

Máster en subespecialidades oftalmológicas:
oculoplastia

Tratamiento de la orbitopatía de Graves

Trabajo de fin de máster

Autor: Dr. Isafías Eduardo Bustos

Tutor: Dr. Ángel Romo López

Curso: 2019

Índice

Currículum vitae.....	3
Resumen/abstract.....	4
Lista de abreviaturas.....	5
Introducción.....	6
Epidemiología.....	6
Factores de riesgo.....	7
Fisiopatología.....	8
Manifestaciones clínicas.....	9
Clasificación/Diagnostico.....	14
Tratamiento.....	16
Tratamiento médico.....	16
Tratamiento quirúrgico	19
Hipótesis y objetivos	26
Material y métodos.....	26
Resultados.....	26
Discusión.....	27
Conclusión.....	27
Bibliografía.....	29

Currículum Vitae

Datos Personales

Nombre: Isaías Eduardo Bustos
Email: isaebustos@gmail.com
Tel: +34643035277

Formación académica

Título médico otorgado por el Instituto universitario de Ciencias de la Salud Fundación H.A. Barceló. La Rioja, Argentina (2003-2010)

Residencia en Oftalmología en el Instituto Privado Onnis. Córdoba, Argentina (2012-2015)

Titulo de especialista en oftalmología otorgado por el Consejo Medico de Santiago del Estero, Argentina (Año 2017)

Actividades relacionadas a la especialidad

Rotación externa en el área de córnea y superficie ocular del Hospital de Clínicas de Buenos Aires, Argentina (Febrero 2015)

Rotación externa en el área de oculoplastia y órbita en el Hospital de la Universidad Johannes Gutenberg, Mainz, Alemania (Mayo/Junio 2015)

Fellowship en cirugía de catarata con facoemulsificación en DD Eye Hospital, Kota, India (Julio/Agosto 2015)

Resumen

Objetivo: realizar un resumen de la patología orbitaria en la enfermedad tiroidea, sus herramientas diagnósticas y las medidas terapéuticas actualizadas, basado en la evidencia científica de la bibliografía específica.

Material y métodos: búsqueda bibliográfica exhaustiva de la información existente que incluye artículos científicos recientes, libros de texto y guías clínicas consensuadas.

Resultados: la fisiopatología de la orbitopatía de Graves continúa siendo, en parte, un enigma, sin embargo, los hallazgos recientes han permitido el estudio y ensayo clínico de nuevas medidas de terapia farmacológica para los casos que no responden a la terapéutica habitual. La descompresión orbitaria es el pilar del tratamiento de rehabilitación quirúrgica de la anatomía y fisiología de la órbita de estos pacientes y con los abordajes preferidos en la actualidad se ha logrado minimizar las complicaciones postquirúrgicas de esta técnica.

Conclusiones: dado que cada presentación clínica es particular, que la anatomía es muy variable entre los pacientes y que no todos responden de la misma forma a un mismo tratamiento, es que es difícil concretar un esquema terapéutico que se adapte a todos los pacientes. La realidad es que cada caso de orbitopatía debe ser individualizado, utilizando medidas terapéuticas específicas en cada uno de ellos.

Abstract

Objective: to summarize the characteristics of the orbital pathology in thyroid disease, its diagnostic tools and updated therapeutic options, based on the scientific evidence from the specialized bibliography.

Material and methods: exhaustive bibliographic review of existing knowledge, including recent research papers, textbooks and consensual clinical guidelines.

Results: Graves' Orbitopathy physiopathology remains a partial enigma; however, there have been some findings, regarding the clinical trial of new pharmacological therapy techniques for cases that do not respond to the usual therapeutic approach. Orbital decompression is the mainstay of surgical rehabilitation treatment of anatomy and physiology of the orbit, and with the state of art approaches it has been possible to minimize the post-surgical complications of this technique.

Conclusions: Given the specificity of each clinical presentation, the anatomy's variability among patients and the multiple responses to the same treatment, it is difficult to select a therapeutic scheme that could adjust to every patient. Thus, each case of orbitopathy must be treated using a specific therapeutic approach, based on the patient characteristics.

Lista de abreviaturas

CAS: Clinical Activity Score

DO: Descompresión orbitaria

EG: Enfermedad de Graves

EUGOGO: European Group on Graves' Orbitopathy

GC: Glucocorticoides, corticoides

MEO: Músculos extraoculares

NOD: Neuropatía óptica distiroidea

OG: Orbitopatía de Graves

RTX: Rituximab

Introducción

La orbitopatía de Graves (OG) es un trastorno sindrómico de compromiso orbitario con una base fisiopatológica autoinmunitaria de causa desconocida, y es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves (EG).

El cuadro clínico clásico puede comprender diferentes grados de retracción palpebral, proptosis, alteración de los movimientos oculares y compromiso estético de la órbita y periórbita.

El deterioro del aspecto estético de la órbita de los pacientes con OG es motivo de gran compromiso en la calidad de vida. Puede incluso acompañarse de trastornos de ansiedad, y a veces se vuelven pacientes demandantes por la urgencia de reestablecer su aspecto anterior a la enfermedad. Por lo que, desde un punto de vista multidisciplinario, es crucial el seguimiento, el tratamiento oportuno y la contención adecuada en todos los pacientes con OG.

La descompresión orbitaria constituye la principal modalidad terapéutica quirúrgica del exoftalmos presente en la OG y de la inflamación aguda causante de neuropatía óptica distiroidea (NOD). Es el pilar de la rehabilitación quirúrgica de la órbita en la OG, seguida de la cirugía de los músculos extraoculares y la cirugía palpebral.

Este trabajo de revisión bibliográfica propone describir la orbitopatía de Graves centralizándose en los diferentes aspectos del diagnóstico, tratamiento médico y quirúrgico.

Resulta difícil proponer un esquema teórico para usarse de manera empírica en la práctica médica quirúrgica de la OG debido a la diversidad de sus formas clínicas en cada paciente.

Epidemiología

La prevalencia de la EG en la población general es de alrededor del 1% (1) y la OG es clínicamente sintomática en el 30-50% de los pacientes con EG; la prevalencia de la OG es aproximadamente del 0,4% de la población general, es decir, unos 3 millones de afectados en Europa, 1,2 millones en Estados Unidos y un total de 27 millones en todo el mundo (2).

Afecta más a mujeres, con una relación de 2-4:1 respecto a hombres. Presenta dos picos de edad: entre los 40-44 años y 60-64 años en mujeres, y los 45-49 años y 65-69 años en hombres (3). Los casos más graves se presentan sobre todo en varones mayores de 60 años. (2).

En Estados Unidos la incidencia es de aproximadamente 16/100.000 mujeres/año y 3/100.000 hombres/año (3).

En Suecia, la incidencia de EG es de alrededor de 210 por millón de personas por año, con una relación mujer/hombre del 3,9 : 1 y un pico de incidencia entre los 40 y 60 años. Asimismo, la incidencia de OG para esa población es de 42.2 por millón por año (un 20.1% de la EG). (2) (4)

En Dinamarca la incidencia de OG de moderada a muy severa es de 16.1 por millón de habitantes por año, con una relación mujer/hombre de 5:1 y un pico de incidencia entre los 40-60 años.

La prevalencia de OG moderada-severa a muy severa en pacientes con hipertiroidismo de Graves fue del 4.9% en el estudio danés lo cual no fue muy distinto al 6.1% observado en un estudio realizado en Italia.

En cuanto a la población pediátrica, esta representa entre un 1-5% de todos los casos de EG. A su vez, de estos, un 26,9% pueden presentar OG según algunos autores (5).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo/progresión de la OG se pueden agrupar en modificables y no modificables.

Modificables	No modificables
Tabaquismo Hiper/hipotiroidismo Tratamiento con I ¹³¹ Niveles de TRAb/TSI	Edad y sexo Factores genéticos y hereditarios

Factores genéticos

Los hallazgos científicos presentan resultados contradictorios y ninguno de los polimorfismos de los inmunomoduladores estudiados (HLA-DR3, CTLA-4, IL-1, IL-23R, PPAR, CD40, TNF-b, gen del TSH-R) (2) (7) han podido demostrar su implicación directa como factor de riesgo de desarrollo de OG o de progresión de la gravedad de manera significativa como para plantear realizar pruebas genéticas que permitan el desarrollo de estrategias de prevención.

Factores hereditarios

Mayor prevalencia en mujeres, lo que sería por la inactivación de más del 80% de uno de los cromosomas X cuando se comparan con sujetos sanos (8).

Edad y sexo

La relación mujeres/hombres es de 2-4:1. Sin embargo las formas más severas se presentan a mayor edad y sobre todo en hombres. (2) (6)

Los casos de OG pediátrica (de presentación poco frecuente) suelen ser más leves (9).

Consumo de tabaco

Respecto a los pacientes con OG y fumadores, se ha demostrado que:

- los fumadores tienen OG más grave que los no fumadores
- El riesgo es directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos fumados (10).
- es más probable que los fumadores muestren progresión o aparición de novo de OG después del tratamiento con yodo radioactivo
- fumar retrasa o empeora el resultado del tratamiento inmunosupresor para OG
- en un estudio retrospectivo, el abandono del tabaco se asoció con un mejor resultado de OG

Los fumadores pasivos tienen un riesgo menor que los fumadores activos (2) (9). El paciente debe saber que dejar de fumar es una variable fundamental para el éxito del tratamiento.

Factores endocrinológicos de función tiroidea

Aunque la OG es más frecuente en el hipertiroidismo es importante saber que el hipotiroidismo secundario al tratamiento en la EG especialmente después del tratamiento con radioyodo I¹³¹. Los niveles sanguíneos de triyodotironina (T₃) y de tiroxina (T₄) no serían de utilidad como factores de predictibilidad, como se demostró en algunos ensayos clínicos (11).

Tipo de tratamiento del hipertiroidismo de Graves

La aparición o la activación de la OG después del tratamiento con yodo radioactivo (I¹³¹) es un efecto adverso bien conocido de la terapéutica del hipertiroidismo y se produce en alrededor de un 10-20% de los pacientes tratados con I¹³¹ (18). En estos casos, el uso preventivo de corticoides por vía oral en bajas dosis (0,2 mg/kg/día) durante 6 semanas tras el tratamiento con I¹³¹ está indicado para disminuir el riesgo de que la OG se agrave. No se indicarán como profilaxis

del potencial empeoramiento de la OG si ésta está inactiva en el momento de recibir el tratamiento con I¹³¹ (16).

