

Valoración y tratamiento de la oftalmopatía de Graves

J.M. GÓMEZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

La oftalmopatía de Graves es una enfermedad autoinmunitaria y un componente de la enfermedad de Graves. Se trata de un proceso confinado a la órbita donde el tejido conectivo se inflama y acumula glucosaminoglucanos. A pesar de los avances en el conocimiento de su patogenia, el tratamiento todavía no es satisfactorio. La investigación clínica se ha visto dificultada por su característica historia natural multifásica. Un avance considerable en su caracterización, durante la última década, es la diferenciación entre actividad de la enfermedad en contraposición a su gravedad, así como la necesidad de distinguir los componentes objetivos de la enfermedad y su impacto psicosocial. El abordaje médico de la oftalmopatía de Graves sigue siendo un reto. El tratamiento con glucocorticoides es beneficioso en pacientes con enfermedad activa y es el único aceptado como eficaz. Se han probado diversos fármacos, pero pocos han sido objeto de una investigación científica rigurosa. La radioterapia orbitaria con acelerador lineal es un procedimiento establecido para los casos avanzados de oftalmopatía de Graves y se tolera bien. Las dosis acumuladas propuestas son variables, y suelen ser de 20 Gy en 2 semanas. La combinación de radioterapia y glucocorticoides proporciona mejores resultados que ambos de forma aislada. Las principales actitudes quirúrgicas son: la descompresión orbitaria para el exoftalmos, la cirugía extraocular para la diplopía y la cirugía palpebral para diferentes trastornos del segmento anterior del ojo. La oftalmopatía de Graves puede aparecer antes, concomitantemente o después del hipertiroidismo. Se puede considerar que el tratamiento con tiamidas del hipertiroidismo se acompaña de mejoría en la enfermedad ocular; que tras la administración de radioyodo, ésta puede empeorar, y que la tiroidectomía no tiene efecto en la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Cirugía oftálmica. Glucocorticoides. Oftalmopatía de Graves. Radioterapia orbitaria. Tionamidas.

EVALUATION AND TREATMENT OF GRAVES' OPHTHALMOPATHY

Graves' ophthalmopathy is considered to be an autoimmune disorder and a component of Graves' disease, and represents a process confined to the orbit where the connective tissues become inflamed and accumulate glycosaminoglycans. Despite recent progress in the understanding of its pathogenesis, treatment remains unsatisfactory. Clinical research into Graves' ophthalmopathy has been hampered by its characteristic multiphasic natural history. A notable advance in the last decade has been appreciation of the concept of disease activity as opposed to severity and the need to distinguish between objective components of the disease and its psychosocial impact on the individual. The medical treatment of Graves' ophthalmopathy continues to pose a challenge. Systemic steroids seem to be beneficial in patients with active disease and are still the only drug therapy widely accepted as effective. Numerous drugs have been tried but few have been subjected to rigorous scientific investigation. Orbital radiotherapy with supervoltage linear accelerators is a well-established method of treatment for advanced Graves' ophthalmopathy and is well tolerated. The cumulative doses recommended vary but 20 Gy delivered over two weeks is usually used. Orbital radiotherapy is well tolerated and safe. The combination of irradiation with high-dose systemic glucocorticoids provides better results than either treatment alone. The main surgical procedures used are orbital decompression for the exophthalmos, extraocular muscle surgery for diplopia and eyelid surgery for various kinds of anterior segment disease of Graves' ophthalmopathy. The disease may occur before, concomitantly with, or after the onset of hyperthyroidism. To summarize the information on the effects of treatment of hyperthyroidism, restoration of euthyroidism by thionamides is associated with an amelioration of eye disease. Progression of Graves' ophthalmopathy has been observed after radioiodine treatment, and thyroidectomy per se seems to carry a very low risk, if any, of causing Graves' ophthalmopathy progression.

Key words: Glucocorticoids. Graves' ophthalmopathy. Ophthalmic surgery. Orbital radiotherapy. Thionamides.

