



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA**

**“IMPACTO DE LA RADIOTERAPIA EN EL  
CONTROL CLÍNICO DE LA OFTALMOPATÍA DE  
GRAVES REFRACTARIA A GLUCOCORTICOIDES”**

**T E S I S**

para obtener el título de posgrado de la especialidad en  
**RADIO ONCOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**Dra. Elizabeth Escobar Peralta**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dra. María Yicel Bautista Hernández**



DR. EDUARDO LICEAGA

Ciudad Universitaria, Cd. Méx., julio 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## HOJA DE FIRMAS

---

**DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO**  
DIRECTOR DE EDUCACION Y CAPACITACION EN SALUD DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

---

**DRA. MARIA DEL CARMEN CEDILLO PEREZ**  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE POSGRADO DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

---

**DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNÁNDEZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE RADIO ONCOLOGIA Y DIRECTOR DE TESIS  
JEFE DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

---

**DRA. ELIZABETH ESCOBAR PERALTA**  
CANDIDATO A TITULACION OPORTUNA, RESIDENTE DE RADIO ONCOLOGÍA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios:**

De donde proviene mi mayor fuerza, a quien todo le debo.

### **A todos los pacientes:**

Principal motivo de todos nuestros esfuerzos, a ustedes que día a día luchan una de las batallas más importantes.

### **A mi asesora y jefa, a mis distinguidos maestros:**

Por su desinteresada y generosa labor en transmitirme sus conocimientos, su inagotable entusiasmo y sus acertados consejos.

### **A mis amigos y compañeros de trabajo:**

Porque sin esperar nada a cambio compartieron desde sus conocimientos hasta sus alegrías y tristezas, sin su ayuda incondicional, esto no lo hubiera logrado.

### **Agustín:**

Por tu estímulo incalculable para mi desarrollo personal y profesional.

## **DEDICATORIA**

### **A mis padres:**

Por sus incansables esfuerzos para heredarme lo más valioso que un ser humano puede tener. Con fe y amor a lo largo de mi vida me han enseñado a ser mejor cada día y agradezco a Dios por darme la hermosa bendición de tenerlos conmigo, a ti Papa que con tu temple y carácter me has enseñado que todo lo puedo lograr, a ti mamá que con todo tu corazón y valentía nos has sacado adelante.

### **Isaac, Samuel, Rebeca, Eunice y Keila:**

Por su invaluable apoyo y cariño que siempre me han ofrecido.

### **Felipe:**

Pilar importante de mi vida, intentando expresar mi gratitud por todo tu sostén incondicional, tu comprensión y tolerancia infinita a mis pretensiones profesionales. A ti que estuviste presente en los momentos difíciles.

## INDICE

CONTENIDO	Págs.
<b>1. Resumen.....</b>	<b>8</b>
Summary.....	9
<b>2. Marco Teórico.....</b>	<b>10</b>
Introducción.....	10
Planteamiento del problema.....	12
Antecedentes.....	13
Epidemiología.....	13
Factores de riesgo.....	13
Patogénesis.....	15
Clasificación clínica.....	18
Manifestaciones clínicas.....	20
Diagnóstico.....	20
Tratamiento.....	22
Medidas generales.....	23
Manejo de la función tiroidea.....	24
Glucocorticoides.....	24
Radioterapia.....	25
– Dosis.....	28
– Técnicas de tratamiento.....	29

– Factores pronósticos.....	30
– Efectos secundarios de la radioterapia.....	31
Justificación.....	32
Hipótesis o pregunta de investigación.....	33
Objetivo general.....	33
Objetivo específico.....	33
<b>3. Material y métodos.....</b>	<b>34</b>
Tipo de proyecto.....	34
Diseño de estudio.....	34
Periodo y lugar donde se desarrolla el proyecto.....	34
Universo y muestra.....	34
Criterios de Inclusión.....	35
Criterios de Exclusión.....	35
Métodos utilizados.....	36
Definición, clasificación y operacionalización de variables.....	36
Procedimiento.....	36
Métodos de procesamiento de Información.....	37
Análisis estadístico.....	37
Estadística descriptiva.....	37
Estadística analítica.....	43
Consideraciones éticas.....	47

<b>4. Resultados.....</b>	<b>48</b>
<b>5. Discusión.....</b>	<b>50</b>
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>52</b>
<b>    Anexos.....</b>	<b>54</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>56</b>

## 1. RESUMEN

**OBJETIVO GENERAL:** Evaluar el control clínico del tratamiento con radioterapia externa en pacientes con Oftalmopatía de Graves refractaria a glucocorticoides.

**MATERIAL Y METODOS:** Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, donde se incluyeron diez pacientes con diagnóstico de Oftalmopatía de Graves grado moderado a severo que recibieron glucocorticoides y radioterapia externa orbitaria con una dosis de 20Gy en 10 fracciones. Se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes y se realizó el análisis estadístico

**RESULTADOS:** La edad media de presentación fue de 43.5 años (DE 12.67), 80% son mujeres. Un año posterior al término de la radioterapia, el 100% de los pacientes pasaron de un grado moderado-severo a un grado leve de acuerdo a la clasificación de la EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines). 80% lograron un cierre palpebral completo, 30% de los pacientes mejoraron la agudeza visual al mes del tratamiento. Hubo una mejoría parcial en la diplopía, agudeza visual y dolor.

**CONCLUSIONES:** Los resultados de nuestro estudio sugieren que la irradiación orbitaria es seguro e impacta en mejorar el grado de exoftalmos, los movimientos oculares y el cierre palpebral principalmente, por lo que debería ser usado con mayor frecuencia en el tratamiento de los pacientes con Oftalmopatía de Graves.

## 1. SUMMARY

**GENERAL OBJECTIVE:** To evaluate the clinical control of treatment with external radiotherapy in patients with Graves' Ophthalmopathy refractory to glucocorticoids..

**MATERIALS AND METHODS:** It's a retrospective and descriptive study, where included ten patients with diagnosed of Graves' Ophthalmopathy moderate to severe receiving glucocorticoids and external radiotherapy with a dose of 20Gy in 10 fractions. The clinical files of these patients were reviewed and the statistical analysis was performed

**RESULTS:** The mean age of presentation was 43.5 years (SD 12.67), 80% are women. A year later at the end of radiotherapy, 100% of patients approved a moderate to severe degree according to the classification of EUGOGO. 80% achieved complete lid closure, 30% of patients improved visual acuity at one month of treatment. There was a partial improvement in diplopia, visual acuity and pain

**CONCLUSIONS:** The results of our study suggest that orbital irradiation is safe and improves the degree of exophthalmos, eye movements and palpebral closure mainly, so it should be used more frequently in the treatment of patients with Graves' Ophthalmopathy..

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 INTRODUCCIÓN.

La oftalmopatía de Graves es una enfermedad autoinmune de los tejidos retro oculares que se presenta en enfermedad de Graves, generalmente ocurre de forma simultánea con esta última o en raras ocasiones puede ocurrir sin hipertiroidismo concurrente o en un paciente con tiroiditis crónica de Hashimoto. Robert Graves identificó por primera vez la asociación de bocio, palpitaciones y exoftalmos en 1835, aunque Caleb Parry había publicado detalles de un caso 10 años antes. El descubrimiento de un factor estimulante de tiroides que no era tirotropina fue seguido por la identificación de este estimulador como un anticuerpo IgG [1]

La Oftalmopatía de Graves está presente en un 25 a 50% de los pacientes con hipertiroidismo. A pesar de que las mujeres son frecuentemente más afectadas, los hombres presentan peores síntomas. Hay factores de riesgo que no se han establecido claramente, sin embargo, el tabaquismo es el principal factor e impacta tanto en el desarrollo como en la respuesta al tratamiento.

Se divide en 3 fases, una fase activa que dura entre 18 a 24 meses, en esta los tejidos orbitarios se llenan de linfocitos y macrófagos, una fase de meseta y una fase de inactivación donde hay fibrosis de los músculos extraoculares, los tratamientos médicos funcionan en la fase activa, más no en la fase estacionaria.

El tratamiento consiste en medidas generales, glucocorticoides si hay un compromiso ocular activo y severo o neuropatía óptica, radioterapia que es útil sobre todo en la fase activa con una efectividad equivalente a los glucocorticoides orales, atribuyéndole su eficacia a su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, se recomienda en estadios moderados o avanzados con una dosis de 20Gy en 10 fracciones, entre sus efectos adversos se encuentra principalmente el desarrollo de catarata y retinopatía, no se ha establecido claramente el desarrollo de segundas neoplasias. Además, otros tratamientos consisten en administrar Rituximab en casos refractarios o con contraindicación para el uso de esteroides.