Receptor de TSH - Niveles de TRAb-TSI

Estudios clínicos demuestran que el receptor de TSH (TSH-R) se expresa en tejidos orbitarios de pacientes con OG, a diferencia de sujetos sanos, especialmente en las células fibroadiposas. En presencia de anticuerpos estimulantes del TSH-R (**TSI** o **TRAb**), los fibroblastos preadipocíticos muestran un aumento de liberación de AMP cíclico, lo que sugiere una activación de esta cascada, al igual que ocurre en las células tiroideas cuando el TSH-R es activado por la TSH.

La utilidad clínica de los niveles de autoanticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb o TSI) se ha correlacionado directamente con el grado de actividad y gravedad de la OG, ya que estos anticuerpos presentan más de un 95% de especificidad para diagnosticar EG, predecir recaídas y valorar el mejor tratamiento de la enfermedad (12) (13) (14).

Fisiopatología

La fisiopatología de la OG todavía no se ha esclarecido completamente. Los factores de riesgo y los hallazgos moleculares descritos recientemente han aportado nuevos conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos de la OG y podrían llevar al uso emergente de terapias más específicas (6).

La respuesta inmunitaria inflamatoria se produce después de la activación del fibroblasto orbitario (FO). Existe infiltración perivascular difusa de linfocitos T CD4+, CD8+, linfocitos B, células plasmáticas y macrófagos; estas células liberan citoquinas inflamatorias (TNF alfa, IL-1 β , INF gamma, IL-6, IL-10 e IL-17) y prostaglandinas, que inducen remodelación del tejido conectivo, lo que, asociado a una infiltración de glicosaminoglicanos producen un aumento de volumen de los músculos extraoculares (MEO) y del tejido adiposo orbitario (6) (14) (19).

Se han diferenciado los fibroblastos de los MEO y los del tejido conectivo/adiposo en base a la presencia o ausencia de una glicoproteína de superficie CD90, el antígeno timocito-1 (Thy-1), que jugaría un rol esencial en la respuesta inmune (6) (20). En respuesta a la liberación de citoquinas, como interferón- γ y factor de necrosis tumoral (TNF), los FO Thy-1 (+), aumentan la producción de ácido hialurónico (AH) (21), mientras que el grupo de FO Thy-1(-) o preadipocitos se diferencian a adipocitos. Las diferencias entre las dos poblaciones de FO, como su potencial adipogénico, podrían determinar que en algunos pacientes predomina el agrandamiento de los MEO y en otros, del tejido conectivo / adiposo (20), y esto, de alguna manera condicionar la actitud terapéutica frente a cada uno de ellos.

La inflamación característica de los MEO y del tejido conectivo/graso orbitario es secundaria a edema y acumulación de glicosaminoglicanos (GAG), compuestos hidrofílicos que osmóticamente atraen agua. Se ha comprobado que el contenido de GAG, especialmente condroitín sulfato y ácido hialurónico en la órbita de pacientes con OG es 70% mayor que en sujetos control (6) (22).

Antígenos implicados

Receptor de TSH (TSH-R): TSH-R como autoantígeno

En la EG, el TSH-R de las células foliculares tiroideas actúa como autoantígeno y los anticuerpos dirigidos contra su superficie estimulan la sobreproducción de hormonas tiroideas. Esto se ha demostrado al detectar anticuerpos dirigidos contra el TSH-R (TSI o TRAb) en casi todos los pacientes con OG, incluidos aquellos eutiroideos, y que los niveles de la fracción estimulante de los TRAb se correlacionan con la severidad y nivel de actividad de la enfermedad. En la práctica,

los niveles de TRAb tienen más de un 95% de sensibilidad y especificidad para diagnosticar la enfermedad de Graves, predecir recaídas y valorar el mejor tratamiento de la enfermedad (13) (14).

Receptor de IGF-1 (IGF-1R)

El receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1R), se ha propuesto como un segundo antígeno que participa en la OG en virtud de sus interacciones con los anticuerpos anti-IGF-1R generados en la EG. Se ha objetivado que el IGF-1R está presente en los fibroblastos orbitarios de los pacientes con OG en mayor medida que en orbitas sanas (23) (24). Este IGF-1R está íntimamente relacionado con el TSH-R y ambos forman un complejo funcional, tanto en el tiroides como en la órbita, por lo que los anticuerpos contra el TSH-R se podrían ligar al IGF-1R. Esta relación entre el IGF-1R y el TSH-R podría brindar una nueva orientación terapéutica en OG. Por ejemplo, y recientemente, se ha descrito a Teprotumumab (un anticuerpo monoclonal bloqueador de IGF-1R) como una posible alternativa terapéutica a este nivel para los casos de OG activa de moderada a grave con resultados alentadores (25) (26).

Tiroglobulina

No se conoce aún cómo reacciona el sistema inmunitario frente a ella, y en cualquier caso no parece ser el principal antígeno implicado, ya que el curso evolutivo de la OG no está influenciado por los niveles de anticuerpos antitiroglobulina (Ac anti-Tg) (27).

Manifestaciones clínicas

La OG clínicamente significativa ocurre en el 20-50 % de pacientes (28), es bilateral en un 85-95% y su curso clínico no está directamente relacionado con el estatus tiroideo, sin embargo, más del 80 % de pacientes que desarrollan OG lo harán dentro de los 18 meses de la enfermedad tiroidea (15). La duración de la enfermedad es variable, aunque las manifestaciones clínicas más importantes se producen entre los 6-24 meses de iniciada la patología orbitaria (28).

Inyección conjuntival, lagrimeo, irritación de la superficie ocular, edema orbitario y periorbitario y retracción del párpado moderada, son las manifestaciones clínicas tempranas de la OG. Cuando progresa, puede ocasionar congestión orbitaria severa, engrosamiento de los músculos extraoculares (MEO) con diplopía secundaria, proptosis y neuropatía óptica compresiva, retracción del párpado aumentada, subluxación anterior espontánea del globo ocular y queratopatía por exposición, las cuales, dependiendo de la evolución, necesitarán un tratamiento quirúrgico además del tratamiento médico habitual.

Las alteraciones palpebrales, perioculares y oculares que podemos encontrar en la OG comprenden (2) (15)

- Retracción palpebral
- Exoftalmos
- Alteración de los movimientos oculares
- Edema palpebral y periorbitario
- Ptosis palpebral
- Entropion palpebral inferior
- Prolapso de la grasa preaponeurótica
- Arrugas glabellares prominentes
- Edema malar
- Hipertrofia de la grasa orbitaria retroorbicular (ROOF)
- Hipertrofia de la grasa orbitaria suborbicular (SOOF)
- Alteraciones de la superficie ocular
- Neuropatía óptica distiroidea (NOD)

Retracción palpebral

Es el signo más frecuente (alrededor de 50%) y característico en los pacientes con OG (2). Puede ser uni o bilateral, afectar al párpado superior (más frecuentemente), al inferior o ambos. Cuando la altura palpebral se desplaza hacia la zona externa se denomina flare temporal o lateral, y es un hallazgo muy característico en la OG.

En la fisiopatología de la retracción palpebral podrían intervenir varios mecanismos:

- Hiperactividad del músculo de Müller secundaria a la hiperestimulación simpática (2).
- La inflamación prolongada produce fibrosis y adherencias en los retractores palpebrales, pudiendo afectarse cualquier estructura:
 - + Músculo elevador del párpado superior (EPS) o los retractores del párpado inferior.
 - + Parte lateral de la aponeurosis del músculo EPS, que junto con la afectación de la glándula lagrimal producen retracción lateral (flare temporal).
 - + Músculo de Müller en el párpado superior y músculo tarsal inferior en el párpado inferior.
 - + Fascia capsulopalpebral.
 - + Músculo recto inferior.
- La fibrosis del recto inferior desvía la mirada hacia abajo, provocando la hiperfunción del complejo recto superior-músculo elevador (complejo elevador del párpado superior) para mantener el ojo en posición primaria, de modo que se produce una retracción del párpado superior en posición primaria de la mirada.

Diagnóstico diferencial

- Causas neurogénicas: ptosis contralateral, parálisis del nervio facial, inervación aberrante, síndrome de Parinaud.
- Miogénicas: miopatías, retracción posquirúrgica.
- Mecánicas: tumores, buftalmos, miopía magna, cicatrices cutáneas, post traumatismo, tras cirugía de glaucoma con ampolla de filtración prominente, y secundaria a la irritación que producen suturas o lentes de contacto.
- Después de cirugía ocular:
 - Recesión excesiva del músculo recto inferior.
 - Cirugía de las fracturas orbitarias por estallido del suelo orbitario (tipo *blow out*)
- Causas congénitas.

Se han descrito una serie de signos clínicos, conocidos por sus epónimos, que nos pueden ayudar a diferenciar la retracción palpebral en la OG de las de otro origen (tabla 1):

Tabla 1. Signos clínicos	
Boston	Temblor del parpado superior al mirar hacia abajo o al parpadear
Dalrymple	En posición de reposo, el párpado superior se encuentra retraído, lo que deja visible la esclera superior al limbo corneal
Gifford	Dificultad a la eversión del parpado superior debido al edema palpebral
Griffith	Retracción del parpado inferior en infraducción
Grove	Resistencia a la tracción hacia abajo del párpado superior
Kocher	Es un "signo subjetivo" que hace referencia al aspecto de mirada fija y asustada del sujeto
Means	Retracción del parpado superior en supraducción
Möbius	Consiste en un poder de convergencia disminuido.
Von Graefe	Es el descenso desfasado o retrasado del parpado superior al bajar la mirada

Exploración

Valorar:

- Hendidura palpebral: normal 9-11 mm
- DMR 1 y DMR 2: normal de 3 a 5 mm y 5 mm respectivamente
- Función del EPS
- Exposición escleral superior (scleral show)
- Retraso del movimiento del párpado superior en infraducción.
- Flare temporal
- Simetría de la posición del párpado superior
- Posición del párpado con los movimientos oculares

Exoftalmos

Entre un 40-65% de los pacientes con OG lo presentan en algún momento de su enfermedad, y suele ser axial, uni o bilateral. El hallazgo aislado no debe interpretarse como diagnóstico de OG y se deben descartar otras causas.