Correspondencia: Dr. J.M. Gómez Sáez.
Sabino de Arana, 40, 3.º 2.ª. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmg@scs.es

Manuscrito recibido el 25-08-2003; aceptado para su publicación el 17-11-2003.

INTRODUCCIÓN

La oftalmopatía de Graves (OG) es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves (EG) y sigue siendo un enigma etiopatogénico y un dilema terapéutico. Su denominación ya es en sí controvertida, dado que puede presentarse en pacientes con tiroiditis de Hashimoto o en eutiroides. Existen, por tanto, varias deficiencias críticas en su conocimiento: etiología, relación con el hipertiroidismo, fracaso en la detección de su inicio, historia natural variable y terapéutica que se debe aplicar. Por otra parte, la metodología para su valoración no es uniforme, algunas de sus manifestaciones importantes no tienen criterios objetivos de medida y es difícil identificar los diferentes estadios. Se presenta con una relación mujer/varón de 2,5/1, y con una clínica que aparece entre el 10 y el 25% de los casos no seleccionados y entre el 30 y el 45% de los que ya presentan signos oftálmicos; por otra parte, la mayoría de los pacientes con EG presenta OG demostrable con técnicas de imagen precisas, con determinación de la presión intraocular o forzando la mirada hacia arriba. El espectro de su afección varía desde cambios sutiles hasta situaciones graves, y sólo entre el 3 y el 5% de los casos necesita tratamiento. En el 5-14% de los casos la OG es unilateral, y es la causa más frecuente de proptosis unilateral. Más frecuente es la asimetría, que se define como la diferencia de más de 2,1 mm entre ambos ojos y que puede estar favorecida por la vulnerabilidad del retorno venoso en esta situación^{1,2}. En cuanto a su presentación, la tendencia observada es que descende tanto su prevalencia como su gravedad, probablemente debido a que el diagnóstico del hipertiroidismo es más precoz y a que el hábito tabáquico disminuye^{3,4}.

La historia natural de la OG es difícil de analizar, ya que cada componente puede seguir un curso diferente de progresión o resolución. Los signos y síntomas de la OG avanzan rápidamente entre 6 y 24 meses, salvo en el 10% de los casos, en que evolucionan más lentamente. La progresión se sigue de una fase de estabilización de 1 a 3 años y de una resolución gradual e incompleta y de forma asimétrica. La retracción palpebral es la dolencia que menos persiste, la afección de partes blandas se resuelve entre 1 y 5 años, y la oftalmoplejía se soluciona de forma espontánea entre el 30 y el 40% de los casos; la proptosis es la que menos disminuye². Globalmente, en la mayoría de los casos la OG mejora, en un grupo menor de pacientes se estabiliza y en una minoría, empeora⁵.

La conducta que se debe seguir se basa en 2 conceptos diferentes: gravedad y actividad de la OG. La definición de gravedad es arbitraria. Así, si hubiese afección óptica, la OG sería grave, pero, si hubiese disfunción muscular extraocular, no habría riesgo de pérdida de visión pero sí diplopía, lo que comportaría numerosas dificultades para el paciente; la afección extraorbitaria, salvo excepciones, no suele comportar

gravedad. La gravedad y la actividad a veces son divergentes y, así, la actividad pasa por una fase inicial, una fase activa o progresiva y una regresión parcial, que puede no coincidir con la gravedad; por otra parte, el grado de actividad pronostica la respuesta al tratamiento^{6,7}.

