



Curso académico 2023/2024
Universidad de Valladolid
MÁSTER EN SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS:
OCULOPLASTIA

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACERCA DEL
TRATAMIENTO MÉDICO ACTUAL EN
ORBITOPATÍA TIROIDEA**

Autora: Dra. Isabel Rosa Escofet Fernández

Tutor: Dr. Salvador Pastor Idoate

Co-tutor: Dr. Ángel Romo López

Resumen

La orbitopatía tiroidea (OT) es una enfermedad inflamatoria autoinmune de la órbita, que se asocia frecuentemente con trastornos de la glándula tiroidea, especialmente la enfermedad de Graves. Aunque su prevalencia es mayor en pacientes con hipertiroidismo, la OT también puede presentarse en pacientes eutiroideos o hipotiroideos, lo que subraya la complejidad de sus mecanismos etiológicos. Este trastorno es significativamente incapacitante y puede comprometer severamente la calidad de vida de los afectados debido a sus síntomas visuales y estéticos. El tratamiento de la OT ha avanzado considerablemente en las últimas décadas, y ahora incluye opciones médicas y quirúrgicas más efectivas y personalizadas. La intervención médica temprana es esencial para controlar la fase activa de la enfermedad y evitar secuelas.

Objetivos: Realizar una búsqueda bibliográfica acerca de las nuevas opciones terapéuticas disponibles para tratar la OT, cuáles son sus mecanismos de acción, usos en la práctica clínica, además de sus ventajas y desventajas respecto a otros tratamientos existentes.

Material y método: En este trabajo llevamos a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica utilizando distintas bases de datos para buscar publicaciones de 2010 a 2024. Los términos de búsqueda empleados fueron "Orbitopatía tiroidea", junto a otros como "tratamiento", "manejo terapéutico", "guías prácticas clínica" y "fármacos biológicos", tras lo cual se revisaron un total de 40 artículos a texto completo. La revisión se centra en la fisiopatología y en los mecanismos de acción de estas nuevas dianas terapéuticas y como pueden representar un cambio de paradigma en el manejo clínico de estos pacientes.

Resultados: El tratamiento de la OT ha incluido glucocorticoides, radioterapia y cirugía. Los glucocorticoides son efectivos en la reducción de la inflamación aguda, pero su uso prolongado puede llevar a efectos secundarios graves. La radioterapia se ha utilizado para tratar casos refractarios, aunque sus beneficios deben ser cuidadosamente sopesados contra el riesgo de complicaciones a largo plazo, como la radiación secundaria maligna y la retinopatía. Las terapias biológicas han cambiado el panorama de tratamiento de muchas enfermedades autoinmunes, incluida la OT. Estos fármacos están diseñados para interferir en procesos moleculares específicos que participan en la patogenia de la enfermedad, representando una nueva y esperanzadora arma terapéutica para estos pacientes.

Conclusiones: Esta entidad es una enfermedad multifactorial, que requiere un enfoque multidisciplinar para su manejo, integrando oftalmología, endocrinología y, en ocasiones, radioterapia. La investigación continua es vital para entender mejor su patogénesis y mejorar las estrategias de tratamiento, con el objetivo de preservar la visión, evitar las secuelas y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Palabras clave:

Enfermedad de Graves, orbitopatía tiroidea, evaluación de la orbitopatía tiroidea, manejo de la orbitopatía tiroidea.

Abstract

Thyroid orbitopathy (TO) is an autoimmune inflammatory disease of the orbit, which is frequently associated with disorders of the thyroid gland, especially Graves' disease. Although its prevalence is higher in patients with hyperthyroidism, TO can also occur in euthyroid or hypothyroid patients, which underlines the complexity of its etiological mechanisms. This disorder is significantly disabling and can seriously compromise the quality of life of those affected due to its visual and aesthetic symptoms. The treatment of TO has advanced considerably in recent decades, and now includes more effective and personalized medical and surgical options. Early medical intervention is essential to control the active phase of the disease and avoid sequelae.

Objectives: Conduct a bibliographic search about the new therapeutic options available to treat TO, what are their mechanisms of action, uses in clinical practice, as well as their advantages and disadvantages compared to other existing treatments.

Material and methods: In this work we carried out a bibliographic review of scientific literature using different databases to search for publications from 2010 to 2024. The search terms used were "thyroid orbitopathy", along with others such as "treatment", "therapeutic management," "clinical practical guidelines" and "biologic drugs", after which a total of 40 full-text articles were reviewed. The review focuses on the pathophysiology and mechanisms of action of these new therapeutic targets and how they can be used. represent a paradigm shift in the clinical management of these patients.

Results: Treatment of TO has included glucocorticoids, radiotherapy and surgery. Glucocorticoids are effective in reducing acute inflammation, but their prolonged use can lead to serious side effects. Radiotherapy has been used to treat refractory cases, although its benefits must be carefully weighed against the risk of long-term complications such as malignant secondary radiation and retinopathy. Biological therapies have changed the treatment landscape for many autoimmune diseases, including TO. These drugs are designed to interfere with specific molecular processes that participate in the pathogenesis of the disease, representing a new and hopeful therapeutic weapon for these patients.

Conclusions: This entity is a multifactorial disease, which requires a multidisciplinary approach for its management, integrating ophthalmology, endocrinology and, sometimes, radiotherapy. Continued research is vital to better understand its pathogenesis and improve treatment strategies, with the aim of preserving vision, avoiding sequelae, and improving the quality of life of affected patients.

Keywords:

Graves' disease, thyroid orbitopathy, evaluation of thyroid orbitopathy, management of thyroid orbitopathy.

ÍNDICE

Introducción

- 1.1. Planteamiento del problema
- 1.2. Justificación del estudio
- 1.3. Objetivos del trabajo

Orbitopatía Tiroidea (OT)

- 2.1. Definición y epidemiología
- 2.2. Diagnóstico y presentación clínica
- 2.3 Factores de riesgo
- 2.4 Fisiopatología
- 2.5. Manejo terapéutico

Metodología

- 3.1. Diseño del estudio
- 3.2. Criterios de inclusión y exclusión de estudios
- 3.3. Fuentes de información
- 3.4. Estrategia de búsqueda bibliográfica
- 3.5. Análisis y síntesis de la información

Opciones Terapéuticas para la Orbitopatía Tiroidea

- 4.1. Tratamientos convencionales
 - 4.1.1. Corticosteroides
 - 4.1.2. Inmunosupresores
- 4.2. Nuevas opciones terapéuticas
 - 4.2.1. Terapias biológicas
 - 4.2.2 Rituximab
 - 4.2.3 Tocilizumab
 - 4.2.4 Teprotumumab

Estrategias de Tratamiento y Evidencia Clínica

- 5.1. Protocolos de tratamientos médicos actuales: 1era línea de tratamiento
- 5.2. Protocolos de tratamiento en OT: Tratamiento de 2da línea
- 5.3 Guías internacionales
- 5.4 Guías nacionales y locales
- 5.5 Evaluación de la aplicabilidad y eficacia de las guías
- 5.6 Manejo de la fase inactiva. Cirugía rehabilitadora

Discusión

- 6.1. Interpretación de los hallazgos
- 7.2. Limitaciones del estudio
- 7.3. Implicaciones para la práctica clínica

Conclusiones

- 7.1. Resumen de los hallazgos principales
- 7.2. Propuestas para futuras investigaciones

ABREVIATURAS

Orbitopatía tiroidea (OT)

Glucocorticoides (GC)

Intravenoso (iv)

Rituximab (RTX)

Ensayo clínico aleatorizado (ECA)

Puntuación de actividad clínica (CAS)

Radioterapia orbitaria (RO)

European Group on Graves Orbitopathy (EUGOGO)

European Thyroid Association (ETA)

Movimientos extraoculares (MOE)

Micofenolato mofetilo (MMF)

Interleucina-6 (IL-6)

1. Introducción

La OT también llamada orbitopatía de Graves, es una patología orbitaria inflamatoria autoinmune asociada con enfermedad tiroidea. Es la manifestación más común extratiroidea de la enfermedad de Graves, afectando 30% de estos pacientes, aunque puede presentarse también en contextos de eutiroidismo y menos comúnmente, hipotiroidismo. (1,2) Esta entidad involucra la afectación de músculos extraoculares, grasa y tejidos orbitarios. Su gravedad es variable, desde casos leves en los que la observación clínica es aceptable, hasta casos con riesgo de pérdida visual secundaria a neuropatía óptica compresiva, en los que el manejo debe ser inmediato.

El impacto de la OT en la calidad de vida de los pacientes puede ser considerable, dado que los cambios en la apariencia física y la afectación visual pueden afectar la autoestima, la vida social y profesional. Además, el manejo de la OT puede ser complicado y requiere una estrategia terapéutica bien coordinada entre endocrinólogos y oftalmólogos, para optimizar tanto el control del trastorno tiroideo subyacente como la inflamación orbitaria. (3)

Debemos realizar una exploración ocular completa a todo paciente con sospecha de OT, se debe valorar la presencia o no de retracción palpebral, quemosis conjuntival, hiperemia conjuntival o edema periorbitario, y realizar una exoftalmometría de Hertel para determinar el nivel de la proptosis (>20mm) y si la misma es uni o bilateral. La retracción palpebral, es la manifestación común de la OT, puede llevar a la exposición de la córnea, causando sequedad ocular y, en casos severos, ulceración corneal. (3,4)

En los últimos años, se han logrado destacados avances en el conocimiento acerca de los diferentes procesos patogénicos involucradas en la génesis de esta enfermedad. Esto ha permitido una mejor identificación y estandarización de los pacientes afectados, así como creación de opciones de tratamiento dirigido con nuevos agentes biológicos.

1.1. Planteamiento del problema

Esta condición afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes debido a sus manifestaciones oculares, que pueden ir desde síntomas leves como hiperemia conjuntival o edema palpebral, hasta complicaciones deformantes e anti estéticas o que afectan la función visual como el caso de la proptosis, retracción palpebral o la neuropatía óptica, respectivamente. Estos síntomas no solo afectan la calidad de vida del paciente, sino que también tienen un impacto significativo en los sistemas sanitarios al incrementar los costes relacionados con la morbilidad asociada a la entidad.

1.2. Justificación del estudio

Casi 50% de los pacientes con enfermedad de graves desarrollaran una OT a lo largo del seguimiento. De estos, la gran mayoría de los casos corresponderán a formas leves, aunque un 3-5% desarrollarán formas severas. (5) Estos trastornos pueden provocar importante malestar funcional, estético y psicológico en los individuos afectados, por lo que resulta imperativo profundizar en el conocimiento y actualización de los tratamientos médicos disponibles

El diagnóstico precoz de esta entidad permite que sea posible un manejo en fases iniciales, consiguiendo reducir el costo económico asociado al tratamiento de complicaciones severas o de la fase inactiva, donde los tratamientos médicos no son efectivos y son necesarias cirugías seriadas para conseguir una adecuada rehabilitación.

En los últimos años, se han desarrollado medicamentos y protocolos estandarizados, basados en la evidencia científica, que ofrecen líneas de tratamiento cada vez más personalizadas y efectivas.

Esto es especialmente útil en pacientes con mala respuesta al tratamiento convencional. Por lo que resulta necesario una constante revisión y actualización de las dianas terapéuticas disponibles para esta entidad, así como definir los protocolos de actuación y algoritmos terapéuticos disponibles.

1.3. Objetivos del estudio

- **Objetivo General:**

Identificar las nuevas opciones terapéuticas disponibles para la OT, su aplicación en la práctica clínica y sus respectivas ventajas y desventajas.

- **Objetivos Específicos:**

1. Determinar los factores que aumentan el riesgo de desarrollar orbitopatía tiroidea.
2. Evaluar las estrategias de tratamiento a implementar para esta condición, la evidencia clínica que respalda estas medidas y sus protocolos de uso.
3. Examinar la existencia de guías de práctica clínica estandarizadas en la actualidad que puedan ser utilizadas para diagnosticar y tratar esta patología con mayor eficacia.

