

Nuevos Avances en el Manejo de la Enfermedad Ocular Tiroidea

La enfermedad ocular tiroidea (TED, por sus siglas en inglés) es una afección autoinmune íntimamente relacionado con la enfermedad de Graves. Se caracteriza por edema intersticial endomisial, expansión y proliferación de células dentro del compartimento fibroadiposo, lo que resulta en las manifestaciones clínicas de edema peri orbitario, retracción palpebral, proptosis, diplopía, daño a la córnea y, en casos raros, compresión del nervio óptico. TED sigue siendo un desafío para los médicos en cuanto a la evaluación y tratamiento se refiere. Recientemente han surgido nuevas terapias, y sus funciones específicas aún se están determinando.

La mayoría de los pacientes con TED desarrollan enfermedades oculares mientras están siendo tratados para el hipertiroidismo bajo el cuidado de endocrinólogos o médicos primarios. Los endocrinólogos y médicos primarios, por lo tanto, tienen un papel fundamental en el diagnóstico, manejo y selección de pacientes que requieren ser referidos para recibir atención especializada. Dado que la necesidad de orientar a los médicos encargados de satisfacer las necesidades de los pacientes con TED trasciende las fronteras nacionales, y para maximizar un intercambio internacional de conocimientos y prácticas, la American Thyroid Association (ATA) y European Thyroid Association (ETA) se unieron para producir una serie de recomendaciones con el objetivo de guiarnos en la evaluación y tratamiento del TED.

Epidemiología

Existe una estrecha relación temporal entre el inicio del hipertiroidismo por enfermedad de Graves (EG) y TED en pacientes en quienes ocurren ambos trastornos; en el 80% de estos casos, tanto el hipertiroidismo como el TED se desarrollan dentro de los primeros 2 años. En raras ocasiones, TED ocurre en pacientes eutiroideos o en aquellos con tiroiditis autoinmune crónica. El TED casi siempre está asociado a la presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de la tirotropina (TRAb). La prevalencia general de TED entre pacientes con GD es hasta 40%. El TED de moderado a severo y aquel que amenaza la vista ahora ocurre en 6% y 0.5% de pacientes con EG, respectivamente.