Para la medición o cuantificación diagnóstica del exoftalmos, utilizamos la exoftalmometría de Hertel. Es común que haya mediciones dispares entre los distintos examinadores; se sugiere que las mediciones sean realizadas por el mismo examinador y con el mismo dispositivo (Oculus, Keeler, etc.).

La descompresión orbitaria (DO) de la pared lateral con exéresis del reborde orbitario puede alterar las mediciones de exoftalmometría después de la cirugía. En este y en otros casos podría utilizarse la tomografía computada (TC). Esta permite realizar mediciones más objetivas que no son examinador dependiente, y que permite un seguimiento más preciso, sobre todo con fines investigadores. (29) (30).

No se han hallado diferencias muy significativas entre la medición del exoftalmos con las técnicas del exoftalmómetro de Hertel versus TC (29) (30).

Para realizar la medición del exoftalmos en TC utilizaremos un corte axial en donde se vea el cristalino de ambos ojos. Trazamos una línea horizontal que una los rebordes orbitarios (apófisis cigomáticas) (Figura 1 Línea A) y una línea vertical desde la cara posterior de la córnea que biseccione el cristalino y termine en esa horizontal (Fig. 1 Línea B). La distancia entre la porción posterior de la córnea y la línea horizontal sería la medida de la exoftalmometría.

La línea de referencia para la medición de la proptosis es la línea intercigomática (línea A):

- la distancia desde esta línea hasta la esclera posterior es normalmente de 9.9 ± 1.7 mm.
- la distancia desde esta línea hasta la superficie anterior del globo debe ser <23 mm

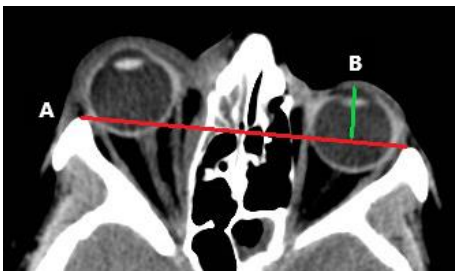


Figura 1: líneas de referencia para medición del exoftalmos por TC

Alteraciones de la motilidad ocular

El estrabismo puede aparecer en un 40% de los pacientes con OG. Puede presentarse en la fase aguda, o crónica o como secuela de la DO. Se puede afectar uno o varios músculos extraoculares, de manera bilateral y asimétrica. El más frecuentemente afectado es el recto inferior, seguido del recto medio y mucho menos frecuente el recto superior. El recto lateral se ve afectado de manera excepcional.

El estrabismo más frecuente es el vertical, con limitación de la elevación por afectación del recto inferior, y también la endotropía, con limitación unilateral o bilateral de la abducción por fibrosis de rectos medios.

En la fase inflamatoria aguda pueden aparecer diplopías intermitentes que remiten espontáneamente (en un 50%) (2), mientras que en la fase inactiva de la enfermedad los músculos se han fibrosado de modo que se convierten en rígidos e inextensibles, provocando alteraciones restrictivas de la motilidad.

El EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy) recomienda una evaluación ortóptica protocolizada y estandarizada en los pacientes con OG y diplopía (4).

Edema palpebral y periorbitario

Las formas de presentación del edema palpebral son variadas. Puede presentarse con signos y síntomas de inflamación aguda, como hiperemia preseptal, por lo que en estos casos debe hacerse el diagnóstico diferencial con blefaritis y afecciones de tipo alérgico.

Las causas del edema son, por un lado, la inflamación de los tejidos palpebrales, y por otro la herniación de grasa intraorbitaria hacia el plano septal anterior.

La anamnesis es importante para valorar la severidad del cuadro clínico. Del atlas publicado por Dickinson et al. (31), se obtiene la siguiente clasificación:

- Edema de grado leve: *aquel que es referido por el paciente*. En la exploración se observa el edema palpebral con presencia de fluido a nivel pretarsal en los párpados superior e inferior.
- Edema de grado moderado: más intenso que el anterior, pero el tejido inflamado permanece laxo. Pueden o no observarse bolsas en el párpado superior o inferior.
- Edema de grado grave: el fluido está contenido a tensión, de modo que se crean bolsas de piel en el párpado inferior o por encima del pliegue del párpado superior.

Ptosis palpebral

En ocasiones la OG puede presentarse con ptosis palpebral y se debe la desinserción de la aponeurosis del músculo elevador del párpado superior (EPS), especialmente si la proptosis es importante, en casos de OG aguda o grave.

Diagnóstico diferencial (2)

- Miastenia gravis, la más importante ya que ambas entidades pueden coexistir en un 15-20% de los casos.
- Ptosis de origen aponeurótico
- Tras cirugía de la retracción palpebral

Entropion del párpado inferior

El entropion del párpado inferior no es un signo habitual OG y sobre todo se produce en el contexto postquirúrgico de una DO.

Prolapso de la grasa preaponeurótica

En pacientes con OG se produce un aumento del volumen de grasa, especialmente en los compartimentos extraconal y preseptal.

Arrugas glabellares

Es un signo clínico frecuentemente observado en estos pacientes. Un estudio científico reveló la prevalencia de este signo en el 82,5% de los pacientes con OG grave estudiados (2).

Edema malar y de mejilla

Es más llamativo en los casos en los que predomina la afectación de las partes blandas. No guardaría relación con la presencia de actividad inflamatoria de la OG, pues suelen persistir como secuela en la fase de inactividad. (2)

Hipertrofia de la grasa orbitaria suborbicular (SOOF) y de la grasa orbitaria retroorbicular (ROOF)

El aumento del volumen de la grasa suborbicular es un hallazgo característico en los pacientes con OG, y es especialmente llamativo en los casos en los que predomina la clínica de partes blandas, en lugar de la proptosis o las alteraciones de la motilidad ocular. Sin ser una alteración patológica en sí misma, puede llegar a ser muy incómoda y cambiar significativamente la apariencia del paciente (2).

Alteraciones de la superficie ocular

Se presentan entre un 40 y 72% de los pacientes con OG (2) (32).

Los signos y síntomas se enuncian a continuación:

- Queratitis por exposición: secundaria a proptosis, aumento de la hendidura palpebral por la retracción palpebral y lagofthalmos nocturno.
- Irritación mecánica de la córnea y la conjuntiva.
- Alteraciones de la película lagrimal (hiperosmolaridad, evaporación aumentada, disminución del contenido lipídico).
- Quemosis, hiperemia en las inserciones musculares e hipertrofia de carúncula.

La progresión del ojo seco puede llevar hacia la ulceración, el adelgazamiento y la perforación corneal, lo que afectará a la visión del paciente y pondrá en riesgo la viabilidad del globo ocular (2).

Glaucoma y neuropatía óptica distiroidea (NOD)

La elevación de la presión intraocular (PIO) es más frecuente en los pacientes con OG moderada y grave (4-24%) que en la población general (1,6%) (2). Sin embargo, la prevalencia de glaucoma es similar en ambos grupos (33).

La afectación del nervio óptico en pacientes con NOD se puede producir hasta en un 3-8% de los pacientes (34) (35).

La NOD es una de las complicaciones más graves de la OG por el carácter irreversible con el que compromete la agudeza visual. Su patogenia deriva del aumento de volumen del tejido conectivo orbitario que produce un incremento de presión en la cavidad orbitaria, lo que causa:

- Compresión directa sobre el nervio óptico.
- Compresión sobre la vascularización, que produce estasis venosa y neuropatía isquémica.
- Isquemia del nervio óptico por elongación prolongada en casos de exoftalmía significativa

La tabla 2 resume la evaluación diagnóstica ante un paciente con OG y neuropatía óptica (2).

Tabla 2. Evaluación oftalmológica orientada al diagnóstico de neuropatía óptica distiroidea

<p>Anamnesis de síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agudeza visual - Fotosensibilidad - Percepción de colores - Dolor periocular - Dolor con ducciones <p>Exploración de signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Defecto pupilar aferente relativo - Diplopía - Clinical Activity Score (CAS) - Queratopatía - Hipertensión ocular - Exoftalmometría - Papila 	<p>Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Snellen - Ishihara/Farnsworth - Campo visual - Tomografía de coherencia óptica - Tomografía computarizada - Resonancia magnética - Ecografía - Potenciales evocados visuales
---	---

Evaluación de la presión intraocular (PIO)

La medición de la PIO debe realizarse tanto en posición primaria de la mirada (PPM) como en la mirada ligeramente hacia arriba (test de Braley, que indicaría indirectamente compromiso del recto inferior). Un valor diferencial de 3 mmHg entre las distintas posiciones de la mirada podría sugerir que la OG es probable, aunque debemos tener presente que se ha descrito hasta 4-6 mmHg de variación en sujetos sanos, y que esta variabilidad debe ser tenida en cuenta junto al contexto del cuadro clínico del paciente en estudio.

Tratamiento NOD:

Medicación tópica: inhibidores de la producción de humor acuoso (betabloqueantes, agonistas alfa, inhibidores de la anhidrasa carbónica) y se deben evitar prostaglandinas (sobre todo en la fase activa)

- Tratamiento antiinflamatorio sistémico
- Cirugía de glaucoma y/o DO.

Clasificación clínica – Herramientas del diagnóstico

En las fases iniciales de la OG se produce un deterioro progresivo asociado a la actividad inflamatoria, después se produce una meseta conforme la fase activa es controlada, y finalmente se desarrolla la fase crónica caracterizada por fibrosis de los tejidos intraorbitarios. La actividad puede ser determinada con la escala de actividad clínica “*Clinical Activity Score*” (CAS), la cual, actualmente, es la más difundida para uso clínico por su sencillez y practicidad (4) (tabla 3). Un CAS $\geq 3/7$ es sugestivo de OG activa (4).

La primera revisión tiene en cuenta los primeros 7 puntos, los restantes se emplearán durante el seguimiento en los controles sucesivos.