El uso de la Radioterapia es controversial, sin embargo, si se cuenta con estudios que sustentan sus excelentes resultados, los pacientes presentan mejoría en los movimientos oculares, agudeza visual, así como disminución de la proptosis.

En el presente trabajo se estudiará el impacto que tiene la radioterapia en pacientes con diagnóstico de Oftalmopatía de Graves.

## 2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento con glucocorticoides ha sido el principal tratamiento para pacientes con Oftalmopatía de Graves. Estudios que comparan corticoesteroides orales e intravenosos han informado diferentes tasas de eventos adversos entre los grupos resaltando el aumento de peso, hipertensión y características cushinoides, el riesgo de cualquier evento está relacionado con la dosis y duración del tratamiento.

Teniendo en cuenta los eventos adversos relacionados a glucocorticoides, se ha investigado la radioterapia orbitaria como una alternativa, sin embargo, los estudios hasta la fecha han informado una amplia gama de respuestas al tratamiento con Radioterapia. Esto es, al menos en parte, debido a las variables medidas en función a la respuesta e inclusión de pacientes en todas las etapas de la enfermedad. El impacto de la radioterapia se ha visto en la reducción de la proptosis, volumen muscular orbitario y mejoría en la diplopía.

Por ello que nuestra pregunta de investigación se plantea de la siguiente forma:

CON BASE A LA SINTOMATOLOGIA, ¿CUAL ES EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA EXTERNA EN PACIENTES CON OFTALMOPATIA DE GRAVES REFRACTARIA A GLUCOCORTICOIDES?

## 2.3 ANTECEDENTES

### **Epidemiología.**

Aproximadamente el 20 a 25% de los pacientes con hipertiroidismo tiene Oftalmopatía de Graves, aproximadamente el 5% de los pacientes tienen enfermedad moderada a severa [2]. La incidencia de Oftalmopatía de Graves es de 42.2 por millón al año (20.1% de la incidencia de Hipertiroidismo de Graves) [3]. La edad media de presentación es de 49 años (DE 13.4), es más frecuente en las mujeres con un índice de 4:1 sin embargo, a pesar de que las mujeres son más afectadas, los hombres presentan síntomas más intensos y mayor probabilidad de tener un aumento en la gravedad durante el seguimiento [4].

### ***Factores de riesgo.***

Varios factores incrementan el riesgo de orbitopatía en pacientes con enfermedad de Graves [5].

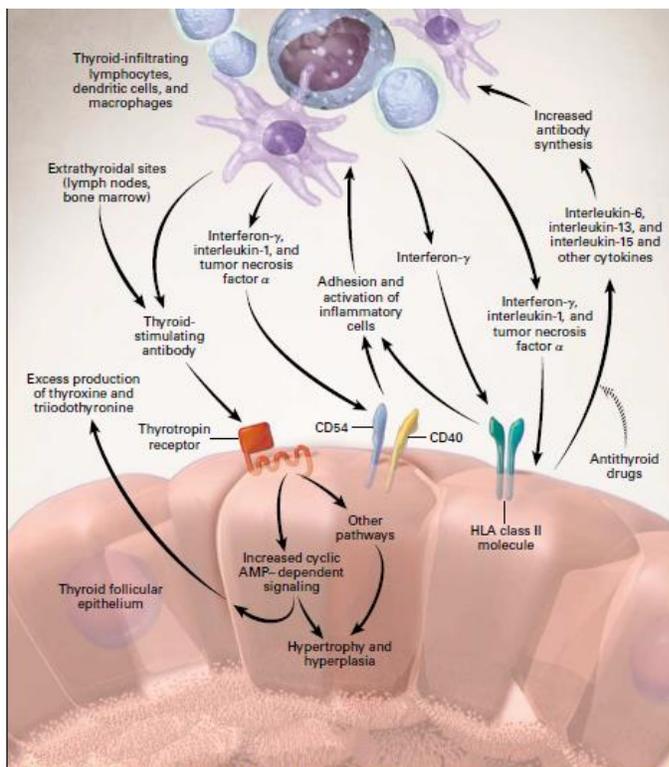
Los antecedentes familiares de la enfermedad de Graves o de Hashimoto, la presencia de otras enfermedades autoinmunes en los pacientes y en sus familiares y un alto porcentaje de concordancia en gemelos idénticos apuntan hacia un componente genético importante en estos trastornos [6] sin embargo, no hay evidencia confirmada y reproducible de un riesgo genético distinto para la enfermedad del ojo en sí. Es más frecuente en mujeres que en los hombres con una relación 4:1.

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante, asociándose con un aumento en el volumen del tejido conjuntivo de la órbita, pero no en los volúmenes del músculo extra ocular. No se conoce el mecanismo pero es probable que se produzcan efectos tóxicos directos del humo produciendo inflamación, también se atribuye a la hipoxia con aumento en la producción de radicales libres en el espacio orbitario que inducen la proliferación de fibroblastos [7] y se han descrito cambios inmunológicos en los fumadores que podrían afectar el proceso autoinmune, además los datos in vitro sugieren que el humo del cigarro estimula la producción de glicosaminoglucanos y la adipogénesis de una manera dependiente de la dosis, este proceso se cree que es parte de la liberación de citocinas inflamatorias afectando la severidad y la respuesta al tratamiento. Fumadores con enfermedad de Graves, tienen 5 veces más probabilidad de desarrollar Oftalmopatía de Graves [8].

El tratamiento con Iodo radioactivo para la enfermedad de Graves puede ser probable que conduzca al desarrollo o al empeoramiento de la orbitopatía comparado con medicamentos anti tiroideos o la tiroidectomía subtotal con un OR de 2.38 (IC 1.74-3.26,  $p < 0.001$ ) [5].

## Patogénesis.

En la enfermedad de Graves hay un proceso autoinmune que se desarrolla a partir de la generación de auto anticuerpos estimuladores dirigidos contra el receptor de TSH (r-TSH) en las células foliculares de la tiroides, el cual desencadena un aumento en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas en forma no controlada cuya consecuencia clínica es el hipertiroidismo. La mayoría de las evidencias apuntan al r-TSH ya que hay una relación directa entre éste y la presencia y gravedad de la orbitopatía. Además, se ha encontrado un aumento de r-TSH en los adipocitos y fibroblastos de la órbita [9]. Otros auto antígenos (IGF-1, tiro globulina) se han implicado en la patogenia de la



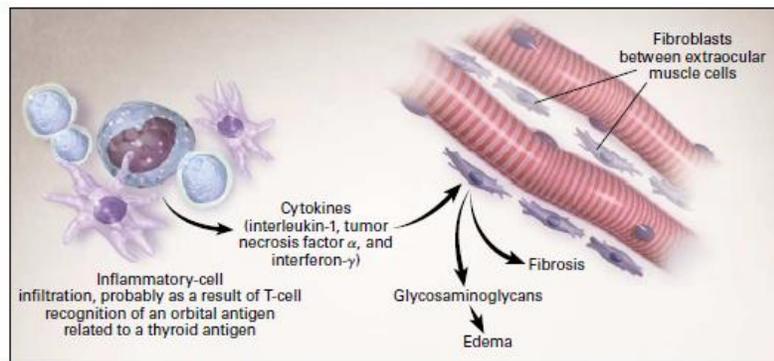
**Figura 1.** Patogénesis de la Oftalmopatía de Graves. Una producción excesiva de hormona tiroidea es causada por la activación de receptores de tirotropina que estimulan anticuerpos tiroideos productores dentro de la glándula tiroides. Las células intratiroides producen citoquinas como IL-1, FNTalfa, INF gamma que inducen a la expresión de moléculas de adhesión como CD54, moléculas reguladoras como CD40 y HLA II que activan células inflamatorias. Weetman AP. *Grave's Disease. The New England Journal of Medicine. 2000; Vol 343, 17, 1236-1248*

orbitopatía de Graves, pero es más probable que sean secundarios en importancia al r-TSH en la iniciación de la enfermedad [10-12]. Todo este proceso se muestra en la figura 1 [13]

El fibroblasto activado por la acción de citoquinas secreta una gran cantidad de glicosaminoglicanos, principalmente el ácido hialurónico, esto genera un aumento de volumen importante en la matriz de las células de los músculos extra

oculares, sin afectar la miofibrilla, provocando el compromiso muscular. Si el fibroblasto activado es un pre adipocito, entonces se desarrolla un proceso de adipogénesis, aumentando el tejido graso en la órbita. Ambos efectos, tanto el aumento de volumen en la musculatura extra ocular como en la grasa retro orbitaria provocan un aumento en la presión dentro de la órbita, secundario a lo cual disminuye el retorno venoso, provocando la proptosis y los signos inflamatorios locales tales como quemosis y edema peri orbitario. La protrusión del globo ocular ocurre en gran medida por que la órbita es una cavidad ósea inexpansible y es en cierto modo beneficioso ya que evita la compresión del nervio óptico. Aquellos pacientes que poseen un gran engrosamiento de los músculos extra oculares y no presentan proptosis son más proclives al compromiso visual por compresión del nervio óptico [14-15].