ETIOPATOGENIA

La OG es un trastorno autoinmunitario confinado a la órbita, donde el tejido conectivo se inflama y acumula glucosaminoglucanos, especialmente ácido hialurónico, un compuesto polianiónico e hidrofílico. Existe aumento de la musculatura extraocular y del propio tejido orbitario, edema muscular por el aumento de glucosaminoglucanos e infiltración de linfocitos T CD4 y macrófagos. Los fibroblastos muestran una respuesta aumentada a los agentes proinflamatorios. Existen 2 tipos de OG: la congestiva, con predominio de cambios inflamatorios en el tejido periorbitario, y la miopatía, en la que predominan los cambios musculares. En muchos pacientes ocurren ambas. Para unos autores, la diana del proceso autoinmunitario sería el tejido muscular y el resto serían cambios secundarios, mientras que para otros, la diana sería el tejido conectivo, donde está el receptor de la hormona tiroestimulante (TSH) localizado en el preadipocito orbitario, y los miocitos serían un objetivo secundario como consecuencia de la perpetuación del proceso. Los principales anticuerpos implicados en la autoagresión son los dirigidos contra una proteína de 64 kDa, que es una flavoproteína de la succinato deshidrogenasa mitocondrial, y una nueva proteína compartida con el tiroides de función desconocida llamada G2s⁸. Todos ellos son intracelulares y se expresan en otros tejidos, lo que cuestiona su papel como desencadenantes o si es una consecuencia del proceso ya establecido que lo mantendría. La expresión del receptor de TSH a concentraciones bajas en los tejidos adiposo y conectivo en diversos órganos, entre ellos la órbita, puede tener poca significación fisiopatológica en sujetos normales, pero no así en pacientes con EG. Los linfocitos auto-reactivos reconocen antígenos compartidos entre la órbita y el tiroides, y el proceso es facilitado por moléculas de adhesión inducidas por citocinas⁹. Las citocinas inducen la expresión de antígenos HLA de clase II y de *heat shock protein-72*, además de las mencionadas moléculas de adhesión; por otro lado, también estimulan los fibroblastos para producir glucosaminoglucanos que atraen fluidos hacia el tejido periorbitario, lo que contribuye a la proptosis y al engrosamiento muscular. Los preadipocitos se diferencian en adipocitos, con aumento del volumen retroorbitario^{10,11}. Toda la inflamación puede desencadenarse por traumatismos o aumento de la presión retrobulbar¹².

Hay que destacar la relación estricta que existe entre el tabaquismo y la OG, así como con su gravedad, como también ocurre con otras enfermedades autoin-

TABLA 1. Clasificación NOSPECS de Werner¹³

Clasificación	Descripción	Signos y síntomas	Valoración
0 N		No	
1 O		Sólo síntomas, sin signos, retracción del párpado superior con o sin retracción palpebral o proptosis	Apertura del párpado, en mm
2 S	Afección de partes blandas	Tumefacción, enrojecimiento, fotofobia, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño	Valoración con la escala de actividad
		O Ausente A Mínima B Moderada C Marcada	
3 P	Exoftalmos	Exoftalmos de 3 mm o más	Exoftalmómetro
		O < 23 mm A 23-24 mm B 25-27 mm C > 28 mm	
4 E	Afección extraocular	Limitación de la motilidad extraocular, diplopía	Gradación de la diplopía
		O Ausente A Limitación de la mirada extrema B Restricción evidente de la motilidad C Fijación de 1 o 2 ojos	
5 C	Afección corneal	Afección debida al lagofthalmos, ulceraciones, necrosis y perforación	Rosa de Bengala o fluoresceína
		O Ausente A Punteado corneal B Ulceración C Opacificación, necrosis, perforación	
6 S	Pérdida de la visión por afección del nervio óptico	Disminución de la agudeza visual, alteración de la visión de los colores	Agudeza visual, visión de colores, campos visuales y fondo de ojo
		O > 0,67 A 0,67-0,33 B 0,33-0,1 C < 0,1	

munitarias. Sin embargo, no se conocen sus mecanismos y podría deberse a la acción directa de los componentes del tabaco o a la hipoxia⁴.

VALORACIÓN

Werner, en 1968, clasificó la OG con la gradación NOSPECS, que posteriormente fue modificada en 1977¹³ (tabla 1) y que es un buen sistema nemotécnico para los cambios visuales; no obstante, en la actualidad se considera que tiene sus limitaciones ya que es subjetiva, no indica la actividad de la OG, cada componente puede estar afectado de manera diferente y su tratamiento se debe individualizar; la progresión tampoco es secuencial y además no cataloga los cambios mínimos.