Tabla 3. Evaluación de la actividad de la OG Score (CAS)

Primera visita (puntuación 0/7)	Seguimiento (3 puntos adicionales, puntuación 0/10)
<p>1 dolor retrobulbar espontaneo</p> <p>2 dolor al intentar subir o bajar la mirada</p> <p>3 hiperemia palpebral</p> <p>4 hiperemia conjuntival</p> <p>5 quemosis</p> <p>6 edema palpebral</p> <p>7 edema caruncular</p>	<p>8 incremento de la proptosis</p> <p>9 disminución de la agudeza visual</p> <p>10 descenso de la motilidad ocular</p>

La severidad se clasifica como leve, moderada/severa y amenazante para la visión (o muy severa) (tabla 4)

Tabla 4 - Evaluación de la gravedad – EUGOGO 2016		
OG leve	OG moderada/severa	OG Muy severa
<p><i>Menor impacto en la vida diaria, insuficientes para justificar un tratamiento inmunosupresor o quirúrgico</i></p> <p>Presentan uno o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Retracción palpebral leve < 2 mm . Escasa afectación de los tejidos blandos . Exoftalmos < 3 mm por encima de la normalidad para la raza y el género . Diplopía intermitente . Exposición corneal con buen control con lubricantes tópicos 	<p><i>Sin amenaza para la visión, cuya enfermedad ocular tiene un impacto suficiente en la vida diaria para justificar los riesgos de inmunosupresión (si esta activa) o intervención quirúrgica (si esta inactiva)</i></p> <p>Por lo general, tienen dos o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Retracción palpebral 2 mm . Afectación moderada o severa de los tejidos blandos . Exoftalmos 3 mm por encima de lo normal para la raza y el sexo . Diplopía constante o muy frecuente 	<p><i>Amenazante para la visión.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . Neuropatía óptica compresiva . Perforación corneal

- Otra clasificación (no incluida en esta revisión), por ejemplo, se basa en un cuestionario sobre la calidad de vida de los pacientes con OG, denominado GO-QoL (Grave's Orbitopathy Quality of Life), con la finalidad de establecer unos criterios que permitan conocer el estado de salud del paciente y las consecuencias que sobre este tienen la enfermedad y el tratamiento de esta (59).

Exámenes de laboratorio

Los exámenes más frecuentemente solicitados son: TSH (100%), T4 libre (94%), TRAb o TSI (88%), anticuerpos anti-peroxidasa y T3 libre (60%).

Utilidades de los TRAb (anticuerpo anti-receptor de TSH) (2) (13) (14)

- Evaluar el riesgo de desarrollar una OG en pacientes con EG no fumadores.
- Relación directa entre TRAb y gravedad y actividad de la OG (36).
- Relación directa entre TRAb y el pronóstico tanto de la OG como del hipertiroidismo.
- Útil en casos unilaterales o asimétricos
- Evaluar la probabilidad de respuesta al tratamiento antiinflamatorio para la OG.
- Aporta información del riesgo de recidiva tras el tratamiento con fármacos antitiroideos, para así poder optar precozmente por la cirugía o por el I131, que se consideran tratamientos más definitivos.

Indicaciones para solicitar niveles de anticuerpos antirreceptor de la TSH (TRAb) (2) (13)

1. Evaluar el riesgo de recidiva del hipertiroidismo tras el tratamiento con antitiroideos
2. Cuadros clínicos de diagnóstico dudoso:
 - OG en pacientes eutiroideos
 - OG unilateral
 - Tirotoxicosis del embarazo
3. Predecir el riesgo de tirotoxicosis fetal-neonatal en madres con EG:
 - Aquellas que están en tratamiento con antitiroideos
 - Mujer embarazada eutiroidea (con o sin tratamiento con tiroxina), tras el I131 o la cirugía.
 - Antecedente de hijo con tirotoxicosis neonatal
4. En pacientes en los que dudamos si merece la pena tratar la OG, pues predice la evolución sin tratamiento y al mismo tiempo revela la posibilidad de que responda al tratamiento

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen (TAC o RMN) no son obligatorias, pero resultan útiles en casos muy asimétricos, en pacientes sin disfunción tiroidea, cuando sospechamos la existencia de NOD y para la planificación quirúrgica previa a la descompresión orbitaria.

TAC orbitario

Los hallazgos más significativos son (2):

- Engrosamiento del vientre muscular.
- Afectación del tendón de inserción muscular.
- Aumento del volumen de la grasa intraconal y extraconal.
- Abombamiento anterior del *septum* orbitario y proptosis.
- Agrandamiento de las glándulas lagrimales.
- Dilatación de la vena oftálmica superior.
- Signos de neuropatía óptica distiroidea: Síndrome del ápex orbitario (*crowded apex*), herniación de grasa por la fisura orbitaria superior, engrosamiento del nervio óptico.
- En fase de fibrosis se pueden ver áreas de baja atenuación dentro de los vientres musculares
- Se utiliza también para evaluar el grado de proptosis y su seguimiento.

RMN orbitaria (2)

Ofrece mayor resolución de los tejidos blandos y más detalles que el TAC sobre la actividad inflamatoria; sin embargo, resulta muy costosa. Su uso debe ser circunscrito a la evaluación de la actividad inflamatoria en casos de dudosa actividad, la valoración detallada del grado de compromiso del nervio óptico en casos de sospecha de NOD y para completar el diagnóstico diferencial de orbitopatías de otra causa.

Ecografía

En desuso por sus limitaciones para la evaluación del ápex orbitario en casos de NOD y por tratarse de una técnica muy explorador-dependiente. No obstante, recientes estudios avalan el uso de eco-Doppler, ya que demuestran que una disminución de la velocidad de flujo en la vena oftálmica superior es característica de la fase activa de esta patología. Del mismo modo, la falta de flujo, o incluso el flujo inverso, es un factor de riesgo de NOD (37).

Tratamiento

Tratamiento médico de la Orbitopatía de Graves

Los pacientes con OG son mejor manejados por un equipo de múltiples especialidades que incluye principalmente un endocrinólogo y un oftalmólogo (especialistas en oculoplastia y órbita, y/o motilidad ocular), pero también, debido al impacto psicosocial que los cambios físicos pueden tener en ciertos casos de OG, y que estos pueden ser devastadores para el equilibrio emocional de algunos pacientes, sería conveniente incorporar de manera más empírica el accionar de las especialidades de psicología y psiquiatría. Algunos centros cuentan con servicios de consejo antitabaco a los que se debería remitir al 100% de los pacientes fumadores. Todos los pacientes con orbitopatía de Graves se benefician de la modificación del factor de riesgo y la normalización de las pruebas de función tiroidea. Por último, debería contarse también con un radiólogo especializado en órbita.

Manejo de los factores de riesgo (EUGOGO) (4)

Tabaquismo

La asociación entre fumar y OG está bien establecida. Todos los pacientes con EG, independientemente de la presencia o ausencia de GO, deben ser instados a dejar de fumar, si es necesario, con la ayuda de programas especializados o clínicas para dejar de fumar.

Tratamiento tópico (4)(38)

Se recomienda que todos los pacientes con OG sean evaluados para la enfermedad de la superficie ocular y sean tratados extensamente de acuerdo a la gravedad del ojo seco que presenten, desde lágrimas artificiales de distintas densidades hasta medidas quirúrgicas.

Tratamiento según la fase de la OG

OG Leve

Para la OG activa leve, en general, son suficientes la vigilancia, las medidas de soporte locales (lágrimas artificiales) y evitar el tabaco, salvo que la afectación en la calidad de vida justifique el tratamiento inmunosupresor o cirugía (4)

Un suplemento de selenio (200 µg/día) durante 6 meses, mejora las manifestaciones oculares, la calidad de vida y previene la progresión a formas más graves de OG. (4) (38)

Un estudio piloto publicado recientemente comparó a dos grupos de pacientes con EG, uno recibió Metimazol para el tratamiento del hipertiroidismo y el otro Metamizol + Selenio, observándose en este último una disminución significativa en los niveles de T3 L, T4 L, TRAb, TPOAb (anticuerpo antiperoxidasa) y TGAb (anticuerpo antitiroglobulina) y un aumento marcado en los niveles de TSH, mayor que en el grupo sin Selenio (39). Esto alentaría que a las próximas pautas terapéuticas del hipertiroidismo se incluya el Selenio como coadyuvante de primera línea.

OG moderada a grave

Los glucocorticoides (GC) intravenosos en dosis altas se consideran el tratamiento de primera línea para la GO activa de moderada a grave. La terapia de GC intravenosa debe realizarse en centros con experiencia que puedan manejar de manera segura los eventos adversos potencialmente graves.

Glucocorticoides

La pauta terapéutica habitual consensuada por la EUGOGO recomienda

- Metilprednisolona: dosis inicial de 500 mg una vez por semana durante 6 semanas, seguido de 250 mg una vez por semana durante 6 semanas (4,5 g acumulativa)

Para prevenir la aparición de los efectos adversos graves (cardiovasculares, cerebrovasculares y hepatotóxicos) de los GC, la dosis acumulativa de GC endovenosa no debe exceder los 8,0 g y, a los pacientes con OG y evidencia de hepatitis viral reciente, disfunción hepática significativa, morbilidad cardiovascular grave o trastornos psiquiátricos no se les debe administrar GC por vía intravenosa.

La administración de la pauta intravenosa de glucocorticoides requiere un control estricto de la presión arterial y la glucemia, junto con un perfil hepático y renal antes, durante y tras el tratamiento.

Con la terapéutica habitual la tasa de respuesta varía entre el 77-89% algunos pacientes incluso presentan recurrencias tras la suspensión de los GC. En casos seleccionados puede ser necesario continuar con una pauta oral de prednisona para mejorar la efectividad del tratamiento y disminuir las recurrencias.

Tratamientos de segunda línea

Si hay una respuesta inadecuada a la terapia con glucocorticoides, se han investigado varias terapias de segunda línea para el tratamiento de la OG. En parte continúa siendo un desafío importante debido a la evidencia limitada sobre la eficacia de los regímenes de tratamiento

alternativos en este contexto clínico (4), sin embargo, para nuevas alternativas farmacológicas (especialmente tocilizumab y teprotumumab) se han estudiado pautas de tratamiento y seguimiento con resultados alentadores.

Las otras opciones terapéuticas de segunda línea incluyen: otra tanda de GC (discutido), radioterapia orbital, rituximab (RTX), ciclosporina, micofenolato mofetilo y metotrexato. El uso de nuevos agentes biológicos, principalmente tocilizumab y anticuerpos monoclonales como teprotumumab han demostrado reducciones muy favorables en la actividad y la gravedad de la enfermedad (15).