Se ha observado, que no solo los anticuerpos r-TSH, sino también las células T juegan un papel importante en el desarrollo de la orbitopatía [13]. Los estudios in vitro de tejido retro ocular han demostrado que las células T infiltrantes se activan mediante fracciones de tejido retro ocular. Los fibroblastos retro oculares segregan GAG en respuesta a citoquinas tales como interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, secretadas por los CD4+ del tipo Th1. Algunas de las células musculares y fibroblastos expresan antígenos de clase del antígeno leucocitario humano (HLA), como se ve en las células tiroides en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, lo que sugiere que pueden presentar antígenos a células T y células dendríticas que ayudaran a iniciar el proceso patológico [16]. Figura 2 [13].



**Figura 2.** Patogenesis de la Oftalmopatía de Graves. Infiltrado inflamatorio compuesto predominantemente por células T activadas en los músculos extraoculares, tejido conectivo orbitario. Las citocinas producidas por el infiltrado activan fibroblastos, estimulando la producción de glicosaminoglucanos que produce edema y fibrosis. *Weetman AP. Grave's Disease. The New England Journal of Medicine. 2000: Vol 343, 17, 1236-1248*

La historia natural de esta enfermedad no es totalmente conocida, pero si se ha observado un período de actividad inflamatoria inicial progresiva tras el cual la gran mayoría de los pacientes mejora, un 20% se mantiene sin cambios y un 14% empeora. El tiempo que dura la fase activa en la mayoría de los pacientes es entre 2 y 5 años. Posterior a esto lo que se encuentra en el ojo son cambios fibrosos, secuelas de la inflamación [15]. Es importante mencionar que los pacientes pueden presentar persistencia o progresión de la enfermedad, pero en algunos otros, remisión espontánea.

La oftalmopatía de Graves se considera que cursa con 3 fases principales: Fase activa, meseta o estática y fase de inactivación. La fase activa está caracterizada por inflamación peri orbitaria y orbital llevando a un aumento de volumen de los músculos extra orbitales y tejido adiposo orbital, esta fisiopatología explica la presentación clínica de proptosis, diplopía, restricción en los movimientos oculares y neuropatía óptica compresiva con riesgo de disminución de la agudeza visual, es durante esta fase que el tratamiento médico, cortico esteroides y Radioterapia es más efectivo, destacando la

importancia de la intervención temprana. Durante la fase de inactivación, la remisión puede ocurrir de forma espontánea, pero el paciente generalmente queda con cambios cosméticos o funcionales, por lo que a menudo requieren de cirugía para tener mejoría en sus síntomas orbitarios y calidad de vida.

### **Clasificación clínica.**

Se han realizado diferentes escalas de graduación de actividad y severidad de la Oftalmopatía de Graves, lo cual ha sido útil para homogeneizar criterios y estandarizar terapias, la más utilizada es la CAS (Clinical Activity Score) (Tabla 1) la cual consta de 7 parámetros (excluyendo los últimos tres) y a cada uno se le asigna un punto, un índice de CAS  $\geq 3$  indica una enfermedad ocular activa [17].

Tabla 1.- Evaluación de actividad en orbitopatía de Graves
Dolor retrobulbar durante las últimas cuatro semanas
Dolor en la mirada hacia arriba o abajo en las últimas 4 semanas
Eritema palpebral
Eritema de conjuntiva
Edema palpebral
Edema conjuntival (Quemosis)
Inflamación de la carúncula
Aumento de la proptosis >2mm
Disminución de los movimientos oculares >5° en cualquier dirección
Disminución de la agudeza visual >1 en las tablas de Snellen.

La tabla 2 muestra la clasificación de severidad que se aplica en el consenso del Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO) [17]. Ambas clasificaciones son de gran utilidad para el tratamiento.

Clasificación	Características
<b>Riesgo visual en OG</b>	Pacientes con neuropatía óptica distiroidea y/o disrupción corneal
<b>OG moderada a severa:</b>	Presenta uno o más de los siguientes signos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso de tejido blando moderado o severo</li> <li>• Exoftalmos &gt;3mm sobre el normal para raza y sexo</li> <li>• Retracción palpebral &gt;2mm</li> <li>• Diplopía inconstante o constante.</li> </ul>
<b>OG leve</b>	Presenta uno o más se los siguientes signos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso leve de tejido blando</li> <li>• Exoftalmos &lt;3mm sobre el normal para raza y sexo</li> <li>• Retracción palpebral &lt;2mm</li> <li>• Sin diplopía o diplopía transitoria.</li> </ul>

**Tabla 2.** Clasificación de severidad en Orbitopatía de Graves (OG). Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343

### ***Manifestaciones clínicas***

Los pacientes pueden no tener síntomas oculares, sin embargo, es frecuente que se presenten con uno o más de los siguientes:

- Sensación de cuerpo extraño
- Dolor retro ocular u ocular
- Disminución de la agudeza visual
- Diplopía

Los signos característicos son proptosis (exoftalmos) (90%), epifora (20%) y edema periorbitario (68%). El grado de la proptosis depende de la profundidad de la órbita y del grado de hipertrofia de los músculos retro oculares y del tejido fibroso y graso [18]. La proptosis puede ser simétrica, pero a menudo es asimétrica y puede ir acompañada de una sensación de presión detrás de los globos oculares, puede estar parcialmente enmascarada por edema periorbitario. En la enfermedad más grave puede haber inflamación conjuntival grave y ulceración por exposición excesiva.

### ***Diagnóstico.***

Se debe realizar una exploración física meticulosa, la cual debe incluir:

- Exploración de la conjuntiva y tejido periorbitario, buscando inyección conjuntival, quemosis y edema periorbitario.

- Determinar el grado en que se pueden cerrar los párpados superior e inferior, ya que la falta de aposición promueve la ulceración de la córnea.
- Evaluación del rango del movimiento de los ojos, la alteración de la función del músculo extra ocular a menudo es evidente por el hallazgo de la mirada disconjugada durante la prueba del movimiento de los músculos extra oculares.
- Mediciones objetivas del grado de proptosis, utilizando un exoftalmómetro que permite medir la distancia entre el ángulo lateral de la órbita ósea y una línea imaginaria tangente a la parte más anterior de la córnea. El límite superior de la normalidad es de 21mm en blanco y 24mm en negro. Los pacientes con proptosis severa pueden presentar valores de hasta 30mm.
- La agudeza visual y la visión del color deben evaluarse mediante simples pruebas de lectura y tablas de colores, los campos visuales deben evaluarse mediante confrontación.

En la mayoría de los pacientes, la orbitopatía ocurre en el hipertiroidismo de Graves (80%) (TSH baja, T4I y/o T3 alta), pero en aproximadamente el 10% de los pacientes el hipertiroidismo está ausente, estos pacientes se consideran con Enfermedad de Graves “eutiroides”, pero aún pueden tener concentraciones séricas elevadas de auto anticuerpos tiroideos o células T circulantes específicas de la tiroides [14].

Generalmente hay una relación temporal entre la orbitopatía y el inicio del hipertiroidismo. La orbitopatía aparece antes del inicio del hipertiroidismo en

aproximadamente 20% de los pacientes, simultaneo en 40% y seis meses posteriores al diagnóstico en 20%. En el resto, la enfermedad ocular se vuelve aparente primero después del tratamiento del hipertiroidismo, más a menudo en pacientes tratados con yodo radioactivo [19].

En la enfermedad de moderada a grave, la TAC sin contraste evalúa el riesgo de compresión futura del nervio óptico por aumento del músculo extra ocular en el ápex de la órbita, proporciona una medición independiente de proptosis y acumulación de grasa retro ocular y a veces es útil en el diagnóstico diferencial. Se prefiere la TAC sobre la RNM ya que se evalúa más eficazmente los volúmenes intraorbitarios y se tiene una mejor visualización ósea [20]. Es importante no inyectar material de contraste yodado en pacientes con enfermedad de Graves, ya que el yodo puede empeorar el hipertiroidismo y puede interferir en la terapia con yodo radioactivo que se requiere para el tratamiento de hipertiroidismo.

### ***Tratamiento.***

El tratamiento dependerá del grado de actividad de la patología ocular y de la severidad, medidas por los índices referidos previamente. Esto se debe a que, si hay un importante compromiso inflamatorio secundario al daño inmunológico, la respuesta a los glucocorticoides y drogas con actividad inmunosupresora será mayor. Por el contrario, si el grado de actividad es bajo, es probable que los signos oculares estén dados fundamentalmente por fibrosis y en este caso la terapia médica no tiene mucho sentido, beneficiándose los pacientes de la cirugía reparadora.