2. Marco teórico

2.1. Definición y epidemiología

La OT, también conocida como oftalmopatía de Graves, es una compleja enfermedad inflamatoria que afecta los tejidos orbitarios y periorbitarios, es la causa más común de exoftalmos y disfunción de la motilidad ocular en adultos, aunque su severidad varía considerablemente. La incidencia y la gravedad de la OT va en relación con diversos factores de riesgo, incluyendo el sexo femenino, tabaquismo, y ciertas predisposiciones genéticas que influyen en la respuesta inmunitaria del cuerpo. (6)

La manifestación de la enfermedad puede variar desde una presentación leve, que causa poca o ninguna discapacidad, hasta formas severas que pueden llevar a

complicaciones visuales graves y secuelas estéticas permanentes. La enfermedad ocular tiroidea puede anteceder o no a las manifestaciones endocrinas, aunque tienden a presentarse dentro de los 18 primeros meses en el 80 por ciento de los pacientes. (7)

Con frecuencia, los síntomas iniciales son quejas inespecíficas de sequedad ocular, sensación de cuerpo extraño, hiperemia conjuntival o cambios en la visión, visión borrosa, fotofobia, deslumbramiento o epifora. Otros síntomas indican inflamación mas severa como edema palpebral, diplopía o dolor a los movimientos extraoculares, así como exoftalmos y retracción palpebral.

Tabla 1. Signos y Síntomas de la Orbitopatía Tiroidea (OT).

Signos y Síntomas	
Córnea - conjuntiva	Hiperemia bulbar, Queratoconjuntivitis límbica superior / sicca, Úlceras corneales
Párpados	Edema, retracción palpebral
Músculos extraoculares	Miopatía restrictiva
Grasa	Aumento volumen
Glándula lagrimal	Engrosamiento/ojo seco
Nervio óptico	Neuropatía óptica, alteración colores, defecto pupilar aferente

FUENTE: Marqués-Fernández, V. E., Galindo-Ferreiro, A., Palacios-Mures, J. M., & Villacorta-Martín, M. del M. (2023). Orbitopatía tiroidea. Puntos clave para el diagnóstico y tratamiento. *Revista ORL*, 14(4), e30933.

La retracción palpebral, es la manifestación común de la OT, puede llevar a la exposición de la córnea, causando sequedad ocular y, en casos severos, ulceración corneal. (8)

El edema palpebral y conjuntival son signos frecuentes debido al aumento del flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular en las áreas afectadas. Esto se debe a la inflamación crónica y a la infiltración de células inmunitarias en los tejidos peri orbitarios. (8) La diplopía ocurre en casos en los que la inflamación y el edema afectan la función de los músculos extraoculares, limitando su movilidad. Esto puede resultar en estrabismo restrictivo. Los pacientes con OT a menudo experimentan dolor o molestias oculares, especialmente a la motilidad. El dolor también puede ser secundario a la presión ejercida por la proptosis en el globo ocular y en las estructuras anexas, la neuropatía óptica puede deberse a la congestión orbitaria, a la compresión por parte de los músculos en el ápex o al estiramiento de los vasos (secundario a la proptosis) que van a irrigar la cabeza del nervio óptico, provocando alteraciones en su irrigación. (6,8)

La OT no sólo afecta la integridad visual y funcional del ojo, sino que también tiene un impacto significativo en la apariencia estética del paciente, lo cual puede llevar a problemas psicosociales importantes, incluyendo depresión y ansiedad. La alteración de la apariencia facial puede afectar la autoestima del paciente y su interacción social. (9)

Hay dos fases características de esta enfermedad: Fase activa o inflamatoria y fase inactiva o fibrótica o de secuelas. Es importante diferenciar y clasificar en que fase de la entidad está el paciente, pues esto guiará el tratamiento. En la fase activa el tratamiento busca frenar la inflamación mediante el uso de drogas inmunosupresoras o antiinflamatorias. Actualmente la terapia gold estándar son bolos endovenosos de glucocorticoides a dosis elevadas, sin embargo, los efectos adversos y la falta de respuesta adecuada a ellos, ha hecho que se investiguen y nazcan nuevas alternativas de tratamiento. (10,11)

En el caso de la fase inactiva, los pacientes pueden presentar importantes secuelas funcionales y estéticas, en ausencia de inflamación, como proptosis o diplopía. En este periodo los fármacos antiinflamatorios no son eficaces, debido a la presencia de fibrosis y cambios morfológicos crónicos. La cirugía rehabilitadora puede mejorar o resolver estos casos. Generalmente se lleva a cabo de manera reglada: Primero se realiza descompresión orbitaria, luego cirugía del estrabismo y finalmente se incide sobre los párpados. (12)

2.2. Diagnostico

La evaluación inicial de un paciente sospechoso de OT comienza con una anamnesis exhaustiva, que incluye antecedentes de disfunciones tiroideas y síntomas oculares. La exploración oftalmológica debe ser pormenorizada:

- Inspección y palpación de la órbita: Observación de exoftalmos, palpación para detectar masa o aumento de la resistencia a la retropulsión del globo ocular.
- Evaluación de la función visual: Incluye pruebas de agudeza visual, campimetría, visual para detectar defectos de campo visual asociados a compresión del nervio óptico, y examen de la superficie ocular y córnea con lámpara de hendidura.
- Evaluación de la motilidad ocular: Realización de pruebas de motilidad para identificar restricciones y la presencia o no de diplopía. (3,4)

Para la evaluación de los pacientes con OT, se utilizan diversas escalas en función de la gravedad y la actividad, esto nos permite tomar decisiones terapéuticas estandarizadas basadas en las guías de práctica clínica del Grupo Europeo sobre Orbitopatía de Graves (EUGOGO). (3,6)

La escala de actividad clínica (clinical activity score; CAS), clasifica la fase de la enfermedad mediante la valoración de los siguientes parámetros: 1. Quemosis; 2. Inflamación de la carúncula; 3. Hiperemia conjuntival; 4. Eritema palpebral; 5. Edema palpebral; 6. Dolor orbitario espontáneo; 7. Dolor orbitario con los movimientos extraoculares (MOE); 8. Aumento de la proptosis $\geq 2\text{mm}$; 9. Restricciones de la motilidad ocular; 10. Disminución de agudeza visual.

Se considera fase activa una puntuación era $\geq 3/10$ en la primera consulta y $\geq 4/10$ en las visitas de seguimiento.

Visitas	Signos y Síntomas
En la primera visita y sucesivas	Dolor ocular espontáneo
	Dolor ocular con los movimientos
	Eritema palpebral
	Eritema conjuntival
	Edema palpebral
	Edema conjuntival (quemosis)
A partir de la segunda visita	Edema o hiperemia caruncular
	Empeoramiento de exoftalmos >2mm
	Empeoramiento de MOE
	Pérdida de más de una línea Snellen

TABLA 2: Parámetros para la puntuación de actividad clínica (PAC) O CLINICAL ACTIVITY SCORE (CAS), Grupo Europeo sobre Orbitopatía de Graves EUGOGO. (3)

La escala de Severidad de EUGOGO (3) facilita la clasificación de la enfermedad en leve, moderada-severa y muy severa, basándose en el impacto en la calidad de vida y la necesidad de intervenciones inmunosupresoras o quirúrgicas.

Grado de OT	Descripción
OT LEVE	Pacientes con leve impacto en vida diaria, QoL* Buena, insuficiente para justificar tratamiento inmunosupresor. Tiene solo 1 de las siguientes características: retracción palpebral < 2mm, afectación leve tejidos blandos, exoftalmos < 3mm, diplopía transitoria o ausente, exposición corneal que mejora con lubricantes.
OT MODERADA-SEVERA	Pacientes con gran impacto en vida diaria, QoL* afectada, que justifica tratamiento inmunosupresor o quirúrgico. Tiene solo 1 de las siguientes características: retracción palpebral > 2mm, afectación grave tejidos blandos, exoftalmos > 3mm, diplopía constante.
OT MUY SEVERA	Pacientes con neuropatía óptica compresiva y/o alteración corneal severa por exposición.

TABLA 3: Clasificación de la gravedad en la OT de la Declaración de Consenso del Grupo Europeo sobre Orbitopatía de Graves (EUGOGO). (11)

*Cuestionario calidad de vida

2.3. Factores de riesgo

La prevalencia de OT se incrementa con la edad. Suele aparecer entre los 40 a 60 años. Alcanzando su punto máximo en la quinta y sexta décadas de la vida. (13) Otros factores de riesgo identificados han sido tabaquismo, edad avanzada, susceptibilidad genética en sujetos con HLA DRB3*0101/*0202 heterocigoto, enfermedad tiroidea no controlada, niveles elevados de T3, T4, y TRAb (Anticuerpos receptor TSH).

El tabaquismo es el principal modificable que incide sobre el pronóstico de la entidad, ya que pacientes fumadores tienen enfermedad más severa y con peor respuesta a los tratamientos. (13)

Los mecanismos por los cuales fumar influye en el curso de la OT incluyen: Generación de radicales libres de oxígeno, hipoxia en los tejidos de la órbita, incremento en la secreción de citoquinas, adipogénesis mejorada y cambios en el microbiota intestinal que afecta el proceso autoinmune.

La EUGOGO recomienda abandonar el tabaquismo a todos los pacientes con OT independientemente de su gravedad. (6,14)

Es importante conseguir el eutiroidismo en todos los pacientes afectados, ya que tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo activan los receptores de TSH a través de TSHR-Ab y TSH, respectivamente, provocando una mayor expresión de antígenos tiroideos-orbitarios y empeorando las reacciones autoinmunes encaminadas contra ellos. Por ello, las directrices EUGOGO (3,4) y las normas europeas de las directrices de la sociedad del tiroides (ETA) (15) recomiendan que tanto el hipertiroidismo, como el hipotiroidismo deben corregirse, y el eutiroidismo debe ser mantenido a lo largo del seguimiento.

2.4. Fisiopatología

La patogénesis de la OT no está completamente entendida, pero involucra un proceso inmune en el que los autoanticuerpos comunes tanto al tejido tiroideo como al orbitario estimulan a los fibroblastos orbitarios para que produzcan glucosaminoglicanos, lo que conduce a un aumento del volumen de los tejidos blandos orbitarios y a la expansión de la grasa y músculo extraoculares. (4, 14) Esta expansión resulta en el característico exoftalmos, además de inflamación, congestión de los tejidos peri orbitarios, e incluso compresión del nervio óptico que puede culminar en pérdida visual, si no se trata adecuadamente.

La patología se caracteriza por la inflamación y el remodelado del tejido conectivo dentro de la órbita ocular. Esta inflamación es principalmente mediada por linfocitos T y la producción resultante de citocinas inflamatorias, que a su vez estimulan a los fibroblastos orbitarios a producir glucosaminoglicanos. Estos compuestos atraen moléculas hidrófilas, lo que conduce a un aumento del volumen tisular y la característica proptosis. Además, el proceso inflamatorio puede afectar los músculos extraoculares, lo que conduce a la restricción del movimiento ocular con o sin diplopía acompañante. (4)

Sin embargo, existen casos en los que no se detectan anticuerpos tiroideos. Por lo que se postula que existen otros mecanismos implicados en la OT, como el derivado de la activación de los receptores del factor de crecimiento insulínico tipo 1. (16)

2.5. Manejo farmacológico. Nuevas dianas terapéuticas

Históricamente, el tratamiento de la OT ha incluido glucocorticoides, radioterapia y cirugía. Los glucocorticoides son efectivos en la reducción de la inflamación aguda, pero su uso prolongado puede llevar a efectos secundarios graves, y algunos pacientes no responden favorablemente a los mismos. (11,17)

La radioterapia se ha utilizado para tratar casos refractarios, aunque sus beneficios deben ser cuidadosamente sopesados contra el riesgo de complicaciones a largo plazo, como la radiación secundaria maligna y la retinopatía. (18)

Los últimos avances significativos, como la introducción de inmunosupresores y terapias biológicas que ofrecen nuevas alternativas para los pacientes afectados. Estas terapias, dirigidas específicamente a los mecanismos moleculares subyacentes de la enfermedad, prometen una mayor eficacia y menores efectos secundarios.