En 1992, se propuso una nueva clasificación *ad hoc*¹⁴ en que se evalúa cada componente por separado, y se incluye un índice de actividad y una autoevaluación. En ésta se consideran los siguientes parámetros:

1. La afección corneal es mayoritaria; el ensanchamiento palpebral modifica la osmolalidad lagrimal, lo que favorece las lesiones corneales.

2. Entre el 20 y el 30% de los pacientes con EG presenta proptosis de más de 2 mm sobre el valor normal, y entre el 40 y el 70% de los que padecen OG tiene proptosis.

3. La oftalmoplejía es la segunda afección más frecuente, y produce diplopía y molestias al mirar hacia arriba. Si se explora con resonancia magnética (RM), el 90% de los pacientes con OG clínica presenta afección de la musculatura extraocular, cifra que se sitúa en el 40-70% entre los que no la tienen.

4. El nervio óptico sólo se afecta en el 4% de los casos de OG y esta afección puede ser de aparición rápida o insidiosa y es más frecuente en pacientes de mayor edad o afectados de diabetes mellitus.

Gravedad de la oftalmopatía de Graves

Para su valoración, hay que basarse en medidas cuantitativas. De forma arbitraria su gravedad puede clasificarse como²:

1. OG leve: proptosis inferior a 23 mm, limitación de la motilidad ocular de la mirada extrema y diplopía intermitente.

2. OG moderada: proptosis superior a 23 mm, restricción evidente de la motilidad ocular y diplopía constante o inconstante.

3. Grave o maligna: neuropatía óptica.

Actividad de la oftalmopatía de Graves

El grado de actividad puede basarse en la duración corta de la OG de menos de 18 meses y una puntuación en la escala de actividad superior a 4, que son

TABLA 2. Índice de actividad de la oftalmopatía de Graves^{6,14}. El índice de actividad es la suma de cada uno de los que presente

Dolor retrobulbar espontáneo
Dolor con los movimientos oculares
Eritema palpebral
Inyección conjuntival
Quemosis
Tumefacción de la carúncula
Edema o tumefacción palpebral

indicadores, aunque no perfectos, de actividad (tabla 2). Por otro lado, se ha sugerido que el tiempo de relajación de la musculatura extraocular de más de 130 ms en la RM, así como la captación intensa de octreótida por la órbita, también marcarían la actividad, si bien esta captación no es específica de la OG y, además, la imagen que proporciona no es detallada¹⁵. Los signos oculares estables durante un período de más de 6 meses indican OG inactiva. El grado de actividad es importante, dado que los pacientes con enfermedad activa es más probable que respondan al tratamiento médico, especialmente a los glucocorticoides o radioterapia, mientras que estos tratamientos son inefectivos cuando la OG es inactiva⁶.

Valoración del funcionalismo tiroideo

El 78% de los casos presenta hipertiroidismo por EG, el 20%, eutiroidismo y el 2%, hipotiroidismo. En cuanto a la relación temporal con el hipertiroidismo, en el 19,6% de los casos la OG aparece antes, en el 39,4% lo hace simultáneamente y en el 41%, después; pero entre el 80 y el 85% de los casos no pasan más de 18 meses entre una y otra manifestación¹⁶.

Valoración del hábito tabáquico

La prevalencia de tabaquismo en pacientes con OG es del 65% frente al 43% de los que tienen hipertiroidismo por EG y al 34% en controles, con un riesgo relativo para los fumadores del 7,7%⁴.

Evaluación de la calidad de vida

Está disminuida en la OG e incluso es inferior que en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca. Se ha desarrollado y validado un cuestionario de calidad de vida con 8 preguntas acerca del funcionamiento visual y otras 8 sobre las consecuencias psicosociales de los cambios que presentan. Se ha utilizado en ensayos clínicos para evaluar la eficacia de diferentes tratamientos y también puede utilizarse individualmente¹⁷.