Las medidas generales se aplican a todos los pacientes, y la sintomática ayuda a aliviar molestias locales, en pacientes con Oftalmopatía de Graves leve, que son la mayoría, esto es lo único que se utiliza.

### MEDIDAS GENERALES:

*Suspensión del tabaco:* Como ya se ha mencionado, hay una fuerte correlación entre tabaquismo, Enfermedad de Graves y Orbitopatía de Graves. También existe una relación entre tabaco y el efecto de la terapia. Se ha demostrado que pacientes fumadores tienen una menor respuesta a la terapia con glucocorticoides y radioterapia y además está descrito que aquellos cuya orbitopatía se agrava con el uso de radioyodo, son con mayor frecuencia fumadores [21]. Aún no hay estudios que demuestren claramente que dejar de fumar mejora la orbitopatía, sin embargo, hay varios que lo sugieren, sumado al hecho epidemiológico que muestra que la orbitopatía es probablemente menos prevalente y menos severa en aquellos países que han disminuido sus niveles de tabaquismo.

Por todos estos motivos, la suspensión del tabaco parece ser una medida razonable y debería estimularse desde el momento del diagnóstico con la ayuda de programas especializados [3].

*Lagrimas artificiales:* Se debe informar a los pacientes acerca de las medidas locales para mejorar los síntomas, estos incluyen lagrimas artificiales, levantar la cabecera de

la cama por la noche. La fotofobia y la sensibilidad al frío mejoran con el uso de gafas oscuras y lágrimas artificiales cada dos a tres horas.

#### MANEJO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA:

Se debe restablecer el eutiroidismo en todos los pacientes con hipertiroidismo. El abordaje terapéutico del hipertiroidismo de Graves consiste en una mejoría rápida de los síntomas hipertiroides con un bloqueador beta y medidas destinadas a disminuir la síntesis de hormona tiroidea con la administración de una tionamida, ablación con yodo radiactivo o cirugía. Esto impacta en la reducción de la secreción de la hormona tiroidea y los posibles efectos directos del tratamiento del hipertiroidismo en la orbitopatía [3].

#### GLUCOCORTICOIDES:

La terapia con Glucocorticoides ha sido utilizada para Orbitopatía de Graves desde la década del 60, por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Se utilizan en forma profiláctica para evitar el efecto negativo que pudiera causar el radio yodo en la patología ocular en pacientes con Enfermedad de Graves y orbitopatía, en dosis de 0.4 a 0.5 mg/Kg de peso, durante un período aproximado de 3 meses desde la ingesta del I 131 [22]. Los Glucocorticoides se usan de preferencia por vía endovenosa y están indicados en compromiso ocular activo y severo y en la mayoría de los pacientes con orbitopatía activa, moderada a severa. En el caso de Neuropatía Óptica compresiva, se recomienda el uso durante 1

a 2 semanas y si no hay respuesta, ésta es escasa o hay efectos adversos importantes se recomienda la cirugía destinada a descomprimir [3].

La efectividad de los Glucocorticoides administrados en altas dosis por vía oral (1 mg/Kg de peso) es de un 50% aproximado, y es útil en enfermedad activa, sin embargo, administrados por vía intravenosa tiene una tasa de respuesta de aproximadamente 70-80% [3, 23-24]. Tiene el inconveniente de los múltiples efectos adversos y la frecuente recurrencia al disminuir las dosis. Su efecto se ve potenciado al sumarle radioterapia orbitaria.

El uso de pulsos de Metilprednisolona administrados de forma intravenosa tiene la ventaja de presentar menos complicaciones, si se tiene la precaución de usar dosis acumulativas menores de 8 gramos, ya que con dosis mayores puede desarrollarse en un 0.8% daño hepático severo [25].

### RADIOTERAPIA:

Desde el informe de Brain en 1955 [26] donde se demostró la eficacia de los corticoides, estos han sido considerados el pilar del tratamiento inmunosupresor en la Oftalmopatía de Graves, sin embargo, sus efectos secundarios son muy comunes (insomnio, acné, adelgazamiento de la piel, aumento de peso, hirsutismo, síndrome de Cushing, alteraciones en el estado de ánimo, debilidad proximal, hiperglucemia e hipertensión), principal razón para buscar otros tratamientos inmunosupresores. La Radioterapia se ha utilizado en la Oftalmopatía de Graves activa por más de 90 años. Tiene una efectividad muy similar a la de los glucocorticoides orales (60%). Su uso en

conjunto, es decir, asociada a corticoides, mejora la respuesta y se ve beneficiada por su efecto antiinflamatorio, ya que en un primer momento la radioterapia puede exacerbar la inflamación. Los efectos antiinflamatorios de la radiación ionizante en datos experimentales se ha observado que comienzan con una dosis tan baja de hasta 0.1-1Gy, el objetivo al parecer son las células mononucleares y los linfocitos. De acuerdo a un metanálisis [26], donde se revisaron 18 ensayos clínicos controlados donde se comparó Radioterapia orbitaria con o sin corticoesteroides sistémicos, en general los resultados demostraron que la Radioterapia sola es tan efectiva como los glucocorticoides orales, combinada con estos últimos, el efecto es marcadamente más efectivo que cualquier modalidad sola y este efecto se mejora con metilprednisolona intravenosa. En un estudio retrospectivo [28] donde se estudiaron 96 pacientes tratados con glucocorticoides intravenosos (metilprednisolona 15mg/kg en infusión y 7.5mg/kg el mantenimiento) más radioterapia orbitaria (10Gy en 10 fracciones), encontraron en la exoftalmometría, una mejoría en cuanto a la apertura palpebral, agudeza visual, disminución de la diplopía y solo 4.5% de los pacientes empeoraron con este tratamiento, confirmando que la combinación de glucocorticoides y radioterapia orbitaria es efectiva en Oftalmopatía de Graves.

Cabe señalar, que datos de varios estudios arrojan un rango de resultados muy variado en cuanto a la respuesta con Radioterapia, esto debido en parte a variables medidas al final de la respuesta, así como la inclusión en todas las etapas de la enfermedad en estos estudios. Las variables usadas como respuesta en varios estudios incluyen la

reducción en la proptosis o volumen muscular orbitario y mejoría en la diplopía, aunque estos puntos finales son clínicamente importantes, ellos no reflejan el mecanismo propuesto de la Radioterapia como inmunosupresor y se puede subestimar la respuesta de la Radioterapia

El papel de la Radioterapia en el tratamiento de Oftalmopatía de Graves ha sido controvertida debido a que los resultados son incongruentes [29]. Como se mencionó previamente en la Historia natural de la enfermedad, se tienen 3 fases, activa, meseta e inactivación, teniendo mayor impacto de la Radioterapia en la fase activa, esto debido a que se presentan efectos anti inflamatorios no específicos, actuando sobre los linfocitos que infiltran el espacio orbitario y que son altamente radio sensibles, reduciendo la secreción de citoquinas pro inflamatorias, por lo tanto, se debe enfatizar la importancia de considerar la radioterapia en esta fase en aquellos pacientes que no responden a cortico esteroides o que están contraindicados, sus resultados se reflejan en la mejoría de la agudeza visual, movimientos oculares, reducción de la diplopía, proptosis y neuropatía, reduce la probabilidad de requerir cirugía, pero no tiene beneficio sobre la presión intraocular.

En un estudio doble ciego, controlado, se estudió la eficacia de radioterapia externa, incluyendo 59 pacientes que se aleatorizaron a recibir tratamiento con radiación con dosis de 20Gy/10 Fx vs placebo, el objetivo fue valorar la retracción palpebral, inflamación proptosis, movilidad y presión intraocular, reportando el 82% mejoría en la

movilidad en el brazo de radioterapia (RR 3.1 [CI 95% 1.3-7.4] p 0.004), los otros parámetros no tuvieron impacto significativo y no se reportaron efectos adversos importantes asociados al tratamiento [30].

Un estudio realizado en China, también doble ciego y controlado, evaluaron la respuesta de la Radioterapia en su fase activa, incluyendo a 51 años pacientes con Oftalmopatía de Graves moderada a severa, se otorgó tratamiento a un ojo, mientras que el otro recibió placebo, la dosis otorgada también fue de 20Gy/10Fx, se les realizó resonancia magnética para valorar la afección al músculo recto inferior y a los músculos temporales, lo que ellos encontraron fue que en el grupo experimental el grado de exoftalmos disminuyó  $1.71 \pm 0.99\text{mm}$  vs  $0.53 \pm 0.56\text{mm}$  ( $p < 0.005$ ) en el grupo control, curiosamente estas ligeras disminuciones que presentó el último grupo se asociaron probablemente a dosis pequeñas de radiación durante en tratamiento [31]. Como se puede observar a pesar de que es controversial, si hay datos que reportan una mejoría con este tratamiento, evaluándolo en el aspecto clínico, aquellos pacientes que requieren cirugía descompresiva post radioterapia solo representan el 21% [32].

