

Actualización en el manejo de la orbitopatía tiroidea

Update on the management of thyroid orbitopathy

ARTEAGA HENRÍQUEZ C¹, TAPIA QUIJADA H¹, FALCÓN ROCA R¹,
GÓMEZ PERERA S¹, RODRÍGUEZ MARRERO S¹, MEDINA MESA E²

RESUMEN

Objetivo: Presentar una revisión de la orbitopatía tiroidea y una actualización de su manejo basada en las últimas recomendaciones publicadas.

Métodos: Se realiza una revisión bibliográfica de artículos científicos consultando la base de datos *Pubmed* y restringiendo la fecha de publicación a los últimos cinco años. Se escogieron preferentemente revisiones científicas publicadas en revistas de alto impacto de oftalmología, así como las últimas guías europeas publicadas por el grupo europeo de orbitopatía de Graves (EUGOGO).

Resultados: La orbitopatía tiroidea (OT) es una enfermedad relativamente rara. El factor de riesgo más importante es el hábito tabáquico. Su diagnóstico se basa en la identificación de signos clínicos característicos y su manejo en la clasificación de la enfermedad según su grado de severidad y actividad. Su tratamiento depende del grado de severidad y actividad de la enfermedad existiendo numerosas alternativas terapéuticas que han de seleccionarse de manera individualizada.

Conclusión: Según las últimas guías europeas y revisiones científicas publicadas, se recomienda la combinación de metilprednisolona intravenosa y mofetilmicofenolato vía oral como nuevo tratamiento de primera línea en la orbitopatía moderada a severa y activa. Son necesarios más estudios que evalúen la efectividad y seguridad de las nuevas terapias dirigidas, y las comparen con los tratamientos de primera línea.

Palabras clave: Revisión, Orbitopatía tiroidea, Enfermedad de Graves, Micofenolato, Terapia dirigida.

ABSTRACT

Objective: To present a review of the thyroid orbitopathy and an update on its management based on the latest publications.

Methods: A literature review of scientific manuscripts has been carried out using the database *Pubmed* and constraining the date of publication to the last five years.

¹ Grado/Licenciada en Medicina. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

² Doctora en Medicina. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

Correspondencia:
Carla Arteaga Henríquez
Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Canarias.
Carr. Gral. La Cuesta, 38320, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.
carlarteagahenriquez@gmail.com

Results: Thyroid orbitopathy is a rare disease. Smoking is the most important risk factor. The diagnosis is based on the identification of characteristic clinical signs and its management is conducted through the classification of the disease according to its degree of severity and activity. The therapy depends on the degree of severity and activity, for which various therapeutic alternatives are available and need to be selected individually.

Conclusion: According to the latest European guidelines and published scientific reviews, the combination of intravenous methylprednisolone and oral mycophenolate is recommended as a new first-line treatment for a moderate to severe and active orbitopathy. More studies are needed in order to evaluate the effectiveness and safety of new targeted therapies and to compare them with first-line treatments.

Keywords: Revision, Thyroid orbitopathy, Graves disease, Mycophenolate, Targeted therapy.

INTRODUCCIÓN

La orbitopatía de Graves, también llamada orbitopatía tiroidea (OT) y oftalmopatía tiroidea, es una enfermedad inflamatoria incapacitante y desfigurante que afecta a la órbita y a los anejos oculares. Se trata además de una enfermedad que también tiene importantes implicaciones en la calidad de vida de los pacientes, incluso en sus formas más leves, habiendo sido asociada a altas tasas de ansiedad y depresión (2).

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión de esta patología relativamente frecuente en las consultas especializadas en órbita, párpados y anejos oculares, y presentar una actualización de su manejo basada en las últimas recomendaciones publicadas en la bibliografía científica.

(2,3). Sin embargo, también puede encontrarse en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo primario e incluso en pacientes con estados eutiroideos.

