

Oftalmopatía de Graves. Diagnóstico, evaluación y tratamiento

Graves' Ophthalmopathy. Diagnosis, evaluation and treatment

FERNANDO BOLAÑOS GIL DE-MONTES^{1,*} Y JOSÉ L. TOVILLA-CANALES²

¹Departamento de Endocrinología, Área Médica, Centro Hospitalario MAC, Guadalajara, Jal.; ²Departamento Orbitopatía y Oculoplastia, Fundación Conde de Valenciana, Ciudad de México. México

RESUMEN

La oftalmopatía u orbitopatía de Graves (OG) es un trastorno autoinmune e inflamatorio (prevalencia 30 a 50% en enfermedad de Graves), caracterizada por inflamación de los tejidos orbitarios y protrusión ocular, debido a involucro de las células Th1 y Th2, con formación de anticuerpos contra el receptor de tirotrópina, fibroblastos orbitarios y aumento de la síntesis y secreción de glucosaminoglicanos, y del volumen orbitario. Se conocen dos fases: una fase activa con síntomas inflamatorios, de uno a tres años, seguida de una fase inactiva o de meseta con fibrosis. Las clasificaciones de la OG son la NOSPECS, (valora la gravedad y en menor grado la inflamación ocular), las del Consenso Europeo del Estudio de la Oftalmopatía de Graves (EUGOGO), la CAS (*Clinical Activity Score*) y la VISA (*Visual, Inflammation, Soft tissue involvement, Appearance*). Estas tres últimas clasifican la inflamación y los signos y síntomas clínicos para el tratamiento. Este en la fase activa está dirigido a controlar el proceso inflamatorio y evitar complicaciones graves. En la oftalmopatía moderada y severa, los glucocorticoides sistémicos constituyen la primera línea, asociados con micofenolato. La radioterapia externa más bolos de metilprednisolona y otros inmunosupresores se consideran de segunda elección en caso de falla o de contraindicación de los glucocorticoides.

Palabras clave: Oftalmopatía de Graves. Orbitopatía de Graves. Oftalmopatía tiroidea autoinmune. Enfermedad de Graves. Exoftalmos.

ABSTRACT

Graves' ophthalmopathy or orbitopathy (GO) is an autoimmune and inflammatory disorder (prevalence of 30 to 50% in Graves' disease), characterized by inflammation of the orbital tissues and ocular protrusion due to the involvement of Th1 and Th2 cells, formation of antibodies against the thyrotropin receptor of the orbital fibroblasts, an increase in the synthesis and secretion of glycosaminoglycans, and orbital volume. There are two phases: an active phase with inflammatory symptoms lasting one to three years, followed by an inactive or plateau phase with fibrosis. The classifications used to stage GO include NOSPECS (assesses severity and, to a lesser extent, ocular inflammation), those from the European Consensus of the Graves' Ophthalmopathy Study (EUGOGO), the CAS (*Clinical Activity Score*), and the VISA (*Visual, Inflammation, Soft tissue involvement, Appearance*). The last three classify the inflammation and clinical signs and symptoms to determine the appropriate treatment. The goal of the active phase is to control the inflammatory process and prevent severe complications. Systemic glucocorticoids, associated with mycophenolate, are considered the first-line option in moderate and severe ophthalmopathy. While retroorbital radiation therapy plus methylprednisolone boluses and other immunosuppressants are considered a second choice.

Keywords: Graves' ophthalmopathy. Graves' orbitopathy. Thyroid' orbitopathy. Graves' disease. Exophthalmos.

*Correspondencia:

Fernando Bolaños Gil de-Montes
E-mail: fenandob@hotmail.com

Fecha de recepción: 01-04-2024
Fecha de aceptación: 23-07-2024
DOI: 10.24875/RME.24000012

Disponible en internet: 04-11-2024
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2024;11:147-157

2462-4144 / © 2024 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La orbitopatía tiroidea (OT) es la manifestación extra-tiroidea más importante de la enfermedad de Graves (EG) y se caracteriza por inflamación de etiología autoinmune de las estructuras orbitarias (grasa, músculos extraoculares y glándula lagrimal) con alteración de la posición y la función de uno o de ambos ojos (proptosis o exoftalmos, restricción en la movilidad ocular y retracción palpebral). En el 10 al 20% de los casos la afección es unilateral o asimétrica^{1,2}. El manejo de los pacientes con OT debe ser multidisciplinario e incluye oftalmología, endocrinología, radioterapia y cirugía plástica, con el fin de controlar el proceso inflamatorio y evitar el daño oftalmológico que en casos graves puede ser fatal.

La OT es de etiología autoinmune, perteneciente a las endocrinopatías específicas de órgano. El órgano blanco es el fibroblasto, que expresa el receptor de tirotropina (TSHr), el cual estimula la producción de glucosaminoglicanos hidrofílicos, responsables del edema tisular^{3,4}.

MÉTODOS

Se seleccionaron de PubMed y Cochrane guías sobre orbitopatía de Graves, consensos, artículos de revisión de autores expertos en el tema, metaanálisis de anticuerpos utilizados para el tratamiento del padecimiento y estudios comparativos de recursos terapéuticos en comparación con placebo y con comparador activo.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la OT es variado y consiste en retracción palpebral, exoftalmos y edema palpebral. La retracción palpebral puede ser de párpados superiores, inferiores, asimétrica o bilateral simétrica.

Los grados de proptosis son variables, pero se considera patológica cuando la exoftalmometría es mayor

a 20 mm y la existencia de exoftalmos con diferencia mayor de 2 mm entre cada ojo sugiere patología del lado afectado. Además de con exoftalmometría, la protrusión del globo puede medirse con estudios de imagen (tomografía computarizada [TC]/resonancia magnética)⁵.

Los músculos extraoculares más comúnmente afectados son el recto inferior y el complejo de elevadores (recto superior y elevador del párpado), lo que ocasiona limitación en los movimientos verticales y diplopía⁵.

