



**Sociedad Oftalmológica  
de Madrid**

# **MESA REDONDA: LAS DUDAS E INQUIETUDES DEL 2017**

**ENFERMEDAD DE GRAVES: ¿ HAY TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO?**

# NICOLÁS TOLEDANO FERNÁNDEZ

## Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid)

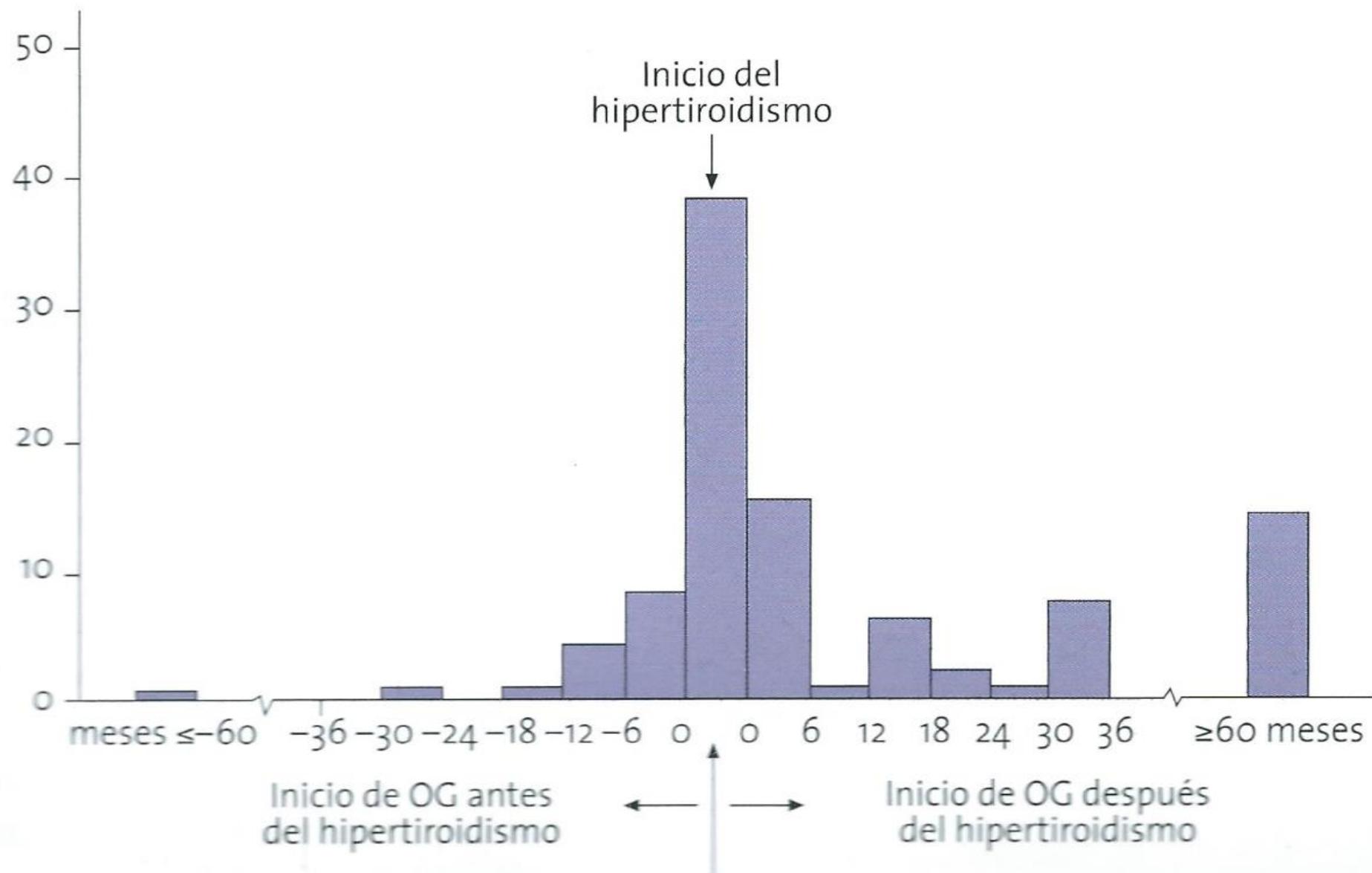


## Hospital Universitario Madrid Norte Sanchinarro ( Madrid)



# EPIDEMIOLOGIA

- **ORBITOPATIA DE GRAVES (OG) Y ESTADO TIROIDEO:**
  - **HIPERTIROIDISMO** ( Enfermedad de Graves-EG): **90%**
  - **HIPOTIROIDISMO: 1 %**
  - **EUTIROIDISMO: 5-10%**
  - **Tiroiditis de Hashimoto: 10%**
- **OG y EG**
  - **Después de EG: 60%**
  - **Coexistente con EG: 20%**
  - **Antes de EG: 20 %**



# EPIDEMIOLOGÍA

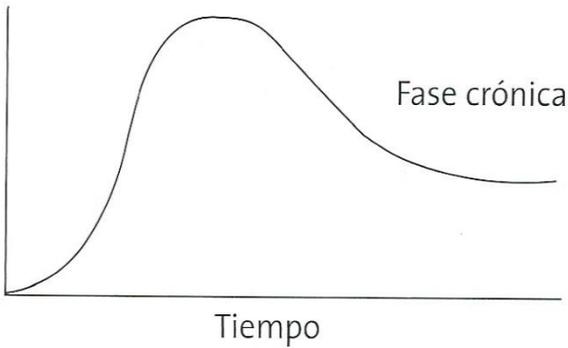
- ENFERMEDAD AUTOLIMITADA
- PROPORCIÓN SIGNIFICATIVA MEJORA ESPONTÁNEAMENTE
- CENTRO TERCARIO:
  - 9% OG AFECTACION DE LA VISIÓN
  - 27% OG MODERADA-GRAVE
  - 61% OG LEVE
- Dos picos de incidencia: **40 años** y **60 años**
- 6 veces más frecuente en mujeres
- **Fumar** aumenta el riesgo 7 veces
- 90% hipertiroidismo, 3% tiroiditis de Hashimoto, 1% hipotiroidismo primario, 6% eutiroideo
- Solamente 30% de los pacientes con hipertiroidismo autoinmune desarrollarán OG
- **3-5% DE REACTIVACIONES**

# CURVA DE RUNDLE



Fase activa

Gravedad  
de la enfermedad



# ACTIVIDAD/ GRAVEDAD

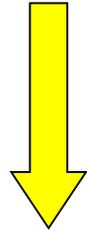
- **ACTIVIDAD:**

- Grado de afectación inflamatoria que se está produciendo en los tejidos orbitarios
- Susceptible de tratamiento médico

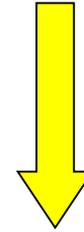
- **GRAVEDAD**

- Grado de afectación de la calidad de vida del paciente, independientemente del momento evolutivo de su OG