Se trata de una enfermedad relativamente rara con una incidencia que oscila entre 0,54 y 0,9 casos por cada 100000 habitantes al año en hombres y entre 2,67 y 3,3 casos por cada 100.000 habitantes en mujeres (1). Por tanto, se observa una mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres, siendo la OT en este caso hasta tres veces más frecuente. Además, existen dos picos de edad en la que la OT suele debutar. En el caso de los hombres, la enfermedad debutaría más frecuentemente entre los 45 y 49 años y entre los 65 y 69 años. En el caso de las mujeres, la enfermedad debutaría de manera más precoz, entre los 40 y 44 años y los 60 y 64 años (7). En el 85% a 95% de los casos, la enfermedad se presenta con afectación bilateral (7).

MÉTODOS

Se realiza una búsqueda bibliográfica en la base de datos *Pubmed* restringiendo la fecha de publicación a los últimos cinco años. Se seleccionaron preferentemente revisiones literarias y revisiones sistemáticas publicadas en revistas de alto impacto del campo de la oftalmología. Los términos de búsqueda utilizados fueron: «thyroid eye disease AND management» y «thyroid eye disease AND eugogo».

Fisiopatología

La fisiopatología de la OT aún no se ha llegado a comprender del todo. Actualmente se postula que la célula diana y en mayor medida responsable de la cascada inflamatoria que tiene lugar en la enfermedad es el fibroblasto preadipocítico orbitario (5,6).

Por otro lado, se ha demostrado que los receptores de la TSH y del IGF-1 forman un mismo complejo, y que interactúan física y funcionalmente (3). Este complejo estaría presente tanto en los fibroblastos orbitarios como en los tireocitos. Además, se ha demostrado que este complejo de receptores se expresa en mayores concentraciones en pacientes con OT en comparación con la población general (3).

RESULTADOS

Epidemiología

En el 90% de los casos, la OT se da en pacientes afectados de enfermedad de Graves

Por su parte, la activación de los fibroblastos orbitarios en la OT tendría lugar de diversas maneras. Por un lado, a través de linfocitos T y B que infiltran la órbita. Por otro lado, a través de autoanticuerpos frente al complejo de receptores de la TSH y del IGF-1 que se forman en la enfermedad y que actúan de manera estimuladora sobre el complejo de receptores del fibroblasto orbitario (5,6). Tras la activación, el fibroblasto orbitario prolifera, se diferencia en adipocitos maduros y miofibroblastos, y segrega una serie de citoquinas inflamatorias entre las que se encuentran la IL-6 y los glicosaminoglicanos como el ácido hialurónico (3). Consecuentemente, se produciría una mayor adipogénesis. Los depósitos de ácido hialurónico de la matriz extracelular provocarían un mayor acúmulo de líquido entre las fibras musculares, y con ello un engrosamiento de los músculos extraoculares. En general, se produciría un aumento de las partes blandas orbitarias que justificaría el resto de sintomatología y signos que caracterizan la OT. Finalmente, y con el paso del tiempo, la presencia de edema de manera prolongada derivaría en atrofia, fibrosis y esclerosis de los músculos (5,6).

Factores de riesgo

Las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollo de la OT, pero, cuando la enfermedad se da en hombres, suele ser de mayor severidad (3). El factor de riesgo más importante y que mayor grado de evidencia acumula es el tabaco. Se trata de un factor de riesgo de desarrollo, progresión, gravedad, recurrencia y malos resultados terapéuticos (1). Además, en este caso, se ha demostrado que este riesgo es directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos consumidos (3). Por ello, se debe aconsejar a todo paciente con OT que abandone el hábito tabáquico. Otro aspecto importante es el yodo radioactivo. Este es uno de los tratamientos actualmente disponibles para la enfermedad de Graves. Sin embargo, se recomienda evitar el tratamiento con yodo radioactivo en casos de OT moderada a severa y activa, dado que se ha demostrado que podría favorecer la progresión y empeorar el grado de severidad de la oftalmopatía (1). En pacientes con factores de riesgo y OT leve y activa u OT moderada a severa e inactiva