Los síntomas consisten en ardor, prurito, irritación ocular, cambios o disminución de la agudeza visual, dolor ocular o diplopía⁵. Clínicamente se puede apreciar congestión de vasos y quemosis conjuntival, queratitis límbica superior, queratopatía punteada de grados variables, limitación en la movilidad ocular y en casos graves puede haber un daño ocular grave con úlceras corneales y baja o pérdida completa de la visión por compresión del nervio óptico. La ulceración corneal puede darse por la dificultad para el cierre palpebral (lagoftalmos), ya sea por la retracción palpebral o por la proptosis grave.

En un estudio de 300 pacientes con EG se encontró ausencia de orbitopatía en el 74% (255), orbitopatía discreta en el 20% y grave en el 5.8% (20)¹. En otro estudio, el 74% de los pacientes con EG no presentaba orbitopatía, el 20% presentaba orbitopatía discreta y el 6% moderada a grave⁶.

La íntima asociación entre hipertiroidismo, orbitopatía y dermatopatía pretibial sugiere que el antígeno responsable es compartido entre la tiroides, los tejidos retroorbitarios y la piel pretibial.

FISIOPATOLOGÍA

La OT es un trastorno de la regulación inmunitaria, en el que se encuentran involucrados factores inmunológicos y ambientales. En este proceso, los linfocitos T autorreactivos reconocen un antígeno común entre las células tiroideas y los tejidos retroorbitarios, específicamente, el TSHr abundante en los fibroblastos retrooculares de pacientes con OT; este es presentado

en asociación con antígenos leucocitarios humanos (HLA) de la clase II a las células T CD4, las que, una vez activadas, estimulan la secreción por los linfocitos de citocinas tales como interleucina (IL) 2, factor beta de transformación y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I) y la síntesis de anticuerpos contra el TSHr (anti-TSHr) por los linfocitos B, con estimulación de los fibroblastos retroorbitarios en la síntesis y secreción de glucosaminoglicanos, con atracción de agua, producción de edema y aumento de volumen de los músculos extraoculares, proptosis y disfunción.

Estudios encaminados a investigar el tipo de células T involucradas en la fisiopatología de la oftalmopatía tiroidea autoinmune han demostrado la presencia tanto de linfocitos Th1, como Th2 y CD8^{1,4,6-11}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OT está basado en el cuadro clínico de disfunción tiroidea asociada con manifestaciones oculares tales como ardor y sensación de cuerpo extraño, fotofobia, epífora, visión borrosa y dolor ocular en reposo o con los movimientos, diplopía, quemosis, lagofthalmos y proptosis. Además, puede haber cambios de los músculos oculares en la TC y elevación de los anticuerpos contra el TSHr. El exoftalmos se manifiesta antes del hipertiroidismo en el 19.6% de los pacientes, coincide con su inicio en el 39.4% y es de instalación posterior en el 41%^{11,12}.

La oftalmopatía presenta dos fases: una fase activa con duración de 6 a 24 meses caracterizada por inflamación, dolor y congestión, seguida de una fase inactiva o de meseta, en la que hay forma predominante fibrosis y atrofia y diplopía⁴. La retracción palpebral es el signo más frecuentemente encontrado en pacientes con OT, está presente en el 38 al 94% y puede comprometer la oclusión palpebral (lagofthalmos), lo que, en ausencia de un adecuado fenómeno de Bell, puede ocasionar el desarrollo de ulceración corneal. La retracción palpebral se valora midiendo la apertura palpebral (distancia entre el margen palpebral de ambos párpados), siendo lo normal de 8 a 11 mm¹³⁻¹⁵. La posición normal del párpado superior es 2 mm por debajo del limbo esclerocorneal y el párpado

inferior debe descansar justo a nivel del limbo inferior. Los movimientos oculares se afectan en el 25 a 42% de los pacientes con OT y puede haber diplopía, la que se valora como ausente (grado 0), intermitente (con la fatiga ocular, grado I), inconstante, solo con la mirada dirigida vertical u horizontal (grado II), constante corregible con prismas (grado III) o constante no corregible¹².

El exoftalmos se valora mediante el exoftalmómetro, de los cuales hay varios tipos, siendo el más común el de Hertel¹⁶. Es indispensable en estos pacientes realizar además una evaluación oftalmológica integral, que incluya agudeza visual, tinción corneal, medición de la presión intraocular (la cual en casos de OT moderada y grave se puede encontrar elevada y requerir tratamiento con hipotensores oculares), así como evaluación del polo posterior (nervio óptico, mácula y retina periférica). Para la evaluación de la función del nervio óptico, es necesario revisar reflejos pupilares, pruebas de visión al color (cartilla de Ishihara) y muy importante también, campos visuales. Debido al alto riesgo de afección ocular que los pacientes con OT pueden presentar, es indispensable el manejo multidisciplinario de endocrinólogos y el oftalmólogo, en especial el que tiene entrenamiento en cirugía oculoplástica.

En un estudio en 301 mexicanos adultos normales, con edad promedio de 36 ± 8.6 años, observamos una exoftalmometría promedio de 15.18 ± 2.16 mm en varones y 14.82 ± 1.98 en mujeres, valores significativamente menores que los informados en americanos, tanto de raza blanca como negra¹⁷, así como los informados en población iraní¹⁸.

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de una orbitopatía más grave son:

- Antecedentes genéticos.
- Tabaquismo.
- Sexo masculino (aunque esta enfermedad es más frecuente en mujeres, pero los hombres desarrollan cuadros más agresivos y graves).
- Hipertiroidismo o hipotiroidismo.
- Título elevado de anticuerpos contra el TSHr (TRAb).
- Hipercolesterolemia.

- Edad avanzada.
- Tratamiento con yodo radiactivo^{4,10}.