**TRATAMIENTO  
INMUNOSUPRESOR**



**TRATAMIENTO  
REHABILITADOR**



# ACTIVIDAD

- **CLINICAL ACTIVITY SCORE ( CAS)**
  - **Mourits MP, 1989**
    - Dolor o presión retrocular
    - Dolor en mirada superior, lateral o inferior
    - Eritema palpebral
    - Edema palpebral
    - Quemosis
    - Hiperemia conjuntival
    - Inflamacion caruncular o de pliegue
    - Aumento en  $> 2$  mm en exoftalmos en los últimos 1-3 m
    - Disminución de AV en los últimos 1-3 m
    - Disminución en los movimientos oculares de  $> 8^a$  en los últimos 1-3 m
  - **$> 3/7-4/10$  puntos: Criterio de actividad**
  - **DESVENTAJAS:**
    - Misma puntuación todos los items
    - Sistema binario ( si / no)
    - Muchos pacientes con puntuación límite ( 2-3/7)

# ACTIVIDAD

- **OTROS CITERIOS DE ACTIVIDAD**

- TSI
- Nivel de GAG en suero
- Eco- A: Baja reflectividad OG activa
- RNM
- Gammagrafía con Octreotide o galio

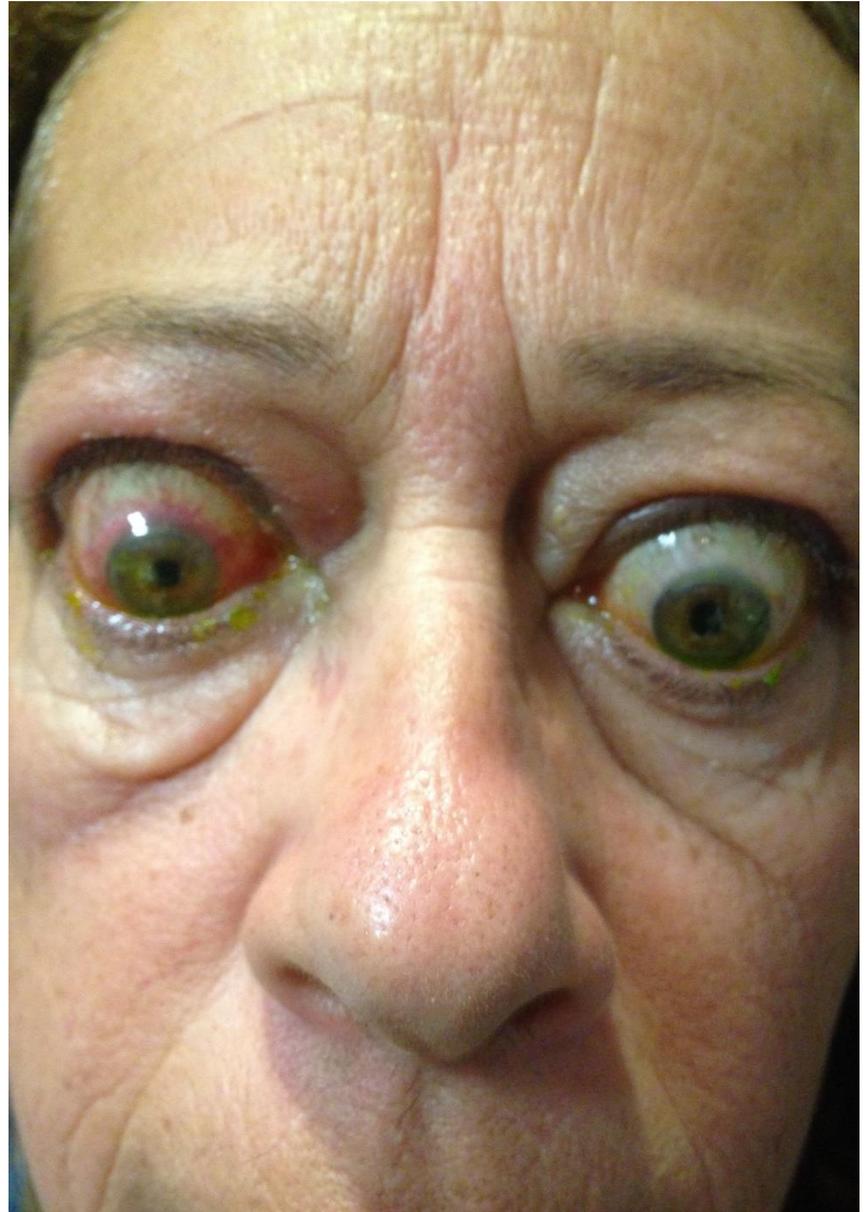
- **INDICACIONES**

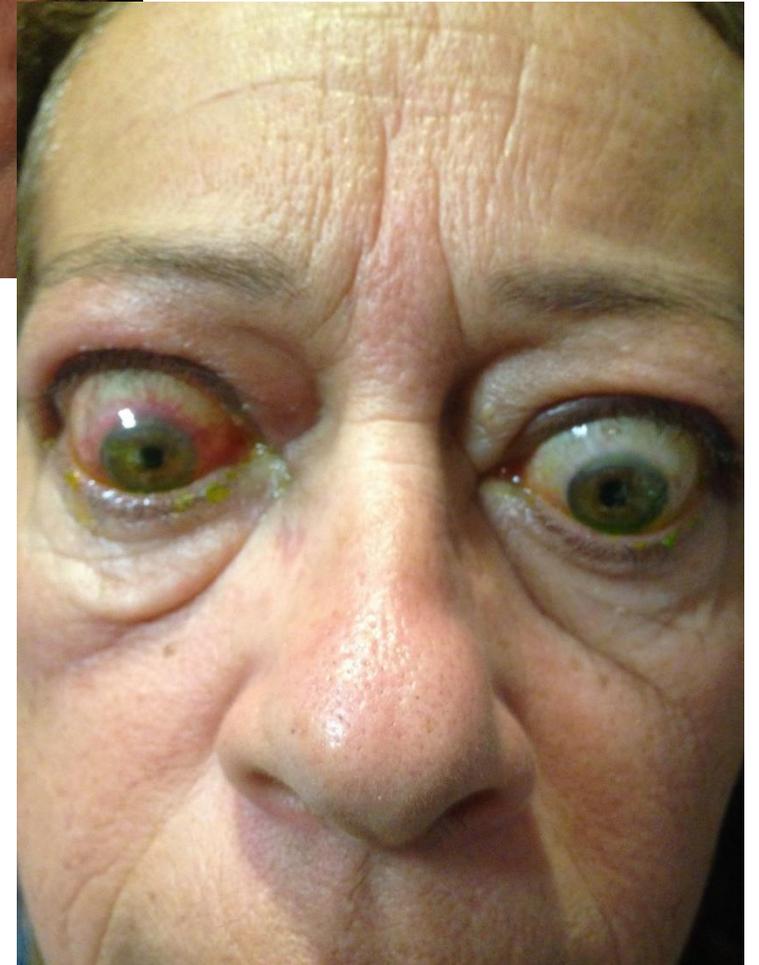
- Casos dudosos, con CAS bajo

Valores predictivos positivo y negativo para el grado de actividad de OG

<b>Parámetro</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>CAS</b>	80	64
<b>Ecografía ocular</b>	85	60
<b>RNM</b>	69	86
<b>Gammagrafía con octreótido</b>	92	70
<b>GAG</b>	71	54

