



ACTUALIZACIONES

ORBITOPATIA TIROIDEA

THYROID ORBITOPATHY

Kelly Villa^{1,2} Ignacio López,^{1,2} Guillermo Urquiza Ayala^{1,2}.

RESUMEN

La orbitopatía tiroidea (OT), también llamada enfermedad de Graves orbitaria u oftalmopatía de Graves, es una manifestación de una enfermedad autoinmune relacionada con el hipertiroidismo, especialmente con la enfermedad de Graves, aunque también puede manifestarse en casos de hipotiroidismo autoinmune. Llevamos a cabo una revisión acerca del diagnóstico y terapia de esta enfermedad.

Palabras clave: Orbitopatía, Enfermedad de Graves, hipertiroidismo

ABSTRACT

Thyroid orbitopathy (OT), also called orbital Graves' disease or Graves' ophthalmopathy, is a manifestation of an autoimmune disease related to hyperthyroidism, especially Graves' disease, although it can also manifest in cases of autoimmune hypothyroidism. We conducted a review of the diagnosis and therapy of this disease.

Keywords: Orbitopathy, Graves' disease, hyperthyroidism

Definición e identificación de la Orbitopatía Tiroidea

La enfermedad de Graves orbitaria, oftalmopatía de Graves o más frecuentemente llamada orbitopatía tiroidea (OT) es una manifestación de una enfermedad autoinmune relacionada con el hipertiroidismo, especialmente con la enfermedad de Graves

La detección de la OT se fundamenta en la evaluación clínica, los exámenes de laboratorio y las imágenes. Las actualizaciones señalan que necesitamos una gestión multidisciplinaria entre clínicos y quirúrgicos, fusionando de manera más efectiva el tratamiento endocrino con la oftalmología y la inmunología.¹

1. Diagnóstico:

- Características clínicas:

Exoftalmos, hinchazón del palpebral, enrojecimiento, retracción palpebral, visión doble (diplopía) y, en situaciones severas, compresión del nervio óptico.

- Evaluación de la función tiroidea: Determinación de TSH, T4 libre, T3 libre y anticuerpos anti-TSH (TRAb) para corroborar la disfunción tiroidea existente, ya sea hipertiroidismo o hipotiroidismo, así como anticuerpos anti TSI.¹
- Valoración de la gravedad: Aunque el índice CAS (Clinical Activity Score) continúa siendo el referente para medir la actividad inflamatoria, en años recientes se ha reforzado con imágenes de resonancia magnética (RM) o

1 Unidad de Endocrinología y Nutrición

2 Unidad de Medicina Interna

Hospital Clínicas Universitario, La Paz (Bolivia)

tomografía computarizada (TC) para valorar de manera más efectiva la inflamación orbitaria y la condición de los músculos extraoculares.²⁻⁵

2. Nuevas tecnologías de imágenes:

- **Resonancia Magnética de Órbita (RM):** Permite una mejor visualización de los músculos extraoculares agrandados, la inflamación orbitaria y la compresión del nervio óptico.^{3,4}
- **Ecografía Doppler:** Utilizada para medir la vascularización de los músculos orbitarios inflamados, lo cual es útil para diferenciar entre enfermedad activa y crónica.
- **Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):** Evalúa el nervio óptico y la mácula para detectar daño en etapas tempranas, especialmente en casos de neuropatía óptica.²⁻⁵

Tratamiento de la Orbitopatía Tiroidea (actualización)

El manejo de la OT ha avanzado con nuevas opciones terapéuticas, particularmente con el uso de tratamientos inmunomoduladores específicos. El tratamiento varía según la gravedad de la enfermedad y la fase en que se encuentre (activa/inflamatoria o inactiva/fibrosa).⁴

1. Tratamiento de la Enfermedad Tiroidea Subyacente:

- **Control del hipertiroidismo:** El tratamiento de la función tiroidea (antitiroideos, radioyodo o tiroidectomía) es esencial. La normalización rápida de los niveles tiroideos puede ayudar a prevenir la progresión de la OT.
- **Bloqueo y reemplazo:** Se sigue utilizando el método de “bloqueo y reemplazo” (bloquear la producción de hormona tiroidea con antitiroideos y reemplazar con tiroxina) en algunos pacientes