Radioterapia orbitaria. El grupo EUGOGO recomienda el tratamiento con radioterapia orbitaria combinado con corticoides orales en la orbitopatía activa moderada o grave en pacientes con diplopía o alteraciones de la motilidad ocular. Esta combinación es superior en eficacia a la radioterapia de forma aislada, y además previene la exacerbación transitoria de los signos inflamatorios orbitarios de la radioterapia (17). Está contraindicada en retinopatía diabética o hipertensiva, quimioterapia y en menores de 35 años por el riesgo de desarrollar tumores (15) (17) (38).

La **ciclosporina** es inefectiva en monoterapia. Sus efectos adversos (hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hipertricosis, hiperplasia gingival) limitan su utilización. Otros inmunosupresores como la azatioprina, ciamexona y ciclofosfamida también son inefectivos en monoterapia (15).

Rituximab: es un anticuerpo monoclonal que produce depleción y modulación de las funciones de las células B, puede ser considerado como 2ª línea de tratamiento después de una respuesta insuficiente o en casos refractarios a los pulsos de metilprednisolona i.v. (40).

El RTX disminuye los niveles de TRAb, mejora el índice CAS y las alteraciones musculares, aunque no se han observado diferencias en cuanto a la proptosis.

Como efectos secundarios de RTX se han descrito, a corto plazo, hipotensión, taquicardia sinusal y enfermedad del suero, y, a largo plazo, poliartritis, colitis ulcerosa, infecciones del sistema urinario, paro cardíaco y neumonía, siendo extremadamente raros.

El **teprotumumab** es un anticuerpo monoclonal antagonista específico del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R), que participa en la regulación de la respuesta autoinmune subyacente en la OG. La inhibición del IGF-1R es una nueva estrategia terapéutica para atenuar la patogénesis autoinmune de la OG (25) (26). Un estudio multicéntrico demostró que el 69% de los pacientes tratados con teprotumumab (versus placebo), respondieron al tratamiento, que la mayor tasa de respuesta se produjo en etapas tempranas del tratamiento y que reduce la proptosis (en 2 mm o más) y el CAS. La dosis administrada fueron ocho infusiones intravenosas con intervalos de 3 semanas, la primera usando una dosis de 10 mg por kg de peso corporal, las siete restantes a una dosis de 20 mg por kg. En la mayoría de los pacientes el tratamiento fue bien tolerado (41) (42)

Tocilizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal del receptor de la IL-6. Se han realizado varios estudios para comprobar la eficacia y seguridad en OG en fase activa moderada-severa que amenaza la visión, resistentes a la terapia habitual con corticoides IV o pacientes diabéticos que generalmente responden mal a todas las terapias (43).

La dosis usada *off-label* (fuera de indicación) suele ser de 8 mg/kg de peso una vez cada 4 semanas hasta la remisión de la actividad (CAS < 3) (44).

El seguimiento del paciente debe incluir pruebas de laboratorio que evalúen el hemograma, recuento de plaquetas y enzimas hepáticas. De todas maneras, la neutropenia, el descenso del recuento de plaquetas o el aumento de las transaminasas son manifestaciones adversas reversibles y no adquieren carácter de gravedad en los casos estudiados (43).

OG moderada a grave e inactiva

En esta etapa de la enfermedad puede plantearse la rehabilitación quirúrgica de la órbita. La enfermedad debe permanecer inactiva por al menos 6 meses antes de plantear un tratamiento quirúrgico. Es frecuente que para un resultado satisfactorio anatómico, fisiológico y cosmético se requieran varias intervenciones. El tipo y la extensión de las cirugías dependerán de la magnitud de las alteraciones anatómicas y / o deterioro funcional que persiste en la fase postinflamatoria de la enfermedad. La secuencia en que debe realizarse la rehabilitación quirúrgica, puesto que el paso anterior puede influir en el siguiente, son: cirugía de descompresión orbitaria, cirugía de estrabismo, el alargamiento de los párpados y la cirugía estética periorbital (blefaroplastia, bolsas etc.) (4) (15) (45).

Tratamiento quirúrgico de la OG

En la mayoría de los casos se indica el tratamiento quirúrgico tanto para disminuir la presión intraorbitaria (y así corregir la proptosis, motilidad ocular, etc.), como para recuperar (en parte) la estética orbitaria normal. En casos de NOD, o de alguna de las situaciones que se enumeran a continuación, el tratamiento quirúrgico puede tener un carácter más urgente.

Indicaciones de descompresión orbitaria funcional (urgente)

Se indica esta modalidad de tratamiento sobre todo ante el riesgo inminente de pérdida de agudeza visual y severo compromiso del globo ocular.

Indicaciones:

- NOD
- Queratopatía grave
- Subluxación del globo ocular
- Pliegues coroideos
- Oscurecimiento de visión con cambios posturales

El procedimiento de elección para descomprimir el ápex orbitario es la DO de la pared medial y la vía de abordaje puede ser transcaruncular, por pliegue palpebral superior, endonasal o coronal (46).

Rehabilitación quirúrgica

Debido a que un procedimiento quirúrgico puede modificar el siguiente, la rehabilitación quirúrgica debe seguir el siguiente orden (4) (45) (46):

1. Descompresión orbitaria
2. Cirugía del estrabismo
3. Cirugía palpebral

Descompresión orbitaria rehabilitadora

La descompresión orbitaria (DO) consiste en la realización de osteotomías en alguna/s de las distintas paredes de la órbita, con el objetivo de desviar los tejidos inflamatorios/hipertróficos a través de estos nuevos espacios creados por la osteotomía y así disminuir el volumen de la órbita, lo cual se traduce en la mejoría de los signos y síntomas de la OG.

A continuación, se enuncian las indicaciones de descompresión orbitaria rehabilitadora:

- Exoftalmos desfigurante
- Retracción palpebral severa
- Diplopía
- Síntomas oculares por exposición que no mejoran con tratamiento conservador

- Motivos estéticos

Consideraciones generales

Debido a la variabilidad interpersonal de la anatomía orbitaria, a las distintas formas de presentación clínica, las distintas técnicas y abordajes quirúrgicos, la experiencia del cirujano (entre otras razones), resulta prácticamente imposible realizar un protocolo quirúrgico que sea común para todos los pacientes y así, mediante los ensayos clínicos, obtener valores de predictibilidad y seguridad que se reflejen en todos los casos. Por lo tanto, la decisión del procedimiento más adecuado para un determinado paciente se realizará teniendo en cuenta las variables individuales en cada caso.

Se mencionan algunas generalidades de la descompresión orbitaria:

- A mayor número de paredes descomprimidas, mayor efecto en la reducción de la proptosis (aumenta también el riesgo de complicaciones postquirúrgicas)
- En casos de NOD, cuando hay que descomprimir el ápex orbitario, la DO de la pared medial es el mejor abordaje.
- La DO de tejido graso puede ser útil en algunos casos seleccionados. El beneficio de la DO grasa es mayor si se utiliza como coadyuvante de la DO ósea.
- La DO de la pared lateral superficial tiene un efecto descompresivo muy limitado.
- La descompresión de la pared lateral profunda como un procedimiento de primera elección, es una de las técnicas actualmente preferidas y se puede asociar o no lipectomía orbitaria.
- La descompresión balanceada de las paredes medial y lateral con o sin descompresión grasa ha ganado popularidad debido a que parece disminuir la aparición de estrabismo postoperatorio comparada con la DO de tres paredes (47) (48).
- Una de las indicaciones más frecuentes de DO es por motivos estéticos (49).
- El suelo orbitario raramente se descomprime de manera aislada, pues la tasa de estrabismo e hipoglobo en estos casos es bastante elevada. (50)
- Aunque existen muchas vías de abordaje, la tendencia actual es utilizar aquellas que no dejen cicatriz, con un perfil bajo de complicaciones y una convalecencia confortable, por lo que cada vez están más extendidos los abordajes mínimamente invasivos. (45)
- Para el mejor manejo del estado general del paciente y de las potenciales complicaciones (hemorragias intraquirúrgica, discomfórt del paciente, etc.) la DO preferiblemente se realiza bajo anestesia general.
- En el estudio preoperatorio es fundamental el análisis de la función tiroidea, la glucemia y la coagulación. Toda medicación anticoagulante y antiagregante debería suspenderse durante la semana previa a la intervención quirúrgica en los casos en los que esto sea posible. (15) (45)
- Hay cirujanos que prefieren que el paciente esté hipotenso durante el procedimiento, para reducir la tasa de sangrado intraquirúrgico, sin embargo, lo ideal sería que el paciente esté normotenso para así controlar y resolver fuentes de sangrado que puedan aparecer durante el postquirúrgico con el potencial riesgo de hemorragias retrobulbares (45).
- En todos los casos se realiza tratamiento antibiótico que puede ser administrado I.V. durante la cirugía o bien por vía oral tras el procedimiento quirúrgico.
- Como medidas analgésicas suelen ser suficientes la administración intraquirúrgica de glucocorticoides (dexametasona) y antiinflamatorios no esteroideos (ketorolac) por vía IV y la administración oral postquirúrgica de AINEs.
- Es importante remarcar que el valor obtenido de la exoftalmometría no se tiene en cuenta como parámetro para la indicación de cirugía, ya que existen diferentes variantes

anatómicas con valores de exoftalmometría elevados, pero sin exoftalmos manifiesto (45).

- Finalmente, no existe ningún abordaje ni técnica que se considere la más apropiada para todos los casos de OG, es por ello que, conocer las diferentes alternativas quirúrgicas pueden permitir al cirujano atender a las necesidades de cada paciente.

Técnicas quirúrgicas y vías de abordaje

Vías de abordaje

A continuación, se agrupan las distintas vías de abordaje de acuerdo con la forma de acceso y las diferentes combinaciones de cirugías más utilizadas. (45)

I. Abordaje externo:

1. Cantotomía lateral
2. Coronal
3. Surco palpebral

II. Abordaje endoscópico:

4. Endoscopía endonasal:

III. Transantral:

5. Antrostomía de Caldwell-Luc: a través del seno maxilar, se descomprime el suelo y la pared medial. Se trata de una técnica en desuso.