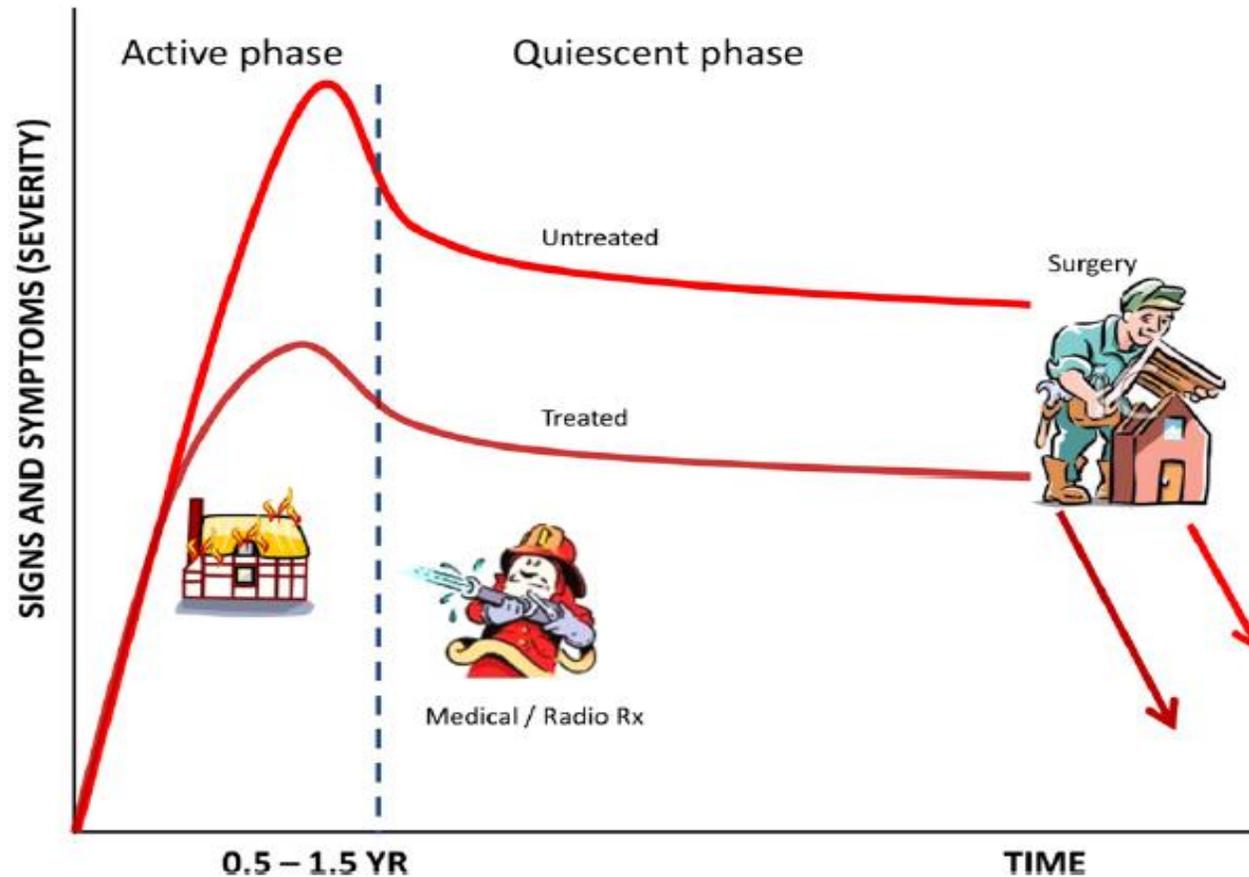
**NADA SUPERA A LA EVALUACION CLINICA CONTINUA**