## **Dosis**

Reportes previos han establecido la eficacia de una dosis de 20Gy en 10 fracciones en dos semanas comparado con dosis menores [33-36] La dosis óptima y el régimen de fraccionamiento de la Radioterapia continúan controversiales. El consenso alemán recomienda dosis de 1.5 a 2 Gy diarios para una dosis total de 10 a 20Gy [37], mientras

que el consenso del grupo europeo de Orbitopatía de Graves no recomienda una dosis mayor a 20Gy [3]. Sin embargo, debido a la naturaleza inflamatoria de la enfermedad y a la ventaja teórica de ser una patología benigna, se ha estudiado un régimen prolongado en la entrega de la dosis. En un estudio aleatorizado, Kahaly et al [38] comparó la eficacia y tolerabilidad de tres regímenes de radioterapia; 1Gy semanal por 20 semanas para una dosis total de 20Gy; 1Gy diario por 2 semanas para una dosis total de 10Gy; y 2 Gy diarios por dos semanas para una dosis total de 20Gy en pacientes con Oftalmopatía moderada a severa, se concluyó que todos los regímenes proporcionan tasas de respuesta similares, sin embargo, el régimen prolongado tiene una mejor eficacia y tolerancia.

### Técnicas de tratamiento.

Generalmente se utiliza la Radioterapia con técnica convencional que consiste en dos campos laterales (Figura 3), el borde anterior se encuentra en el canto lateral, sin embargo, hay una falta de cobertura en la parte anterior de las orbitas con esta técnica, teniendo una eficacia y resultados limitados [39].

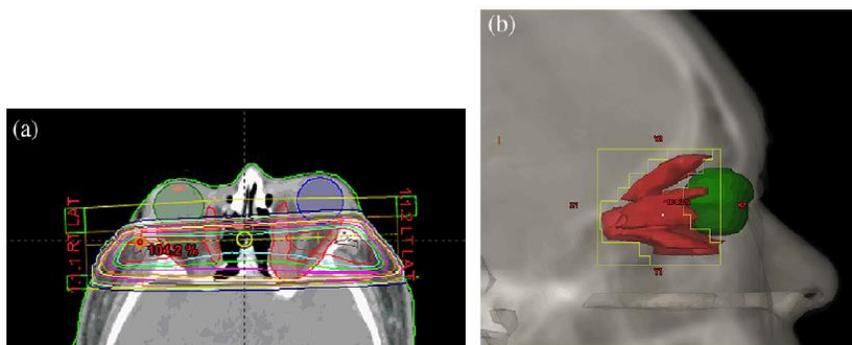


Figura 3. (a) Técnica convencional en orbitopatía de Graves. (b) Vista del campo lateral.  
 Mathiesen C, Thompson JS, Thompson D et al. The efficacy of radiation therapy in the treatment of Graves' Orbitopathy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 82, No. 1, pp. 117–123, 2012

En la era de las nuevas tecnologías, hay una gran variedad de opciones para otorgar la radioterapia, como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) que permite irradiar un objetivo adecuadamente con dosis menores a los órganos de riesgo. Estas técnicas han mejorado los resultados del tratamiento y también preservan una buena calidad de vida.

### **Factores pronósticos**

Los resultados de la literatura revisada, confirman que pacientes irradiados en una fase activa tienen mayor probabilidad de alcanzar una respuesta completa o casi completa que aquellos con fases más avanzadas, aunque ambos grupos claramente se benefician de Radioterapia. Otros factores incluyen el estatus de la enfermedad de base, género, edad >60 años, uso de corticoesteroides y el intervalo entre el inicio de los síntomas oftalmológicos y la Radioterapia. [33]. Una historia previa o actual de tabaquismo ha demostrado que predispone a un incremento en el desarrollo de oftalmopatía y se ha asociado a una mala respuesta al tratamiento, así como mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas al tratamiento.

### **Efectos secundarios de la Radioterapia**

La Radioterapia generalmente es bien tolerada con pocos efectos adversos. En una revisión retrospectiva con un seguimiento de 11 años después de finalizada la radioterapia [29], no se encontró un incremento en las segundas neoplasias. Dentro de sus complicaciones están las cataratas, este riesgo depende de la edad y otros

factores patológicos como diabetes o tratamiento con esteroides, la dosis de radiación a los cristalinos en un tratamiento con dosis de 30Gy en 10 fracciones, se considera de acuerdo a la literatura, debe ser menor a 10Gy, el periodo de latencia entre el desarrollo de cataratas es de 6 meses a varios años, con un promedio de 2-3 años [34].

En una minoría de pacientes se ha detectado alteraciones microvasculares de la retina, incluyendo microaneurismas capilares, exudados y hemorragia, sin embargo, esto también puede estar influenciado por otros factores (edad, exposición solar, uso de corticoesteroides) [28], aparece entre 4 a 36 meses después de finalizada la radioterapia, la severidad clínica puede ir desde molestias leves hasta pérdida completa de la visión [34].

Se sugiere no administrar este tipo de tratamiento en menores de 35 años por el riesgo de carcinogénesis y en diabéticos sin retinopatía.

## 2.4 JUSTIFICACION

La Oftalmopatía de Graves está presente en 20% a 25% de los pacientes al momento del diagnóstico de hipertiroidismo. En la población en general, la incidencia estimada es de 16 mujeres y 3 hombres por cada 100,000 personas de forma anual.

Los glucocorticoides son el principal tratamiento, sin embargo, por sus efectos adversos se ha estudiado otros enfoques de tratamiento, entre los cuales está la Radioterapia. Hay estudios que comprueban la efectividad de esta en Oftalmopatía de Graves, desafortunadamente la mayoría son retrospectivos. De acuerdo a las guías europeas del tratamiento en Oftalmopatía de Graves se recomienda utilizarla como segunda línea en pacientes refractarios a los glucocorticoides. En el Hospital General de México, al ser un Hospital de tercer nivel se concentran una cantidad casi equiparable a lo reportado a nivel mundial de pacientes con Oftalmopatía de Graves, la gran mayoría son tratados con glucocorticoides debido a la poca información que hay del manejo con Radioterapia como tratamiento inicial, solo se reserva esta última en caso de refractariedad.

Es por eso que consideramos interesante evaluar cuál es el resultado que se tiene con la Radioterapia orbitaria reflejado en la sintomatología en pacientes con Oftalmopatía de Graves en nuestra Institución.

## **2.5 HIPOTESIS**

De acuerdo a la información anteriormente expuesta se hace la siguiente hipótesis:

Pacientes con Oftalmopatía de Graves refractaria a glucocorticoides presentan un adecuado control clínico posterior al tratamiento con radioterapia externa.

## **2.6 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el control clínico del tratamiento con radioterapia externa en pacientes con Oftalmopatía de Graves refractaria a glucocorticoides.

## **2.7 OBJETIVO ESPECIFICO**

Analizar cuál es el resultado clínico que tiene la Radioterapia en pacientes con Oftalmopatía de Graves refractario a glucocorticoides, evaluando la proptosis, los movimientos oculares, la agudeza visual, cierre palpebral y presencia del dolor.

### **3 MATERIAL Y METODOS**

#### **3.1 Tipo de proyecto**

Proyecto de investigación en el cual se intenta arribar a preposiciones verdaderas sobre las características de los pacientes con Oftalmopatía de Graves refractarios a glucocorticoides tratados en el servicio de Radioterapia del Hospital General de México y/o confirmar o verificar hipótesis en relación a la información existente en la literatura sobre este tema.

#### **3.2 Diseño del estudio**

Según el tipo de ocurrencia este estudio se considera retrospectivo, de acuerdo al período y secuencia es de corte transversal y por el análisis y alcance de los resultados de esta investigación se considera como descriptivo y observacional.

#### **3.3 Período y lugar donde se desarrolla el proyecto**

Estudio realizado de los meses de enero 2015 a febrero 2018 en el servicio de Radioterapia del Hospital General de México de la Ciudad de México.

#### **3.4 Universo y muestra**

De enero 2015 a febrero 2018 se registraron diez pacientes con diagnóstico de Oftalmopatía de Graves de los cuales se analizó el expediente clínico.