En el caso de exoftalmos unilateral o de una diferencia mayor de 2 a 3 mm en la exoftalmometría entre ambos ojos en ausencia de sospecha de afección del globo ocular contralateral (en particular una miopía axial), debe establecerse diagnóstico diferencial con los siguientes procesos patológicos: mucocoele de la órbita, malformación venosa cavernosa, displasia fibrosa, neoplasias malignas orbitarias (linfoma, rhabdomioma, glioma del nervio óptico, meningioma, carcinoma metastásico de mama y melanoma maligno, entre otras), miositis, sarcoidosis, granulomatosis con poliangiitis, fístula caverno-carotídea y trombosis del seno cavernoso².

Existen diferentes clasificaciones para intentar estadiar a los pacientes con OT. Una de las primeras es la NOSPECS, propuesta por Werner (*No signs, Only signs, Soft tissue involvement, Proptosis, Extra ocular muscle involvement and Sight involvement*) (Tabla 1), que evalúa en estos seis puntos las manifestaciones generales de los pacientes con OT, pero que actualmente se utiliza poco, dado que no estadifica la gravedad, dado que hay pacientes que pueden presentar diplopía (estadio IV) sin proptosis y pacientes que pueden tener neuropatía (estadio VI) sin ulceración ni diplopía¹⁹.

En contraste, las clasificaciones que parecen dar más información y estadificar mejor la gravedad de esta enfermedad y las que más utilizamos nosotros actualmente son la del Grupo Europeo de la Orbitopatía de Graves (EUGOGO), la de CAS (*Clinical Activity Score*) y la de VISA (*Visual, Inflammation, Soft tissue involvement y Appearance*)¹.

La escala del EUGOGO clasifica a la OG en tres grupos, discreta, moderada y grave. La OT discreta (90% de los casos) considera alteraciones que incluyen retracción palpebral menor de 2 mm, mínima afección de tejidos blandos, exoftalmos < 3 mm, sin diplopía o solo intermitente, y si existe exposición corneal, que responda a la aplicación de lubricantes^{20,21}. La OG moderada a grave (5 a 10% de los casos) produce un impacto en la vida diaria del paciente, justifica el empleo de inmunosupresión y se caracteriza por retracción palpebral simpática ≥ 2 mm, proptosis ocular ≥ 3 mm, afección

Tabla 1. Escala de Werner

Clase 0. N - No signos ni síntomas
Clase I. O - Solo signos
Clase II. S - Afección de tejidos blandos
0. Ausente
a. Mínima
b. Moderada
c. Marcada
Clase III. P - Proptosis ocular (> 3 mm sobre los valores normales)
0. Ausente
a. 3 a 4 mm sobre valores normales
b. 5 a 7 mm sobre valores normales
c. 8 mm sobre los valores normales
Clase IV. E - Afección de músculos extraoculares
0. Ausente
b. Limitación de la movilidad extrema
c. Restricción evidente de la movilidad
d. Globos oculares fijos
Clase V. C - Afección corneal
0. Ausente
a. Punteado corneal
b. Ulceración
c. Necrosis y perforación
Clase VI. S - Pérdida de la visión por afección del nervio óptico
0. Ausente
a. Defecto de campo visual, visión 20/20 a 20/60
b. Visión 20/70 a 20/200
c. Visión ausente

moderada a grave de los tejidos blandos y diplopía con la versión ocular o no constante, constante corregible con prismas y constante no corregible con prismas. En estos casos se recomienda el uso de terapia inmunomoduladora. La enfermedad muy grave (5% de los casos) incluye afección de la visión con compresión del nervio óptico, ulceración corneal y subluxación del globo ocular, lo que pone en peligro la visión^{1,3}.

La escala de CAS (Tabla 2) es binaria, evalúa grados de actividad. Un puntaje ≥ 3 significa OG activa y < 3 OG inactiva. Cuando el paciente es valorado después de uno a tres meses se estudian esos mismos siete valores pero se agregan tres más: aumento > 2 mm en proptosis, disminución en la movilidad ocular (monocular) en cualquier dirección > 8°, y disminución de una línea de Snellen en la agudeza visual, considerándose un valor > 4 como dato de actividad²⁰.

Tabla 2. Escala de CAS (Clinical Activity Score)*

Dolor orbitario espontáneo
Dolor orbitario con los movimientos oculares
Edema palpebral atribuido a la enfermedad de Graves
Eritema palpebral
Enrojecimiento conjuntival
Quemosis
Inflamación de la carúncula
Aumento de más de 2 mm en la proptosis
Disminución de la movilidad de un ojo en cualquier dirección, mayor de 8 grados
Disminución de la agudeza visual equivalente a una línea de Sneller

*Un puntaje ≥ 3 significa OG activa y < 3 OG inactiva. En la valoración a 1 a 3 meses del tratamiento se agregan los 3 criterios inferiores y se considera un puntaje > 4 como diagnóstico de persistencia de actividad. OG: oftalmopatía u orbitopatía de Graves.

Finalmente, la otra escala utilizada para valorar la actividad y gravedad de la OG es la conocida como VISA, diseñada por Dolman¹³ (Visión, Inflamación, Estrabismo y Apariencia) y modificada por la ITEDS (International Thyroid Eye Disease Society), que valora el estado de actividad de la OT (Tabla 3). El valor total de la escala puede llegar a 10. En caso de una calificación < 4 se recomienda tratamiento conservador, pero una > 5 requiere un tratamiento más agresivo¹.

TRATAMIENTO (TABLA 4)

En la fase activa inflamatoria se encuentra indicado tratamiento con medidas generales y antiinflamatorios; los inmunosupresores están indicados en la oftalmopatía moderada a grave activa, y en la fase fibrótica, valorar tratamiento quirúrgico, que incluye descompresión orbitaria para corrección del exoftalmos, cirugía de los músculos extraoculares en caso de diplopía y cirugía de párpados para corrección de la retracción palpebral o con fines estéticos³.