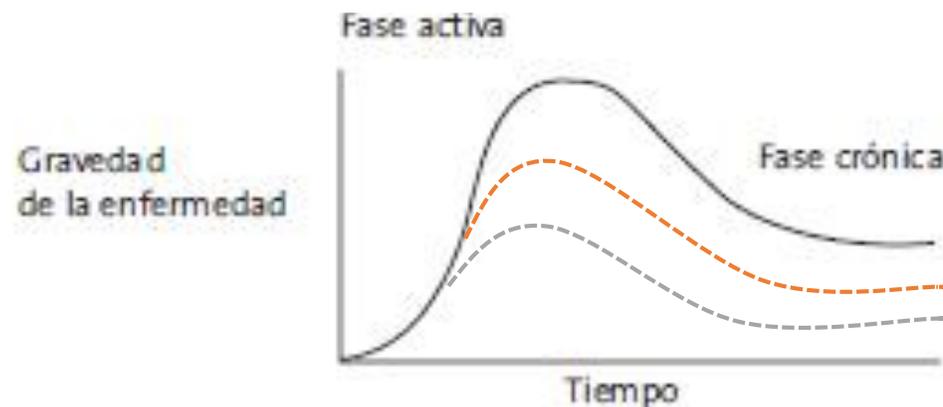
# CURVA DE RUNDLE

- Enfermedad autolimitada, la fase activa dura entre 3 meses y 3 años



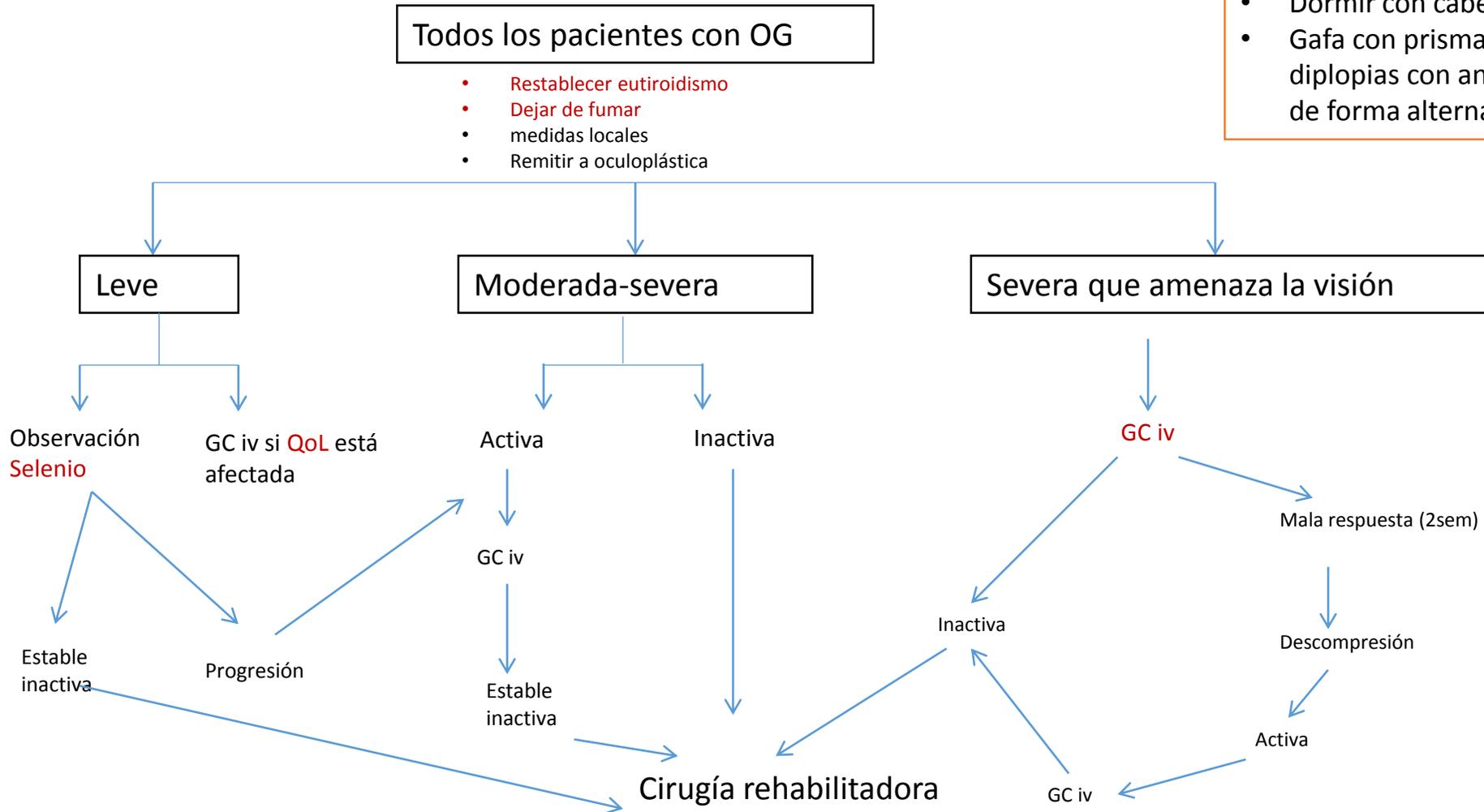
# SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON OG

- En la fase activa: cada 6-8 semanas
- Neuropatía óptica distiroidea: cada semana
- Fase de estabilización: cada 3-4 meses
- Fase quiescente: cada 6 meses y luego cada año