- Se revisaron 15 expedientes de los cuales 5 fueron descartados por encontrarse la enfermedad en fase de inactivación.
- Fueron analizados globalmente 10 expedientes de pacientes con diagnóstico de Oftalmopatía de graves en fase activa.
- Estos pacientes analizados recibieron Radioterapia externa a ambos globos oculares con una dosis de 20Gy en 10 fracciones.
- Un paciente con recurrencia a los 20 meses recibió re irradiación con una dosis de 20Gy en 10 fracciones.

### **3.5 Criterios de Inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de Oftalmopatía de Graves cuyo expediente se encontró completo al momento de la realización de la base de datos (historia clínica, notas de evolución, reporte de estudios de extensión, planeación de tratamiento).
- Pacientes con Oftalmopatía de Graves refractarios a glucocorticoides que recibieron radioterapia externa.

### **3.6 Criterios de Exclusión**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no recibieron glucocorticoides.
- Pacientes que en el expediente clínico no reportaban todas las variables

### 3.7 Métodos utilizados

Se utilizó Estadística Descriptiva para organizar y clasificar los indicadores cuantitativos obtenidos en esta medición, revelando a través de ellos las propiedades, relaciones y tendencias de la Oftalmopatía de Graves en un grupo de 10 pacientes mexicanos. La información obtenida de esta tesis se organizó mediante tablas de distribución de frecuencias, gráficos, y medidas de tendencia central como: la mediana, la media, la moda y otros.

### 3.8 Definición, clasificación y operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO
Edad	Cuantitativa nominal
Género	Cualitativa ordinal
Movimientos oculares	Cualitativa ordinal
Exoftalmos	Cualitativa ordinal
Agudeza visual	Cuantitativa nominal
Cierre palpebral	Cualitativa ordinal
Dolor	Cuantitativa discreta

### 3.9 Procedimiento

Revisión de expedientes clínicos para almacenar la información obtenida en base de datos electrónica.

Con una muestra de 10 pacientes, se corroboró que todos hubieran recibido esteroides ya sea vía oral o intravenosa, se evaluó la edad, el género, los movimientos oculares, el exoftalmos, la agudeza visual, el cierre palpebral y el dolor previo al tratamiento con Radioterapia y un mes posterior, la única variable que se siguió a un año fue el grado de exoftalmos.

### **3.10 Métodos de procesamiento de Información**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 24 (SPSS, Chicago, IL) y con ayuda del programa EPI-Info versión 6.04.

Los textos se procesaron con Word 2010, y las tablas y gráficos se realizaron con Excel 2010.

### **3.11 Análisis estadístico**

#### ***ESTADISTICA DESCRIPTIVA***

##### **Características de la población**

Las características clínicas de los 10 pacientes con Oftalmopatía de Graves se muestran a continuación.

En la Tabla 1 y 2 se describen las características de la edad de esta población, en la que se observa que el promedio de edad fue de 43.4 años con un rango de 28 a 62 años.

**Tabla1. Edad**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
<b>EDAD</b>	10	28	62	43.5	12.677

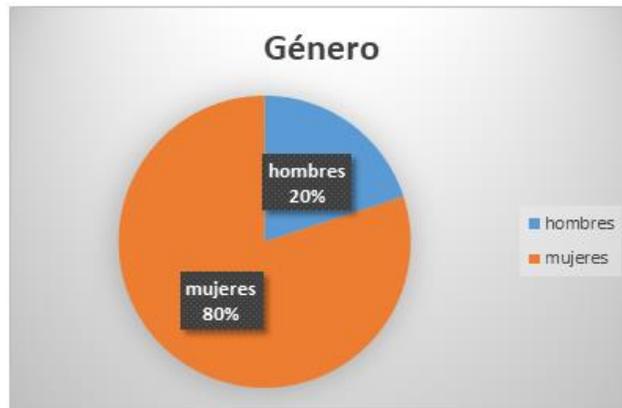
**Tabla 2. Rango de edad**

<b>Rango</b>	20-30 años	31-40 años	41-50 años	>51 años
<b>Masculino</b>	0	1	0	1
<b>Femenino</b>	3	1	1	3

El género femenino estuvo presente en el 80% de los casos y el masculino en 20% como se muestra en la tabla 2 y en la gráfica 1.

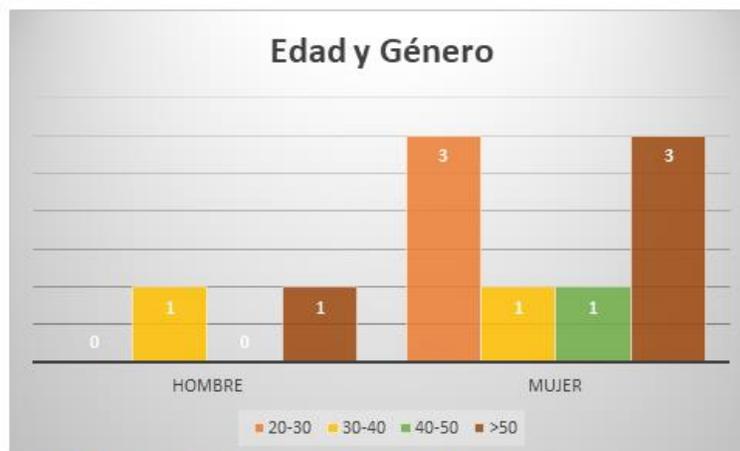
**Tabla 2. Distribución por género.**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
<b>F</b>	8	80%	80%	80%
<b>M</b>	2	20%	20%	100%
<b>TOTAL</b>	10	100%	100%	



**Gráfica 1.** Distribución por género

Y en la gráfica 2 se muestran las distribuciones por rango de edad y sexo.



**Gráfica 2.** Distribución de los pacientes por edad y género.

El 100% de los pacientes tenían diagnóstico previo de Oftalmopatía de Graves con tratamiento médico para la misma.

Se valoraron los movimientos oculares si se encontraban normales o limitados, los resultados se muestran en la Tabla 3.

**Tabla3.** Movimientos oculares

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Limitados</b>	4	40%	40%	40%
<b>Normales</b>	6	60%	60%	100%
<b>TOTAL</b>	10	100%	100%	

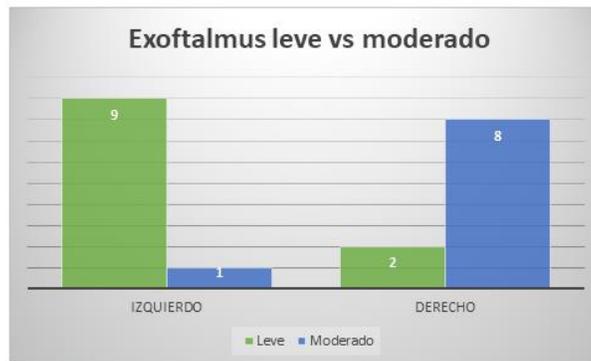
**Tabla 3.** Movimientos oculares

Se midió la gravedad de la oftalmopatía de Graves de acuerdo a la clasificación del EUGOGO, teniendo dos parámetros principalmente, leve y moderada y se dividió si era izquierdo o derecho los datos se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4.** Grado de Exoftalmos de acuerdo al Consenso del Grupo Europeo de Oftalmopatía de Graves (EUGOGO)

Clasificación	EXOFTALMOS IZQUIERDO			EXOFTALMOS DERECHO		
	Leve	Moderado	Total	Leve	Moderado	Total
<b>Frecuencia</b>	9	1	10	2	8	10
<b>Porcentaje</b>	90%	10%	100%	20%	80%	100%
<b>Porcentaje válido</b>	90%	10%	100%	20%	80%	100%
<b>Porcentaje acumulado</b>	90%	100%		20%	100%	

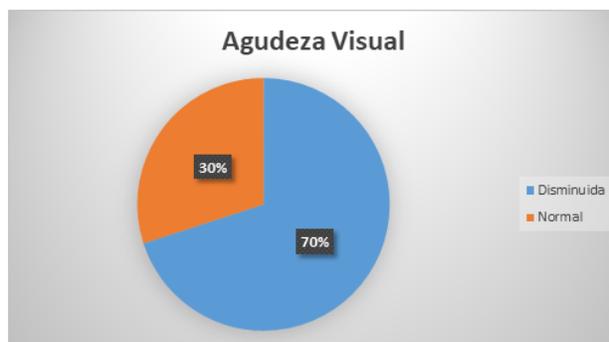
Como se puede observar, en el ojo izquierdo el 90% de los pacientes presentaban exoftalmos leve comparado con el 20% en el ojo derecho, donde hasta el 80% tenían exoftalmos moderado. Esto se refleja mejor en la gráfica 3.



Grafica 3. Exoftalmus leve vs moderado

Y por otro lado de acuerdo a la literatura la mayoría de los pacientes se presentan con exoftalmos bilateral, la cual se comprobó en nuestra muestra, ya que los diez pacientes se presentaron de esta forma.