Los factores que se conoce pueden influir en un mayor riesgo de gravedad y progresión de la OT son: sexo masculino, pacientes con mayor edad, personas con diabetes (que además como sabemos, complica el uso

de corticosteroides), hipercolesterolemia e hipertiroidismo de difícil control. Pero el factor más reconocido para el empeoramiento de un cuadro de OT es el tabaquismo tanto activo como pasivo, así que es muy importante recomendar a un paciente con hipertiroidismo la suspensión del hábito tabáquico^{20,21}.

En todos los casos de EG se recomienda indicar tratamiento del hipertiroidismo, corregir el hipotiroidismo y los otros factores de riesgo ya mencionados, con lo que se evita el empeoramiento de la orbitopatía^{1,20,21} y desde etapas iniciales, la valoración y manejo conjunto con el oftalmólogo-oculoplástico.

En las etapas iniciales y en fases leves de OT es necesario el empleo de medidas locales como gotas lubricantes, uso de anteojos para protección de la luz solar y elevación de la cabecera de la cama. Recientemente se han informado buenos resultados con el empleo de selenio en pacientes con oftalmopatía discreta, en forma de selenito de sodio a dosis de 200 μ g diarios por seis meses^{1,20}. En algunos casos se puede valorar la administración de glucocorticoides por vía oral³.

En la forma moderada a grave es necesario el uso de inmunomoduladores, tales como bolos de metilprednisolona (MP) asociados con fármacos ahorradores de glucocorticoides como miconazol y azatioprina entre otros, así como radioterapia retroorbitaria. En caso de afección de la visión con compresión del nervio óptico, ulceración corneal y subluxación del globo ocular, se debe valorar descompresión retroorbitaria si hay falla al tratamiento médico²¹ (Fig. 1).

Glucocorticoides

En el caso de la orbitopatía moderada a grave se han obtenido mejores resultados con el uso de glucocorticoides (MP) por vía intravenosa en comparación con la vía oral (70 a 80% vs. 51%)^{20,22}. Inicialmente se utilizaba 1 g de MP semanal por seis semanas seguido por otras 6 dosis de 500 mg (dosis total en 12 semanas de 9 g). Debido a cuadros graves de hepatotoxicidad y muertes asociados a este régimen, hemos adoptado las dosis propuestas por Kahaly et al.^{1,22}, en la que se aplican 500 mg cada semana por seis semanas, seguidas por otras seis semanas de 250 mg (dosis total de 4.5 g en 12 semanas). Se recomienda evitar la administración

Tabla 3. Escala de VISA modificada por ITEDS*

Inflamación de la carúncula	0 ausente	1 presente
Enrojecimiento conjuntival	0 ausente	1 presente
Enrojecimiento palpebral	0 ausente	1 presente
Variación diurna de síntomas y signos	0 ausente	1 presente
Quemosis	0 ausente	1 presente sin proyección fuera del párpado 2 proyección fuera del párpado
Dolor ocular	0 ausente	1 presente en reposo 2 presente con los movimientos oculares
Edema palpebral	0 ausente	1 sin afección del párpado inferior 1 afección inferior al globo ocular

*Un puntaje < 4 requiere tratamiento conservador; uno mayor o progresión de la inflamación indica tratamiento más agresivo.

VISA: Visual, Inflammation, Soft tissue involvement, Appearance; ITEDS: International Thyroid Eye Disease Society.

Modificada de Barrio-Barrio et al., 2015¹⁹.

de glucocorticoides intravenosos en caso de anomalías hepáticas graves, alteraciones electrolíticas, diabetes *mellitus* mal controlada, hipertensión arterial descontrolada y cuadros psicóticos¹.

El tratamiento preventivo para el desarrollo o incremento de la orbitopatía de Graves, después de la administración terapéutica de yodo radiactivo, está indicado en pacientes con factores de riesgo sin orbitopatía y en aquellos con orbitopatía discreta. Consiste en el empleo de prednisona a dosis de 0.3 a 0.5 mg/kg/día iniciado el día de la administración del yodo radiactivo, con reducción gradual de la dosis en tres meses. En un estudio posterior se demostró un efecto similar utilizando dosis más bajas, de 0.1 a 0.2 mg/kg/día, con reducción gradual de esta en seis semanas^{1,23,24}. En caso de neuropatía óptica, EUGOGO recomienda la administración de un pulso diario de 1g de MP durante tres días. En caso de falta de respuesta a este régimen en un lapso razonable, se debe practicar descompresión retroorbitaria²¹.

Radioterapia retroorbitaria

Las radiaciones retroorbitarias actúan induciendo apoptosis de los linfocitos B, T, macrófagos y fibroblastos retroorbitarios. La dosis de radioterapia recomendada es de 20 Gy administrados en dos semanas (10 dosis). En un estudio comparativo entre radioterapia y controles, se observó respuesta en un 60 y

Tabla 4. Tratamiento de la oftalmopatía de Graves

- Modificación de los factores de riesgo
- Medidas generales
- Radioterapia retroorbitaria
- Inmunosupresores:
 - Glucocorticoides
 - Micofenolato
 - Azatioprina
 - Ciclosporina
 - Metrotexato
 - Ciclofosfamida
- Inmunosupresores biológicos:
 - Rituximab
 - Tocilizumab
 - Teprotumumab
- Otros recursos terapéuticos

31% respectivamente. La administración de glucocorticoides sistémicos adicionados de radioterapia ha mostrado resultados más satisfactorios que con los glucocorticoides solos^{25,26}. Es importante recordar que la radioterapia puede funcionar en casos en los que se pretende ahorrar el uso de corticosteroides o cuando estos están contraindicados, utilizados en la fase activa.