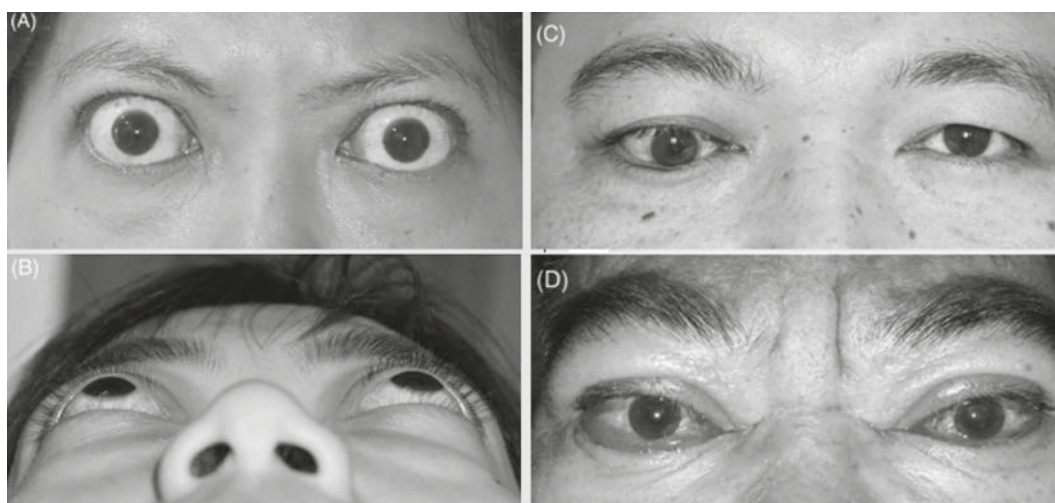
es posible emplear yodo radioactivo, pero se recomienda asociar en esos casos profilaxis con prednisona/prednisolona oral (1). Otro factor de riesgo relevante en la enfermedad es la función tiroidea. Tanto el hiper- como el hipotiroidismo tienen un impacto negativo en la OT (1). Por último, en los últimos años se ha planteado los niveles altos de colesterol como un nuevo factor de riesgo emergente (1). Aunque no existen estudios prospectivos que lo consoliden como factor de riesgo, tanto los niveles altos de colesterol total como de LDL se han asociado en varios trabajos con una peor evolución de la enfermedad (1). Además, el uso de estatinas también se ha asociado con una reducción del riesgo de desarrollar OT. Por tanto, y aunque falten aún evidencias que avalen esta teoría, se recomienda el control de la hipercolesterolemia con estatinas en pacientes con OT (1).

Presentación clínica

La OT comienza habitualmente con una fase activa en la que predomina el cuadro inflamatorio y que tiene una duración que oscila entre 6 meses y 3 años (3). A ella le sigue una fase de meseta o estabilización. Finalmente tiene lugar la fase inactiva, estable o fibrótica en la que la inflamación remite y quedan signos y síntomas residuales de la enfermedad (3).

La presentación clínica de la OT es muy variable e incluye desde unas leves molestias oculares hasta la ceguera causada por una úlcera corneal por exposición o por una neuropatía óptica compresiva. La retracción palpebral se considera el signo clínico más frecuente y se da en el 90% de los casos (4). Los signos clásicos de *Dalrymple* (retracción de en posición primaria de la mirada), *Kocher* (mirada fija y asustada) y *von Graefe* (retraso en el descenso del párpado inferior en la mirada hacia abajo) son ejemplos de signos clínicos presentes en la retracción palpebral secundaria a una orbitopatía tiroidea. Otros signos oftalmológicos que presentan los pacientes son: la proptosis, la afectación de músculos extraoculares en forma de dolor y alteraciones de la motilidad con o sin diplopia, la queratopatía por exposición y la neuropatía óptica compresiva (NOC). Además, en las fases activas de la enfermedad,

Fig. 1:
Ejemplos de manifestaciones clínicas típicas de la orbitopatía tiroidea: (A) Retracción palpebral, (B) Proptosis, (C) Estrabismo restrictivo con diplopia y (D) Cambios inflamatorios (3).



los pacientes pueden asociar una serie de signos inflamatorios como eritema y edema palpebral, inyección conjuntival y caruncular y quemosis (3).

