

ARTÍCULOS COMENTADOS

High-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with Graves' orbitopathy is associated with the increased activity of factor VIII

Miśkiewicz P, Milczarek-Banach J, Rutkowska-Hinc B, Kondracka A, Bednarczuk T.

Journal of Endocrinological Investigation

<https://doi.org/10.1007/s40618-018-0907-z>

INTRODUCCIÓN: Los eventos tromboembólicos (ET) son una complicación potencial asociada a la terapia con altas dosis de metilprednisolona (MP) e incluyen manifestaciones tan graves como el tromboembolismo pulmonar (TEP). Se piensa que esta asociación está dada en parte por un estado de hipercoagulabilidad asociada al exceso de glucocorticoides, algo similar a lo que sucede en el hipercortisolismo. Las Guías Europeas de Orbitopatía Tiroidea (OT) (EUGOGO) recomiendan en pacientes con OT activa y severa el tratamiento con altas dosis de MP en pulsos endovenosos. Debido a las complicaciones descritas asociadas a esta terapia (infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular, daño hepático y muerte súbita) la dosis acumulada de MP no debe ser mayor a 8 grs. y los pulsos deben ser administrados en forma semanal, no en días consecutivos o alternos (excepto en caso de neuropatía óptica). El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de la terapia con pulsos endovenosos de MP en la coagulación de paciente con OT.

MÉTODOS: Estudio prospectivo que reclutó 26 pacientes eutiroideos con OT activa moderada-severa (acorde a criterios EUGOGO) que hubieran completado al menos 6 pulsos de MP entre el año 2011-2014. Se excluyeron pacientes con ET previos, hepatopatía, síndrome nefrítico, cáncer activo, uso de corticoides en los 6 meses previos, trauma los últimos 3 meses, embarazo, usuarios de antagonistas de vitamina K, antiplaquetarios, anticonceptivos y terapia de reemplazo hormonal. Se midió factor II, V, VII, VIII, fibrinógeno, antitrombina (AT), tiempo de protrombina (TP), Tiempo de Protrombina Parcial Activado (TTPa), INR, recuento plaquetario y dímero-D (las mediciones se realizaron 24 hrs antes y 48 después del pulso así como después de la 1era, 6ta y 12ava semana de administración del fármaco).

RESULTADOS: La actividad del FVIII se consideró normal entre 70-150%. En las mediciones previas a tratamiento con MP, dicha actividad era mayor a 150, 175 y 200% en 38, 23 y 4 pacientes respectivamente. Luego del pulsos, la actividad de FVIII aumentó a las 24 y 48 hrs siendo estadísticamente significativo ($p < 0.00005$). Con respecto a los niveles de FVII y TTPa, éstos disminuyeron a las 24 hrs de administrado el primer pulso ($p < 0,0005$). El fibrinógeno disminuyó 48 hrs después de cada pulso ($p < 0.00005$). No se observaron cambios en la hemostasia que fueran estadísticamente significativos a largo plazo.

Al comparar grupos independientes (pacientes inicialmente con marcadores aumentados/reducidos v/s pacientes sin alteración de los marcadores) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuando a edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, duración de la OT e hipertensión arterial.

El tratamiento se suspendió en 1 paciente de 67 años, obeso, hipertenso controlado y fumador que luego de viajar 8 horas presentó un TEP. Esto ocurrió después del pulso N° 9. La dosis de MP acumulada en este paciente fue de 3.75g.

DISCUSIÓN: El tratamiento con MP en pulsos endovenosos aumenta la actividad del FVIII y acorta el TTPa lo cual indica activación de la vía intrínseca de la cascada de coagulación, hecho que ocurre las primeras 24 hrs y es transitorio. La actividad del FVIII sobre 150% está asociada a un riesgo ajustado de trombosis sobre 4.2. La disminución del FVII relacionado con la vía extrínseca de la coagulación podría deberse a un mecanismo compensatorio pero este punto no está del todo

aclarado. Con respecto al paciente que presentó un TEP, si bien tenía factores de riesgo, no se puede descartar la MP como factor adicional a su estado de hipercoagulabilidad ya que tenía una actividad de FVIII de 118% que aumentó a 219% entre el 1er y 6to pulso con acortamiento del TTPa de 35 a 29 segundos.

CONCLUSIÓN: Los pulsos de MP tienen un impacto sobre la hemostasia en pacientes con OT. El aumento de la actividad del FVIII ocurre después de cada pulso, aumentando el riesgo de trombosis. Dado lo anterior, la profilaxis antitrombótica en estos pacientes podría ser una medida para tener en consideración.

Comentado por:

Dra. Pamela Invernizzi B. y Dra. Vjerocka Inostroza S

Residentes Endocrinología Adulto

Hospital San Juan de Dios