También se evaluó la agudeza visual encontrando que hasta el 70% de los pacientes tenían disminuido este parámetro, sin embargo, fue difícil determinar si se asociaba a la patología per se o a otras comorbilidades, Gráfica 4



Grafica 4. Calidad de la agudeza visual

El 50% de los pacientes presentaba diplopía como lo muestra la Tabla 5.

**Tabla 5.** Pacientes con diplopía

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>NO</b>	5	50%	50%	50%
<b>SI</b>	5	50%	50%	100%
<b>TOTAL</b>	10	100%	100%	

El 50% de los pacientes tenían un cierre palpebral completo y también la mitad de los pacientes con Oftalmopatía de Graves se presentaron con dolor que se controlaba con AINE´s, mientras que el resto no lo tenía. Tabla 6 y 7

**Tabla 6. Cierre palpebral completo vs incompleto**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>COMPLETO</b>	5	50%	50%	50%
<b>INCOMPLETO</b>	5	50%	50%	100%
<b>TOTAL</b>	10	100%	100%	

**Tabla 7. Presencia de dolor**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>NO</b>	5	50%	50%	50%
<b>SI</b>	5	50%	50%	100%
<b>TOTAL</b>	10	100%	100%	

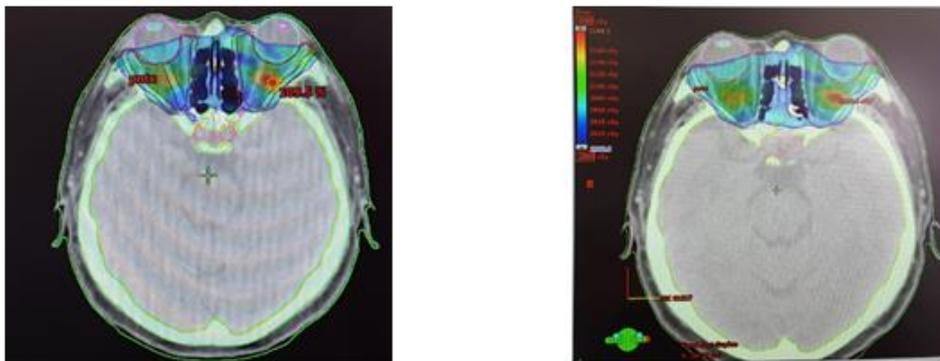
### **Características del tratamiento.**

El tratamiento se otorgó mediante Radioterapia externa a ambas orbitas, con dosis de 20Gy en 10 fracciones, una fracción al día por dos semanas, mediante Acelerador Lineal con técnica 3D conformal o IMRT, energía de 6MV, se delinearon los músculos

intraorbitarios para asegurar una buena cobertura, los órganos de riesgo principalmente fueron los cristalinos, procurando una dosis menor de 10Gy en el Histograma dosis volumen, para disminuir el riesgo de la formación de cataratas inducidas por radiación.

Todos los pacientes recibieron esteroide vía intravenosa, previa al tratamiento con Radioterapia y finalizaron de forma completa el esquema de dosis.

A continuación, se muestra un ejemplo del plan de tratamiento en una paciente de 52 años de edad que recibió 20Gy en 10 Fracciones. Figura 4.



**Figura 4.** Paciente de 52 años de edad con Oftalmopatía de Graves, se muestra el plan de tratamiento de Radioterapia con una dosis de 20Gy/10Fx

### **ESTADISTICA ANALITICA**

Al término del tratamiento con Radioterapia externa, los pacientes fueron evaluados mediante exploración física, se analizaron los movimientos oculares, exoftalmos, agudeza visual, cierre palpebral y dolor.

**Tabla 8.** Movimientos oculares posterior a la Radioterapia externa

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Disminuidos</i>	1	10%	10%	10%
<i>Limitados</i>	1	10%	10%	20%
<i>Normal</i>	8	80%	80%	100%
<i>Total</i>	10	100%	100%	

Los diez pacientes fueron evaluados de forma mensual hasta el año, encontrando que el 100% paso de un grado moderado-severo a un grado leve.

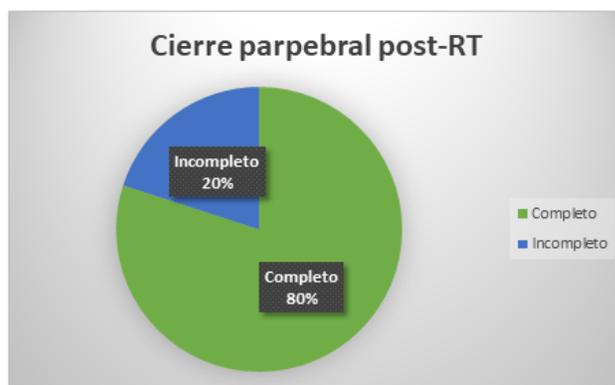
**Tabla 9.** Exoftalmos posterior a la Radioterapia externa

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Disminución</i>	7	70%	70%	70%
<i>Igual</i>	3	30%	30%	100%
<i>Total</i>	10	100%	100%	

**Tabla 10.** Respuesta en la agudeza visual posterior a la radioterapia externa

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Disminuidos</i>	4	40%	40%	40%
<i>Mejor</i>	3	30%	30%	70%
<i>Normal</i>	3	30%	30%	100%
<i>Total</i>	10	100%	100%	

Hubo un aumento del 30% de los pacientes con cierre palpebral completo, teniendo así un total del 80% de pacientes que al término de la radioterapia externa eran capaces de lograr dicho cierre, como se muestra en la gráfica 5.



Gráfica 5. Cierre palpebral posterior a la Radioterapia

En cuanto al dolor el 20% de los pacientes tuvieron un incremento en la intensidad, esto asociado a los cambios inflamatorios que ocurren con la radiación, sin embargo, ese dolor era bien tolerado, otro 20% no tuvo cambios en la intensidad al término, Tabla 11.

**Tabla 11.** Dolor posterior a la Radioterapia externa

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Aumento</i>	2	20%	20%	20%
<i>Disminución</i>	2	20%	20%	40%
<i>Sin dolor</i>	4	40%	40%	80%
<i>Sin cambios</i>	2	20%	20%	100%
<i>Total</i>	10	100%	100%	

En la Tabla 12 se muestran las comparaciones de la sintomatología obtenida entre previa a la radioterapia y posterior a ella.

PARAMETROS	PREVIO RADIOTERAPIA	A	POST RADIOTERAPIA
Movimientos oculares normales	60%		90%
Presencia de exoftalmos	100%		30%
Agudeza visual	70%		40%
Diplopía	50%		40%
Cierre palpebral	50% completo		80% completo
Dolor	50%		40%

**Tabla 2:** Comparación en los signos y síntomas previos y posteriores a la radioterapia

### **3.12 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo a la Secretaría de Salud y de su reglamento de la Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo N° 17, ésta investigación es considerada como de riesgo mínimo para la cual no se requirió de la firma de consentimiento informado [40].

## 4 RESULTADOS

Se estudiaron un total de 10 pacientes que cumplieron los criterios ya referidos. El rango de edad fue de 28 a 62 años, con una edad media de 43.5 años (DE 12.67). El 80% de los pacientes analizados fueron de género femenino. Los 10 pacientes tenían diagnóstico de Oftalmopatía de Graves y todos recibieron tratamiento con esteroides concomitante con la Radioterapia.

Las variables que se evaluaron previo a la radioterapia fueron: El rango de los movimientos oculares, grado de exoftalmos, la agudeza visual, si estaba presente la diplopía, el cierre palpebral y la presencia de dolor.

Se encontró que 60% de los pacientes presentaban movimientos oculares normales, de acuerdo al grado de Exoftalmos se analizó según la EUGOGO por separado, es decir ojo izquierdo y ojo derecho, el grado moderado fue más frecuente en el ojo derecho con hasta el 80% de los casos vs 10% en ojo izquierdo, en los grados leves, prevalecieron con el 90% el ojo izquierdo. Al momento de la presentación, el 70% de los pacientes tenían la agudeza visual disminuida y el 50% tenía diplopía, con el mismo porcentaje en cuanto al cierre palpebral y a la presencia del dolor.

Se dio tratamiento con Radioterapia externa a ambas orbitas, con una dosis de 20Gy en 10 Fracciones y se evaluaron los mismos parámetros 1 mes posterior al término, teniendo que en el rango de movimientos oculares se evaluó si estos se encontraban

disminuidos (10%), limitados (10%) y normales (80%), es decir, un 20% de los pacientes tuvieron mejoría en este rubro. En cuanto a exoftalmos el 70% tuvo una disminución posterior al tratamiento. De los siete pacientes que tenían agudeza visual disminuida, solo tres refirieron una mejoría, el resto no presentó cambios y los tres restantes que inicialmente su agudeza visual era normal se mantuvieron de la misma forma. El 30% de los pacientes tuvieron una mejoría en el cierre palpebral, otra variable analizada fue el dolor, de los cuales hasta un 20% tuvo disminución en la intensidad, 20% aumentó y 20% se mantuvo sin cambios.

