medio²⁷, aunque queda por demostrar si previene las fases de hipotiroidismo que pueden ocurrir durante el ajuste de dosis en la terapia clásica. Si esto es así, y dado que el hipotiroidismo podría ser potencialmente deletéreo para la OG^{28,29}, la terapia de bloqueo-reemplazo puede ser beneficiosa. El uso de radioyodo es rechazado en la gran mayoría de las respuestas, incluso tras una recurrencia del hipertiroidismo inicialmente tratado. Sin embargo, estudios similares al presente reconocen una gran aceptación del tratamiento con ¹³¹I en la enfermedad de Graves, cuando no se acompaña de oftalmopatía clínicamente evidente³⁰. Las respuestas reflejan, tal vez, el impacto de la publicación en 1998 de los trabajos de Bartalena⁷, que demuestran un efecto negativo del radioyodo en la OG frente a fármacos antitiroideos y que previamente también había sido encontrado frente a antitiroideos y cirugía²⁹. Los resultados de este estudio ponen de manifiesto un empeoramiento en el 15% de los hipertiroides tratados, en su mayoría pacientes sin oftalmopatía previa clínicamente evidente o con grados leves en los que la adición de un pretratamiento con esteroides previene este deterioro, y sólo en un 5% de los casos el empeoramiento fue persistente y requirió tratamiento específico. Por tanto, no parece necesario evitar sistemáticamente el radioyodo, aunque esta opción podría ser descartada o se debería asociar a pretratamiento con esteroides en subgrupos de mayor riesgo, como aquellos con elevadas concentraciones de T3 pretratamiento, oftalmopatía grave o tabaquismo^{7,29,31}. En los casos de recaída, en nuestro estudio el tratamiento se deriva hacia la tiroidectomía, sin acuerdo entre la fórmula total y subtotal, y en menor medida al uso de radioyodo, pero precedido de tratamiento esteroideo. Un reciente ensayo aleatorio no ha revelado beneficios de la tiroidectomía total frente a la subtotal en la evolución de la oftalmopatía³², contradiciendo los supuestos beneficios de la ablación tiroidea total en la OG^{2,4}.

En conclusión, en nuestra comunidad los corticoides por vía sistémica son el fármaco más elegido en el tratamiento específico de la OG. La radioterapia aislada suscita dudas y es escasamente escogida si no se asocia a esteroides. Los fracasos a la terapia inicial se tratan con nuevos ciclos de esteroides, en este caso predominantemente intravenosos asociados o no a radioterapia y con cirugía descompresiva o a una combinación de ellas. El tratamiento del hipertiroidismo inicialmente se realiza con antitiroideos de síntesis. El radioyodo es poco empleado si no se añade pretratamiento esteroideo en las recaídas del hipertiroidismo después de una terapia inicial, en la que la tiroidectomía es el procedimiento de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14:747-93.
2. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168-99.
3. Wiersinga WM, Prummel MF. An evidenced-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:297-319.
4. Hiromatsu Y, Wall JR (guest editors). Special focus on Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:185-265.
5. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García García MB, Koppeschaar HPF, Tick L, Terwee C. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000;355:1505-9.
6. Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, et al. A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1523-34.
7. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-8.
8. Weetman AP, Wiersinga WM. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:21-8.
9. Perros P, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:423-5.
10. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. The treatment of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:200-6.
11. Wartofsky L. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992;2:235-6.
12. Mourits M, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:9-14.
13. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single blind randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3526-67.
14. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconini C, Carlei, Cavallachi G, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27:33-42.
15. DeGroot LJ, Gorman CA, Pinchera A, Bartalena L, Marcocci C, Wiersinga WM, et al. Therapeutic controversies. Radiation and Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:339-49.
16. Prummel MF, Mourits M, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomised double blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993;342:949-54.
17. Fernández Fernández MC, Montáñez Uceda J, Peracaulas FJ, García Fernández JL, Jiménez MJ, Gómez Puerto A, et al. Tratamiento radioterápico en la oftalmopatía de Graves. *Endocrinol Nutr* 2001;48:156-9.
18. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bosio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991;14:853-60.
19. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1139-44.
20. Prummel MF, Mourits M, Berghout A, Krenning EP, Van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*

- 1989;321:1353-9.
21. Kahaly G, Pitz S, Müller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996;106:197-202.
22. Antonelli A, Saracino A, Alberti B, Canapicchi R, Cartei F, Lepri A, et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:13-23.
23. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Müller W, et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986;16:415-22.
24. Kung AWC, Michon J, Tai KS, Chan FL. The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1996;6:381-4.
25. Colao A, Pivonello R, Lastoria S, Faggiano A, Ferone D, Lombardi G. Clinical implications of somatostatin-receptor scintigraphy in ophthalmic Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2000;143:S35-S42.
26. Pérez Moreiras JV. Tratamiento quirúrgico de la oftalmopatía tiroidea. En: Pérez-Moreiras JV, editor. *Oftalmopatía Tiroidea*. Salamanca: Sociedad Española de Oftalmología, 1995; p. 97-128.
27. Lucas A, Salinas I, Rius F, Pizarro E, Granada ML, Foz M, et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2410-3.
28. Kung AW, Jau 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;79:542-6.
29. Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992;326:1733-8.
30. Escobar Jiménez F, Luna López V, Fernández Soto ML, Quesada Charneco M, Glinioer D. Evolución de los criterios diagnósticos y terapéuticos en la enfermedad de Graves en España. Comparación de los resultados de dos encuestas realizadas en 1987 y 1995. *Med Clin (Barc)* 1998;111:205-10.
31. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129:632-5.
32. Witte J, Goretzki PE, Dotzenrath C, Simon D, Felis P, Neubauer M, et al. Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy-results of a prospective randomized trial.

Moreno Carazo A, et al. Criterios terapéuticos en la oftalmopatía asociada a enfermedad tiroidea. Análisis en la comunidad andaluza

World J Surg 2000;24:1303-11.