Medidas locales y generales

Todos los pacientes diagnosticados con esta entidad en formas leves, deben ser tratados con medidas generales y observados activamente, para disminuir su riesgo de progresión a formas más severas. La suplementación con selenio ha mostrado ser efectiva, ya que este elemento posee propiedades inmunomoduladoras y antioxidantes. En un estudio controlado aleatorizado, se administró selenio dos veces al día, a pacientes con orbitopatía tiroidea leve, durante 6 meses. Este abordaje disminuyó la progresión a formas más graves, y mejoró la calidad de vida de manera significativa respecto al placebo. (19)

Asimismo, según las guías no existe evidencia de que el selenio sea una terapia adyuvante para formas de orbitopatía activa moderada-grave. En consecuencia, las directrices actuales recomiendan una suplementación de 6 meses con selenio solo para formas leves. (6)

También se recomienda el uso de lágrimas artificiales varias veces al día puede aliviar la inflamación asociadas a la sequedad ocular y deshabitación tabáquica. (3,6)

3. Metodología

3.1. Diseño del estudio

Se realizó una revisión bibliográfica a través de PubMed/MEDLINE, SciELO y Google Scholar, que incluyó artículos científicos, trabajos y documentos publicados entre el 2004 y 2024. Los términos de búsqueda empleados fueron "Orbitopatía tiroidea", junto a otros como "tratamiento", "manejo terapéutico", "guías prácticas clínica" y "fármacos biológicos", fueron utilizados, tras lo cual se revisaron un total de 40 artículos a texto completo.

3.2. Criterios de inclusión/exclusión

Se excluyeron aquellos artículos que no fueran estudios controlados y aleatorizados, así como aquellos que no estuvieran en los idiomas inglés o español. También se decidió delimitar un límite temporal, así que se excluyeron aquellos estudios realizados o publicados previamente al 2010, pues en este trabajo se busca analizar sobre los últimos avances y tratamientos disponibles.

Además, se excluyeron aquellos que analizaran variables distintas a las de eficacia y seguridad de un fármaco comparada o con placebo o con la mejor terapia disponible. A su vez se excluyeron aquellos que incluyeran pacientes con OT y otras condiciones o patologías oculares preexistentes o concomitantes, que no son consecuencia directa de la OT.

Se incluyeron un total de 8 trabajos. Todos ellos fueron artículos publicados en inglés en diversas revistas científicas internacionales. La mayoría de los que involucran fármacos biológicos, la más actual línea de tratamiento para esta afección, han sido publicados en los últimos años, debido a la novedad en el desarrollo y comercialización de estos.

Estrategia de búsqueda

Se escogieron los artículos según su título, resumen y relevancia en cuanto al objetivo de esta revisión. Cuando hubo dudas de la conveniencia o no de incluir algún documento, éste se revisó a texto completo. Descartando aquellos que no cumplieran los criterios de inclusión.

A continuación, una tabla- resumen con los estudios controlados aleatorizados que cumplieron los criterios de inclusión y son analizados en este trabajo.

TABLA 4

AUTORES	TRATAMIENTO EVALUADO	Nº PACIENTES TRATADOS	DURACIÓN ESTUDIO	% RESPUESTA OBTENIDA	AÑO PUBLICACIÓN
<i>Bartalena & asoc.</i>	GC iv Dosis 7.47 g Dosis 4.98 g	52 54	12 semanas	67% 48%	2012
<i>Ye & asoc.</i>	Micofenolano + GC iv	78	24 semanas	81%	2017
<i>Kahaly & asoc.</i>	Micofenolano + GC iv	81	36 semanas	49%	2018
<i>Stan & asoc.</i>	Rituximab	11	24 semanas	31%	2015
<i>Salvi & asoc.</i>	Rituximab	16	24 semanas	100%	2015
<i>Perez-Moreiras & asoc.</i>	Tocilizumab	15	16 semanas	93%	2018
<i>Smith & asoc.</i>	Teprotumumab	42	24 semanas	69%	2017
<i>Douglas & asoc.</i>	Teprotumumab	41	24 semanas	83%	2020

Para evitar sesgos de selección, y elevar la calidad metodológica del trabajo, se decide realizar una evaluación de los trabajos incluidos según la metodología CASPe (Critical Appraisal Skills Programme español) es una herramienta utilizada para evaluar la calidad de las investigaciones clínicas.

TABLA 5

ESTUDIO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Bartalena et al. (2012)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	10
Ye et al. (2017)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	7
Kahaly et al. (2018)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Stan et al. (2015)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	8
Salvi et al. (2015)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	8
Pérez-Moreiras et al. (2018)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Smith et al. (2017)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Douglas et al. (2020)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11

Parámetros CASPe

P1: Claridad de objetivos, **P2:** Diseño adecuado, **P3:** Criterios de selección claros, **P4:** Adecuación de la aleatorización, **P5:** Cegamiento, **P6:** Grupos similares al inicio, **P7:** Tratamiento consistente, **P8:** Medición objetiva, **P9:** Seguimiento completo, **P10:** Análisis por intención de tratar, **P11:** Resultados aplicables.

Santamaría Olmo R. Programa de habilidades en lectura crítica español (CASPe). NefroPlus. 2017;9(1):100-101. Disponible en: <https://redcaspe.org/>

3.3. Análisis y síntesis de la información

Descripción de los estudios

En el estudio de Bartalena (20) llevó a cabo un estudio clínico doble ciego, aleatorizado y multicéntrico, donde se comparan tres dosis acumulativas diferentes de metilprednisolona iv (2,25, 4,98,7,47g) en pacientes con diagnóstico de OT moderada a severa. 53 pacientes fueron asignados a recibir una dosis baja: 2.25g, y 54 pacientes recibirían una dosis intermedia: 4,98g y finalmente 52 recibirían la dosis más elevada: 7.47g.

La tasa de respuesta con mejoría general a las 12 semanas fue significativamente más alta en el grupo de dosis alta (27 de 52 pacientes respondieron, 52%) comparado con los otros grupos (Dosis intermedia: 19 de 54 pacientes, 35%) y en el grupo de baja dosis solo 15 de 53 pacientes tuvieron respuesta un 28%.

La puntuación del CAS mejoró en al menos 2 puntos en los grupos de dosis media 83% y dosis alta 81%, pero solo en un 58% de los pacientes que recibieron una dosis baja. Los cambios en el tejido blando mejoraron en aproximadamente la mitad de los que recibieron dosis altas y en cifras no significativas en los otros grupos de pacientes.

Ye & asociados, (21) trataron de evaluar tanto eficacia como seguridad del fármaco micofenolato mofetilo (MMF) comparado con GC iv. Se aleatorizaron dos grupos: 80 pacientes recibirían MMF y 78 GC, evaluándose la tasa de respuesta clínica tras 12 semanas por un evaluador ciego. Se observó una mejoría clínica a la semana 12, más alta en el grupo de los pacientes tratados con MMF, respecto a aquellos tratados con GC (78.8% vs 51.3%, P=0.000) respectivamente. Este porcentaje se incrementó a un 91.3% en la semana 24 en el grupo del MMF.

En cuanto a la escala ambos grupos tuvieron mejoría significativa, aunque, los pacientes que recibieron MMF mostraron una tendencia hacia una mejor respuesta de puntuación CAS comparado con aquellos que recibieron GC a las 24 semanas, y esta diferencia demostró ser significativa: el 92,5% frente al 70,5% mejoraron.

Un total de cinco pacientes tratados con GC, y ninguno de los tratados con MMF, tuvieron una reactivación de la OT, tres de ellos en la semana 12 y dos en la semana 20.

En el año 2018, Kahali y asociados (22) publicaron en la prestigiosa revista: The Lancet, los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado y enmascarado, cuyo objetivo era comparar tanto la eficacia y como la seguridad de la adición de MMF al tratamiento estándar de metilprednisolona en comparación con la metilprednisolona aislada en pacientes diagnosticados OT de moderada a grave.

Los criterios evaluados fueron la tasa de respuesta mediante una reducción de al menos dos parámetros siguientes: Edema del párpado, CAS, proptosis, ancho del párpado, diplopía y restricción de motilidad de los músculos oculares, sin deterioro de ningún otro parámetro a las 12 semanas. Y una tasa de recaída se define como un empeoramiento de los síntomas que se produce después de una respuesta favorable a las 24 y 36 semanas.

Siendo 81 asignados al azar para recibir metilprednisolona de forma aislada y 83 fueron aleatorizados a recibir metilprednisolona asociada con MMF. A las 12 semanas se observaron respuestas favorables en 36 (49%) de 73 pacientes en el grupo de monoterapia y 48 (63%) de 76 aquellos en el grupo de asociación. En la semana 24, 38 (53%) de los 72 pacientes asignados al grupo de GC en monoterapia y 53 (71%) de los 75 del grupo de terapia combinada habían respondido al tratamiento. Aunque el análisis estadístico de estas diferencias no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Sin embargo, añadir MMF sí acarreó mejoras significativas en la calidad de vida de los pacientes y en sus síntomas oftálmicos.

Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo del año 2015, llevado a cabo por Stan & asociados, (23) buscaba determinar la eficacia del rituximab (RTX) para tratar los casos OT. Para ello 21 completaron el estudio, 13 recibieron dos infusiones de 1000mg de RTX y 12 de ellos placebo.

Siendo el parámetro de valoración principal la disminución de CAS evaluada de forma continua, y de manera separada como una mejora de ≥ 2 puntos en dicha escala. El CAS tanto en las semanas 24 y 52 semanas había mejorado en la mayoría de los pacientes de ambos grupos, comparativamente al valor inicial. En el criterio de valoración y la caída en la CAS entre la línea inicial y las 24 semanas también fue similar.

Los resultados este ensayo no mostraron que el RTX tuviera un beneficio terapéutico por encima del placebo, la puntuación CAS mejoró en la mayoría de los pacientes de ambos grupos durante el transcurso del ensayo, mientras que los marcadores individuales de gravedad de la enfermedad continuaron mayoritariamente sin cambios, a excepción de la diplopía que mostró empeoramiento en ambos grupos. Esta mejoría obtenida puede explicarse simplemente por la historia natural de la patología.

Otro estudio que buscó demostrar la efectividad del RTX que mostró beneficios clínicos, fue el llevado a cabo por Salvi & asociados, (24) en el mismo año, se comparó RTX con metilprednisolona (MP) iv en un grupo de pacientes con OT activa de moderada a severa. 32 pacientes fueron aleatorizados para recibir 7,5 g MP o 2,00mg o 500mg de RTX. El parámetro de apreciación principal fue la disminución de la puntuación CAS de 2 puntos o llegar a puntuación menor a 3 en la semana 24.

El CAS disminuyó a $1,46 \pm 0,4$ en el grupo de la MP iv y $1,3 \pm 0,4$ con RTX ($P = NS$) a las 12 semanas a $2,2 \pm 0,4$ y $0,9 \pm 0,3$ ($P < 0,04$) a las 16 semanas a $1,6 \pm 0,3$ y $0,5 \pm 0,2$ ($P < 0,01$) en la semana 20, y $2,3 \pm 0,5$ y $0,6 \pm 0,3$ ($P < 0,006$) a las 24 semanas, respectivamente. A pesar de que en la semana 24 el número de pacientes que redujo su puntuación CAS 2 o más puntos no tuvo diferencias significativas, la tasa de inactivación de la enfermedad (Definido como un CAS menor de 3 puntos) se produjo en el 68,7 % de los pacientes con MP iv, frente al 100 % de los pacientes con RTX.