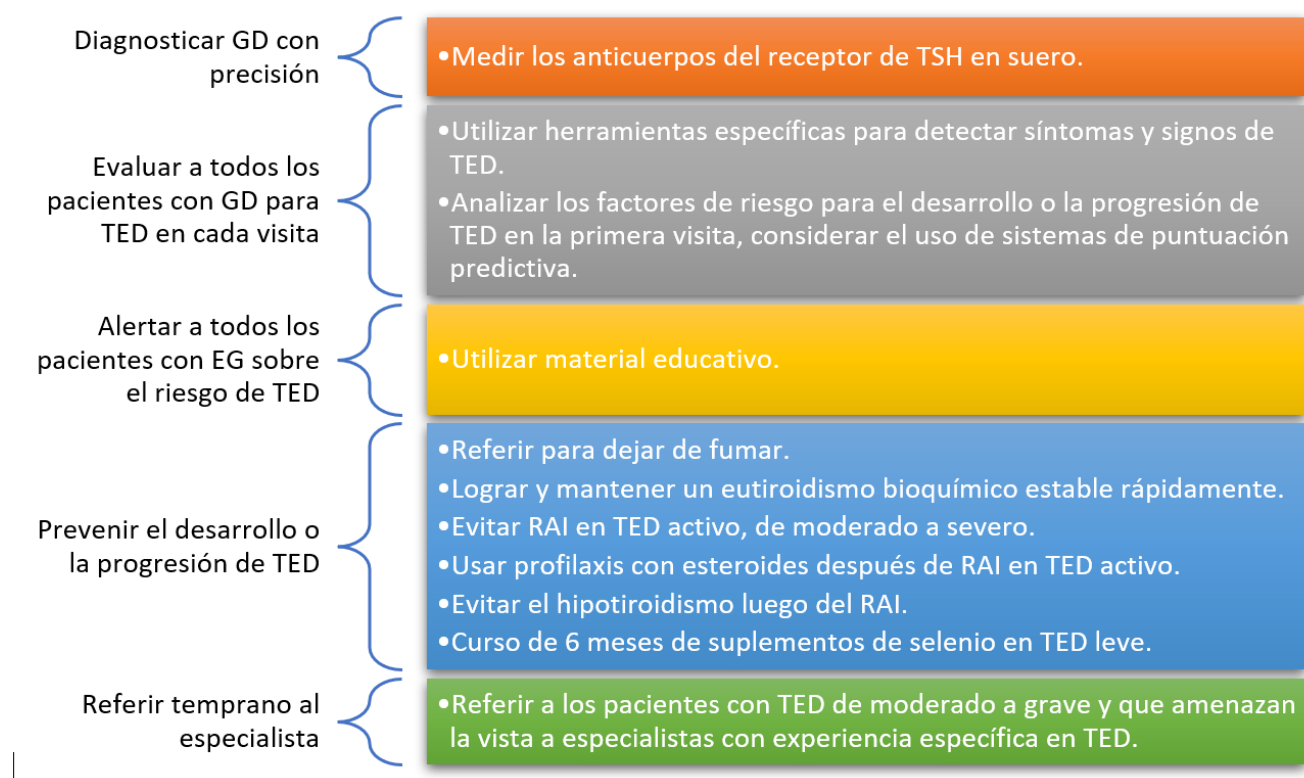
Patogénesis

TED se desarrolla a partir de una inflamación mediada por autoinmunidad dirigida al tejido conectivo dentro y alrededor de los músculos extraoculares, la grasa intraorbitaria y, con menor frecuencia, las glándulas lagrimales de algunos pacientes con EG. La estrecha relación entre TED y TRAb apoya la hipótesis de que el receptor de TSH (TSHR) es el autoantígeno primario. El receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R), con el que TSHR forma un complejo de señalización funcional en los fibroblastos orbitales también parece estar involucrado en la inflamación orbital, la adipogénesis y la remodelación tisular. La fase activa de la enfermedad se caracteriza por la infiltración de linfocitos en los tejidos orbitales y la acumulación de glucosaminoglucanos hidrofílicos, edema intersticial y aumento en la adipogénesis. La fase inactiva de la enfermedad consiste en el aumento en fibrosis y la infiltración grasa de los tejidos afectados.

Factores de riesgo para el desarrollo de TED y oportunidades para la prevención.

Factores de riesgo no modificables para el desarrollo y severidad de TED incluyen edad avanzada, sexo masculino y factores genéticos. Los factores de riesgo modificables incluyen fumar cigarrillos, disfunción tiroidea y el uso de yodo radiactivo (RAI). Factores adicionales potencialmente modificables son el estrés oxidativo y los niveles séricos elevados de TRAb, este último se afecta por la elección de terapia para el hipertiroidismo. Los estudios epidemiológicos han mostrado recientemente que la terapia con estatinas se asocia con una disminución en el riesgo de desarrollar TED en pacientes con EG. El uso de esteroides como profilaxis en aquellos que reciben RAI, la normalización de los niveles de hormonas tiroideas y la suplementación con selenio en aquellos con enfermedad activa leve pueden alterar la historia natural del TED (figura 1).

Figura 1. Enfoque de cinco pasos para reducir la morbilidad asociada con TED y mejorar la calidad de vida de los pacientes



Evaluación del paciente

Un objetivo principal en la evaluación de TED es evaluar factores que nos ayudan a predecir los resultados. Hay una distinción importante en TED entre los dos componentes interdependientes de la *actividad inflamatoria*, manifestada por dolor, enrojecimiento y edema, y la *gravedad de la enfermedad*, incluida la proptosis, mala posición del párpado, queratopatía por exposición, afectación en la motilidad ocular y neuropatía óptica. La presencia de varias características de inflamación generalmente significa que tenemos una enfermedad activa. Un historial de TED progresivo apoya aún

mÃ¡s la presencia de enfermedad activa. Las definiciones de actividad y gravedad se dan en la Tabla 1.

Tabla 1. Definiciones de actividad y gravedad para pacientes con enfermedad ocular tiroidea

A. Actividad

1. Puntuaci3n de actividad clÃnica (CAS)

El CAS de 7 elementos se muestra a continuaci3n. Cada elemento es 1 punto si estÃ presente.

Dolor retrobulbar espontÃneo

Dolor al intentar mirar hacia arriba o hacia los lados

Enrojecimiento de los pÃrpados

Enrojecimiento de la conjuntiva

Hinchaz3n de los pÃrpados

Inflamaci3n del carÃnculo

Edema conjuntival, tambi3n conocido como quemosis

2. TED activo

Un CAS 3/7 generalmente implica TED activo. Un historial o documentaci3n de la progresi3n de TED basada en empeoramiento subjetivo u objetivo de la visi3n, inflamaci3n del tejido blando, motilidad o proptosis es sugestivo de TED activo independientemente del CAS.