Diagnóstico

En el manejo clínico de la OT resulta básico clasificar la enfermedad según su grado de severidad y si se encuentra en fase activa o inactiva.

Existen numerosas clasificaciones de la enfermedad según el grado de severidad, pero la clasificación de la EUGOGO (*European Group on Graves' Orbitopathy*) ha sido validada en numerosos ensayos clínicos y por tanto debería ser la clasificación que se emplee (tabla 1) (1). En ella se clasifica la enfermedad en leve, moderada a severa y amenaza para la vista. Según esta clasificación, esta-

ríamos ante una amenaza para la vista en el caso de que el paciente presentara una neuropatía óptica o una descompensación corneal secundaria a una queratopatía por exposición. Esto se da en el 2% de los casos (2). Si el paciente presentara dos o más de los siguientes signos, lo incluiríamos dentro del grupo de la OT moderada a severa: retracción palpebral >2 mm, afectación moderada a severa de los tejidos blandos, diplopia y proptosis >3 mm. Esto ocurre en el 5 a 6% de los casos (1). El resto de los casos se consideran manifestaciones leves de la OT.

En lo que respecta al grado de actividad de la enfermedad, el sistema mejor validado para valorar si el paciente se encuentra en fase activa o inactiva de la enfermedad es el CAS (*Clinical Activity Score*) (tabla 2). Existe una escala sobre 7 puntos para valorar el grado de actividad en una primera visita y una escala sobre 10 puntos para valorar la progresión de

Tabla 1. Clasificación de severidad de la EUGOGO

Adaptado según la Clasificación de severidad del Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO)	
Leve (1 punto o más)	Retracción palpebral <2 mm
	Afectación de tejidos blandos leve
	Proptosis <3 mm
	Queratopatía por exposición que responde a lubricación
Moderada-Severa (2 puntos o más)	Retracción palpebral >2 mm
	Afectación de tejidos blandos moderada a severa
	Proptosis >3 mm
	Diplopia
Amenaza para la vista (1 punto o más)	Neuropatía óptica
	Descompensación corneal

Tabla 2. Clinical Activity Score (CAS)

Clinical Activity Score (CAS) (3 puntos o más)	
Primera visita (7 puntos)	Seguimiento (10 puntos)
Dolor retrobulbar espontáneo Dolor a la motilidad Enrojecimiento palpebral Enrojecimiento conjuntival Edema palpebral Edema conjuntival (quemosis) Edema de carúncula	Aumento de 2 mm o más en la proptosis en los últimos 1-3 meses Pérdida de agudeza visual en los últimos 1-3 meses Descenso de la motilidad ocular en 8° o más en los últimos 1-3 meses

la enfermedad en visitas posteriores. Se otorgará un punto por cada signo clínico que presente el paciente. Si el paciente presenta tres o más signos, se considerará en fase activa de la enfermedad (1).

Las pruebas de imagen se emplean de manera complementaria y, sobre todo, en aquellos casos en los que la presentación clínica es atípica, el paciente presenta una proptosis unilateral o muy asimétrica, o tenemos sospecha de una NOC (1).

Respecto a las pruebas analíticas, aparte de la determinación de la TSH, T3 y T4 para valorar la función tiroidea, tienen especial relevancia los niveles de TSI. Ellos se relacionan directamente con el grado de actividad y severidad de la OT y pueden ser una herramienta útil en el manejo de la enfermedad (1).

Con respecto al diagnóstico de la NOC, resulta útil la realización de campos visuales y tomografías de coherencia óptica para la detección de cambios morfológicos y funcionales en el nervio óptico. Además, cobra especial importancia la realización del test de colores, ya que se trata de una prueba particularmente sensible para identificar una NOC (3).