Influencia del tratamiento de la enfermedad de Graves sobre la oftalmopatía de Graves

La cirugía y los antitiroideos no agravan la OG preexistente, pero el ¹³¹I probablemente sí lo haga, y no hay otros factores predictores de empeoramiento de la OG, salvo los ya mencionados¹⁸⁻²⁰.

EXPLORACIÓN

La afección de los párpados se evaluará midiendo la amplitud de su separación, entre el párpado y el limbo, en posición primaria de la mirada. La queratitis por exposición se evaluará por la cuantificación de la tinción con rosa de Bengala o fluoresceína. El exoftalmos puede medirse mediante un exoftalmómetro o mediante técnicas de imagen. El nervio óptico puede evaluarse mediante el estudio de la agudeza visual, campimetría, la visión de los colores y el fondo de ojo (tabla 1).

TRATAMIENTO DE LA OFTALMOPATÍA DE GRAVES

El progreso en el tratamiento médico de la OG ha sido escaso en los últimos años y, a pesar de que se han utilizado muchos fármacos, pocos han seguido un control riguroso. Un avance notable es el concepto de actividad de la OG frente al de gravedad, pero la investigación en este aspecto está dificultada por su característica historia natural multifásica⁵. La clasificación de la gravedad y actividad de la OG, la función tiroidea y la valoración del hábito tabáquico permiten delinear un plan individual de tratamiento de acuerdo con el paciente, que puede ser largo y que requiere las habilidades combinadas del endocrinólogo, el oftalmólogo o cirujano de la órbita y el radioterapeuta.

Medidas generales

Debe aconsejarse al paciente que abandone el hábito tabáquico, ya que además la respuesta al tratamiento inmunosupresor es inferior en fumadores⁴.

Medidas locales

Sirven para la mayoría de los casos y consisten en: gotas de metilcelulosa, oclusión ocular por la noche, elevación de la cabeza, diuréticos, gafas de sol oscuras y prismas oculares.

Tratamiento y control del hipertiroidismo

El eutiroidismo suele acompañarse de un cierto grado de mejoría de la OG, especialmente del edema, la quemosis, la inyección conjuntival y la diplopía. El tratamiento con antitiroideos y la cirugía son neutros en cuanto al empeoramiento de la OG^{2,21,22} y no hay evidencias de que la tiroidectomía total sea superior a la subtotal en este sentido²³.

El tratamiento con ¹³¹I lleva consigo un riesgo de empeoramiento de la OG, que se ha determinado según 2 grandes estudios clínicos bien diseñados^{18,20} y se asocia con la combinación de otros factores de riesgo, como el tabaquismo, la elevación de la triyodotironina (T₃) a más de 5 nmol/l, la OG activa preexistente y las concentraciones elevadas de anticuerpos antirreceptor de la TSH. Cuando sea imprescindible el tratamiento con ¹³¹I puede administrarse previamente 30 mg/día de

prednisona durante 2 días antes de la administración de ^{131}I y durante 4 semanas, y después proceder a una reducción gradual a lo largo de 8 semanas¹⁸.

Tratamiento inmunosupresor

1. Glucocorticoides: inducen a mejoría rápida del dolor, inyección y edema conjuntivales y, más gradualmente, de la proptosis, y son tanto más eficaces cuanto más signos de actividad presente el paciente. Su administración se acompaña de disminución en las concentraciones de algunos de los marcadores de autoinmunidad de la OG²⁴. Pueden administrarse básicamente de 2 formas:

- Prednisona: 60-80 mg/día por vía oral, entre 2 y 4 semanas, y después entre 2 y 4 semanas más en dosis de 5 a 10 mg/día.

- Metilprednisolona: 0,5-1 g, por vía intravenosa, durante 3 días y después 10 mg/día, por vía oral, durante 4 semanas. Una pauta propuesta más recientemente consiste en administrar 500 mg, por vía intravenosa, una vez por semana durante 6 semanas, y posteriormente 250 mg por vía intravenosa, una vez a la semana durante 6 semanas.