B. Gravedad

1. TED que amenaza la vista

Pacientes con neuropatÃa 3ptica y/o daÃo corneal y/o subluxaci3n del globo.

2. TED de moderado a severo

Pacientes sin enfermedad que amenaza la cual tiene suficiente impacto en la calidad de vida para justificar los riesgos de la intervenci3n m3dica o quir3rgica. Pacientes con TED de moderado a severo por lo general tienen uno o mÃs de los siguientes: retracci3n palpebral ≥ 2 mm, afectaci3n moderada a severa de tejidos blandos, proptosis ≥ 3 mm por encima del valor normal para la raza y el sexo, o diplopÃa.

3. TED leve

Pacientes cuyas caracterÃsticas de TED tienen solo un impacto menor en la calidad de vida que no es suficiente para justificar el tratamiento quir3rgico o con inmunosupresores. Ellos generalmente tienen solo uno o mÃs de los siguientes: retracci3n palpebral menor (< 2 mm), leve afectaci3n del tejido blando, proptosis < 3 mm por encima de lo normal para la raza y sexo, diplopÃa transitoria o ninguna, y exposici3n corneal sensible a los lubricantes.

Hay una pequeÃa proporci3n de pacientes con TED que posteriormente progresan a enfermedad severa que amenaza la vista y menudo se pueden identificar a partir del historia y examen fÃsico. Estos pacientes con TED de "alto riesgo" se caracterizan por los factores de riesgo presentados en la tabla 2. Tales casos ameritan un seguimiento cercano.

Tabla 2. Características de alto riesgo para pacientes con enfermedad ocular tiroidea

Trasfondo

Sexo masculino
Edad >50 años
Fumador

Historial

Función tiroidea inestable
Diabetes mellitus
Radioiodo en los últimos 6 meses
Síntomas o signos de TED progresivo
Dolor orbital
Diplopia

Examen físico

Características significativas de inflamación de tejido blando
Lagoftalmos
Alteración en la motilidad ocular

Enfoque general de la terapia

Medidas oculares locales y la intervención en estilo de vida debe ofrecerse a todos los pacientes con TED. Se pueden usar lubricantes y máscaras oculares nocturnas para prevenir o tratar la exposición corneal. Se puede ofrecer oclusión ocular y prismas para aliviar la diplopía. Debe explicarse la importancia de dejar de fumar, y ofrecer apoyo a los fumadores para lograr este objetivo. Se recomienda el aporte de endocrinólogos y oftalmólogos con experiencia en TED para un manejo óptimo en pacientes con TED de moderado a grave y que amenaza la vista. Se debe consultar a un oftalmólogo cuando el diagnóstico de TED es incierto, en casos de TED de moderado a grave y cuando se debe considerar una intervención quirúrgica. Se requiere un referido urgente cuando se sospecha o se confirma un TED que amenaza la vista.

Tratamiento para TED leve

El selenio se ha recomendado para pacientes con TED leve. La justificación para el uso del selenio se basa en su incorporación en proteínas que contienen selenocisteína, que pueden tener efectos antioxidantes e inmunomoduladores sobre la inflamación orbital. En un ensayo multicéntrico doble ciego controlado con placebo realizado en Europa, que incluyó áreas geográficas de ingesta marginal de selenio en la dieta, los pacientes fueron asignados al azar para recibir 100 mcg de selenio dos veces al día, o placebo durante 6 meses. Después de 6 meses de terapia, se observaron mejoras en las puntuaciones CAS y GO-QOL con la terapia con selenio, pero no con el placebo, y persistieron durante otros seis meses después de suspender la terapia.

Si la terapia con selenio es eficaz en partes del mundo suficientes en selenio, sigue siendo una pregunta importante. La cantidad diaria recomendada de selenio en los EE. UU. es de 55 mcg diarios, que es

mucho menor que la dosis utilizada en la TED leve. Los beneficios potenciales de la suplementación con selenio deben sopesarse frente a los posibles riesgos de efectos adversos (p. ej., posible aumento del riesgo de cáncer de próstata y cáncer de células escamosas, y diabetes tipo 2, aunque esto es controversial), y la evidencia actual no respalda extender la duración de tratamiento >6 meses. Por lo tanto, se puede considerar un curso único de selenito de selenio 100 mcg dos veces al día durante 6 meses para pacientes con TED activa leve, particularmente en regiones con insuficiencia de selenio.