IV. Abordajes mínimamente invasivos:

6. Transconjuntival
7. Transpalpebral
8. Transcaruncular

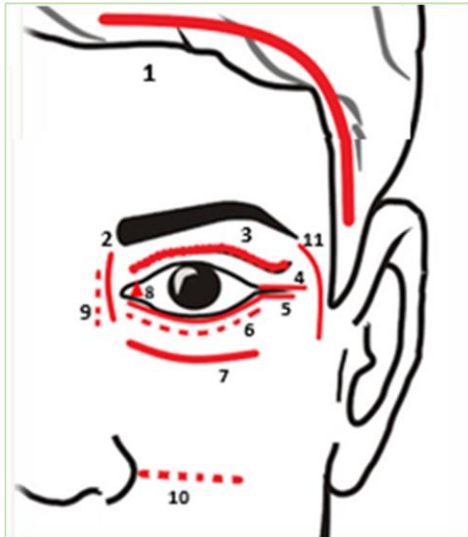
V. Abordajes combinados:

9. Endoscópico y transantral.
10. Endoscópico y transconjuntival.
11. Endoscópico y transpalpebral para pared lateral.
12. Endoscópico y cantotomía lateral.
13. Cantotomía lateral y transconjuntival.
14. Cantotomía lateral y transpalpebral.
15. Endoscópica y surco palpebral.

Esquema de vías de abordaje

Vías de abordaje más frecuentes para realizar la descompresión orbitaria.

- 1: coronal
- 2: Lynch
- 3: pliegue palpebral superior
- 4: cantotomía lateral
- 5: transcutánea subciliar



- 6: transconjuntival
- 7: transpalpebral directa
- 8: transcaruncular
- 9: endoscópica endonasal,
- 10: transantral
- 11: Stallard Wright ciliar.

Todos los procedimientos pueden reducir en distintos grados la proptosis postoperatoriamente y los resultados pueden variar ampliamente (ver mas adelante en resultados comparativos).

La mayoría de los abordajes tienen un porcentaje de complicaciones menor del 10%, y la combinación de abordaje endoscópico y transantral es el que mayor tasa de complicaciones presenta (17,7%), seguido del transantral (15,6%). Todos los abordajes tienen un porcentaje de casos de diplopía postoperatoria en pacientes sin diplopía preoperatoria (diplopía de nuevo inicio) que es máximo en el abordaje transantral (23,2%) y en el combinado de endoscópico y cantotomía lateral (19,9%). La incidencia más baja de esta complicación se consigue con el abordaje por el surco palpebral. (45)

A continuación se describen las características de los procedimientos actualmente mas utilizados:

Descompresión orbitaria de la pared medial e inferior

Los principales abordajes para la DO de la pared medial (de lámina papirácea fundamentalmente) son el endonasal, el coronal, el acceso a través del pliegue palpebral superior y el transcaruncular, mientras que el suelo se puede descomprimir por vía transcutánea, transconjuntival, transantral o incluso se puede realizar una DO inferomedial por vía endonasal. Esta última es realizada habitualmente por otorrinolaringólogos (ORL), u oftalmólogos entrenados, utilizando endoscopios nasales, y puede ser el abordaje preferido en órbitas estrechas o infiltraciones graves del recto medial. El abordaje preferido es el transconjuntival, y este puede incluir, o no, una cantolisis, sobre todo cuando hay poca laxitud del párpado inferior, además, expone mejor el suelo de la órbita.

La extracción de la lámina papirácea debe realizarse desde la unión esfenoides-etmoides (posterior) hasta el ecuador del globo (anterior). El límite inferior es el *strut* (o arbotante) maxiloetmoidal y el límite superior es la sutura frontoetmoidal.

Por otro lado, el abordaje transcaruncular permite una rápida y amplia exposición de toda la pared medial, a través de una incisión que no deja cicatriz, por lo que suele ser preferida por los oftalmólogos (51).

En el techo del seno etmoidal se encuentra la lámina cribosa protegiendo la fosa craneal anterior. Cuando se perfora esta estructura pueden darse complicaciones muy graves, desde fístulas del líquido cefalorraquídeo hasta daño en la arteria comunicante anterior. Para evitar

esta complicación en la medida de lo posible, deberemos conocer con detalle la anatomía de la pared medial y del seno etmoidal, así como valorar preoperatoriamente la tomografía computarizada (TC) del paciente que nos ayude a estudiar las posibles variantes anatómicas (implantación baja de la lámina o los casos de láminas cribosas inclinadas anteriormente). Cuando se decide descomprimir el suelo de forma adicional, es importante dejar intacto el *strut* maxiloetmoidal para minimizar el riesgo de diplopía postoperatoria y de hipoglobo (45) (52). Como ya se enunció anteriormente, la DO de la pared medial, con o sin descompresión grasa, es el tratamiento de elección en casos de neuropatía óptica distiroidea (NOD), por su proximidad anatómica con el canal óptico (46).

Para evitar que la retracción y manipulación de los tejidos orbitarios agraven la presión intraorbitaria, se aconseja realizar una DO de pared lateral previamente a la DO de la pared medial (45).

Descompresión orbitaria de la pared lateral

Hay que distinguir entre DO de la pared lateral anterior o superficial y la DO de la pared lateral profunda o posterior.

El abordaje superficial del reborde orbitario lateral incluye el cigoma hasta la sutura frontocigomática en su límite superior y hasta el reborde anterior de la fisura orbitaria inferior como límite inferior. En un principio esta técnica estaba muy en boga, pero posteriormente se vio que el efecto descompresivo era muy limitado, por lo que se empezó a introducir la descompresión profunda de la pared lateral. (45)

Estudios recientes han demostrado evidencias para considerar la descompresión de la pared lateral profunda como un procedimiento de primera elección (53) (54). Esta consiste en la eliminación de toda el ala mayor del esfenoides que compone la pared lateral, lo cual implica el área de hueso entre la fisura orbitaria superior y la inferior, en sentido posterior hasta alcanzar el borde de la fisura orbitaria superior y en sentido anterior hasta la fosa de la glándula lagrimal. El espacio creado para que se hernie el contenido orbitario estará delimitado por la porción más profunda del músculo temporal y por la duramadre de la fosa craneal media.

Aunque es un abordaje más complejo, la técnica que mejor expone la pared lateral profunda es el abordaje coronal (54). A pesar de esto, y con la intención de no dejar cicatrices y hacer abordajes mínimamente invasivos, actualmente se tiende a acceder a esta estructura a través del pliegue palpebral superior o bien a través de una cantotomía lateral. Aunque menos extendido, el abordaje mediante incisiones clásicas a través de la ceja (incisión de Stallard Wright) también es válido, aunque dejarán una mínima cicatriz.

Respecto al reborde orbitario lateral, hay quienes defienden su extirpación como efecto descompresivo adicional, sin embargo, presentaría mayores complicaciones estéticas ya que de esta manera estaríamos removiendo la zona de inserción de los tendones cantales provocando una distopía cantal. Además, se dificultan las mediciones posteriores con el exoftalmómetro, y la valoración de la reducción del exoftalmos en TC sería más compleja y delicada (45). Por esta razón, actualmente se prefiere realizar la extirpación transitoria del reborde para llegar a la pared profunda y la grasa intraconal y luego recolocar el hueso con placas de osteosíntesis.

Los principales inconvenientes del abordaje profundo son (45):

1. Dada la amplia variabilidad anatómica de esta región, no se puede considerar que sea útil en todos los casos, y a veces es necesario asociar otras paredes o DO grasa.
2. Campo quirúrgico poco habitual para el oftalmólogo.
3. Tiempo quirúrgico prolongado.
4. Perfil de complicaciones potencialmente graves (Ej. perforación menígea).

COMPLICACIONES DE LA DESCOMPRESIÓN ORBITARIA

Las complicaciones en las DO óseas son relativamente poco frecuentes. Entre las más comunes se encuentran (45):

- Diplopía postoperatoria, sinusitis, entropion del párpado inferior, hipoglobo, enoftalmos y la hipoestesia-parestesia infraorbitaria (esta última es muy frecuente en los primeros 3 meses cuando se realiza una DO del suelo, que puede llegar a ser crónica dado que puede dañarse el plexo nervioso superficial).
- Fístulas de líquido cefalorraquídeo: es una complicación relativamente grave, aunque infrecuente. Pueden aparecer en abordajes profundos de la pared lateral o en DO de pared medial en los que se daña la lámina cribosa.
- Pérdida de visión: puede ocurrir intraoperatoriamente debido al daño vascular o por la presión que la manipulación del globo ocular ejerce sobre el nervio óptico. También puede presentarse postoperatoriamente debido a hemorragias orbitarias retrobulbares o a fenómenos isquémicos vasoespásticos.
- Proptosis recidivante postquirúrgica
- Aunque extremadamente infrecuente, el riesgo de ictus o incluso de fallecimiento está relacionado con daños intracerebrales, especialmente de la circulación cerebral anterior.

Cirugía de estrabismo

Aproximadamente entre un 4 y un 7% de los pacientes con OG requiere una intervención quirúrgica para corregir el estrabismo. La cifra es más elevada en pacientes post descompresión orbitaria (entre un 10 y un 70%) (45).

Al planificar la cirugía se deben considerar el tipo de desviación (horizontal, vertical o mixta), las rotaciones oculares y las pruebas de imagen para ver el grado de afectación de los músculos implicados y de sus antagonistas. En todos los casos debe realizarse una prueba de ducción pasiva intraoperatoria antes y después del procedimiento quirúrgico, y antes y después de desinsertar un músculo, para comprobar la restricción de los músculos implicados en el cuadro. Puesto que los músculos implicados son gruesos y fibróticos, es preferible hacer retroinserciones, ya que las resecciones sólo aumentarían la restricción de la motilidad (45). El problema de las retroinserciones es que, en aquellos pacientes que presentan un hacinamiento en el ápex, el desplazamiento posterior de un vientre muscular engrosado puede empeorar los síntomas congestivos y compresivos sobre el nervio óptico.

La toxina botulínica puede considerarse un tratamiento complementario o alternativo a la cirugía del estrabismo en algunos casos de miopatía restrictiva en OG. Los mejores candidatos para la inyección de la toxina son pacientes con endotropía, pequeño ángulo de desviación horizontal y vertical y de extorsión (45) (56).