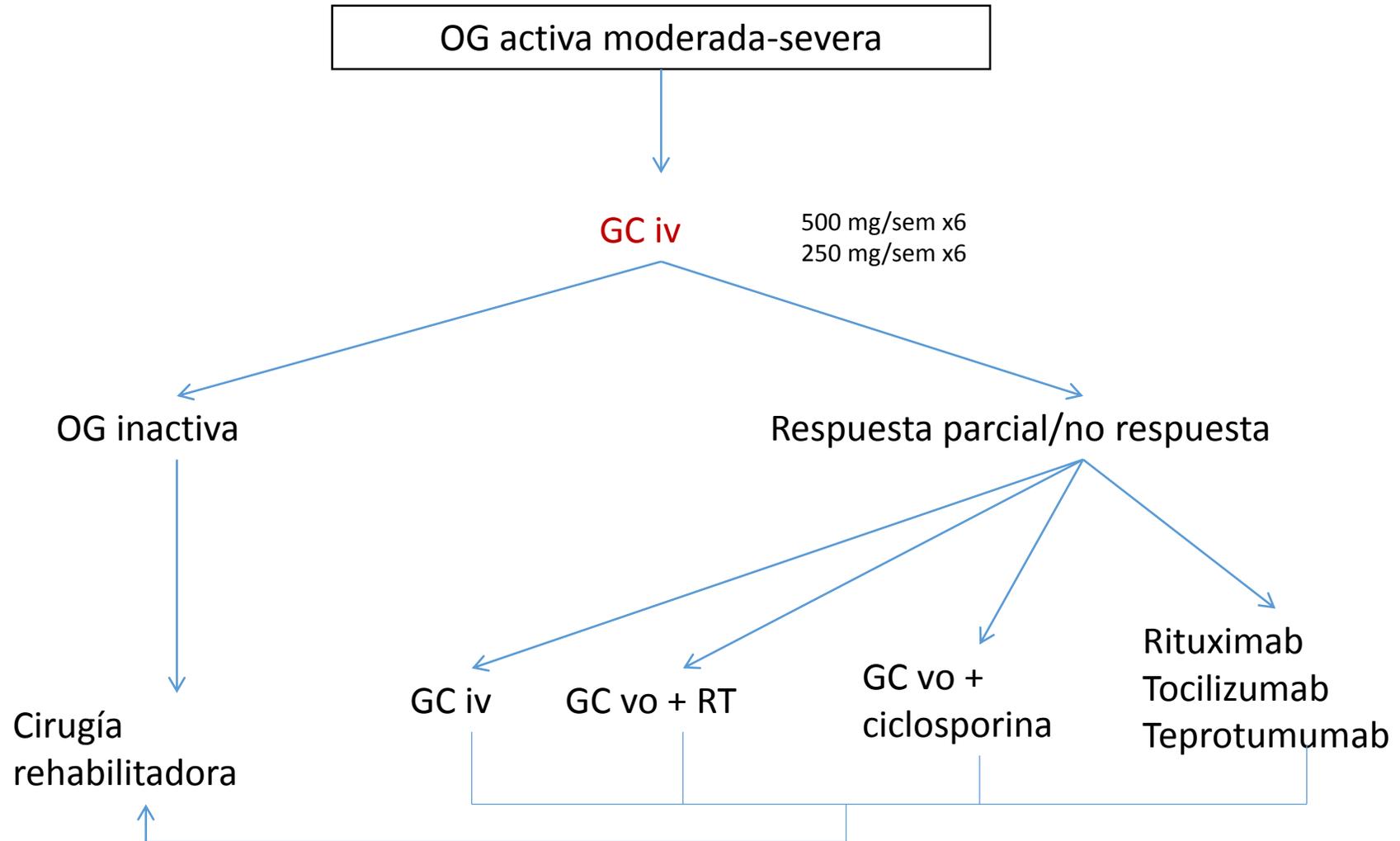


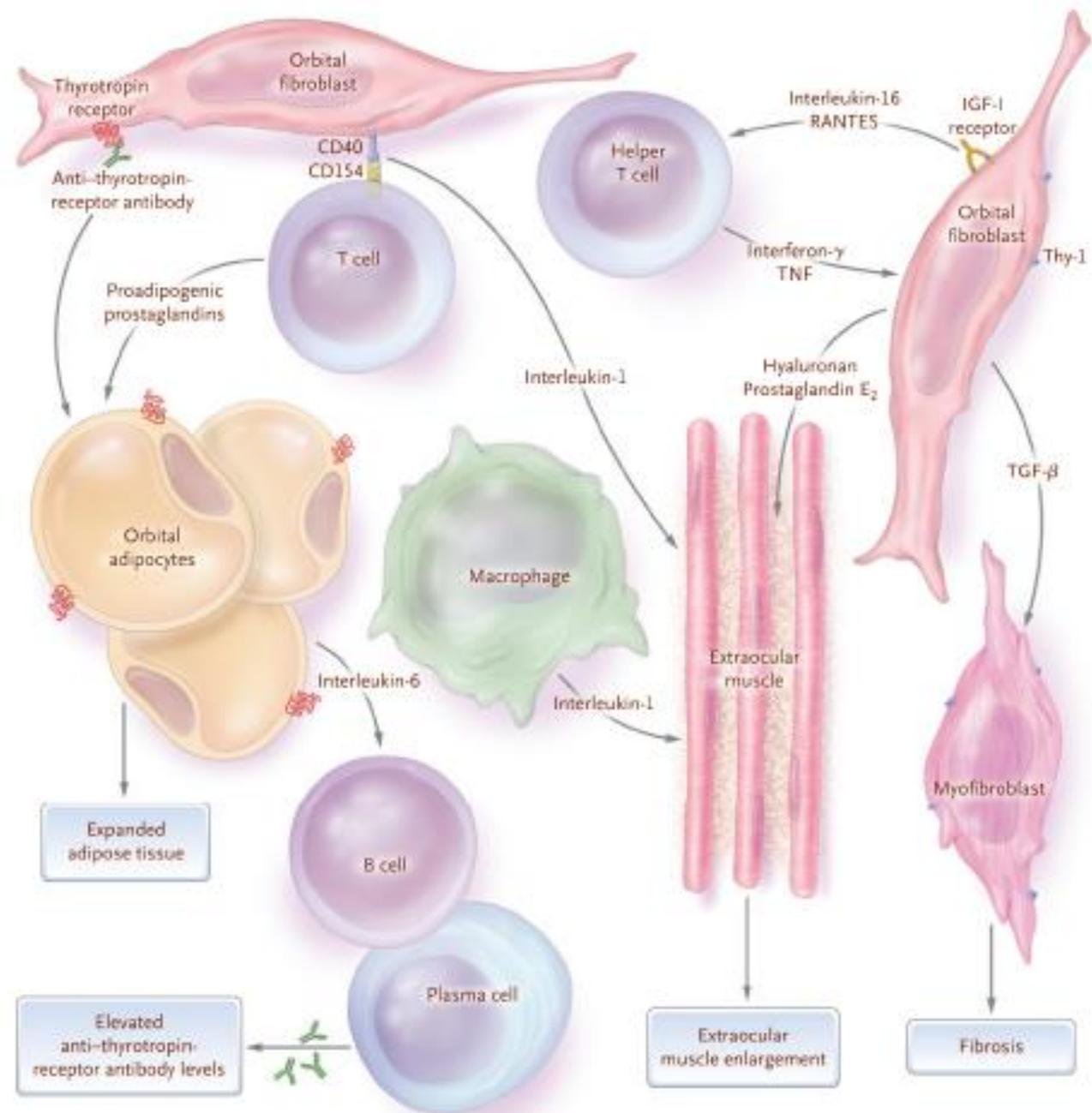
# MANEJO DE LA OG

- Lagrimas artificiales y pomada por la noche
- Tapar los ojos por la noche
- Usar gafa de sol
- Comer con menos sal o sin sal
- Dormir con cabecera elevada
- Gafa con prisma para corregir diplopias con angulo pequeño o tapar de forma alternativa



# MANEJO DE LA OG





# TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

- **ADMINISTRACIÓN RECOMENDADA:**
  - INTRAVENOSA
- **MENORES EFECTOS SECUNDARIOS**
  - Rubor, molestias gástricas, palpitaciones, insomnio...
  - Morbilidad cardio-vascular o hepática: 6.5%
  - Mortalidad: 0.57%
- **TASA DE RESPUESTA: 77-89%**
- **DAÑO HEPÁTICO:**
  - Reactivación de infección viral
  - Daño hepático directo
  - Hepatitis autoinmune de rebote

# CORTICOIDES INTRAVENOSOS

- NO EXISTE PAUTA RECOMENDADA
- **CONSENSO:**
  - PAUTAS SEMANALES
  - < 500 mg/d
  - Dosis máxima acumulada: 8 gr
  - METILPREDNISOLONA
  - 5 00 mg semanales x 6s
  - 250 mg semanales x 6s
- **Controles mensuales:**
  - Enzimas hepáticos, marcadores hepatitis, glucemia y TA