Micofenolato

Inhibe la proliferación de linfocitos T y B, la formación de anticuerpos por las células B, modula la quimiotaxis, favorece la apoptosis de células T activadas e inhibe

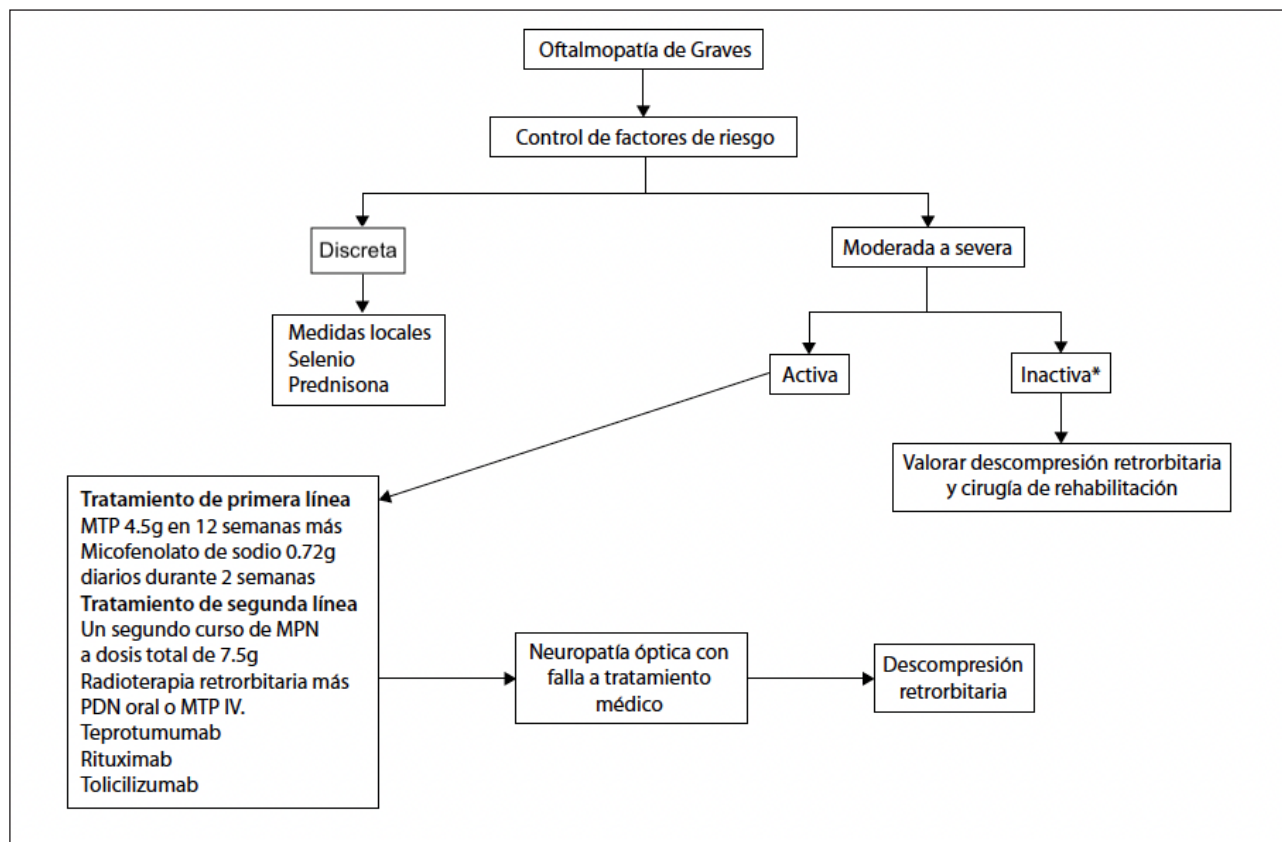


Figura 1. Diagrama de flujo de tratamiento para la oftalmopatía de Graves. *Inactiva: considerarla después de 18 a 24 meses de evolución de la oftalmopatía, en ausencia de datos clínicos de actividad inflamatoria. IV: intravenosa; MTP: metilprednisolona; PDN: prednisona.

la proliferación de fibroblastos. En un estudio multicéntrico en pacientes con orbitopatía de Graves de moderada a grave se observó una mejor respuesta en el grupo tratado con infusión de MP por 12 semanas, adicionada de micofenolato por 24 semanas, en comparación con el grupo tratado con MP sola. En estudios aleatorizados comparativos entre micofenolato y MP, se ha informado mejor respuesta en el grupo tratado con micofenolato²⁷⁻³⁰. Actualmente, la combinación del esquema de MP más micofenolato se considera por el EUGOGO como el tratamiento de primera elección en la OT moderada a grave²¹. Las dosis recomendadas de micofenolato sódico van de 500 a 1,000 mg diarios por 12 a 24 semanas, equivalentes a 0.36 a 0.72 g de micofenolato de mofetilo, que es el disponible en México.

En caso de no existir la posibilidad de la administración conjunta de micofenolato con MP, el grupo EUGOGO recomienda (entre otros esquemas) la administración de una dosis total de MP intravenosa de

7.47 g infundidos a dosis de 830 mg semanales por seis semanas, seguidos de 450 mg cada semana por seis semanas adicionales²¹.

Azatioprina

Es un análogo de las purinas que interfiere con su síntesis. El fármaco disminuye la proliferación de células T, aunque no es eficaz como monoterapia en la OG, se puede utilizar como adyuvante con la radioterapia y glucocorticoides, lo que permite emplear dosis menores de estos. El fármaco tiene efectos adversos sobre la médula ósea y produce náuseas y vómitos^{1,30}.

Ciclosporina

Es un inmunomodulador que inhibe la proliferación de las células T estimuladas por IL-2 y la generación de

linfocitos T citotóxicos. Su empleo en la OG ha sido útil en combinación con la MP, pero se ha visto limitado por su toxicidad^{1,29,30}.