Como se mencionó en párrafos anteriores, los músculos clásicamente afectados son: el recto inferior (70%), el recto medial (25%), recto superior (5%), el recto lateral casi nunca y excepcionalmente el oblicuo superior.

La presentación del cuadro clínico puede ser en:

- *Hipotropía*: Hay compromiso del recto inferior. Presentan exoftalmos, retracción palpebral, hipotropía de uno o ambos ojos, limitación de la elevación, alteración de las ducciones forzadas y diplopía. La cirugía se realiza cuando el paciente no tiene actividad sistémica. Se efectúa retroinserción del recto inferior y retroinserción del recto medial si la abducción forzada continúa positiva.

- *Endotropia*: Los signos y síntomas observados son: exoftalmos, retracción palpebral, alteración de las ducciones forzadas y diplopía homónima. La magnitud de la endotropia es marcada (30 DP o más). En algunas ocasiones, se combina la hipotropia y la endotropia por fibrosis tanto del recto medial como del recto inferior. Y su tratamiento quirúrgico es la retroinserción del recto lateral hasta sentir que se ha vencido la limitación de la abducción.

- *Exotropia*: Aunque menos frecuente, los signos y síntomas observados son exoftalmos, retracción palpebral, exotropia, limitación de la aducción, alteración de las ducciones forzadas y diplopía. El tratamiento quirúrgico consiste en realizar una retroinserción de los músculos rectos laterales hasta notar mediante la ducción forzada intraoperatoria hacia adentro que se ha eliminado la limitación de la aducción.

Cirugía palpebral en la OG (4) (45)

El último eslabón del tratamiento quirúrgico de la OG comprende aquellas medidas para resolver las alteraciones palpebrales (retracción, herniación grasa, dermatocalasia, etc.)

La cirugía debe ser retardada hasta que los tratamientos (médico y quirúrgico) hayan sido completados y se hayan estabilizado sus efectos (alrededor de 3 meses entre cada procedimiento).

Cirugía del párpado superior en retracción

Se basa en el abordaje de los retractores del párpado superior (Müller y elevador del párpado superior) con el objeto de producir el descenso del párpado a límites más fisiológicos.

La decisión por alguna de las alternativas, como la müllerectomía (57), la desinserción del EPS o la blefarotomía de espesor completo (58), dependerá del grado de retracción del párpado superior. En los casos en que, con una técnica, por ejemplo, la müllerectomía, no se obtiene el resultado deseado, se empleará alguna de las otras para tal fin. Es importante ser más agresivo en el extremo temporal, para poder corregir el flare temporal.

Los espaciadores no son esenciales para los procedimientos de alargamiento del párpado superior, pero son necesarios para proporcionar la altura y la rigidez necesaria para sostener el párpado inferior contra la gravedad cuando se retrae gravemente.

Cirugía del párpado inferior:

La retracción del párpado inferior, por lo general, requerirá un tratamiento más complejo. La recesión de los retractores del párpado inferior por sí sola, es insuficiente para corregir los casos de retracción moderada del párpado inferior, en parte por el efecto de la gravedad. Por lo tanto, esta técnica se podría combinar con la realización de una tira tarsal y una tarsorrafia y con el implante de un material entre los retractores resecaados del párpado inferior y el tarso (espaciadores). Con este fin se han utilizado varios materiales autólogos, homólogos, xenogénicos y sintéticos, entre los que se encuentran parches de esclera, el tarso del párpado superior, los injertos de cartílago auricular, el polietileno poroso, el politetrafluoroetileno o las mallas de poliéster. Los injertos de mucosa autóloga del paladar duro son relativamente fáciles de obtener, son similares al tarso del párpado inferior en términos de contorno, grosor y rigidez, tienen una superficie de la mucosa, no tienen riesgo de rechazo y sufren un encogimiento mínimo después del injerto. (4)

Cirugía cosmética

Aunque no menos importante, en términos de calidad de vida del paciente, este tipo de cirugías (blefaroplastia, cejaplastia, bolsas grasas etc.) no es sustancialmente diferente a la utilizada para el envejecimiento facial (4)

Hipótesis y objetivos

La OG es una enfermedad que en la mayoría de los casos es leve a moderada y no requiere tratamiento quirúrgico. Las indicaciones con fines estéticos pueden, sin embargo, aumentar el número de procedimientos.

Objetivos principales y secundarios

Introducir los conceptos generales de la OG, las herramientas de diagnóstico y seguimiento, así como determinar el mejor tratamiento, sea médico o quirúrgico basándonos en la evidencia científica actual, tratando de descartar los procedimientos que con el tiempo no han logrado sostener una respuesta satisfactoria a mediano o largo plazo teniendo en cuenta la relación costo-beneficio.

Material y Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de diversas fuentes de internet principalmente bases de datos y revistas científicas específicas, libros de texto actualizados y guías clínicas. La información fue comparada entre las distintas fuentes y se expresan en el texto las ideas principales de las mismas y de los autores.

Resultados

Analizar los resultados de las distintas series publicadas, en términos de eficacia y seguridad, de los tratamientos disponibles, para plantear un metaanálisis es prácticamente inviable debido fundamentalmente a los siguientes motivos:

1. Gran heterogeneidad de los pacientes con OG.
2. Gran número y variabilidad de las distintas técnicas quirúrgicas.
3. Disparidad de criterios de evaluación de los resultados.
4. Los resultados no siempre se clasifican según la indicación de la DO (rehabilitadora frente a funcional).
5. El tratamiento médico con las nuevas terapias se encuentra en fase de evolución y no se disponen de guías clínicas aplicables a todos los pacientes.

La gran mayoría de trabajos basan sus resultados del tratamiento quirúrgico en la reducción de la proptosis y la diplopía postoperatoria, pero en general la mayoría subestima las escalas subjetivas de mejora estética, así como los resultados en la calidad de vida del paciente evaluados mediante cuestionarios específicos.

Del mismo modo, las series disponibles son, en la gran mayoría de las publicaciones, de casos retrospectivos, con lo que el nivel de evidencia disponible actualmente es muy limitado respecto a los resultados de la DO tanto rehabilitadora como funcional. A pesar de estos inconvenientes, y de modo orientativo, en las tablas 5 y 6 presentamos los resultados de diferentes abordajes según una reciente revisión sistemática realizada por Leong et al. (55)

Tabla 5. Reducción media de la proptosis en milímetros (mm) y su desviación estándar (SD) según la técnica quirúrgica		
Técnica	Reducción media de la proptosis en mm (SD)	% de casos en los que la diplopía preoperatoria mejora
Endoscópica	3.50 (0.51)	1.4
Transantral	4.50 (0.12)	5.9
Externa		
Cantotomía lateral	4.37 (1.16)	9.7
Coronal	4.78 (0.81)	12.9
Surco palpebral	2.46 (1.80)	15.5
Acceso mínimamente invasivo		
Transconjuntival	4.56 (1.60)	2.4
Transpalpebral	5.57 (1.35)	41.5
Transcaruncular	4.82 (0.36)	0

(Leong et al.) (55)

Tabla 6. Reducción media de la proptosis en milímetros (mm) y su desviación estándar (SD) según la combinación de técnicas quirúrgicas empleadas		
Combinación de técnicas	Reducción media de la proptosis en mm (SD)	% de casos en los que la diplopía preoperatoria mejora
Endoscópica + transantral	3.8 (1.31)	11.1
Endoscópica + transconjuntival	4.00 (2.90)	No publicado
Endoscópica + transpalpebral	6.00 (SD no publicado)	0
Endoscópica + cantotomía lateral	3.98 (0.76)	0.5
Transconjuntival + cantotomía lateral	4.70 (SD no publicado)	12.5
Transpalpebral + cantotomía lateral	2.27 (1.58)	No publicado
Endoscópica + surco palpebral	4.10 (2.20)	0

(Leong et al.) (55)

En cuanto al tratamiento médico, los glucocorticoides continúan siendo la terapia de primera línea con una alta tasa de respuesta y generalmente bien tolerado. En casos refractarios hemos observado que Tocilizumab y Teprotumumab podrían ser tratamientos de segunda línea con resultados alentadores en el manejo de la proptosis y el CAS, y con una baja tasa de efectos indeseables.

Discusión

Tal vez la limitación mas importante sea que en los pacientes con OG no se puede generalizar una terapia específica para todos los casos, puesto que la presentación clínica es muy variable entre los distintos individuos. Se puede decir, de manera general, que el número de tratamientos sería igual al numero de pacientes con OG, puesto que cada cual requerirá un abordaje individualizado.

Conclusión

Dado que cada presentación clínica es particular, que la anatomía es muy variable entre los pacientes y que no todos responden de la misma forma a un mismo tratamiento, es difícil concretar un esquema terapéutico que se adapte a todos los pacientes.

Herramientas de diagnóstico como la detección de anticuerpos TRAb, permitiría mantener un control más estricto de la patología orbitaria en términos de respuesta al tratamiento y evolución.

También, el advenimiento de las nuevas alternativas farmacológicas que hasta ahora han dado buenos resultados para tratar la proptosis, podría llegar a reducir el número de indicaciones de cirugía, sobre todo de la descompresión orbitaria.

Deberemos, por lo tanto y gracias a la información hasta ahora disponible, tener en cuenta cuales son las terapéuticas más exitosamente estudiadas con la tasa mínima de complicaciones y trasladar y aplicar esta evidencia al contexto individual del paciente que vamos a tratar.