# CORTICOIDES INTRAVENOSOS

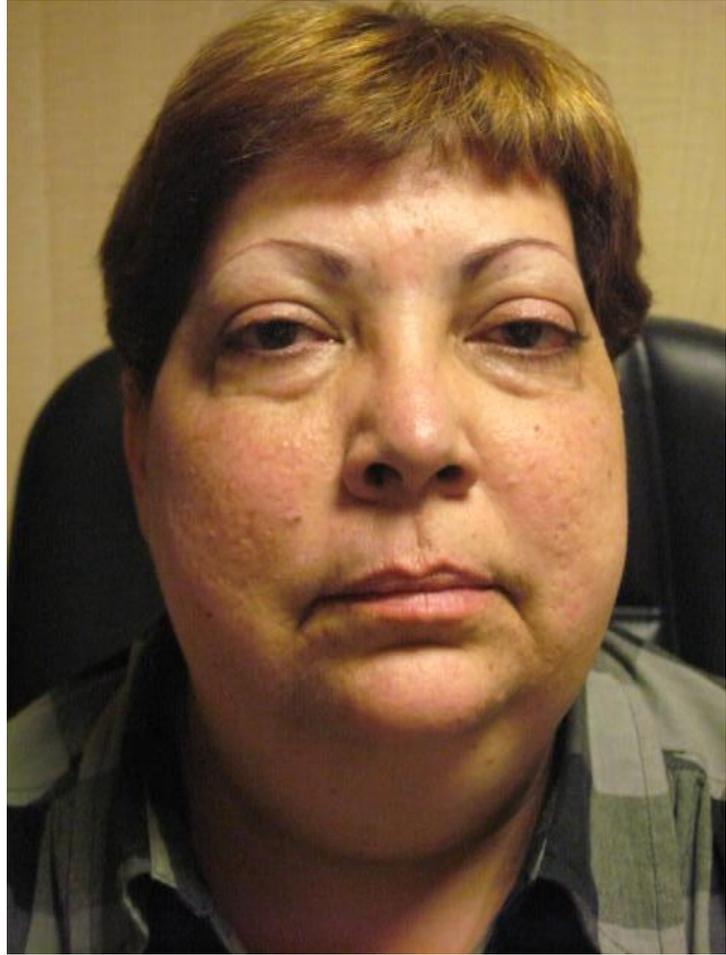
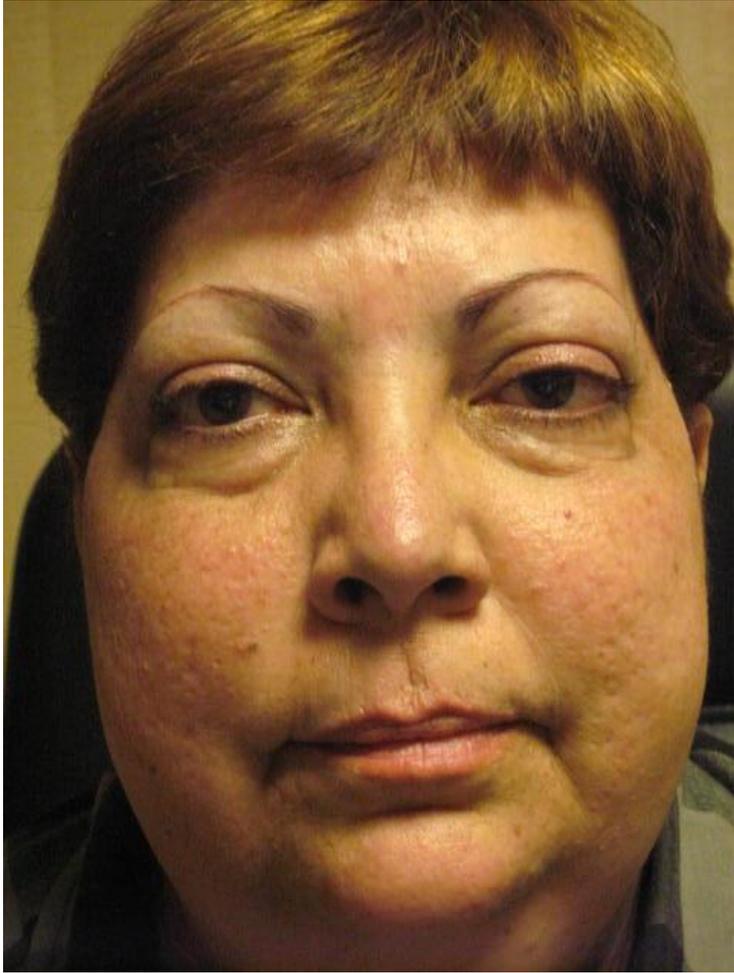
- **CONTRAINDICACIONES:**

- HEPATITIS RECIENTE
- HEPATOPATÍA ACTIVA
- HTA GRAVE
- DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR CONCOMITANTE
- **RELATIVA:** DM

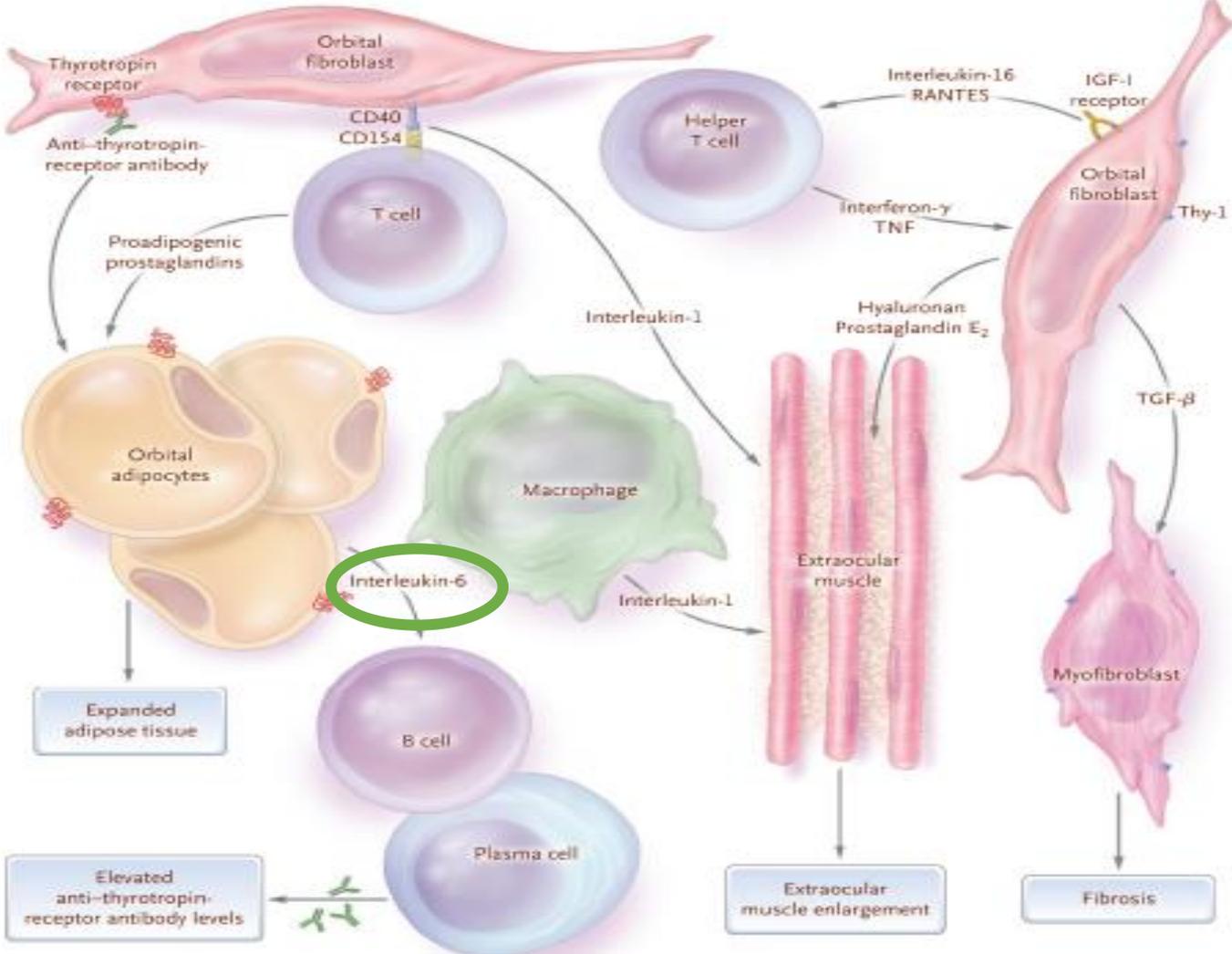
## CE VIA ORAL:

### Protección para tratamiento con yodo radioactivo

- Para disminuir el riesgo de activación OG
- Pacientes con OG activa, fumadores, mal control tiroideo
- 0.3-0.5mg/kg
- Empezar con 30mg/dia durante 1 semana antes del tto con yodo radioactivo
- Luego pauta descendente durante 6 semanas
- ASOCIAR CALCIO y VITAMINA D



# Tocilizumab

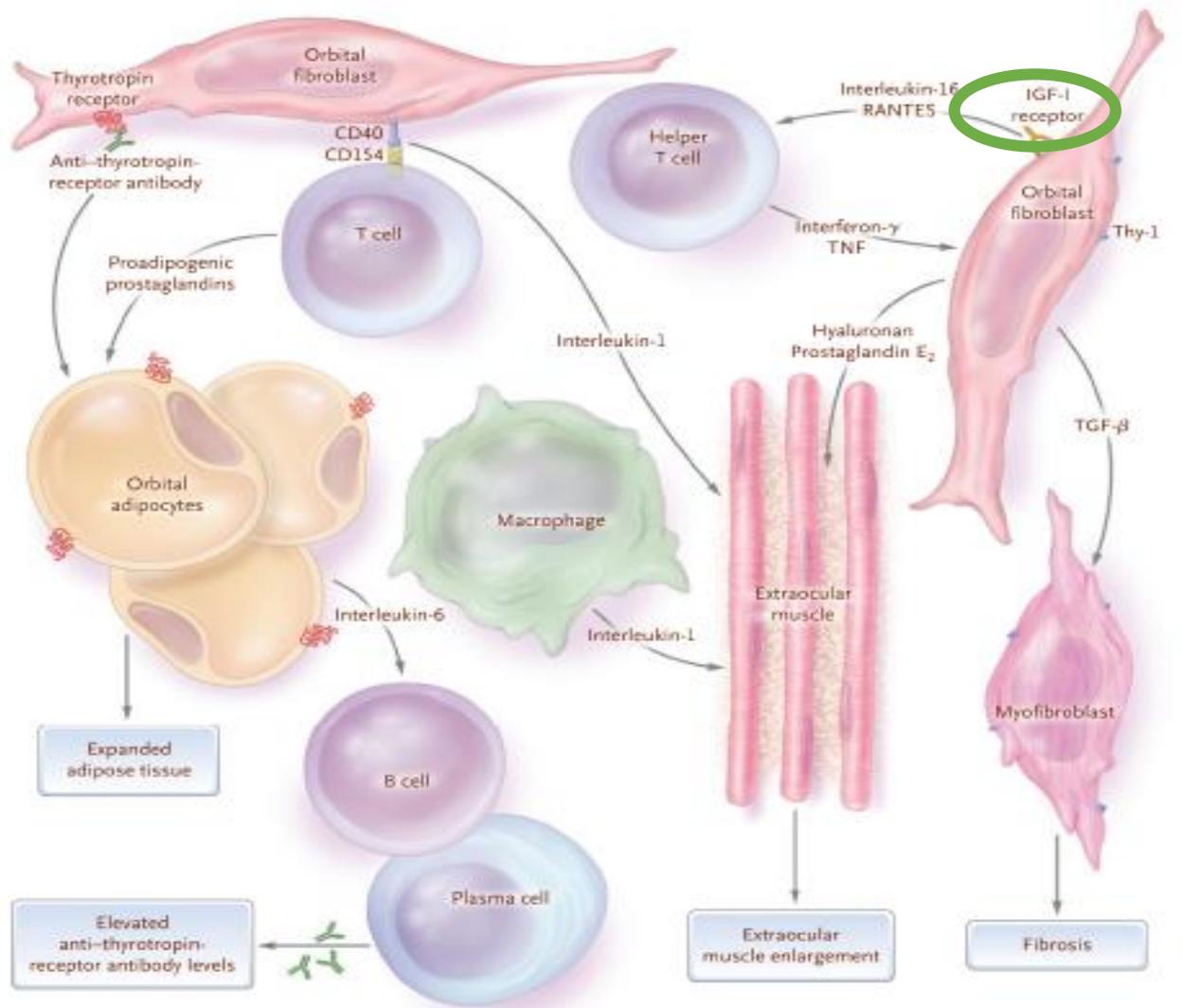


# Tocilizumab ( RoActemra<sup>R</sup>)

- Ac monoclonal anti receptor IL6
- 18 pacientes con OG activa moderada-severa que no han respondido a corticoides IV
- Prospectivo, intervencional, no aleatorizado
- 8mg/kg (minimo 500mg) cada 4 semanas, minimo 4 ciclos
- Resultados:
  - 72% ↓proptosis
  - 83% mejora MOE
  - 54% diplopia resuelta
  - Mejora la neuropatía optica distiroidea
  - 76% ↓ TSI
  - Buen perfil de seguridad

**FATIGA 4/18**  
**NEUTROPENIA 2/18**  
**MILAGIA 1/18**  
**ARTRALGIA 1/18**  
**NO ALTERACIONES BQ HEPÁTICAS**  
**NO INFECCIONES**