Ciclofosfamida

Se ha observado buena respuesta para el manejo de la inflamación, pero menor en cuanto a la proptosis y la diplopía a dosis de 50 a 100 mg por cuatro meses. Debido a los efectos adversos del medicamento, no se considera de elección para el tratamiento de la OG³¹.

Metrotexato

Es un inmunosupresor inhibidor del dihidrofolato reductasa que impide la formación del ADN, ARN y la síntesis proteica. El fármaco ha demostrado ser útil en caso de falla a los glucocorticoides, por lo que está considerado como otra opción de tratamiento en la OG^{1,32}.

Inmunosupresores biológicos

Debido a que el empleo de glucocorticoides produce múltiples efectos adversos y en caso de falta de respuesta o recidiva (12%), se ha recomendado el empleo de inmunosupresores biológicos.

– Rituximab (RTX): es un anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, que ha sido utilizado para el tratamiento de la orbitopatía de Graves moderada a grave^{1,30,32}. En un estudio comparativo entre RTX y placebo no se observaron diferencias entre los dos grupos³³. En otro estudio en el que se utilizó a la MP como comparador, se observó superioridad en el grupo tratado con RTX³⁴, encontrándose que el segundo grupo tenía un número mayor de pacientes (31 vs. 21) y con evolución más corta de la oftalmopatía (4.5 vs. 11.2 meses)³⁵. En el primer estudio se administraron 1,000 mg de RTX por vía intravenosa en dos dosis separadas entre sí por un lapso de dos semanas³³ y en el segundo el mismo esquema que en los primeros 11 pacientes, reduciendo la dosis a 500 mg como dosis única a partir del duodécimo,

dado el hallazgo de depleción grave de células B con dosis tan bajas como 100 mg de RTX³⁴. Un metaanálisis de estudios de cohorte y aleatorizados demostró mejoría en sujetos tratados con RTX, con disminución de CAS, de la proptosis y de los valores de los TRAb³⁶. A la fecha, el tratamiento con RTX está considerado como efectivo y de segunda línea en pacientes con falla a los glucocorticoides o con contraindicación para estos^{21,35}.

- Tocilizumab (TCZ): es un anticuerpo monoclonal humanizado que se fija al receptor de la IL-6, responsable en gran parte de estimular la síntesis de glucosaminoglicanos por los fibroblastos. En estudios de pacientes con OG resistente a glucocorticoides se han observado buenos resultados con su empleo³⁷⁻³⁹. En un estudio aleatorizado de TCZ con placebo como control en pacientes con OG resistente a glucocorticoides, administrando TCZ intravenoso a dosis de 8 mg/kg de peso a las 0, 4, 8 y 12 semanas con seguimiento por 28 semanas se observó reducción de CAS igual o mayor a 2 puntos en el grupo tratado con TCZ en un 93%, en comparación con un 59% en el grupo placebo, mejoría de la diplopía en un 6% y 1.5 mm de reducción de la proptosis a las 16 y 40 semanas en el grupo tratado³⁷. En otro estudio con aplicación de la dosis inicial de TCZ mencionada previamente, pero con uso mensual durante seis meses, seguida de la administración subcutánea de 162 mg semanales por seis semanas y posteriormente cada dos semanas por otros seis meses, con seguimiento de 12 a 36 meses, se observó reducción de CAS de 4.1 puntos y de la proptosis de 23 a 20.6 desde los seis meses de tratamiento ($p \geq 0.0001$)³⁹. Además, se ha informado reducción de los valores de anti-TSHr^{37,38}.
- Teprotumumab: es un anticuerpo monoclonal humano, dirigido contra el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1R), utilizado para el tratamiento de la oftalmopatía tiroidea autoinmune moderada a grave. El razonamiento para su uso se basa en que los fibroblastos en la OG expresan tanto el TSHr como el IGF1-R, y ambos se encuentran implicados en su génesis⁴⁰. El anticuerpo ha sido estudiado en dos ensayos controlados, con un 69% en el grupo tratado, en comparación con un 20% en el grupo placebo, con reducción ≥ 2 puntos

del score de CAS, ≥ 2 mm de la proptosis y el 68% de respuesta de la diplopía, en comparación con el 26% en el grupo placebo. El fármaco ha sido aceptado para su empleo por la Food and Drug Administration (FDA). Además, en el estudio OPTIC se informó el logro del objetivo primario, de reducción de la proptosis ≥ 2 mm en el 83%, en comparación con el 10% en el grupo placebo y disminución de la grasa orbitaria y del volumen de los músculos extraoculares en estudios de imagen. Los efectos adversos debidos al empleo de teprotumumab consisten en afección auditiva, síntomas gastrointestinales, astenia y pancitopenia, y su costo elevado. La dosis recomendada y aceptada por la FDA consiste en la administración de teprotumumab en infusión inicial de 10 mg/kg de peso, seguida cada tres semanas de siete infusiones del fármaco a dosis de 20 mg/kg de peso⁴¹⁻⁴³.

- Anticuerpo contra el TSHr: es un anticuerpo monoclonal humano denominado K1-70TM que bloquea al TSHr. En un estudio clínico fase I en 20 pacientes con OG estable eutiroideos e hipertiroideos, a diferentes dosis, se demostró mejoría de la inflamación, del puntaje de CAS y del exoftalmos en forma aislada, sin efectos adversos serios, concluyéndose que los resultados aún son preliminares y se requieren más estudios para valorar su respuesta⁴⁴. Dado que en estudios *in vitro* en células de sujetos con OT sin estimulantes del IGF-1R se ha visto aumento de la actividad de este anticuerpo después de la administración de anticuerpos estimulantes del TSHr, valorando el incremento de ácido hialurónico, algunos autores han propuesto evaluar la administración de teprotumumab y anticuerpos bloqueadores del TSHr en forma conjunta para el tratamiento de la OG^{45,46}.