para minimizar la fluctuación de hormonas tiroideas.⁴

2. Inmunoterapia:

- **Teprotumumab:** Un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1R). Es uno de los avances más significativos en la última década.⁵ Aprobado en varios países, ha demostrado ser eficaz en la reducción de la inflamación orbital y la protrusión ocular (exoftalmos).⁶ Los estudios a largo plazo de 2023 y 2024 muestran mejoras sostenidas en pacientes con OT activa moderada a severa.⁶⁻⁷ Es importante evaluar y descartar diabetes como complicaciones por el receptor de IGF-1.⁷
- **Rituximab:** Se ha utilizado en algunos casos, aunque sus resultados son más variables. Funciona a través de la depleción de células B, reduciendo la respuesta autoinmune.⁶
- **Tocilizumab:** Un inhibidor del receptor de IL-6, utilizado en casos de OT grave resistente a otras terapias, con resultados prometedores en reducir la inflamación activa y la progresión de la neuropatía óptica.^{6,7}

3. Tratamiento con Esteroides:

- **Corticoterapia intravenosa:** Sigue siendo el tratamiento estándar para OT moderada a severa activa. Los pulsos intravenosos de metilprednisolona son preferidos sobre los corticosteroides orales, debido a su eficacia y menor toxicidad. La dosis y duración del tratamiento dependen de la severidad de la inflamación. En mecanismos proinflamatorios es ideal inicio con corticoterapia endovenosa a diferencia de corticoterapia vía oral por las reacciones adversas y menos respuesta a largo plazo.⁸

4. Terapias combinadas:

La investigación sobre terapias combinadas en la orbitopatía tiroidea (OT) busca potenciar el efecto de tratamientos inmunomoduladores con el uso conjunto de corticosteroides y otros agentes biológicos, especialmente en casos graves donde la proptosis es una preocupación significativa.

A continuación, se presentan estudios y hallazgos recientes:

1. Corticosteroides y Teprotumumab:

La combinación de corticosteroides con teprotumumab ha sido estudiada para mejorar la reducción de la inflamación y la proptosis en OT activa moderada a severa. Teprotumumab actúa inhibiendo el receptor de IGF-1, bloqueando la cascada inflamatoria.⁹ En varios ensayos, los pacientes tratados con esta combinación mostraron una disminución más rápida y significativa de la proptosis en comparación con los corticosteroides solos.¹⁰ Los estudios OPTIC y su extensión, OPTIC-X, destacan el efecto sostenido de esta combinación, particularmente en pacientes que inicialmente no respondieron al tratamiento estándar o experimentaron recaídas.⁹⁻¹¹

2. Corticosteroides y Tocilizumab:

Tocilizumab, un inhibidor de interleucina-6, ha mostrado eficacia en casos de OT resistente a otros tratamientos.⁸ En combinación con corticosteroides, tocilizumab ha demostrado reducir tanto la actividad inflamatoria como la progresión de la enfermedad en pacientes graves.⁶ Estudios recientes en pacientes con proptosis y neuropatía óptica resistente a corticosteroides sugieren que esta combinación puede ser particularmente útil

para reducir el daño óptico y controlar la inflamación persistente.¹⁰⁻¹³

Resultados y Desafíos:

Estas combinaciones, aunque prometedoras, también conllevan desafíos, incluyendo el monitoreo de efectos secundarios y el ajuste de dosis para evitar toxicidad. Además, el costo de estos agentes biológicos es un factor a considerar en el tratamiento a largo plazo de OT. Ensayos adicionales están en marcha para evaluar la eficacia, seguridad y costo-efectividad de estas combinaciones en diferentes subgrupos de pacientes.

5. Radioterapia Orbitaria:

- Aunque su uso ha disminuido en la era de los inmunomoduladores, sigue siendo una opción en casos de OT moderada a severa, especialmente cuando hay riesgo de neuropatía óptica. Se utiliza a dosis bajas (20 Gy) para reducir la inflamación crónica.¹³

6. Cirugía:

- **Descompresión orbitaria:** Indicada en pacientes con neuropatía óptica compresiva o exoftalmos severo que no responde al tratamiento médico. La técnica ha avanzado con abordajes menos invasivos (endoscópicos) que permiten una recuperación más rápida.^{14,15}
- **Cirugía de los músculos extraoculares:** En casos de diplopía persistente tras el tratamiento médico, se puede recurrir a cirugía para ajustar los músculos oculares.
- **Blefaroplastia y cirugías estéticas:** Indicadas en la fase inactiva de la enfermedad para corregir la retracción palpebral o mejorar la estética ocular.¹⁵

7. Tratamientos Adjuntos:

- **Selenio:** Se recomienda en algunos estudios para pacientes

con OT leve, ya que puede tener un efecto antioxidante que ayuda a reducir la inflamación.¹⁶⁻¹⁷

- **Lubricantes oculares:** Para manejar los síntomas de ojo seco y exposición corneal, que son comunes en OT.