Este estudio, aunque con una n pequeña, indicó que el fármaco RTX fue eficaz para lograr la inactivación de la OT moderada a severa hasta en el 100 % de los pacientes, en contra del 70 % de aquellos tratados con GC iv.

El doctor Perez-Moreiras ha sido pionero en la investigación y uso de fármacos biológicos para tratar formas graves a moderadas de OT, especialmente aquellas resistentes a GC. Publicando en los 2014 resultados prometedores con el uso de tocilizumab (11) aunque este estudio no fue incluido en el análisis de esta revisión bibliográfica pues no se trató de un estudio enmascarado, ni aleatorizado.

En el año 2018, (25) este y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio, aleatorizado, donde 32 pacientes con OT resistente a GC fueron aleatorizados a recibir 8 mg/kg de tocilizumab administrado por vía intravenosa en las semanas 0, 4, 8 y 12, o placebo y se llevó a cabo un seguimiento por 28 semanas posteriores.

El resultado primario analizado fue la proporción de pacientes que obtuvieron una reducción de al menos 2 puntos de CAS a la semana 16 de seguimiento. Este objetivo se cumplió en un 93,3% de los pacientes que recibieron tocilizumab (intervalo de confianza [IC] del 95%: 70,1%-98,8%) frente a solo el 58,8% de aquellos que recibieron placebo (36%-78,3 ($p = 0,04$; odds ratio, 9,8 [IC 1,3-73,2]). (25)

El Teprotumumab empezó a ser estudiado en el 2017, (26) por Smith & asociados. En este ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y comparado con placebo 88 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o teprotumumab, administrado por vía intravenosa una vez cada 3 semanas para un total de ocho infusiones. El criterio de valoración principal fue la respuesta al tratamiento definida como una reducción de 2 puntos o más en la puntuación CAS y una reducción de 2 mm o más en la proptosis evaluada a la semana 24.

Los pacientes no debían haber recibido tratamiento médico o quirúrgico previamente al estudio, a excepción de glucocorticoides orales, no iv y además de tener cumplido un periodo de lavado previo de al menos 6 semanas.

El resultado primario se cumplió en, 9 de 45 pacientes que recibieron placebo (20%) y 29 de 42 pacientes que recibieron teprotumumab (69%) los cuales tuvieron una respuesta positiva evaluada en la semana 24 (odds ratio ajustado, 8,86; $P < 0,001$).

El tiempo de respuesta clínica fue notablemente más corto en el grupo de teprotumumab versus el del placebo. Además, la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta fue mayor en el grupo de teprotumumab, que en el grupo de placebo a las semanas 6, 12 y 18. ($P < 0,001$ para todas las semanas)

A las semanas 6, 12, 18 y 24, la disminución de la proptosis comparado con los valores de inicio fue significativamente mayor en el grupo del teprotumumab, respecto a los del grupo placebo ($P < 0,001$ para todas las comparativas). En la semana 24, un total de 17 de 42 pacientes (40%) que tomaron teprotumumab tuvieron una reducción de 4 mm o más en la proptosis, comparados con el 0% de los pacientes que recibieron placebo. (26)

Resultados similares fueron obtenidos por Douglas y asociados en el 2020. (27) Estos llevaron a cabo igualmente un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyos resultados fueron publicados en la revista The New England Journal of Medicine (NEJM) En este estudio, 41 pacientes fueron aleatorizados para recibir infusiones intravenosas de teprotumumab (A dosis de 10mg por kilogramo de peso corporal para la primera infusión y 20mg por kilogramo para las infusiones subsiguientes) y 42 pacientes recibirían placebo una vez cada 3 semanas por 21 semanas. Estos serían analizados hasta la semana 24. El resultado primario fue la mejora de proptosis definida como una disminución de la proptosis mayor o igual a 2 mm. (27)

Es importante recalcar a diferencia del estudio de Smith (26) que los pacientes que hubieran sido tratados con GC, RTX o Tocilizumab fueron excluidos del estudio.

El 83 % de los pacientes del grupo de teprotumumab mostraron mejoría de la proptosis, comparados con el 10 % de los pacientes del grupo de placebo (diferencia entre grupos, 73 puntos porcentuales; IC del 95 %, 59 a 88; $P < 0,001$). La mejora sucedió tempranamente, produciéndose esta en la semana 6 (± 3 días) en la mayoría de los pacientes e incrementándose en un porcentaje cada vez mayor de pacientes a lo largo del ensayo.

Entre los pacientes del grupo de teprotumumab, la reducción media en la proptosis en la semana 24 (-3,32 mm) es similar a los resultados obtenidos con la cirugía de descompresión orbitaria de 1 sola pared. (27)

4. Opciones terapéuticas para la orbitopatía tiroidea

4.1. Tratamiento farmacológico convencional

Típicamente los glucocorticoides han sido el pilar del tratamiento para la orbitopatía de Graves activa y moderada a severa. Su eficacia se debe a sus potentes efectos antiinflamatorios, los cuales son cruciales para controlar la inflamación aguda en los tejidos orbitarios, por ello son considerados como fármacos de primera línea. La acción de los glucocorticoides incluye la inhibición de la transcripción de citoquinas proinflamatorias, la estabilización de las membranas lisosomales y la inhibición de la acumulación de macrófagos y otras células inmunitarias en los tejidos orbitarios. Estos mecanismos son esenciales para

reducir la inflamación y el edema que caracterizan la fase activa de la orbitopatía de Graves. (3)

4.1.1. Glucocorticoides

Según las guías de EUGOGO 2021, (3) los glucocorticoides pueden administrarse de manera intravenosa u oral. La administración intravenosa de metilprednisolona ha demostrado ser más efectiva y se asocia con menos efectos adversos en comparación con la administración oral de prednisona, especialmente en casos moderados a severos de la enfermedad.

La metilprednisolona se administra típicamente en dosis de "pulsos" altos, lo que puede variar desde 500 mg hasta 1 g por sesión, dependiendo de la severidad y la respuesta del paciente. Este régimen se aplica una vez por semana durante 6 semanas, seguido de una disminución gradual durante las próximas 6-12 semanas. Este enfoque se prefiere debido a su rápida eficacia y menor riesgo de efectos secundarios sistémicos. (3)

Las contraindicaciones para el tratamiento con glucocorticoides sistémicos en dosis altas incluyen hepatitis viral reciente, enfermedades psiquiátricas y patología cardiovascular grave, mientras que la hipertensión y la diabetes no son contraindicaciones absolutas, pero deben mantenerse controladas antes del tratamiento. (3)

Los signos y síntomas inflamatorios suelen responder bien y mejoran entre un 59 % y un 83 % de casos experimentan mejoría. (3). En una revisión sistemática que incluyó siete estudios controlados y aleatorizados, la motilidad ocular mejoró en el 57% de casos y diplopía mejoró o remitió en 64% de ellos. Siendo el exoftalmos es el que menos responde. Los efectos secundarios son comunes, pero de intensidad leve a moderada. La hepatotoxicidad es el efecto adverso más grave. (28)

4.2 Inmunosupresores

Los inmunosupresores son medicamentos que modulan o suprimen el sistema inmunitario y se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes. En el contexto de la OG, el objetivo del uso de inmunosupresores es reducir la actividad inflamatoria en la órbita, disminuir la progresión de la enfermedad y evitar la recurrencia de los síntomas.

El uso de inmunosupresores como el metotrexato, la ciclosporina y el micofenolato en la orbitopatía de Graves representa un avance significativo en el manejo de esta complicada enfermedad autoinmune. Estos medicamentos ofrecen opciones terapéuticas adicionales para casos refractarios y para pacientes que experimentan efectos secundarios significativos con los glucocorticoides o estos no son eficaces.

El MMF inhibe la proliferación de células B, T y anticuerpos y moléculas de adhesión, modulando así la inflamación del tejido. Siendo el ampliamente utilizado para prevenir el rechazo de trasplantes (29) y trastornos autoinmunes. Los efectos secundarios son sobre todo gastrointestinales. Este fármaco se utilizó en pacientes con orbitopatía activa de moderada a grave, en un ensayo unicéntrico en China, analizado es este trabajo, en el que 80 pacientes fueron tratados con micofenolato en monoterapia (500 mg dos veces al día durante 24 semanas) y 78 pacientes con glucocorticoides en dosis altas (Con un régimen de

500 mg iv metilprednisolona durante tres días consecutivos durante 2 semanas, seguido de prednisona oral, 60 mg dosis inicial, disminuida gradualmente y retirada finalmente en la semana 24, siendo ambos regímenes efectivos, aunque el micofenolato mostró mejores resultados en cuanto a la disminución de la puntuación CAS, diplopía y exoftalmos. (21)

La ciclosporina es un poderoso fármaco inmunosupresor que actúa a nivel inmunidad humoral y celular. En un ensayo aleatorizado de 40 pacientes con enfermedad activa GO moderada a grave, se utilizó ciclosporina (Dosis de inicio: 5 a 7,5 mg/kg de peso corporal; duración del tratamiento: 6 meses) utilizado en combinación con prednisona oral fue más efectivo que la prednisona aislada y asociado con una menor tasa de recaídas. (22) Actualmente no existen estudios que hayan investigado la combinación de GC iv y ciclosporina.

La azatioprina se utiliza para la OT, pero su función es precaria. En un estudio reciente, la suma de azatioprina a la administración oral de prednisolona fue analizada y mostró mejor resultado en comparación con la prednisolona oral utilizada aisladamente, aunque los resultados se vieron afectados por el gran número de pacientes que se retiraron del ensayo debido a efectos secundarios relacionados con la medicación. (30)

4.3. Radioterapia orbitaria

La radioterapia orbitaria (RO) es una técnica establecida como tratamiento para la OT debido sus efectos antiinflamatorios a las propiedades de radiosensibilidad que tienen los linfocitos que se infiltran en la órbita. (31) En un estudio doble ciego de 60 pacientes con OT activa de moderada a grave, 30 pacientes fueron tratados con OR (20 Gy subdivididos en 10 dosis de 2 Gy) y 29 fueron irradiadas de forma simulada. Un 60% tuvieron respuestas favorables de los pacientes irradiados y en sólo el 31% de los pacientes no irradiados. La diferencia entre grupos fue particularmente evidente en los casos en que la motilidad estuvo comprometida o en casos de diplopía. (18)

Además, dos estudios retrospectivos han demostrado que los GC iv en combinación con RO son más efectivos que GC iv en monoterapia, especialmente para mejorar la visión, motilidad y reducción de la gravedad de OT. (32, 33) El esquema más común de RO es de 10 dosis diarias de 2 Gy durante un período de dos semanas, pero dosis semanales de 1 Gy durante 20 semanas podría ser igualmente eficaz. (34) La RO es segura (35) pero debe evitarse en pacientes con retinopatía hipertensiva o diabética debido a que la RO se ha relacionado con lesiones microvasculares. Por lo general, no se utiliza en menores de 35 años por un eventual riesgo cancerígeno a largo plazo. (31).