Otros recursos terapéuticos:

- Plasmaféresis: utilizada con la hipótesis de que la eliminación de las inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides puede tener efecto benéfico en la OG. Sin embargo, los estudios no han sido concluyentes¹⁰.
- Análogos de la somatostatina: se han utilizado (octreótida, lanreótida) para el tratamiento de la OG. Se ha postulado su efecto favorable explicable por supresión de IGF-1 o de la liberación de linfocinas.

Sus efectos benéficos sobre la orbitopatía solo se han demostrado en un pequeño número de pacientes y en estudios no controlados¹⁰.

- Pentoxifilina: posee acciones moduladoras sobre la liberación de citocinas (inhibe la IL-1, el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma), así como la producción de glucosaminoglicanos por los fibroblastos. En relación con sus efectos sobre la OG, se ha visto mejoría de la inflamación de los tejidos blandos, pero no sobre la proptosis o la afección de los músculos retrooculares¹⁰.
- Inmunoglobulinas: se han utilizado por vía intravenosa en el tratamiento de la OG con resultados contradictorios; por ello y debido a su costo elevado, su uso ha sido reservado¹⁰.
- Colesterol y estatinas: los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa o estatinas reducen los valores de colesterol total y de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; además, poseen propiedades pleiotrópicas y antiinflamatorias. En los estudios analizados a la fecha, se ha observado reducción del desarrollo de OG en sujetos tratados con estatinas, pero no con otros fármacos reductores de colesterol, concluyéndose que su efecto se puede explicar por las propiedades pleiotrópicas de las estatinas^{47,48}. Dado que tanto las dosis altas de MP como las estatinas son potencialmente hepatotóxicas, se debe vigilar esto en pacientes que reciben ambos fármacos⁴⁹.

CONCLUSIONES

El régimen terapéutico sugerido en la oftalmopatía tiroidea activa consiste en la suspensión de los factores de riesgo e institución de medidas locales. En la OG moderada a grave activa, no se recomienda el tratamiento con yodo radiactivo del hipertiroidismo; en vez de ello, se debe lograr el eutiroidismo con tiocarbamidas y tratar la oftalmopatía de acuerdo con lo informado por el EUGOGO con la administración de MP intravenosa a una dosis total de 4.5 g adicionada de micofenolato. Algunos autores proponen también su combinación con azatioprina⁵⁰. En caso de falla al tratamiento o recaída con glucocorticoides

intravenosos más micofenolato, el tratamiento de segunda elección incluye:

- Un segundo curso de MP a una dosis total de 7.5 g.
- Glucocorticoides intravenosos más radioterapia retroorbitaria.
- Glucocorticoides adicionados de inmunosupresores inespecíficos (azatioprina, ciclosporina)²¹.
- RTX.
- Teprotumumab.
- TCZ.

Con relación a los inmunosupresores biológicos, se han obtenido buenos resultados con el empleo de TCZ, RTX y teprotumumab. Este último, aceptado para su uso por la FDA, pero con el inconveniente de sus efectos adversos sobre la función auditiva, hiperglucemia y costo elevado. Tanto el TCZ como el teprotumumab han demostrado eficacia sobre la proptosis ocular⁵⁰. Los agentes biológicos pueden utilizarse en caso de falla o contraindicación para la administración de glucocorticoides intravenosos. Es necesario realizar estudios aleatorizados que comparen el tratamiento de anticuerpos monoclonales con la MP (comparador activo), para establecer conclusiones definitivas. Actualmente, la elección del tratamiento en los pacientes con OG moderada a grave debe ser individualizado, teniendo en cuenta el costo y los recursos terapéuticos disponibles.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Ana María Contreras Navarro su dirección sobre la preparación y edición de el presente artículo científico.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maurya RP, Ananya PR, Kadir SM, Sing VP, Das D, Gupta S et al. Recent advances in thyroid eye disease. An overview. *Int J Ocul Oncol Oculopolasty*. 2021;7(2):117-30.
2. Bahn RS, Garrity JA, Gorman SA. Clinical Review 13 Diagnosis and management of Graves orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(3):551-63.
3. EL-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management. *Int Med J*. 2004;34(8):482-91.
4. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves's Ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Int Med*. 2014;53(5):353-60.
5. Char DH. Thyroid eye disease. 2th ed. Churrchill Livingstone; 1990.
6. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292(5):692-716.
7. Banh RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Eng J Med*. 2010;362(8):726-38.
8. Smith TJ. Recognizing the putative role for TSH receptor expressing fibroblasts in thyroid-associated ophthalmopathy may solve several mysteries *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(3):171-81.
9. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves' ophthalmopathy. *Med Clin N Am*. 2012;96(2):311-28.
10. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21(2):168-99.
11. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspectives on the pathogenesis of Graves disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2003;24(4):802-35.
12. Briseño-Velázquez S, Arechavaleta-Granell R, Bolaños-Gil de Montes F. Oftalmopatía de Graves. En: Gómez-Vargas E, Franco-Sasique JJ, Pérez-Hernández JU, Vita-Ruiz G. Enfermedades del tiroides. México: Publicaciones Administrativas Contables Jurídicas; 2006. pp. 439-451.