Tratamiento para TED moderado a severo

Glucocorticoides (GC)

Los glucocorticoides alteran la distribución, supervivencia y tráfico de leucocitos, interfiere con la función de las células B y T y reduce el reclutamiento de monocitos y macrófagos. La terapia con glucocorticoides intravenosos (IVGC) es el tratamiento preferido para la TED activa de moderada a grave cuando la actividad de la enfermedad es la característica prominente en ausencia de proptosis o diplopía significativas. La dosificación estándar con IVGC consiste en Metilprednisolona IV (IVMP) en dosis acumulativas de 4.5 g durante alrededor de 3 meses (0.5 g semanales x 6 semanas seguidas de 0.25 g semanales durante 6 semanas adicionales). Si hay una respuesta deficiente a IVMP a las 6 semanas se debe considerar la suspensión del tratamiento y la evaluación de otras terapias. Los médicos deben estar alerta ante el empeoramiento de la diplopía o la aparición de neuropatía del nervio óptico que se hayan producido incluso durante el tratamiento con IVMP. Una dosis acumulada de IVMP > 8.0 g debería ser evitada.

Rituximab y tocilizumab pueden considerarse para la inactivación de TED en pacientes resistentes a GC con TED activa de moderada a grave. Teprotumumab no ha sido evaluado en este entorno.

Teprotumumab (TEP)

Se sugirió que el IGF-1R tenía un rol en la patogénesis de TED en los primeros estudios in vitro que mostraron interacciones entre los anticuerpos del TSH-R circulantes y el IGF-1R en los fibroblastos orbitales. En la última década surgieron más pruebas sobre el papel en la interacción del TSHR y el IGF-1R en la fisiopatología de TED. TEP es el agente más nuevo que se aplica al tratamiento de TED y, paradójicamente, es el único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de TED en pacientes >18 años de edad, aunque la metilprednisolona ha sido aprobada por la FDA durante mucho tiempo para el tratamiento ocular de condiciones inflamatorias que no responden a los corticosteroides tópicos. Hay más datos de ensayos controlados con placebo disponibles para TEP que para cualquier otro agente en uso actual, y parece ser la terapia más completa y efectiva hasta la fecha. De acuerdo a los resultados clínicos, TEP es la terapia preferida, si está disponible, en pacientes con TED activa de moderada a grave con proptosis significativa y/o diplopía.

Rituximab (RTX)

RTX se dirige al CD 20 en las células B activadas y afecta la producción de nuevos anticuerpos y la función auxiliar mediada por células B. Se ha utilizado ampliamente para el linfoma y algunas

enfermedades autoinmunes sistémicas. RTX se ha utilizado para TED durante los últimos 15 años. Se ha reportado en la literatura que aproximadamente 160 pacientes recibieron RTX para TED. Solo hay dos estudios aleatorizados pequeños de un solo centro con un total de 28 pacientes tratados con RTX. La evidencia de los estudios es limitada y divergente, pero sugiere la eficacia de RTX para la inactivación de TED y la prevención de recaídas por >1 año, particularmente en pacientes con TED de <9 meses de duración. La terapia con RTX es aceptable en pacientes con TED activa de moderada a grave y compromiso prominente de los tejidos blandos.

Mycophenolate

El micofenolato ejerce sus efectos inmunomoduladores al inhibir la síntesis de monofosfato de guanosina, inhibe la proliferación de células T y B, suprime la producción de anticuerpos e interfiere con la quimiotaxis. El micofenolato se ha utilizado en un gran número de pacientes, principalmente para la prevención del rechazo de trasplantes y en pacientes con enfermedades autoinmunes. La experiencia publicada en TED se limita a dos estudios aleatorizados controlados, un ensayo no aleatorizado y un estudio retrospectivo. Los estudios han revelado resultados conflictivos mostrando beneficio en uno y efecto neutral en otro. Recientemente, la terapia combinada de metilprednisolona IV con micofenolato se recomendó como terapia de primera línea para TED en las guías de práctica clínica europeas, pero el grupo de trabajo en la publicación de las guías más recientes consideró que los datos limitados y los hallazgos inconsistentes hasta la fecha no eran lo suficientemente convincentes.