Bibliografía

1. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29(2):239-53.
2. Genol Saavedra, I., & Toledano Fernández, N. (2011). Orbitopatía de Graves. Barcelona, España: Glosa, 29-37.
3. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92:477-588.
4. Bartalena, L., Baldeschi, L., Boboridis, K., Eckstein, A., Kahaly, G. J., Marcocci, C., . . . Wiersinga, W. M. (2016). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *European Thyroid Journal*, 5(1), 9–26
5. Jankauskiene, J., & Jarusaitiene, D. (2017). The Influence of Juvenile Graves' Ophthalmopathy on Graves' Disease Course. *Journal of Ophthalmology*, 2017, 1–5.
6. Mendoza F, C., & Lacourt R, P. (2015). Orbitopatía de Graves en pediatría. *Revista médica de Chile*, 143(8), 1034–1041.
7. Stan, M. N., & Bahn, R. S. (2010). Risk Factors for Development or Deterioration of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*, 20(7), 777–783.
8. YIN, X., LATIF, R., TOMER, Y., & DAVIES, T. F. (2007). Thyroid Epigenetics: X Chromosome Inactivation in Patients with Autoimmune Thyroid Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1110(1), 193–200.
9. Kalmann, R., & Mourits, M. P. (1999). Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 83(4), 463–465.
10. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):59-64.
11. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Curro N, Simonetta S, et al. Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3381-6.
12. Smith, T. J. (2015). TSH-receptor-expressing fibrocytes and thyroid-associated ophthalmopathy. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(3), 171–181.
13. Hesarghatta Shyamasunder, A., & Abraham, P. (2017). Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. *Clinical Endocrinology*, 86(5), 652–657.
14. Iyer, S., & Bahn, R. (2012). Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of the TSH receptor. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(3), 281–289.
15. Wengrowicz Soiffer, S. (2018). Manual de patología tiroidea. In S. Donnay Candil (Ed.), *Orbitopatía de Graves* (pp. 21–27). Madrid, España: Enfoque Editorial.
16. Träisk, F., Tallstedt, L., Abraham-Nordling, M., Andersson, T., Berg, G., Calissendorff, J., . . . Lundell, G. (2009). Thyroid-Associated Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs or Iodine-131. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(10), 3700–3707.
17. Bartalena, L., Marcocci, C., Bogazzi, F., Manetti, L., Tanda, M. L., Dell'Unto, E., . . . Pinchera, A. (1998). Relation between Therapy for Hyperthyroidism and the Course of Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, 338(2), 73–78.
18. Reed P, Davies TF, Schlumberger, Hay I. Fisiología del tiroides y evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos tiroideos. *Williams tratado de Endocrinología*. España: Elsevier; 2009; 305-41.
19. Michele Crisp, Kerry Jo Starkey, Carol Lane, Jack Ham, Marian Ludgate; Adipogenesis in Thyroid Eye Disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41(11):3249-3255.
20. Smith, T. J., Koumas, L., Gagnon, A., Bell, A., Sempowski, G. D., Phipps, R. P., & Sorisky, A. (2002). Orbital Fibroblast Heterogeneity May Determine the Clinical Presentation of Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(1), 385–392.

21. Khoo, T. K., Coenen, M. J., Schiefer, A. R., Kumar, S., & Bahn, R. S. (2008). Evidence for Enhanced Thy-1 (CD90) Expression in Orbital Fibroblasts of Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*, *18*(12), 1291–1296.
22. Hansen, C., Rouhi, R., Förster, G., & Kahaly, G. J. (1999). Increased Sulfatation of Orbital Glycosaminoglycans in Graves' Ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *84*(4), 1409–1413.
23. Wang, Y., & Smith, T. J. (2014). Current Concepts in the Molecular Pathogenesis of Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *55*(3), 1735.
24. Pritchard, J., Han, R., Horst, N., Cruikshank, W. W., & Smith, T. J. (2003). Immunoglobulin Activation of T Cell Chemoattractant Expression in Fibroblasts from Patients with Graves' Disease Is Mediated Through the Insulin-Like Growth Factor I Receptor Pathway. *The Journal of Immunology*, *170*(12), 6348–6354.
25. Smith, T. J., Kahaly, G. J., Ezra, D. G., Fleming, J. C., Dailey, R. A., Tang, R. A., . . . Douglas, R. S. (2017). Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, *376*(18), 1748–1761.
26. Chen, H., Mester, T., Raychaudhuri, N., Kauh, C. Y., Gupta, S., Smith, T. J., & Douglas, R. S. (2014). Teprotumumab, an IGF-1R Blocking Monoclonal Antibody Inhibits TSH and IGF-1 Action in Fibrocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(9), 1635–1640.
27. Marinò, M., Chiovato, L., Lisi, S., Altea, M. A., Marcocci, C., & Pinchera, A. (2004). Role of thyroglobulin in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The hypothesis of Kriss revisited. *Journal of Endocrinological Investigation*, *27*(3), 230–236.
28. Hiromatsu, Y., Eguchi, H., Tani, J., Kasaoka, M., & Teshima, Y. (2014). Graves' Ophthalmopathy: Epidemiology and Natural History. *Internal Medicine*, *53*(5), 353–360.
29. Guo, J., Qian, J., & Yuan, Y. (2018). Computed Tomography Measurements as a Standard of Exophthalmos? Two-Dimensional Versus Three-Dimensional Techniques. *Current Eye Research*, *43*(5), 647–653.
30. Segni M, Bartley GB, Garrity JA, Bergstralh EJ, Gormn CA. Comparability of proptosis measurements by different techniques. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:813-8.
31. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55(3):283-303.
32. Brasil MV, Brasil OF, Vieira RP, Vaisman M, Amaral Filho OM. Tear film analysis and its relation with palpebral fissure height and exophthalmos in Graves' ophthalmopathy. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68:615-8.
33. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of glaucoma in a population-based study in the Netherlands: the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1994;101:1851-5.
34. Forte, R., Bonavolontà, P., & Vassallo, P. (2010). Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer with Optic Nerve Tracking Optical Coherence Tomography in Thyroid-Associated Orbitopathy. *Ophthalmologica*, *224*(2), 116–121.
35. Dayan, C. M., & Dayan, M. R. (2007). Dysthyroid optic neuropathy: a clinical diagnosis or a definable entity? *British Journal of Ophthalmology*, *91*(4), 409–410.
36. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52:267-71.
37. Walasik-Szemplińska, D., Pauk-Domańska, M., & Sanocka, U. (2015). Doppler imaging of orbital vessels in the assessment of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy. *Journal of Ultrasonography*, *15*(63), 388–397.
38. Genol Saavedra, I., & Toledano Fernández, N. (2011). Orbitopatía de Graves. Barcelona, España: Glosa, 205-243.
39. Xu, B., Wu, D., Ying, H., & Zhang, Y. (2019c). A pilot study on the beneficial effects of additional selenium supplementation to methimazole for treating patients with Graves' disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *2019*(49), 715–722.

40. Stan, M. N., & Salvi, M. (2017). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy – lessons from randomized control trials. *European Journal of Endocrinology*, 176(2), 101–109.
41. Piantanida, E., & Bartalena, L. (2017). Teprotumumab: a new avenue for the management of moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(8), 885–887.
42. Xu, N., Cui, Y., Xie, T., & Zheng, M. (2018). Comparative Efficacy of Medical Treatments for Thyroid Eye Disease: A Network Meta-Analysis. *Journal of Ophthalmology*, 2018, 1–10.
43. Gómez Rodríguez, L. (2014). Efectividad y seguridad de tocilizumab en una paciente con orbitopatía de graves. *FARMACIA HOSPITALARIA*, (5), 448–450.
44. Perez-Moreiras, J. V., Gomez-Reino, J. J., Maneiro, J. R., Perez-Pampin, E., Romo Lopez, A., Rodríguez Alvarez, F. M., . . . Maiquez, M. P. (2018). Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Ophthalmology*, 195, 181–190.
45. Genol Saavedra, I., & Toledano Fernández, N. (2011). Orbitopatía de Graves. *Barcelona, España: Glosa*, 257-426.
46. Phillips, M. E., Marzban, M. M., & Kathuria, S. S. (2010). Treatment of Thyroid Eye Disease. *Current Treatment Options in Neurology*, 12(1), 64–69.
47. Graham, S. M., Brown, C. L., Carter, K. D., Song, A., & Nerad, J. A. (2003). Medial and Lateral Orbital Wall Surgery for Balanced Decompression in Thyroid Eye Disease. *The Laryngoscope*, 113(7), 1206–1209.
48. Ünal, M., Leri, F., Konuk, O., & Hasanreisöğlü, B. (2003). Balanced Orbital Decompression Combined With Fat Removal in Graves Ophthalmopathy. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 19(2), 112–118.
49. Chiarelli, A. G., De Min, V., Saetti, R., Fusetti, S., & Al Barbir, H. (2010). Surgical management of thyroid orbitopathy. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 63(2), 240–246.
50. Rootman, D. B. (2018). Orbital decompression for thyroid eye disease. *Survey of Ophthalmology*, 63(1), 86–104.
51. Goldberg, R. A., Mancini, R., & Demer, J. L. (2007). The Transcaruncular Approach. *Archives of Facial Plastic Surgery*, 9(6).
52. Yao, W. C., Sedaghat, A. R., Yadav, P., Fay, A., & Metson, R. (2016). Orbital Decompression in the Endoscopic Age. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 154(5), 963–969.
53. Zhang, S., Li, Y., Wang, Y., Zhong, S., Liu, X., Huang, Y., . . . Fan, X. (2019). Comparison of rim-sparing versus rim-removal techniques in deep lateral wall orbital decompression for Graves' orbitopathy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(4), 461–467.
54. Baldeschi, L., MacAndie, K., Hintschich, C., Wakelkamp, I. M., Prummel, M. F., & Wiersinga, W. M. (2005). The Removal of the Deep Lateral Wall in Orbital Decompression: Its Contribution to Exophthalmos Reduction and Influence on Consecutive Diplopia. *American Journal of Ophthalmology*, 140(4), 642.
55. Leong, S. C., Karkos, P. D., MacEwen, C. J., & White, P. S. (2009). A systematic review of outcomes following surgical decompression for dysthyroid orbitopathy. *The Laryngoscope*, 119(6), 1106–1115.
56. Merino, P. S., Vera, R. E., Mariñas, L. G., Gómez de Liaño, P. S., & Escribano, J. V. (2017). Botulinum toxin for treatment of restrictive strabismus. *Journal of Optometry*, 10(3), 189–193.
57. Looi, A. L. G., Sharma, B., & Dolman, P. J. (2006). A Modified Posterior Approach for Upper Eyelid Retraction. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 22(6), 434–437.
58. Hintschich, C. (2005). Full thickness eyelid transection (blepharotomy) for upper eyelid lengthening in lid retraction associated with Graves' disease. *British Journal of Ophthalmology*, 89(4), 413–416.
59. Terwee, C. B., Gerding, M. N., Dekker, F. W., Prummel, M. F., & Wiersinga, W. M. (1998). Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *British Journal of Ophthalmology*, 82(7), 773–779.