4.4. Terapia con fármacos biológicos

Últimamente se han perfeccionado diversas terapias dirigidas a intervenir en aspectos y mecanismos específicos implicados en la patogénesis de OT con resultados alentadores, lo que ha generado controversias sobre si pueden ser un reemplazo a los GC como tratamiento de primera línea para OT en sus formas activas de moderados a graves en pacientes no tratados previamente. (36)

4.4.1 Rituximab

Este anticuerpo monoclonal quimérico de ratón-humano encaminado a las células B CD 20 +. (37) Aunque también actúa provocando una baja de células T, específicamente las que expresan el receptor IGF-1. (38) Rituximab en principio fue analizado en estudios pequeños y no controlados donde mostró ser beneficioso para OT activa de moderado a severa, fundamentalmente cuando son casos refractarios al tratamiento con GC. (39,40) Mas tarde, se realizaron ensayos unicentricos pequeños: Uno de la Clínica Mayo en los Estados Unidos y otro llevado a cabo en Italia. (41,42) En el primero de ellos, 25 pacientes fueron aleatorizados para recibir rituximab (dos dosis de 1000 mg cada 2 semanas) o placebo. Fue analizado como punto primario lo cambios en la puntuación CAS a las 24 semanas, y en análisis secundarios cambios en parámetros oculares y en cuestionarios de calidad de vida. Concluyendo finalmente el estudio: 11 pacientes en el grupo de rituximab y 10 del grupo placebo. (42) Este estudio no logró encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. (42) En el estudio italiano, 32 pacientes fueron aleatorizados a recibir GC iv (dosis acumulada de, 7,5 g) o rituximab (a razón de dos dosis de 1000 mg cada 2 semanas para los primeros 12 pacientes, luego una sola dosis de 500mg para los últimos cuatro pacientes).

El resultado primario observado de este último estudio fue si ocurrió una disminución en CAS ≥ 2 puntos o hubo una inactivación de la enfermedad (CAS final < 3). A las 24 semanas, 100% de los pacientes asignados al grupo de rituximab mejoraron contra un 69% de aquellos pacientes asignados a ser tratados con GC, ningún paciente en el grupo de rituximab tuvo reactivaciones posteriores de OT, mientras que esta reactivación ocurrió en un tercio de los casos tratados con GC (42).

Un metanálisis de 12 estudios (para un total de 152 pacientes) concluyeron que rituximab mostro un efecto beneficioso sobre CAS y aunque eficacia más bien limitada sobre proptosis. (43) Las evidencias acerca de los beneficios del uso de rituximab son contradictorias, como ya quedó evidenciado en los trabajos analizados previamente como parte de esta revisión bibliográfica (23,24). Aunque el rituximab puede figurar como una opción válida de tratamiento de segunda línea para la OT activa de moderada a grave.

4.4.2 Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor de interleucina-6 (IL-6), (44) oficialmente aprobado para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide. La IL-6 es una citocina proinflamatoria que está sobreexpresada en los fibroblastos orbitarios. (45-47) estos están capacitados para estimular la expresión de receptores de TSH en fibroblastos humanos en los adipocitos peri-orbitarios. (47)

Se ha investigado este agente en estudios pequeños no controlados, El fármaco se investigó por primera vez en OT cuando Pérez-Moreiras y asociados (11) hicieron un ensayo no controlado en 18 pacientes con enfermedad activa, la mayoría de los cuales (15/18) experimentaron una reducción sustancial de la proptosis. (11). Luego además fue realizado un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, (25) en 32 pacientes resistentes a GC, ya analizado previamente, en este este trabajo en el que los pacientes asignados al tratamiento con tocilizumab tenían una tasa considerablemente mayor de inactivación de la OT. Una revisión Cochrane del 2018 (48) no halló evidencia de beneficio. Por lo que se necesitan más ensayos para estudiar sus beneficios.

Los efectos desfavorables incluyen reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, infecciones graves, reactivación de infecciones virales, neutropenia y trombocitopenia y incremento de enzimas hepáticas. (49) En la actualidad, el tocilizumab puede ser considerado como un tratamiento de segunda línea para formas activa de OT moderada a grave, especialmente si es resistente a los GC.

4.4.3 Teprotumumab

Teprotumumab es la primera terapia aprobada dirigida al mecanismo patogénico específico asociado a la OT. Teprotumumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que bloquea el receptor IGF-1. (14) Su importancia radica en que puede reducir síntomas como el exoftalmos que hasta ahora no eran susceptibles de intervención farmacológica tradicional por falta de resultados. (14,28) Si bien se necesitan más estudios, la evidencia disponible sugiere que esta molécula representa un avance importante en el tratamiento de esta entidad.

En los estudios de registro para su aprobación (14,28) Ambos analizados previamente, teprotumumab fue relativamente seguro, aunque hubo eventos desfavorables, estos fueron leves a moderados, incluidos espasmos musculares, diarrea, e hiperglucemia (28). Este fármaco redujo el CAS, la proptosis y la diplopía, y mejoró calidad de vida. Incluso estos beneficios aparecen sin incluso dejar de fumar. (14) El 69% por ciento de los pacientes en el grupo de tratamiento apreciaron una mejoría en comparación con el 20% en el grupo de placebo.

En el grupo de teprotumumab, la reducción media en la puntuación CAS fue de 4 puntos al final del período terapéutico de 24 semanas, partiendo de un valor medio inicial de 5,1. La disminución media en la proptosis fue de 3 mm en el grupo del teprotumumab y un 40% de los pacientes tratados experimentaron una disminución de ≥ 4 mm. La diplopía mejoró en el 68% de los pacientes tratados frente al 26% de los casos controles. También hubo gran mejoría en las puntuaciones obtenidas en cuestionarios de calidad de vida específicas de OT. Estos beneficios fueron rápidos y el 50% de los casos, esta mejoría sucedió dentro de las 10 primeras semanas ulteriores al inicio del estudio. (28)

El estudio OPTICS (28) obtuvo casi los mismos resultados del estudio previo,(14) mostrando una disminución de la proptosis de por lo menos 2 mm en el 83 % de los casos tratados (para una reducción media de 2,8 mm), Un 60 % de los casos tratados alcanzaron un CAS puntuado en 0 o 1, y un 68 % experimentó una reducción de la diplopía.(28) Los resultados de estos estudios acarrearón a la aprobación de teprotumumab para la OT por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. en enero de 2020.

Los beneficios de teprotumumab parecen ser perdurables a largo plazo. Datos de seguimiento indicaron que no hubo evidencia de rebrote de la enfermedad 7 semanas después de la última dosis de teprotumumab, y la mayoría de los que respondieron a la medicación mantuvieron esta mejoría en parámetros. La proptosis (67 %), la diplopía (69 %) mantuvieron esta mejoría tras 51 semanas después de la última dosis. (14)

En la etapa de post-comercialización, se describió un caso de encefalopatía amiloide (50) y dos casos de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa (51,52) han sido reportados. Lo más preocupante informe de pérdida auditiva neurosensorial permanente,

descrito hasta la actualidad en 13 de 190 pacientes de cinco series revisadas. Todo ello justifica una individualización cuidadosa de los factores de riesgo y llevar a cabo un seguimiento post-tratamiento de los pacientes tratados con teprotumumab. Además, las recomendaciones actuales sugieren limitar el uso de teprotumumab a OT activa de moderada a grave, donde la relación riesgo-beneficio sea justificable (53).

5. Estrategias terapéuticas actuales

El paso fundamental para un buen manejo consiste en calificar la gravedad y la actividad de la OT. El grupo europeo para la orbitopatía tiroidea (EUGOGO) ha publicado guías y protocolos ampliamente adoptados para la llevar a cabo la evaluación y manejo de esta entidad.

Tomando en cuenta la gravedad y la existencia o no de actividad (**Ver tablas 2 & 3**) los pacientes son clasificados en leves, moderados o graves, y a su vez en formas activas o inactivas. A su vez los tratamientos se determinan tanto en función de la gravedad como del estado de actividad de la enfermedad.

5.1. Protocolos de tratamientos médicos actuales: 1era línea de tratamiento

El uso de CG iv se considera la terapia de primera línea en pacientes diagnosticados de OT moderada-severa. El régimen recomendado consiste en administrar corticoides iv en forma de pulsos de 500 mg metilprednisolona semanales durante las primeras 6 semanas, y posteriormente 250 mg diarios por 6 semanas más, además se puede asociar MMF oral a esta pauta de tratamiento ya que tiene un efecto de eficacia y seguridad positivo en estos casos. Este régimen se prefiere en formas moderadas de la enfermedad. (3)

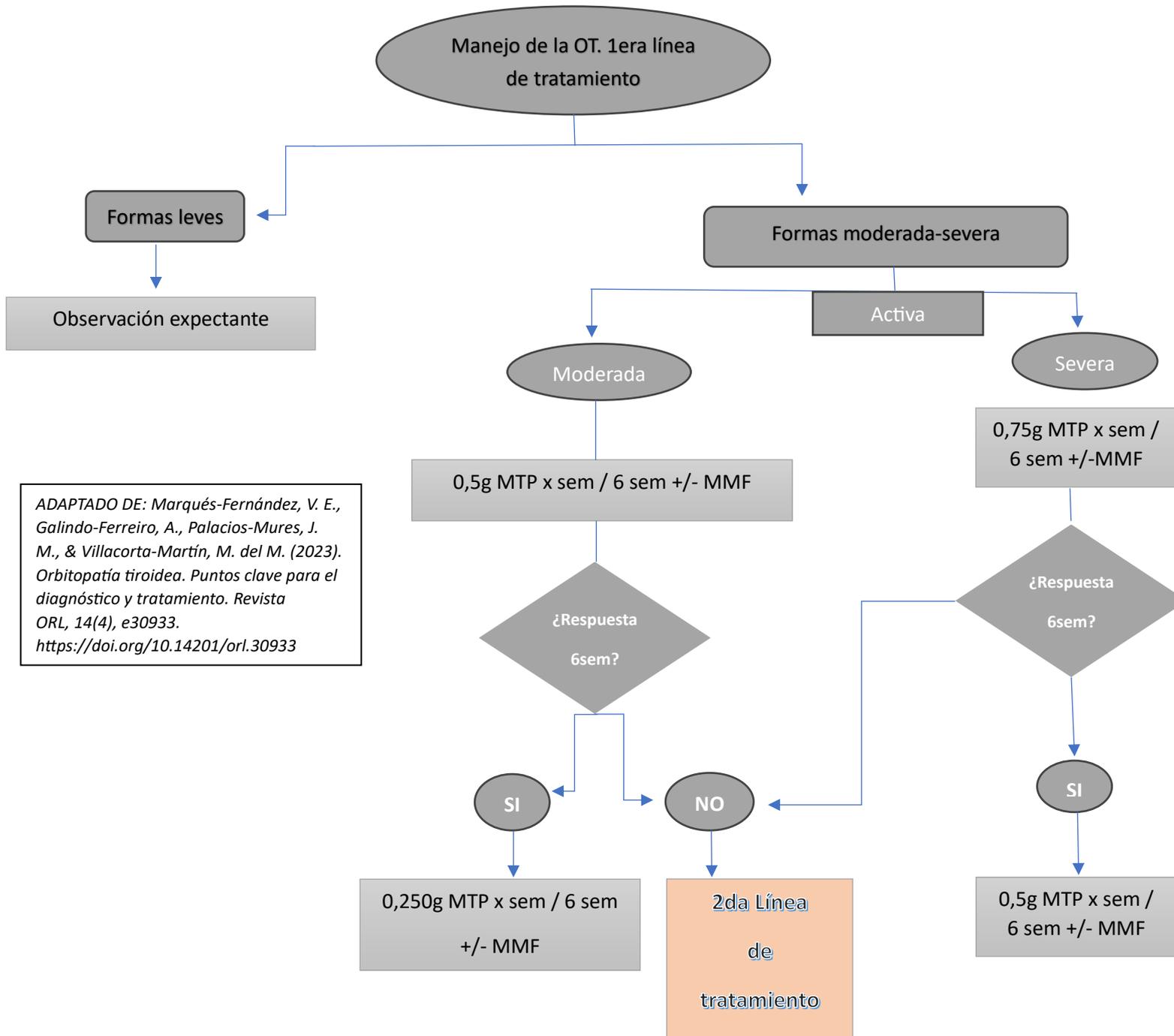
En las formas severas, se administra corticoides intravenosos en forma de pulsos de 750 mg metilprednisolona semanales durante 6 semanas. Luego durante otras 6 semanas 500 mg por día, igualmente asociados o no al uso de MMF oral. (3) Aunque el objetivo de lograr la inactivación de la enfermedad requiere una dosis acumulada que varía entre 4,5 a 7,5 g de metilprednisolona, siendo esta última dosis más eficaz para mejorar la gravedad general de la enfermedad. (20)

Los protocolos que emplean dosis acumulativas mayores a 8 g de metilprednisolona no deben utilizarse habitualmente ya que mostraron aumento de riesgo de hepatotoxicidad. (13)

La utilización de dosis altas de tratamiento corticoide puede comprometer la inmunidad del paciente, por lo que es necesario realizar analítica control que incluya serologías de patógenos que puedan reactivarse con la disminución inmunitaria (VHB, VHC, VIH), además de analítica completa con perfil renal y hepático incluyendo HbA1c para descartar alteraciones hepáticas, renales o enfermedades como diabetes mellitus.