# Teprotumumab

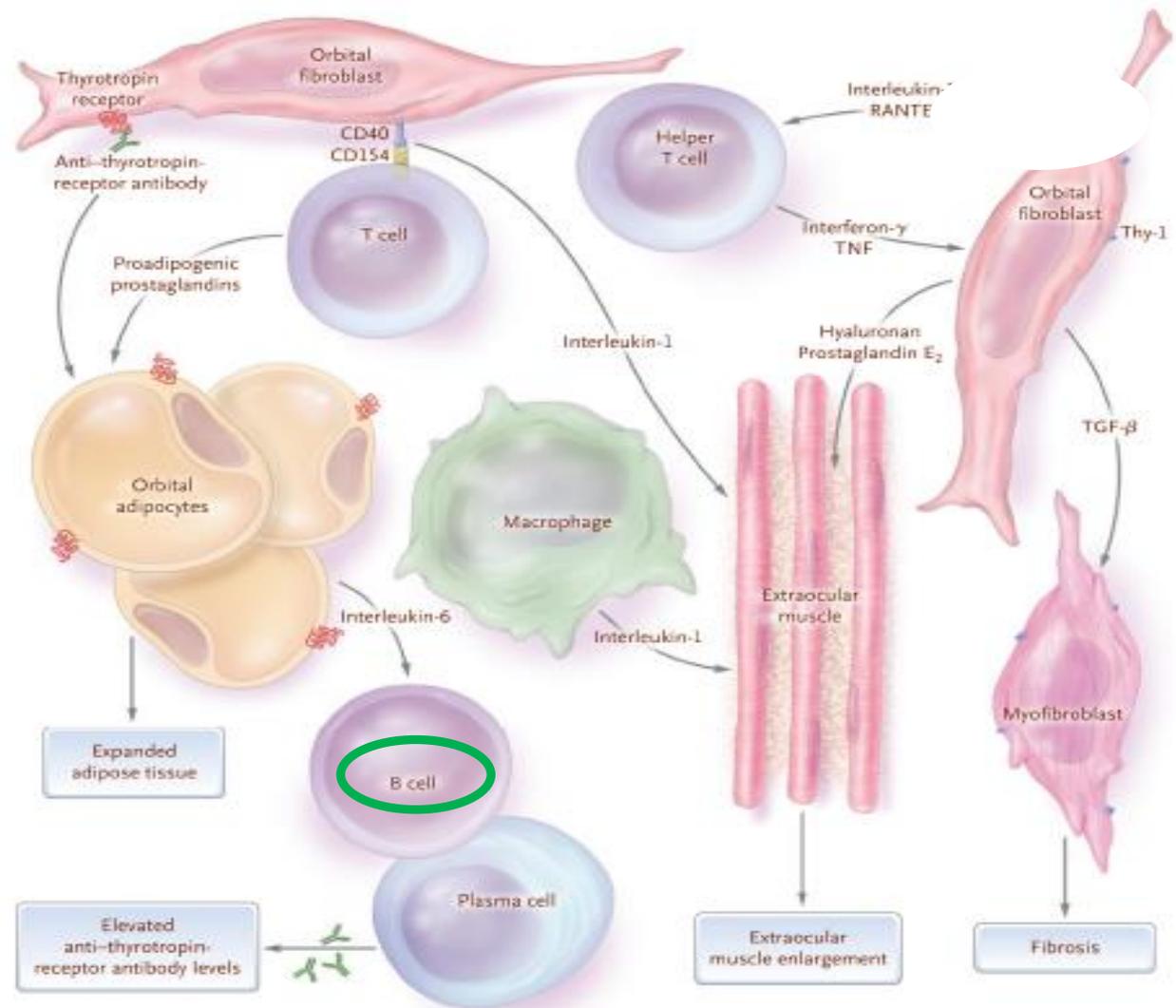


# Teprotumumab

- Ac monoclonal anti receptor IGF1
- 88 pacientes con OG activa moderada-severa sin tratamiento previo
- Estudio multicentrico, doble ciego, aleatorizado, comparado con placebo
- Primera dosis 10mg/kg y luego 7 dosis de 20mg/kg, 1 dosis cada 3 semanas
- Resultados (70% buena respuesta)
  - ↓ proptosis  $\geq 2$ mm
  - ↓ CAS  $\geq 2$  puntos ( 70%)
  - Mejora GO-QoL
  - Mejora subjetiva diplopía
  - Buen perfil de seguridad

**5% efectos adversos**  
**ESPAMOS MUSCULARES 8/43**  
**NAUSEA 8/43**  
**DIARREA 1/43**  
**CONFUSION MENTAL 1/43**  
**HIPERGLUCEMIA**

# Rituximab



# Rituximab ( Mab-Thera<sup>R</sup>)

- Anticuerpo monoclonal contra antígeno CD20 de linfocitos B
- No actúa frente a células plasmáticas ( No disminución de TSI)
- Linfomas No Hodking de células B CD20+
- 9 pacientes ( 7 con OG activa)
- Dos dosis de 1 gr separadas 2 semanas
- Dos dosis de 500 mg separadas 2 semanas

*El Fassi D et al. Thyroid 2006,16 (7): 709-710*

*Edwards JC et al. N Engl Med 2004; 350 ( 25): 2572-2581*

*Salvi M et al. Clin Immunol 2009; 131 ( 2): 360-365*

*Stan MN et al. J Clin Endocrinol Metabol 2015; 100: 432-441*

**Inflamación intestinal ( COLITIS  
ULCEROSA)**

**Artralgias**

**Hipotensión**

**Fiebre 30%**

**Astenia 23%**

**2 casos de NOD**

	Estudio Italiano (RTX versus CE IV)	Estudio USA ( RTX versus placebo)	
<b>CAS</b>			
6 meses	0.6/ 2.3	3.7/ 3.8	RTX mejor que CE IV RTX igual que placebo
12 meses	0.5/ 1.1	2/ 2.4	RTX mejor que CE IV RTX igual que placebo
<b>ENFERMEDAD INACTIVA</b>			
6 meses	100%/ 69%	31% / 17%	RTX mejor que CE IV RTX igual que placebo
12 meses	100% / 75%	60%/ 40%	RTX mejor que CE IV RTX igual que placebo
<b>REDUCC. EXOFTALMOS &gt; 2 mm</b>	33%/ 5.2%	30%/ 30%	RTX mejor que CE IV RTX igual que placebo
<b>MEJORA EN QoL</b>			
24 semanas	Funcional: 38%/61% Apariencia: 62%/46%	Física: 36%/ 55% Mental: 46%/ 82%	GO-Qol es instrumento valido SF-12 no es específico para OG
52 semanas	Funcional: 75%/54% Apariencia: 54%/46%	Física: 56%/67% Mental: 52% / 52%	
<b>% ÉXITO</b>			
Criterios EC	100% / 69% ( 24 semanas)	31%/ 25% ( 24 semanas) 52% / 52% ( 52 semanas)	USA: Disminución CAS >2 sin necesidad de tratamiento adicional Italiano: Inactividad enfermedad
Criterios EUGOGO	69%/ 38% ( 24 semanas)	8% / 8% ( 24 semanas) 46% / 25% ( 52 semanas)	

**Stan MN et. Europ J Endocrinol. 2017; 176: 101-109**

# OTRAS ALTERNATIVAS

- BOTOX
- ACIDO HIALURÓNICO
- **RADIOTERAPIA**
  - 60% de respuesta positiva
  - Actúa sobre LT activados y fibroblastos (disminución producción GAG)
  - Actúa fundamentalmente sobre diplopía y restricción de la motilidad
  - Usar precozmente
  - OG moderada-grave con diplopía
  - No establecido si su utilidad asociado a CE IV es mayor que sólo CE IV
  - 10 dosis diarias de 2 Gy (200 rads) en 2 semanas
  - 1 Gy / semana x 20 semanas

# RIESGOS DE RT

- **EXACERBACIÓN DE OG**
  - CE VO concomitantes
- **CATARATA**
- **RETINOPATÍA**
  - Más frecuente en DM e HT maligna
  - Cuidado en pacientes con DR
- **TUMORES CABEZA Y CUELLO**
  - No usar en < 35años

# CONCLUSIONES

- DIAGNÓSTICO PRECOZ
- TRATAR FASE AGUDA
- CORTICOIDES IV COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO
- NUEVOS TRATAMIENTOS
- NECESIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS
- COSTES DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

**MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN**

**[nicolastol@yahoo.com](mailto:nicolastol@yahoo.com)**

**[ntoledano.hflr@salud.madrid.org](mailto:ntoledano.hflr@salud.madrid.org)**