En conjunto, la respuesta es mejor a los glucocorticoides por vía intravenosa y con menos efectos secundarios, pero la comparación no se ha podido establecer de forma controlada en los estudios hasta ahora publicados, ya que presentan problemas en la selección de los pacientes².

2. Ciclosporina A: se emplea en dosis no superiores a 7,5 mg/kg/día y su efecto es inferior al de los glucocorticoides².

Radiación orbitaria

Afecta, sobre todo, al proceso inflamatorio, debido a la radiosensibilidad de los linfocitos que infiltran la órbita, así como a la reducción de la proliferación y producción de glucosaminoglucanos por los fibroblastos orbitarios. Su aplicación ha mejorado con la utilización de aparatos de alta energía como el acelerador lineal. Se tolera mejor que los glucocorticoides y mejora el 80% de la afección de las partes blandas, el 75% de las manifestaciones corneales y el 70% de la agudeza visual, y puede mejorar la proptosis y la neuropatía óptica, pero lo que no mejora es la afección muscular. Puede causar un incremento transitorio de la OG, por lo que se ha asociado con éxito a glucocorticoides²⁵, y hoy día se estima que tanto la radioterapia como los glucocorticoides son igual de efectivos²⁶. La administración simultánea de glucocorticoides previene la exacerbación transitoria de la OG, y la radioterapia orbitaria reduce las recurrencias de la OG que no son infrecuentes al dejar los fármacos²⁵. La dosis total es de 20 Gy, 10 sesiones en 2 semanas. Con esta pauta se evita la aparición de cataratas

y, por otra parte, la retinopatía radioterápica es excepcional^{2,25,27}.

Cirugía

1. Descompresión orbitaria: la proptosis de 1 mm equivale a un incremento del volumen orbitario de 0,67 ml, pero su reducción no es proporcional, ya que la órbita tiene una capacidad entre 35 y 40 ml, y los músculos extraoculares, que pesan 1,3 g, pueden aumentar hasta ocho veces su tamaño. La reducción de la proptosis dependerá del número de paredes orbitarias vaciadas, pero no mejora la afección extraocular, que suele progresar en algunos casos. Descomprimiendo las 4 paredes se obtiene una reducción de la presión intraocular entre el 75 y el 80%; con 3, entre el 50 y el 60%; con 2, entre el 40 y el 50%, y si es la lateral, la menos efectiva, del 19%. La descompresión de las 4 paredes se lleva a cabo de forma excepcional y se reserva para casos muy graves. La superior o transfrontal es efectiva pero arriesgada. La inferior o transantral es compleja y no habitual, y permite la descompresión lateral; la disminución que se logra de la proptosis aproximadamente es de 4,7 mm. El mayor problema es la incidencia de diplopía postoperatoria. La descompresión de las 3 paredes, medial, inferior y lateral, puede ser preferible en pacientes que no tienen compromiso óptico grave ni diplopía, ya que el riesgo de diplopía postoperatoria es menor que en la transantral. La técnica más habitual es la descompresión lateral, que también permite la inferior y que no deja diplopía. Las indicaciones son²⁸:

- Proptosis excesiva y queratitis de exposición: si fuese de 21-25 mm, se descomprime la pared externa o la externa más la inferior, y, si fuese de 28-30 mm, las 3 paredes.

- Neuropatía óptica progresiva, en la que se descomprime el etmoides.

- Motivo cosmético.

- Inflamación orbitaria grave o con dolor o bien como preparación para la cirugía de la musculatura extraocular.

- Dependencia de glucocorticoides.