Se recomienda pedir quantiferon para descartar casos de tuberculosis latente. Además de solicitar inmunoglobulinas IgG, A y M si trataremos con rituximab. (4)

Figura 1. Esquema resumen del manejo de la OT. Según la última guía de la EUGOGO (2021).



ADAPTADO DE: Marqués-Fernández, V. E., Galindo-Ferreiro, A., Palacios-Mures, J. M., & Villacorta-Martín, M. del M. (2023). Orbitopatía tiroidea. Puntos clave para el diagnóstico y tratamiento. Revista ORL, 14(4), e30933. <https://doi.org/10.14201/orl.30933>

Para evitar la pérdida de densidad ósea relacionadas al uso de GC, siempre debemos asociar al tratamiento calcio, bifosfonatos, vitamina D e inhibidores de la bomba de protones

para minimizar los efectos secundarios de los glucocorticoides, si el tratamiento se prolongara más de 3 meses. Además, se añadirá trimetropin-sulfametoxazol 1 vez al día a días alternos, durante los 3 meses de terapia esteroidea para evitar infecciones oportunistas como neumonías severas secundarias a *Pneumocystis Carinni*. (54)

Se debe monitorizar la respuesta clínica de respuesta a las 6 semanas, como presentamos en la figura 1.

5.2 Protocolos de tratamiento en OT: Tratamiento de 2da línea

Los fármacos de 2da línea generalmente están reservados para los casos de OT activa moderada-severa, no respondedores a GC. En estos casos hay diferentes opciones. (3)

Una nueva administración de Bolos de MP iv, monitorizando la función hepática. Iniciando con 750mg al día durante las primeras 6 semanas y continuar con 500mg diariamente durante otras 6 semanas.

Si presenten diplopía o una motilidad restringida a pesar del tratamiento con esteroides, podemos recurrir a la radioterapia (RT) con corticoides iv simultáneos. La RT con dosis acumuladas inferiores (10 Gy) puede ser tan eficaz y mejor tolerada a que la RT con dosis mayores (20 Gy).

Hay que tener precaución en pacientes menores de 35 años, diabéticos con retinopatía y en hipertensos graves. Se usa en pacientes con OT moderada – severa en los que los corticoides están contraindicados, no se toleran o son ineficaces. (3,4)

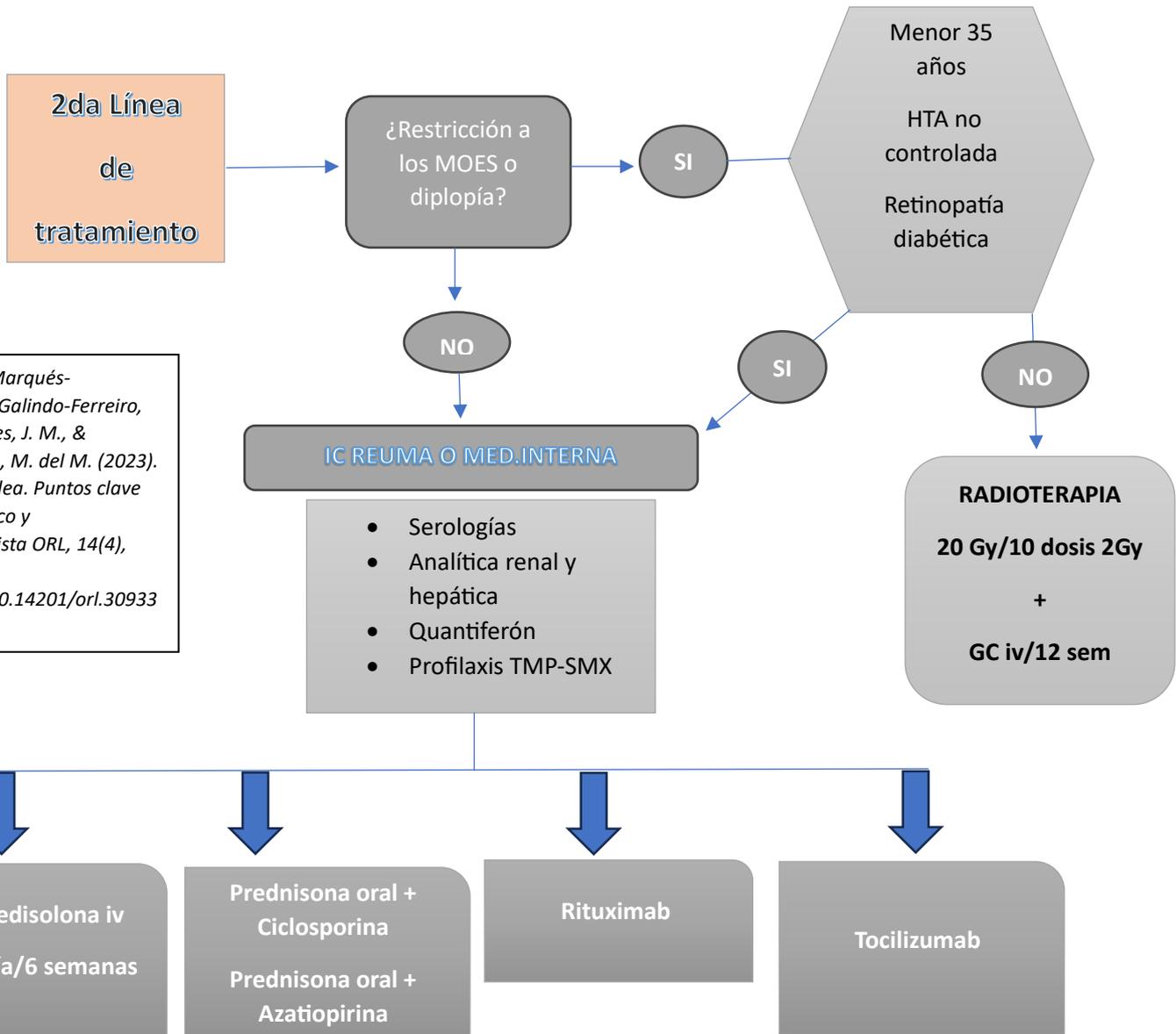
Ante casos de restricción de los movimientos extraoculares (MOE) o diplopía a pesar del tratamiento con GC, podemos utilizar la radioterapia (RT) con corticoides iv de forma simultánea. La RT en dosis menores a 10 Gy acumulados podrían ser tan eficaces y con mejor índice de tolerancia comparado a la RT en mayor dosis 20 Gy. Hay que tener precaución en pacientes menores de 35 años, aquellos con retinopatía diabética y en hipertensión no controlada. (3,4,6)

Los GC asociados a ciclosporina, esta combinación de ciclosporina a dosis inicial: 5–7,5 mg/kg de peso corporal/día asociadas a prednisolona oral a dosis inicial: 50–100 mg/día tuvo un mejor resultado y una menor tasa de recaídas.

La azatioprina fue ineficaz en GO como agente único, pero los estudios observacionales sugirieron beneficios en combinación con dosis bajas de glucocorticoides. (55) Otra opción son las terapias biológicas como Rituximab, Tocilizumab o el anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor tipo 1 de la IGF1: Teprotumumab aprobado por la FDA, pero aún no comercializado en España (14,46,56)

De momento las indicaciones son fármacos de segunda línea, pero parece que su uso en pacientes seleccionados puede ser, en un futuro próximo, una alternativa eficaz de primera línea en el tratamiento de la OT. (36)

Figura 2. Manejo de la OT 2da línea de tratamiento. Según la última guía de la EUGOGMO (2021).



ADAPTADO DE: Marqués-Fernández, V. E., Galindo-Ferreiro, A., Palacios-Mures, J. M., & Villacorta-Martín, M. del M. (2023). Orbitopatía tiroidea. Puntos clave para el diagnóstico y tratamiento. Revista ORL, 14(4), e30933. <https://doi.org/10.14201/orl.30933>

Finalmente en los casos OT muy severa, riesgo de pérdida visual, es necesario tratamiento inmediato con altas dosis en GC iv, con pulsos de metilprednisolona 1g/día durante 3 días seguidos o alternos (para un máximo de 8 g) y al cuarto día se inicia con GC oral de 120 mg, no menos de 1 mg/kg/día en pauta descendente por 3-4 meses y si no hay mejoría a la semana de inicio del tratamiento, pasar a la cirugía de descompresión orbitaria urgente, de pared medial, con o sin asociación de otras paredes. (4)

5.3. Guías internacionales

El European Group on Graves Orbitopathy (EUGOGO) es el organismo oficial que establece las guías clínicas para estandarizar los tratamientos para la OT en el ámbito europeo.

En el año 2016, fue publicada una actualización de sus guías (6) con el objetivo de refinar las recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia más actualizadas. Esta guía representó un avance importante en el manejo de la OT en los siguientes aspectos:

- **Diagnóstico precoz:** Se estableció la importancia de uno de escalas terapéuticas como, la evaluación precisa de la actividad de la enfermedad utilizando la escala de actividad clínica (CAS). (Ver tabla 1)
- **Tratamiento según actividad y gravedad:** Se estratificó el tratamiento según la severidad y la presencia o no de actividad de la enfermedad. Recomendó el uso de GC iv para casos activos moderados o severos, mientras que para casos leves se opta por vigilancia activa.
- **Manejo multidisciplinario:** Se reconoce la complejidad de OT, dando importancia al enfoque multidisciplinario, además de referir oportunamente a los pacientes a equipos experimentados en la entidad incluyendo endocrinólogos, oftalmólogos, radiólogos.

La guía más actual, corresponde a la revisión de 2021, ampliamente discutida en este trabajo. (3) Esta actualización trajo cambios y actualizaciones respecto a su predecesora. Estos cambios incluyen:

- **Nuevas modalidades de tratamiento:** La actualización de 2021 destacó nuevas opciones de tratamiento, como el uso de teprotumumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor IGF-1, aprobado por la FDA y que mostró importantes mejoras en cuanto a la proptosis y la diplopía.
- **Cambios sobre las recomendaciones respecto a los glucocorticoides:** Se incidió en la minimización de efectos secundarios asociados a su uso, además de ampliar las recomendaciones de pasar a la terapia de segunda línea en casos de mala respuesta a los mismos.
- **Enfoque basado en calidad de vida del paciente:** La guía del 2021 puso énfasis en la calidad de vida del paciente, considerando aspectos como el impacto biopsicosocial de la enfermedad y sus secuelas estéticas.

5.4 Guías nacionales o locales

Actualmente, existen algunas guías clínicas locales para el diagnóstico y manejo de la OT, por ejemplo, las publicadas por la Junta de Andalucía, y en el 2018 la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) publicó una guía para las enfermedades tiroideas, mas no exclusivamente sobre OT, (57) aunque el manejo clínico que se le da a estos pacientes se basa en las guías europeas de la EUGOGO, realizada en conjunto por oftalmólogos y endocrinólogos adscritos a dicho grupo.