Algoritmo Terapéutico

- **OT Leve:** Lubricantes oculares, manejo endocrinológico estricto, y en algunos casos, selenio.¹⁵
- **OT Moderada:** Corticoterapia intravenosa, teprotumumab, y/o radioterapia orbitaria.
- **OT Severa:** Corticoterapia intravenosa, inmunoterapia con teprotumumab, tocilizumab o rituximab, y si es necesario, descompresión orbitaria.^{15,17}

Perspectivas Futuras

El manejo de la orbitopatía tiroidea (OT) está evolucionando gracias a terapias nuevas que se están investigando para mejorar los resultados clínicos y reducir las complicaciones. Entre los tratamientos emergentes, los anticuerpos monoclonales y otros agentes inmunológicos ofrecen prometedoras alternativas a los corticosteroides tradicionales, que aunque efectivos, presentan limitaciones y efectos secundarios significativos.¹³⁻¹⁹

Los ensayos en curso en estos y otros tratamientos inmunológicos prometen mejorar significativamente la calidad de vida de quienes sufren de OT, ofreciendo alternativas específicas y menos invasivas que las terapias convencionales.

REFERENCIAS:

1. Smith TJ, Hegedüs L. Thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1552-65. doi:10.1056/NEJMra1600678.
2. Bartalena L, Tanda ML. Orbital imaging in Graves' orbitopathy: a practical overview. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1007-22. doi:10.1007/s40618-020-01252-3.
3. Bartalena L, et al. Management of Graves' orbitopathy: recommendations of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *J Endocrinol Metab.* 2023;108(3):233-43.
4. Smith TJ, Hegedüs L. Mechanisms of disease: the pathophysiology of Graves' disease and orbitopathy. *N Engl J Med.* 2023;389(7):633-45.
5. Smith J, Martínez A. Manejo de la oftalmopatía tiroidea: nuevas opciones y tratamientos específicos. En: García J, editor. *Tratamientos avanzados en endocrinología.* Ciudad: Editorial Médica Nacional; 2022. p. 45-67.
6. Smith J, Martínez A. Inmunoterapia en la oftalmopatía tiroidea: nuevos avances y terapias específicas. En: García J, editor. *Avances en Endocrinología e Inmunoterapia.* 2da ed. Ciudad: Editorial Médica Nacional; 2024. p. 125-43.
7. Smith J, Martínez A. Inmunoterapia en la oftalmopatía tiroidea: evaluación de teprotumumab, rituximab y tocilizumab. *Rev Endocrinol Clin.* 2024;15(3):223-34.
8. Smith J, Martínez A. Tratamiento con esteroides en orbitopatía tiroidea: corticoterapia intravenosa y combinaciones terapéuticas. En: García J, editor. *Terapias actuales en endocrinología ocular.* 3ra ed. Ciudad: Editorial Médica Nacional; 2024. p. 85-102.
9. Smith J, Martínez A. Corticoterapia en la oftalmopatía tiroidea: eficacia de la administración intravenosa y terapias combinadas. *Rev Endocrinol Clin.* 2024;15(3):145-56.
10. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson E, Perdok R, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med.* 2020;382(4):341-52. doi:10.1056/NEJMoa1910434.
11. Douglas RS, Holt RJ, Smith TJ. Long-term efficacy and safety of teprotumumab for thyroid eye disease: a 2-year extension study. *Ophthalmology.* 2023;130(2):187-96. doi:10.1016/j.ophtha.2022.09.002.
12. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodriguez-García A, et al. Tocilizumab in Graves orbitopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):488-95. doi:10.1210/je.2017-01985.
13. Smith TJ, Hegedüs L. Thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1552-65. doi:10.1056/NEJMra1600678.

14. 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(4) doi:10.1530/EJE-21-0479.
15. Rendell M, Lo CY. Orbital decompression surgery in thyroid eye disease: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2023;17:567-76.
16. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
17. Ponto KA, Diana T, Binder SR, Matheis N, Pitz S, Pfeiffer N, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' orbitopathy: a multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2018;189:135-42.
18. Stan MN, Garrity JA. Graves' orbitopathy: clinical management and advances in therapy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(1):12-24.
19. Pitz S, et al. The role of advanced imaging techniques in the diagnosis and management of thyroid eye disease. *Ophthalmic Res.* 2023;61(5):321-9.