Tocilizumab (TCZ)

La interleucina-6 se expresa en los fibroblastos orbitarios de pacientes con TED y parece promover la inflamación. TCZ es un bloqueador del receptor de interleucina-6. TCZ se ha utilizado ampliamente para la artritis inflamatoria. Los informes sobre su uso en TED en la literatura publicada se limitan a menos de 100 pacientes, en su mayoría de un solo centro. TCZ es un tratamiento aceptable para la inactivación de TED en pacientes resistentes a GC con enfermedad activa de moderada a grave.

Radiotherapy (RT)

La RT se ha utilizado para tratar la TED durante más de 70 años y puede funcionar al inhibir o agotar los linfocitos y fibrocitos en el tejido orbital afectado. La eficacia de la RT para TED es variable en los estudios clínicos hasta la fecha, y la interpretación se ve obstaculizada por criterios de inclusión y análisis de resultados divergentes. La RT es un tratamiento preferido en pacientes con TED activa de moderada a grave cuya característica principal es la diplopía progresiva. La RT debe usarse con precaución en pacientes que viven con diabetes para evitar una posible retinopatía. La RT está relativamente contraindicada para personas menores de 35 años para evitar el riesgo teórico de desarrollar tumores en el campo de radiación.

Intervención quirúrgica para TED de moderada a severa, inactiva

La cirugía electiva para corregir la proptosis, el estrabismo, la mala posición de los párpados y las bolsas de grasa se puede iniciar en TED inactivo cuando se haya mantenido la estabilidad clínica y se

haya logrado un estado eutiroideo antes de la cirugía. La motilidad ocular generalmente debe ser estable durante 4 a 6 meses antes de realizar la cirugía de estrabismo. La rehabilitación quirúrgica para TED es un enfoque por etapas, que aborda primero la proptosis, luego el estrabismo y, por último, los cambios en los párpados. No todos los pacientes requieren todos los procedimientos. Las mejoras en la calidad de vida a menudo ocurren como resultado de la rehabilitación quirúrgica para TED.

Tratamiento para TED que amenaza la vista

La neuropatía óptica puede deberse a la compresión del nervio óptico por un músculo extraocular agrandado en el vértice de la órbita o, con poca frecuencia (<5%), debido al estiramiento del nervio debido a la proptosis. Es importante distinguir estas dos formas radiográficamente, ya que el estiramiento del nervio óptico no responde a tratamientos médicos y requiere descompresión quirúrgica para reducir la proptosis. Durante muchos años, la descompresión orbitaria ha sido el tratamiento estándar para la neuropatía óptica, pero los IVGC también han demostrado ser efectivos y actualmente se utilizan de primera línea, para posiblemente evitar la cirugía. Aunque no se ha establecido la dosis y pauta óptima de GC, el uso recomendado de dosis altas (0.5-1.0 g) de IVMP diariamente durante 3 días consecutivos o alternos, se basa en la experiencia del tratamiento de pacientes con neuritis óptica de otras etiologías. La literatura existente define la respuesta a IVGC de manera bastante amplia como «recuperación visual», pero no proporciona datos cuantitativos sobre las mejoras en los campos visuales y la visión del color. Se ha informado que IVGC es eficaz en alrededor del 40% de los pacientes con neuropatía óptica, generando mejoras en la agudeza visual y evitando la descompresión orbitaria posterior. Por lo tanto, la IVGC debe considerarse como el tratamiento preferido con el fin de evitar o posponer la cirugía. La presencia de inflamación o atrofia del disco óptico en el momento del diagnóstico son predictores de una respuesta inadecuada a IVGC, pero no deben ser razón para no intentar esta estrategia y evaluar la eficacia en un paciente en particular. El deterioro visual a las 2 semanas de iniciar el tratamiento también es predictivo de una mala respuesta a IVGC. Aunque la descompresión quirúrgica tardía aún puede brindar beneficios para la neuropatía óptica, es posible que no permita la restauración completa de la función visual normal.

En conclusión, las opciones de tratamiento durante la fase activa (generalmente, fármacos inmunomoduladores) y la fase inactiva (generalmente, procedimientos quirúrgicos correctivos) deben discutirse cuidadosamente con los pacientes. Las diferencias en los sistemas de atención médica regionales e incluso locales afectan la disponibilidad de las terapias actuales, y estos factores se vuelven críticos en la individualización de la atención.

Referencias

1. Burch, H.B., Perros, P., Bednarczuk, T., et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *THYROID*. 2022; 32(12): 1439-1465.

Author
spedarticulos