5.5. Aplicabilidad de las guías

La aplicabilidad de las guías de la EUGOGO en el manejo de la OT es un aspecto fundamental debido a que proporcionan un marco estandarizado y basado en evidencia

científica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad. Estas guías son de gran relevancia para los profesionales de la salud involucrados en el manejo de pacientes con esta condición por los siguientes aspectos:

- **Estandarización del manejo terapéutico:** Estas guías permiten un tratamiento uniforme y coordinado, asegurando que todos los profesionales involucrados sigan un enfoque común que ha sido revisado y respaldado por la evidencia, ayudando así a mejorar los resultados generales del tratamiento.
- **Diagnóstico precoz:** Proporcionan criterios diagnósticos claros lo que permiten, iniciar el tratamiento precozmente. Esto es especialmente importante dado que un tratamiento temprano puede prevenir complicaciones a largo plazo y mejorar la calidad de vida del paciente.
- **Enfoque basado en la evidencia:** Al incluir recomendaciones acerca de las diferentes opciones de tratamiento médico, además de proporcionar orientación sobre cuándo considerar la intervención quirúrgica permite la posibilidad de personalizar los tratamientos según las necesidades del paciente. Además, se describen estrategias terapéuticas emergentes, como los tratamientos con fármacos biológicos, aumentando así el arsenal terapéutico disponible.
- **Seguimiento a largo plazo:** Las guías enfatizan la importancia del seguimiento médico a largo plazo para monitorizar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Esto permite ajustes oportunos en la estrategia terapéutica y ayuda a manejar los efectos secundarios o las recaídas a tiempo.
- **Enfoque en la calidad de vida y la educación del paciente:** Se da importancia a proporcionar información al paciente sobre la naturaleza de su patología, las expectativas respecto al tratamiento, así como los posibles efectos secundarios. Este enfoque busca mejorar la adherencia al tratamiento, la satisfacción del paciente y su calidad de vida.
- **Actualización Constante:** Periódicamente estos protocolos son actualizados, para reflejar los avances en la investigación y llevarlos a la práctica clínica. Esto asegura que el manejo de la OT se mantenga a la vanguardia, incorporando nuevas evidencias y tratamientos conforme se dispongan los mismos.

5.6 Manejo de la fase inactiva. Cirugía rehabilitadora

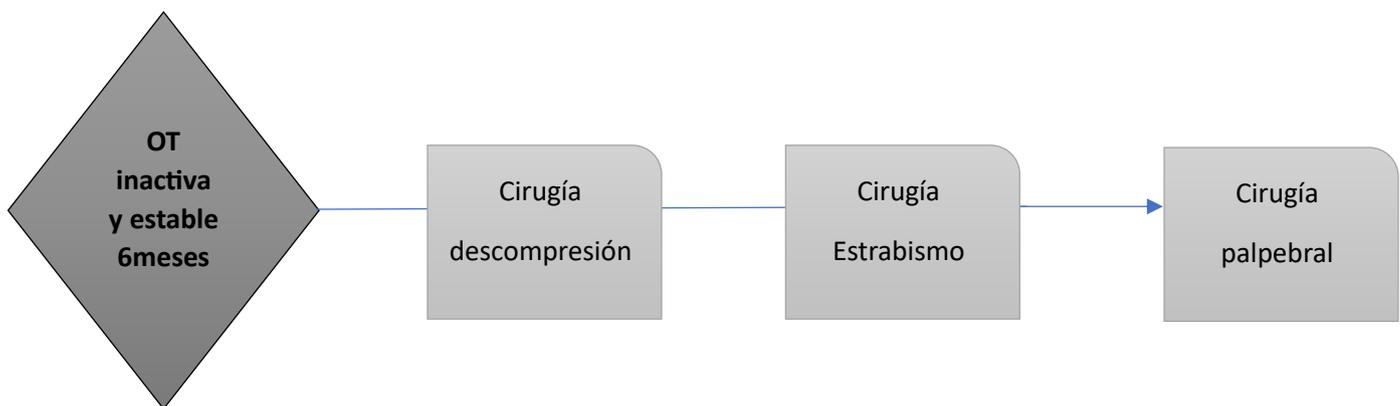
El manejo de esta enfermedad no queda solamente circunscrito al tratamiento médico. La cirugía juega importante papel en el proceso de recuperación y la mejora de la calidad de vida del paciente, sobre todo en fases inactivas y seculares. Los objetivos de la cirugía incluyen corregir el estrabismo, disminuir la retracción palpebral o la proptosis, lo que permite reducir las deformidades estéticas y funcionales de esta entidad.

- **Descompresión orbitaria:** Estas técnicas pueden implicar la eliminación de grasa o descompresión ósea, involucrando la pared medial, lateral o una combinación de ambas. Con ello se busca una reducción de la proptosis que oscila entre 3-5mm. Anteriormente, la descompresión orbitaria se reservaba para casos de neuropatía óptica aguda y riesgo de perforación corneal. Al presente las indicaciones son mucho más amplias, y se realiza en pacientes con proptosis desfigurante, dolor, y

queratoplastia por exposición corneal. (58) Esta cirugía no está exenta de riesgos, y hasta en 30% es posible ver empeoramiento o aparición de diplopía tras la intervención. (59)

- **Cirugía de estrabismo:** La cirugía de estrabismo debe aplazarse hasta que la OT esté inactiva y el estrabismo se haya mantenido estable durante los últimos 6 meses. El objetivo de esta cirugía es lograr eliminar la diplopía en posición primaria de la mirada, para lograr este objetivo se utiliza la recesión muscular. Muy rara vez se utiliza la resección muscular.
- **Cirugía palpebral:** Se realiza tras las cirugías anteriores, siendo el último paso para la rehabilitación funcional. Esta incluye diferentes técnicas como blefaroplastia, tarsorrafia o mullerectomía, siempre se realiza bajo un enfoque personalizado y según la necesidad del paciente, se pueden combinar varias técnicas. (49,58,59)

Figura 3. Secuencia de la cirugía rehabilitadora para la OT



6. Discusión

6.1. Interpretación de los hallazgos

Tras llevar a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva, analizando los últimos estudios orientados al manejo de la OT, nos evidencian los múltiples avances en el manejo de la entidad, los cuales reflejan una evolución hacia enfoques más personalizados y orientados a mecanismos fisiopatológicos del proceso.

La investigación subraya la importancia de una intervención médica temprana, sobre todo durante la fase activa de la OT, para evitar el progreso hacia la fibrosis irreversible y complicaciones derivadas de las secuelas. Aunque los GC y la RO han sido pilares en el manejo de la OT, su uso está a menudo limitado por los efectos secundarios y además de las respuestas variables entre los pacientes. En este contexto, los agentes biológicos representan un avance significativo

Los fármacos biológicos revisados en este trabajo, como el Rituximab, Tocilizumab y Teprotumumab han mostrado resultados alentadores y beneficiosos, sobre todo en pacientes refractarios o no respondedores a terapias de primera línea, y han marcado un cambio significativo en el tratamiento de la OT.

Estos agentes, al interferir con procesos patológicos específicos tras la enfermedad, han conseguido reducir la actividad de la enfermedad mediante la disminución en la puntuación CAS. En el caso del último fármaco aprobado en E.E.U.U para esta entidad, el Teprotumumab, destaca en particular por su efectividad en la reducción de la proptosis, uno de los aspectos más desafiantes de la OT. (28)

6.2.Limitaciones del estudio

El actual estudio exhibe varias limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Los estudios incluidos varían en estructura, tamaño de muestra, y métodos de evaluación, lo que puede introducir heterogeneidad en los resultados. Esta diversidad complica la comparación directa entre estudios y la posibilidad de conclusiones firmes.

Además, la delimitación del período de búsqueda desde 2010 hasta el presente podría dejar fuera investigaciones valiosas y relevantes publicadas antes de 2010, lo que podría afectar la profundidad y las conclusiones de la revisión.

La inclusión de artículos de bases de datos específicas tales como PubMed/MEDLINE, SciELO, Google Scholar, puede implicar una cobertura desigual de todas las posibles literaturas relevantes, posiblemente pasando por alto investigaciones publicadas en otros medios que podrían ser igualmente significativas.

La revisión abarca estudios que pueden variar ampliamente en diseño, metodología, tamaño de muestra, y duración de seguimiento, lo que complica las comparaciones directas y la síntesis de resultados. La mayoría de los estudios revisados proporcionaron datos a corto o mediano plazo, con un aproximado de 12 a 36 semanas de seguimiento. **(Ver tabla 4)** Por lo que falta información a largo plazo sobre la seguridad y eficacia de las nuevas terapias biológicas, especialmente en lo que respecta a efectos secundarios a largo plazo, o raros, además de la durabilidad real de la respuesta al tratamiento.

Los tratamientos para la orbitopatía tiroidea están en constante evolución, y las guías pueden parecer desactualizadas después de la finalización de esta revisión. Por lo tanto, algunos de los datos más recientes podrían no estar incluidos, lo que afectaría la relevancia y actualidad de las recomendaciones del estudio.

Debido a que el enfoque principal de esta revisión versa es sobre los fármacos biológicos entre otras terapias médicas actuales, otras modalidades de tratamiento, como intervenciones quirúrgicas, tratamientos alternativos o fuera de las guías, podrían estar insuficientemente representadas.

Además de que los estudios revisados fueron realizados en diferentes países e incluyen diversas poblaciones, las variaciones en la prevalencia de la OT y las

respuestas al tratamiento en diferentes grupos étnicos y geográficos pueden presentar variaciones significativas. Reconociendo estas limitaciones, se sugiere cautela en la interpretación de los resultados y en la implementación de las recomendaciones.

7.3. Implicaciones para la práctica clínica

Los nuevos avances en el tratamiento de la OT tienen importantes implicaciones para la práctica clínica. Los hallazgos de esta revisión bibliográfica apoyan una serie de cambios y consideraciones estratégicas que ayudan al mejor manejo y caracterización de los pacientes afectados.

Analizados los resultados de las terapias biológicas como teprotumumab y tocilizumab en el manejo de la OT, se recomienda su utilización como parte del tratamiento estándar en casos seleccionados, especialmente aquellos que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales como los GC y la RO.

La OT es una entidad compleja y el manejo del paciente con diagnóstico de OT es de necesario manejo multidisciplinario, involucrando estrecha colaboración con endocrinólogos, radiólogos y, en ocasiones, cirujanos plásticos. En este enfoque coordinado, los oftalmólogos deben liderar, e involucrarse de manera integral en el cuidado de todos los aspectos de la enfermedad, desde el manejo de la disfunción tiroidea hasta el de las secuelas orbitarias.

La evidencia subraya que el tratamiento debe ser personalizado. Basado en la actividad de la enfermedad, la severidad de los síntomas, y las características individuales del paciente, así como la presencia de comorbilidades y factores de riesgo específicos. Este concepto de personalización debe reflejarse en la selección de tratamientos, la dosis y duración del mismo.

A medida que se producen rápidos avances en el tratamiento de la OT, es esencial que los oftalmólogos involucrados en el tratamiento de la OT tengan acceso a las guías clínicas actualizadas, manteniéndose actualizados en los protocolos de buenas prácticas clínicas, basadas en la evidencia.

Estas prácticas, entre otras descritas en las guías de manejo de la EUGOGO, (3,6) no sólo optimizarán y facilitarán el manejo de la OT, sino que, además, mejorarán significativamente la calidad de vida de los pacientes, al minimizar las complicaciones y secuelas deformantes.

Conclusiones

7.1. Resumen de los hallazgos principales

Este trabajo ha proporcionado una revisión integral, completa y actual del tratamiento médico de la OT, definida como una patología inflamatoria compleja asociada principalmente a la enfermedad de Graves. A lo largo de la revisión, se ha hecho énfasis en la importancia de enfoques terapéuticos basados en evidencia, individualizados y evitando en lo posible los efectos secundarios, este nuevo enfoque refleja los avances significativos

en la comprensión de la patología subyacente tras la enfermedad y fármacos diseñados para los mecanismos fisiopatológicos implicados.