Por último, dadas las implicaciones que tiene esta enfermedad para el paciente, se debería realizar también una evaluación subjetiva de la sintomatología e incluir con ello una valoración de la calidad de vida del paciente. El cuestionario de calidad de vida específico para la OT desarrollado por la EUGOGO es un instrumento útil para ello (1).

Tratamiento

Una vez clasificada la OT según su grado de severidad y actividad, se orienta el tratamiento en función de ello.

Los casos de OT leve suelen resolverse de manera espontánea, por lo que una acti-

tud conservadora mediante la observación y el empleo de tratamientos locales suele ser suficiente (1,2). Se recomienda la suplementación con selenio (100 µg cada 12 horas durante 6 meses) en los casos de OT leve y activa (1). En los estudios realizados al respecto, se ha demostrado que esto mejora la calidad de vida de los pacientes afectados, disminuye la inflamación de los tejidos blandos y enlentece la progresión de la enfermedad (2). Si el paciente refiriera afectación severa de su calidad de vida, podría iniciarse además tratamiento con dosis bajas de terapia inmunomoduladora en pacientes en fase activa y cirugía rehabilitadora en aquellos en fase inactiva (1).

El tratamiento de primera línea de la OT moderada a severa y activa siempre había sido el tratamiento intravenoso con glucocorticoides (GC). Recientemente se realizaron ensayos clínicos en los que se comparó el tratamiento hasta entonces *Gold estándar* con GC intravenosos *versus* la combinación de GC intravenosos y mofetilmicofenolato (MMF) vía oral con mejores resultados en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con la combinación de fármacos (1). Ello, sumado al resto de evidencias respecto a la seguridad y efectividad del MMF publicada hasta la fecha, tuvo como consecuencia que en las últimas guías de la EUGOGO se recomiende la combinación de metilprednisolona intravenosa y MMF vía oral (0,5 g seguidos de 0,25 g de metilprednisolona a la semana durante un total de 12 semanas +0,72 g de MMF al día durante 18 semanas) como nuevo tratamiento de primera línea en la OT moderada a severa (1). Como alternativa, en las formas más severas dentro del grupo de las OT moderadas a severas, se recomienda el tratamiento con GC intravenosos en monoterapia a dosis máximas (0,75 g seguidos de 0,5 g de metilprednisolona a la semana du-

rante un total de 12 semanas), siendo la dosis máxima acumulada de GC intravenosos 8 g por cada ciclo (1).

La respuesta al tratamiento de primera línea se valora a los tres meses desde la última intervención terapéutica. Se recomienda realizar en ese momento tanto una valoración subjetiva basada en la percepción de mejoría que refiera el paciente, como una valoración objetiva, considerando como respuesta favorable al tratamiento, que el paciente haya obtenido una mejora de dos o más de los siguientes aspectos: reducción de 2 mm o más de la hendidura palpebral, reducción de un punto o más en el CAS de cinco ítems (excluyendo los puntos que se refieran al dolor), reducción de 2 mm o más de proptosis y aumento de 8° o más de motilidad ocular (1).

Ante una respuesta insuficiente al tratamiento de primera línea se deberían plantear opciones de segunda línea y seleccionarlas de manera individualizada y en función de cada caso en concreto.

Entre las opciones más relevantes actualmente destacan (1):

- Nuevo ciclo de metilprednisolona intravenosa en monoterapia a dosis máxima.

- Combinación de ciclosporina (CS) o azatioprina (AZ) y prednisona vía oral.

- Combinación de radioterapia orbitaria y GC vía oral o intravenosos (sobre todo útil si hay afectación de músculos extraoculares) (1).

- Teprotumumab, como anticuerpo monoclonal contra el receptor del IGF-1 (sobre todo si hay proptosis) (1).

- Rituximab, como anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 expresado en la superficie de los linfocitos B.

- Tocilizumab, como anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6.