2. Cirugía de la musculatura extraocular: el estrabismo es menos probable que se resuelva espontáneamente. Con mayor frecuencia se afecta el recto inferior seguido del medio y del superior. La cirugía del estrabismo en la OG tiene resultados poco predecibles y, al ser un estrabismo restrictivo, se recomienda la cirugía relajante o retroinserciones ajustables para asegurar que a las 24 h no aparezca diplopía. El acortamiento muscular puede empeorar la proptosis. Las indicaciones son:

- La ausencia de visión binocular en posición normal de lectura.

- Si el paciente no requiere descompresión, pero para ello la visión ha de permanecer estable al menos entre 3 y 6 meses.

TABLA 3. Tratamiento integrado de la oftalmopatía de Graves

Signos y síntomas	Categoría	Opciones
Sensación de cuerpo extraño, fotofobia, quemosis, eritema	Inflamación leve o moderada	Lubricación ocular, gafas de sol, diuréticos, cabeza elevada en la cama
Lagrimo, dolor ocular con el movimiento, fotofobia, edema periorbitario, quemosis grave, eritema, glándulas lagrimales palpables	Inflamación grave	Glucocorticoides, radiación orbitaria, cirugía orbitaria
Ojos secos, dolor orbitario, protrusión ocular de 2 mm	Proptosis	Descompresión orbitaria, radiación
Diplopía constante o intermitente	Disfunción de la musculatura extraocular	Prismas, cirugía de la musculatura extraocular, a veces precedida de descompresión
Retracción palpebral persistente, ojos secos	Retracción palpebral	Cirugía palpebral
Visión borrosa constante, pérdida de visión de los colores, aumento de la presión orbitaria, disminución de la agudeza visual, defectos campimétricos	Neuropatía óptica	Descompresión orbitaria, glucocorticoides a altas dosis, radioterapia

– Cuando la proptosis es moderada (22-23 mm); en este caso, primero se practicará la descompresión.

3. Cirugía de los párpados: debe posponerse hasta un año después de que el hipertiroidismo esté controlado, y la OG debe estar estable durante 6 meses o más. Su uso evita la descompresión orbitaria cuando la proptosis es moderada, inferior a 23 mm y no hay afección extraocular, y es la parte final de la cirugía tras las anteriores. En la retracción del párpado superior, se reseca el elevador del párpado superior, y en la retracción del párpado inferior, se eleva el retractor mediante expansores esclerales. Además, se puede efectuar la tarsorrafia y la müllerectomía. Con frecuencia los pacientes necesitan más de una intervención quirúrgica de diferente tipo.

Otros tratamientos

1. Toxina botulínica: se administran 40 U en los músculos glabellares, de forma repetida, cada 2 meses durante 1 año, mejorando el cierre de los párpados con cada inyección en algo menos de 1 mm. Sirve como alternativa a la cirugía palpebral o como tratamiento previo a la cirugía del elevador del párpado superior.

2. Somatostatina y análogos: su acción se basaría en la reducción del edema mediado por factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y la reducción de la autorreactividad de los linfocitos T. Se han utilizado diferentes análogos, pero el estudio definitivo de su eficacia está por realizar. Sí que se ha demostrado una correlación entre la intensidad de la captación orbitaria a la octreótida y la respuesta clínica a los glucocorticoides²⁹.

3. Plasmaféresis: se basa en la eliminación de inmunocomplejos probablemente implicados en la OG, pero no hay estudios controlados de su eficacia y puede constituir un tratamiento desesperado cuando todo lo demás ha fallado².

4. Administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa: bloquearían los epítomos idiótipos por anticuerpos antiidiotípicos y regularían las células inmu-

nocompetentes por supresión de los receptores Fc γ e inhibición de la liberación de citocinas. Su papel en la clínica no está claro.

TRATAMIENTO INTEGRADO DE LA OFTALMOPATÍA DE GRAVES

Se expone en la tabla 3 y se basa en los conceptos anteriormente expuestos sobre la clasificación, la gravedad y la actividad de la OG.

TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO EN PACIENTES CON OFTALMOPATÍA DE GRAVES

Los antitiroideos tendrían ventaja sobre los otros 2 tratamientos por la falta de influencia negativa sobre la evolución de la OG. En cambio, las recidivas frecuentes del hipertiroidismo se asociarían también con el empeoramiento de la enfermedad ocular. La cirugía es una buena indicación para casos graves de OG sin necesidad de tratamiento con glucocorticoides. No habría ventaja en realizar la tiroidectomía total o casi total respecto a la subtotal²³.

La utilización del ¹³¹I debería restringirse en casos con OG preexistente y, cuando se administrase, debería llevarse a cabo bajo tratamiento con glucocorticoides^{18,30}.

PREVENCIÓN

Se fundamenta en el abandono del tabaquismo, el reconocimiento de la OG preexistente, así como en la elección adecuada de la modalidad de tratamiento. También en el reconocimiento del riesgo más elevado de su presentación en pacientes con hipertiroidismo y concentraciones elevadas tanto de T₃ como de anticuerpos antirreceptores de la TSH³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14:747-93.
- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21:168-99.
- Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted Country, Minnesota. *Trans Amer Ophthalmol Soc* 1994;92:477-588.
- Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs. lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:477-81.
- Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:45-50.
- Mouritz M Ph, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47: 9-14.
- Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:283-303.
- Gunji K, De Bellis A, Kubota S, Swanson J, Wengrowicz S, Ackrell BA, et al. Serum antibodies reactive against the flavoprotein subunit of protein subunit of succinate dehydrogenase are sensitive markers of eye muscle autoimmunity in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:16-22.
- Hiromatsu Y, Kaku H, Miyake I, Murayama S, Soejima E. Role of cytokines in the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:217-21.
- Gerding MN, Van der Meer JWC, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:267-71.
- Bahn RS. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1939-46.
- Wai DCH, Ho SC, Seah LL, Fong KS, Khoo DHC. Severe Graves' ophthalmopathy after retrobulbar anesthesia for cataract extraction in a patient with mild stable thyroid eye disease. *Thyroid* 2003;13:823-6.
- Werner SC. Modification of the classification of the eye changes in Graves' disease: recommendations of the ad hoc committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:203-4.
- Pinchera A, Wiersinga W, Glinioer D, Kendall-Taylor P, Koornneef L, Marcocci C, et al. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992;2:235-6.
- Krassas GE. Octreoscan in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:229-31.
- Perros P, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:423-5.
- Tervee CD, Dekker FW, Mouritz MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, et al. Interpretation and validation of changes in scores of the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:391-8.
- Bartalena L, Marcocci C, Borgazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349-53.
- Sridama V, DeGroot I. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 1989;87:70-3.
- Tallstedt L, Lundell G, Törring O, Wallin G, Ljunggren J-G, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992;326: 1733-8.
- Weetman AP, Wiersinga WM. Current management of the thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:21-8.
- Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. Multicenter study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European group on Graves' orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol* 2003;148:491-5.
- Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, et al. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:503-8.
- De Bellis A, Bizzarro A, Conte M, Coronella C, Solimero S, Perrino S, et al. Relationship between longitudinal behaviour of some markers of eye autoimmunity and changes in ocular findings in patients with Graves' ophthalmopathy receiving corticosteroid therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:388-95.
- Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;53:1139-44.
- Prummel MF, Mourits M, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342:949-54.
- Fernández Fernández MC, Montañez Uceda J, Peracaulas FJ, García Fernández JL, Jiménez MJ, Gómez Puerto A, et al. Tratamiento radioterápico en la oftalmopatía de Graves. *Endocrinol Nutr* 2001;48:156-9.
- Inoue Y, Tsuboi T, Kouzaki A, Maeda T, Inoue T. Ophthalmic surgery in dysthyroid ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:257-63.
- Gerding MN, Van der Zant FM, Van Royen EA, Koornneef L, Krenning EP, Wiersinga WM, et al. Octreotide-scintigraphy is a disease-activity parameter in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:373-9.
- Wiersinga WM, Prummel MF. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treat. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13: 280-7.