Las terapias convencionales, de primera línea son los GC, siguen siendo el gold-standard del tratamiento de la OT. Sin embargo, el surgimiento de las terapias biológicas, incluidas rituximab, tocilizumab y, el más recientemente aprobado en algunos países, pero aún no disponible en España, teprotumumab ha alterado drásticamente el panorama terapéutico y ha abierto nuevas vías. Estas terapias biológicas no sólo parecen ser efectivas para controlar la progresión de la enfermedad, sino también para mejorar significativamente los parámetros de calidad de vida de estos pacientes en algunos casos, además de mostrar un perfil de seguridad aceptable, aunque siempre con la limitación de escasos estudios a largo plazo.

Se ha enfatizado el hecho, que tratamientos individualizados, guiados por la gravedad de la enfermedad y las características específicas del paciente, son fundamentales para el éxito terapéutico. Además, este trabajo pone de manifiesto la necesidad de una colaboración multidisciplinaria entre oftalmólogos, endocrinólogos y diferentes subespecialidades manejar de forma conjunta esta enfermedad.

A pesar de los avances y logros mencionados anteriormente, todavía se presentan algunos desafíos, como la necesidad de estudios a largo plazo sobre la durabilidad de los tratamientos y sus efectos a largo plazo. Además, la diferente respuesta a la terapia y la accesibilidad de estas terapias sobre todo por su elevado coste, lo que limita su implementación en muchos sistemas sanitarios.

7.2. Propuestas para futuras investigaciones

A pesar de los grandes avances recientes respecto al tratamiento de la OT, aún existen amplitud de aspectos respecto a la fisiopatología y al manejo a largo plazo que necesitan ser explorados en futuras investigaciones.

Los conocimientos actuales de la patogénesis de la OT son limitados. Estudios futuros deberían enfocarse en descubrir los mecanismos moleculares y celulares que impulsan la enfermedad, con un interés particular en la interacción entre factores genéticos, nutricionales, inmunológicos, ambientales y su posible relación e interacción con la microbiota intestinal. Por lo que se fomenta nuevas líneas de investigación encaminadas a intervenciones no farmacológicas, basadas en medicina, funcional e integrativa, como cambios en el estilo de vida, suplementos nutricionales, y técnicas de manejo del estrés, y su efectividad en la gestión de la OT, particularmente en las etapas tempranas de la enfermedad.

A pesar de existir guías estandarizadas, existe poco conocimiento acerca del uso real de estas guías en contextos clínicos reales, por lo que se proponen estudios que examinen la adherencia a las guías de tratamiento EUGOGO en diferentes entornos hospitalarios y prácticas privadas. Esto ayudaría a identificar barreras para la implementación de guías y desarrollar estrategias para mejorar la adherencia a las mismas.

Las terapias biológicas han mostrado ser prometedoras en el tratamiento de la OT, sin embargo, los datos a largo plazo sobre su seguridad y eficacia son limitados. Se necesitan ensayos clínicos a largo plazo para evaluar la durabilidad de la respuesta al tratamiento, los efectos secundarios a largo plazo o menos comunes.

Aunque existen diversos tratamientos útiles para la OT, la comparación directa entre estas opciones es escasa, sobre todo entre fármacos biológicos. Por lo que se sugiere la realización de estudios longitudinales y meta-análisis que comparen la efectividad a largo plazo de los tratamientos convencionales y los fármacos biológicos. Esto incluiría evaluar la durabilidad de los resultados, la calidad de vida de los pacientes, y los costes asociados a los tratamientos.

También se recomiendan realizar estudios de costo-efectividad que evalúen el impacto económico de los tratamientos más recientes, incluyendo fármacos biológicos, comparándolos con tratamientos convencionales, esto ayudaría a determinar en qué pacientes estaría justificado el acceso a dichos fármacos.

Finalmente, con el advenimiento de nuevas tecnologías como la inteligencia artificial lo cual nos lleva a preguntarnos, como estas tecnologías podrían utilizarse para mejorar el diagnóstico, la personalización del tratamiento o la predicción de resultados en pacientes con OT. Por lo que se hacen necesarios estudios tomando en cuenta estos avances tecnológicos.

Bibliografía

1. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:691–700.
2. Li Z, Cestari DM, Fortin E. Thyroid eye disease: what is new to know? *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29:528–34.
3. 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 Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185:G43–67.
4. Marqués-Fernández, V. E., Galindo-Ferreiro, A., Palacios-Mures, J. M., & Villacorta-Martín, M. del M. (2023). Orbitopatía tiroidea. Puntos clave para el diagnóstico y tratamiento. *Revista ORL*, 14(4), e30933. <https://doi.org/10.14201/orl.30933>
5. Wiersinga W.M., Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2004;12:855–860.
6. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5:9–26.
7. Bahn, R. S. (2010). Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, 362(8), 726–738. doi:10.1056/nejmra0905750
8. Osaki TH, Monteiro LG, Osaki MH. Management of eyelid retraction related to thyroid eye disease. *Taiwan J Ophthalmol* 2022;12:12-21.
9. Alice Bruscolini, Marta Sacchetti, Maurizio La Cava, Marcella Nebbioso, Angela Iannitelli, Adele Quartini, Alessandro Lambiase, Massimo Ralli, Armando de Virgilio, Antonio Greco, Quality of life and neuropsychiatric disorders in patients with Graves' Orbitopathy: Current concepts, *Autoimmunity Reviews*, Volume 17, Issue 7, 2018, Pages 639-643, ISSN 1568-9972.
10. Gómez Rodríguez, Lourdes, Cárdenas Aranzana, Manuel Jesús, & Avilés Mora, Carmen. (2014). Efectividad y seguridad de tocilizumab en una paciente con orbitopatía de graves. *Farmacia Hospitalaria*, 38(5), 449-450. <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2014.38.5.7574>
11. Perez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014;30(2):162-167.
12. Jain AP, Jaru-Ampornpan P, Douglas RS. Thyroid eye disease: Redefining its management – A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2021;49:203-11.
13. Nilsson A, Tsoumani K, Planck T. Statins Decrease the Risk of Orbitopathy in Newly Diagnosed Patients with Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1325–32. [PubMed: 33560351]
14. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM et al New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 104-116.
15. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7:167–86.

16. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>.
17. Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(5):385-390.
18. Mourits MP, van Kempen-Hartefeld ML, Garcia MP, Koppeschaar HO, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study: *Lancet*. 2000;355:1505–9.
19. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel MF, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364:1920–31.
20. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Veronesi G, Azzolini C, Boboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Currò N, Boschi A, Bernard M, von Arx G; European Group on Graves' Orbitopathy. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4454-63. doi: 10.1210/jc.2012-2389. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23038682.
21. 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;86:247–55
22. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, Kampmann E, Kolbe E, Eckstein A, Moeller LC, Führer D, Salvi M, Curro N, Campi I, Covelli D, Leo M, Marinò M, Menconi F, Marcocci C, Bartalena L, Perros P, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):287-298. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30020-2. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29396246.
23. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:432–41.
24. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:422–31
25. Pérez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, PerezPampin E, Romo Lopez A, Rodriguez Alvarez EM, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:181–90
26. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>
27. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*. 2020;382:341–52.

28. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:320–32.
29. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing chronic rejection. *Trasnplan Proc.* 2022.
30. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, Harris N, Morris OC, Tomlinson M, et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2×2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:299–309
31. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3857–65.
32. Kim JW, Han SH, Son BJ, Rim TH, Keum KC, Yoon JS. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:991–8
33. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Fuhrer D, Eckstein A. Combination therapy of intravenous steroids and orbital irradiation is more effective than intravenous steroids alone in patients with Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res.* 2017;49:739–47.
34. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:102–8.
35. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marinò M, Menconi F, Morabito E, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3561–6.
36. Smith TJ, Bartalena L. Will biological agents supplant systemic glucocorticoids as the first-line treatment for thyroid-associated ophthalmopathy? *Eur J Endocrinol.* 2019;181:D27–43.
37. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994;83:435– 45.
38. McCoy AN, Kim DS, Gillespie EF, Atkins SJ, Smith TJ, Douglas RS. Rituximab (Rituxan) therapy for severe thyroidassociated ophthalmopathy diminishes IGF-1R+ T cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1294–9
39. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med.* 2022 Nov;292(5):692–716. doi: 10.1111/joim.13524. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35604323; PMCID: PMC9796560.
40. Mitchell AL, Gan EH, Morris M, Johnson K, Neoh C, Dickinson AJ, et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol.* 2013;79:437–42
41. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:432–41.
42. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:422–31

43. Chen J, Chen G, Sun H. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2021;20:279–86.
44. Chen B, Tsui S, Smith TJ. IL-1 beta induced IL-6 expression in human orbital fibroblasts: identification of an anatomicsite specific phenotypic attribute relevant to thyroidassociated ophthalmopathy. *J Immunol*. 2005;175:1310–9.
45. Kumar S, Schiefer R, Coenen MJ, Bahn RS. A stimulatory thyrotropin receptor antibody (M22) and thyrotropin increase interleukin-6 expression and secretion in Graves' orbital preadipocyte fibroblasts. *Thyroid*. 2010;20:59–65.
46. Smith TJ, Tsai CC, Shih MJ, Tsui S, Chen B, Han R, Naik V, King CS, Press C, Kamat S, Goldberg RA, Phipps RP, Douglas RS, Gianoukakis AG. Unique attributes of orbital fibroblasts and global alterations in IGF-1 receptor signaling could explain thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2008 Sep;18(9):983-8. doi: 10.1089/thy.2007.0404. PMID: 18788919; PMCID: PMC2574420..
47. Kumar S, Schiefer R, Coenen MJ, Bahn RS. A stimulatory thyrotropin receptor antibody (M22) and thyrotropin increase interleukin-6 expression and secretion in Graves' orbital preadipocyte fibroblasts. *Thyroid*. 2010;20:59–65.
48. AzzamSH, Kang S, Salvi M, Ezra DG Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Nov 27; 11: CD012984
49. Hall, A. J., & Topliss, D. J. Medical and Surgical Treatment of Thyroid Eye Disease. *Internal Medicine Journal*. 2020 doi:10.1111/imj.15067
50. Hoang TD, Nguyen NT, Chou E, Skakir MKM. Rapidly progressive cognitive decline associated with teprotumumab in thyroid eye disease. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e242153. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242153>
51. 2 Safo MB, Silkiss RZ. A case of ulcerative colitis associated with teprotumumab treatment for thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;22:101069. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2021.101069>
52. Ashraf DC, Jankovic I, El-Nachef N, Winn BJ, Kim GE, Kersten RC. New-onset of inflammatory bowel disease in a patient treated with teprotumumab for thyroid associated ophthalmopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37:e160–4. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001943>
53. Bartalena L, Marinò M, Marcocci C, Tanda ML. Teprotumumab for Graves' orbitopathy and ototoxicity: moving problems for eyes to ears? *J Endocrinol Invest*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01791-w>
54. Calero-Bernal ML, Martin-Garrido I, Donazar-Ezcurra M, Limper AH, Carmona EM. Intermittent Courses of Corticosteroids Also Present a Risk for Pneumocystis Pneumonia in Non-HIV Patients. *Can Respir J*. 2016;2016.
55. Chalvatzis NT, Tzamalís AK, Kalantzis GK, El-Hindy N DS& PM. Safety and efficacy of combined immunosuppression and orbital radiotherapy in thyroid-related restrictive myopathy: two-center experience. *Eur J Ophthalmol*. 2014.
56. Patel A, Yang H, Douglas RS. A New Era in the Treatment of Thyroid Eye Disease. *Am J Ophthalmol*. 2019 Dec;208:281–8.
57. Donnay Candil, Sergio; *Manual de Patología Tiroidea*; ISBN: 978-84-16813-65-0; Madrid; Enfoque Editorial S.C.; 2018.
58. Eckstein A, Schittkowski M, Esser J Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 339-58

59. Goh MSY, McNab AA Orbital decompression in Graves' orbitopathy: efficacy and safety. Intern Med J 2005; 35: 586-91.