13. Dolman PJ. Evaluating Graves' Orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;228(3):229-48.
14. Gaddipati RV, Meyer DB. Eyelid retraction, lid lag, lagophthalmos, and von Graefe's sign. *Ophthalmology.* 2008;115(6):1083-88.
15. Velasco Cruz AA, Ribeiro SFT, García DM, Akaishi PM, Pinto CT. Graves upper eyelid retraction. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(1):63-76.
16. Karti O, Selver OB, Karahan JE, Zengin MO, Uyar M. The effect of age, gender, refractive states and axial length on the measurement of Hertel exophthalmometry. *Open Ophthalmol J.* 2015;2015:249125.
17. Bolaños-Gil de Montes F, Pérez-Resinas MA, Rodríguez-García M, González Ortiz M. Exophthalmometry in Mexican adults. *Rev Invest Clin.* 1999;51(6):341-43.
18. Bagheri A, Shahraki K, Arabi A, Kashkoull MB. Normal exophthalmometry values in Iranian population: a metanalysis: a complete translation from Farsi. *J Ophthalmic Vis Res.* 2021;16(3):470-78.
19. Barrio-Barrio J, Sabater AI, Bonet-Farrol E, Velázquez-Villoria A, Galofre JC. Graves ophthalmopathy VISA versus EUGOGO classification, assessment and management. *J Ophthalmol.* 2015;2015:249125.
20. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GL, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves'Orbitopathy guidelines for the management of Graves'orbitopathy on behalf of the European Group of Graves'Orbitopathy (EUGOGO). *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):9-26.
21. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves'orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Grave' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43-G67.
22. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves'orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5234-40.
23. Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Roben Robenshtok E. Glucocorticoid regimens for prevention of Grave's Ophthalmopathy, progression following radioiodine treatment; systematic review and metanalysis. *Thyroid.* 2014;24(10):1515-23.
24. Lai A, Sassi L, Compri E, Marina F, Sivell P, Prantanida E, et al. Lower dose prednisone prevents radioiodine exacerbation of initially mild or absent Graves'Orbitopathy. A retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1333-37.
25. Mourits MP, Kemper-Harteveld ML, García-García MB, Koppeseboar HPF, Tick L, Termee CB. Radiotherapy for Graves orbitopathy a randomized placebo controlled study. *Lancet.* 2000;355(9214):1505-09.
26. Barbesino G, Salvi M, Freitag K. Future projection in thyroid eye disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;101(3):S47-S56.
27. Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol.* 2017;86(2):247-55.
28. Feng W, Hu Y, Ch Zhang, S Hi, Zhang P, Yang Y, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of moderate to severe Graves disease orbitopathy: a metanalysis. *Bioengineering.* 2012;13(6):14719-29.
29. Kahaly GJ, Riedl M, Koning J, Pitz S, Ponto K, Diana T, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomized, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):287-98.
30. Strianese D, Rossi F. Interruption of autoimmunity for thyroid eye disease. Beta cell and cell strategy. *Eye.* 2019;33(2):191-99.
31. Wall Jr, Henderson J, Straskosch CR, Joyner DM. Graves'ophthalmopathy. *CMA Journal.* 1981;124(7):855-66.
32. Subekti I, Soewondo P, Soebardi S, Darmowidjojo B, Harbowono DS, Purnamasari D, et al. Practical guidelines management of Graves ophthalmopathy. *Acta Med Indones.* 2019;51(4):364-71.
33. Stan MN, Garrity JA, Carranza-León BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves'orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):432-41.
34. Salvi M, Vannuchi G, Curró NM, Campi I, Coverlli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B cell targeted therapy with Rituximab in patients with moderate to severe Graves orbitopathy: A randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):422-1.
35. Stan MN, Salvi M. Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - lessons from randomized controlled trials. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):R101-R09.
36. Wang Ch, Ning Q, Jin K, Xir J, Ye J. Does rituximab improve clinical outcomes of patients with thyroid associated ophthalmopathy? A systematic review and metanalysis. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(2):46.
37. Pérez-Moreiras JV, Gómez-Reino JJ, Maneiro JR, Pérez-Pampin E, Romo López A, Rodríguez Álvarez FM, et al. For the tolicizumab in Graves orbitopathy study group. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:181-90.
38. Ceballos-Macias JJ, Rivera-Moscoco R, Flores-Real JA, Vargas-Sánchez J, Ortega-Gutiérrez G, Madriz-Prado R, et al. Tocilizumab in glucocorticoid-resistant graves orbitopathy. A case series report of a Mexican population. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020;81(2-3):78-82.
39. Moi L, Hamedani M, Ribi C. Long term outcome in corticosteroid- refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab. *Clin Endocrinol.* 2022;97(3):363-70.
40. Neag EJ, Smith TJ. 2021 Update on thyroid-associated ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(2):235-59.
41. Slentz DH, Nelson ChC, SmithTJ. Teprotumumab: a novel therapeutic monoclonal antibody for thyroid-associated ophthalmopathy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(7):645-49.
42. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHL, Perdok L, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med.* 2020;382(4):341-52.
43. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang Ra, et al. Teprotumumab for thyroid associated ophthalmopathy. *N Eng J Med.* 2017;376(18):1748-61.
44. Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, Li Y, Smith RS. TSH receptor specific monoclonal autoantibody K1-70™ targeting of the TSH receptor in subjects with Graves disease and Graves' orbitopathy. Results from a phase I clinical trial. *Clin Endocrinol.* 2022;96(6):878- 87.
45. Neumann S, Krieger CC, Gerdshengorn MC. Targeting TSH and IGF-1 receptor to treat thyroid eye disease. *Eur Thyroid J.* 2020;9(suppl 1):59-65.
46. Krieger CC, Place RF, Bevilacqua C, Marcus-Samuels B, Abel BS, Skarulis MC, et al. TSH/IGF-1 Receptor Cross Talk in Graves' Ophthalmopathy pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2340-47.
47. Stein JD, Childers D, Gupta S, Talwar N, Nan B, Lee BJ, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(3):290-6.
48. Lanzolla G, Sabini E, Leo M, Menconi F, Rochi R, Sframeli A, et al. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open label, adaptive, single centre, randomised, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(11):733-42.
49. Coverlli D, Vannucho G, Campi I, Curré N, D'Ambrosio R, Maggioni M, et al. Statins may increase the risk of liver dysfunction in patients treated with steroids for active Graves'orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1731-37.
50. Smith TJ, Bartalena L. Debate: Will biological agents supplant systemic glucocorticoids as the first line treatment for thyroid-associated ophthalmopathy? *Eur J Endocrinol.* 2019;181(5):D27-D43.