Por su parte, la cirugía se recomienda en las fases inactivas de la enfermedad y preferentemente de manera escalonada, aunque algunos autores discrepan en este aspecto (3). Como escalones se proponen la realización de la descompresión orbitaria en un primer lugar, seguido de la cirugía de estrabismo y finalmente de la cirugía de párpados. Se recomienda realizarlos en este orden, ya que los resultados quirúrgicos de cada uno de los escalones podrían ser determinante en la realización del resto de cirugías (2,3).

Por último, la NOC se trataría con la administración inmediata de bolos de 0,5 a 1 g de metilprednisolona intravenosa a lo largo de tres días consecutivos o alternos y, en el caso de no haber respuesta, habría que realizar una descompresión orbitaria urgente (1).

DISCUSIÓN

A medida que se van resolviendo aspectos de la fisiopatología de la OT van surgiendo cada vez más alternativas terapéuticas de la enfermedad cuyo mecanismo de acción va dirigido a receptores claves implicados en la patogénesis de la OT. Por ejemplo, este es el caso del tocilizumab como anticuerpo dirigido a la IL-6 y el teprotumumab como anticuerpo dirigido al receptor del IGF-1. Con esto, se está produciendo un cambio de paradigma hacia una terapia dirigida que garantice un alto grado de efectividad minimizando los efectos adversos del tratamiento. Muchos de estos tratamientos se encuentran aún en estudio o no están disponibles en Europa (como es el caso del teprotumumab) (1), pero ya han presentado resultados prometedores. No obstante, resulta necesario evaluar su efectividad y seguridad, y compararlos con el tratamiento de primera línea para así ajustar las recomendaciones sobre el manejo de la OT, y mantenerlas en todo momento actualizadas. Más allá de los nuevos fármacos que están surgiendo y siendo estudiados actualmente, la presentación en las últimas guías europeas de la terapia combinada de metilprednisolona intravenosa y micofenolato oral como nuevo tratamiento de primera línea en la OT moderada a severa es un reflejo de los esfuerzos que están aconteciendo en el último tiempo para optimizar el tratamiento de este grupo de pacientes comparando alternativas terapéuticas con el hasta ahora considerado de primera línea.

CONCLUSIÓN

Como novedad más relevante, las últimas guías europeas y revisiones científicas publicadas hasta la fecha recomiendan la combinación de metilprednisolona intravenosa y micofenolato vía oral como nuevo tratamiento de primera línea en la OT moderada a severa y activa.

Actualmente se está produciendo un cambio de paradigma en el manejo de la OT hacia la terapia dirigida a receptores claves implicados en la fisiopatología de la enfermedad. En los últimos años han surgido nuevas moléculas con resultados prometedores que se proponen como tratamientos alternativos en los casos en los que no hay respuesta a los tratamientos de primera línea. Cabe esperar los resultados de los estudios que aún se están realizando y que quedan por realizarse, para conocer en qué deparará el futuro manejo de la OT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021 Aug 27; 185(4): G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479. PMID: 34297684.
2. Hodgson NM, Rajaii F. Current Understanding of the Progression and Management of Thyroid Associated Orbitopathy: A Systematic Review. *Ophthalmol Ther.* 2020 Mar; 9(1): 21-33. doi: 10.1007/s40123-019-00226-9. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31823232; PMCID: PMC7054489.
3. Jain AP, Jaru-Ampornpan P, Douglas RS. Thyroid eye disease: Redefining its management-A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2021 Mar; 49(2): 203-211. doi: 10.1111/ceo.13899. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33484076.
4. Men CJ, Kossler AL, Wester ST. Updates on the understanding and management of thyroid eye disease. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021 Jun 30; 13: 25158414211027760. doi: 10.1177/25158414211027760. PMID: 34263138; PMCID: PMC8252358.
5. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Mar 20; 55(3): 1735-48. doi: 10.1167/iovs.14-14002. PMID: 24651704; PMCID: PMC3968932.
6. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol.* 2014 Jun; 34(2): 177-85. doi: 10.1097/WNO.000000000000132. PMID: 24821101.
7. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002 Oct; 12(10): 855-60. doi: 10.1089/105072502761016476. PMID: 12487767.