El exoftalmos fue la única variable que se evaluó de forma mensual hasta un año después de la radioterapia, encontrando que todos los pacientes pasaron de un grado moderado a severo a un grado leve de acuerdo a la EUGOGO.

## 5 DISCUSIÓN

De acuerdo a los datos en la literatura, la Radioterapia externa en Oftalmopatía de Graves ha demostrado tener una buena respuesta, sobre todo en aquellos pacientes con un grado de severidad moderada a grave, que no han respondido o que tiene contraindicación a los esteroides, sin embargo, desafortunadamente el uso de este tratamiento es un poco limitado. A pesar de estas indicaciones, se ha observado que el efecto de la radioterapia orbitaria se potencializa con la concomitancia de esteroides.

En el presente estudio, se analizaron variables que están asociadas a la respuesta al tratamiento, estas previas a la radioterapia y posterior a la radioterapia de forma mensual durante el primer año, encontrando que la edad media de presentación es de 43.5 años y 80% de los casos fueron mujeres, comparado con lo que se reporta en estudios retrospectivos, nuestra población se encontró en una edad menor. Previo a la Radioterapia, el 40% de los pacientes tenían movimientos oculares limitados, un mes posterior a este tratamiento sólo había un 10% que persistía con esta limitación y un año después prácticamente todos los pacientes tenían un rango de movimiento normal. El grado de Exoftalmos de acuerdo a la EUGOGO al año de finalizado el tratamiento pasó de moderada a leve en todos los casos. El 30% de los pacientes mejoraron la agudeza visual con la radioterapia externa y solo un paciente presentó mejoría en la diplopía, el resto se mantuvieron sin cambios.

Al mes de finalizado el tratamiento, hasta un 80% de los casos lograron un cierre palpebral completo comparado con 50% antes de la radioterapia, solo dos de los cinco pacientes que tenían dolor inicialmente disminuyó su intensidad.

Como se puede observar en nuestra muestra, donde hubo un impacto significativo fue en el grado de exoftalmos, los movimientos oculares y el cierre palpebral, esto por el mecanismo de acción que tiene la Radioterapia, se encontró una mejoría parcial en la diplopía, agudeza visual y dolor, es importante mencionar que hasta un 5-8% de los pacientes tienen una pérdida de la visión que es atribuible a la neuropatía óptica compresiva.

En cuanto a los efectos secundarios de la radioterapia no se reportaron en los expedientes clínicos, sin embargo, es importante resaltar que estos pacientes deben continuar con su seguimiento ya que la agudeza visual fue una variable que no se modificó de forma importante y que por el contrario puede disminuir posteriormente en caso de que haya una formación de catarata.

## 6 CONCLUSIONES

La Oftalmopatía de Graves rara vez representa una amenaza visual, sin embargo, deteriora de forma importante la calidad de vida, por lo que se debe prevenir su progresión.

De acuerdo a las guías europeas (Ver anexo I y II), la radioterapia queda en primera línea, pero siempre y cuando se tenga una respuesta parcial o incompleta con los glucocorticoides, enfocándose hoy en día al manejo con esteroides y rituximab, probablemente porque son más accesibles, hay más datos en cuanto a su perfil de seguridad, pero es importante recordar que estos manejos no están exentos de presentar complicaciones.

El objetivo principal de la irradiación retro bulbar, así como el tratamiento con esteroides sigue siendo el mantener la inactivación de la enfermedad, sin embargo, es primordial continuar con el manejo de la enfermedad base, así como la rehabilitación del paciente, en aquellos candidatos a rehabilitación quirúrgica es seguro realizarlo seis meses después de finalizada la radioterapia.

Consideramos que hoy en día con las nuevas técnicas de tratamiento, la radioterapia se puede considerar como un tratamiento inicial local para Oftalmopatía de Graves. Con un fraccionamiento convencional (20Gy), se tiene una buena respuesta clínica sin incrementar los efectos adversos tempranos o tardíos.

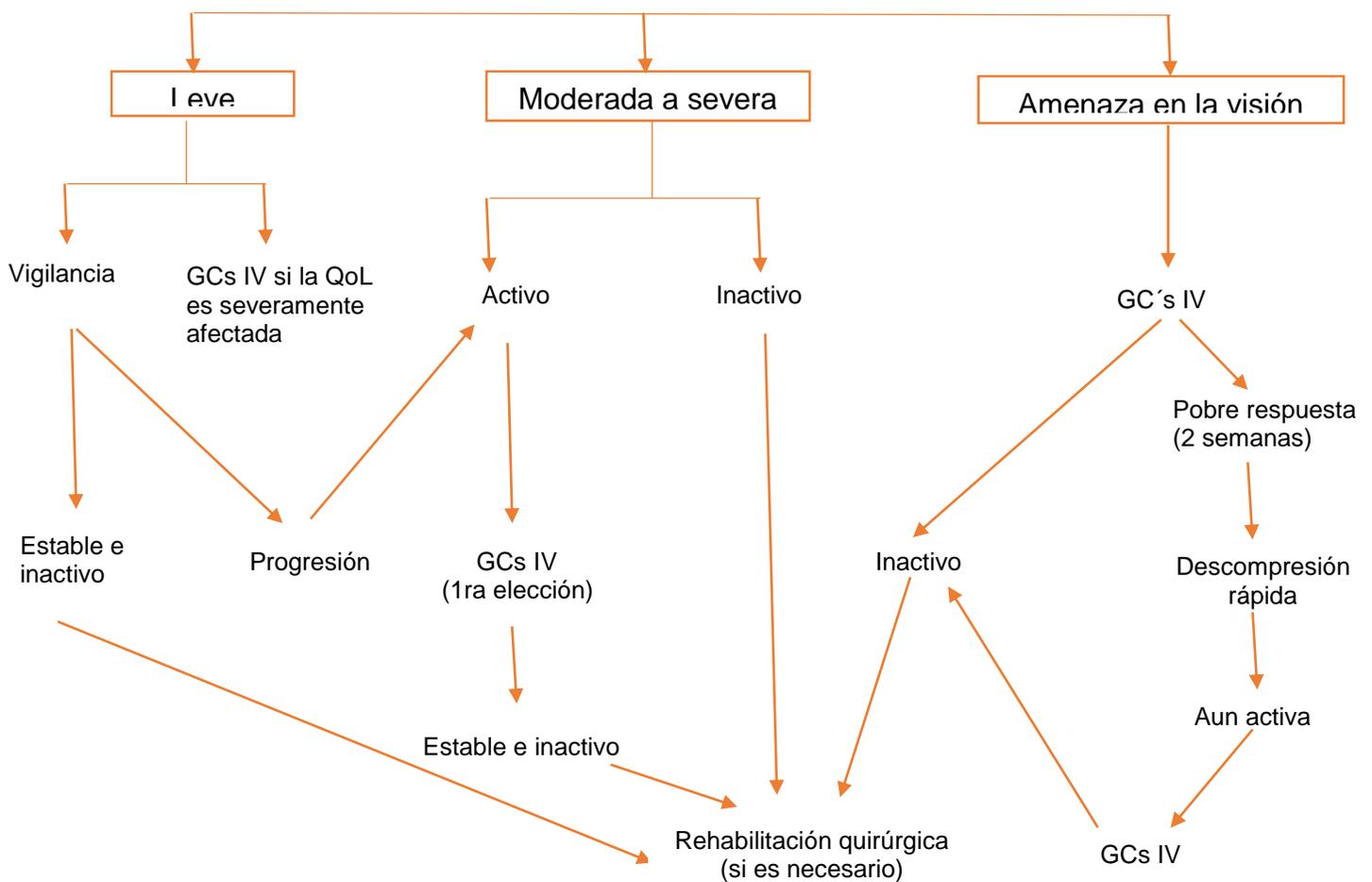
Los resultados de nuestro estudio que incluyen diez pacientes tratados en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, sugieren que la irradiación orbitaria refractaria a glucocorticoides con una dosis de 20Gy en 10 fracciones, es seguro e impacta clínicamente al mejorar el grado de exoftalmos, los movimientos oculares y el cierre palpebral principalmente, además de mejorar parcialmente la agudeza visual, y la intensidad del dolor

## Anexo I

### MANEJO DE LA OFTALMOPATIA DE GRAVES, POR DEFINICION DE ACTIVIDAD Y SEVERIDAD.

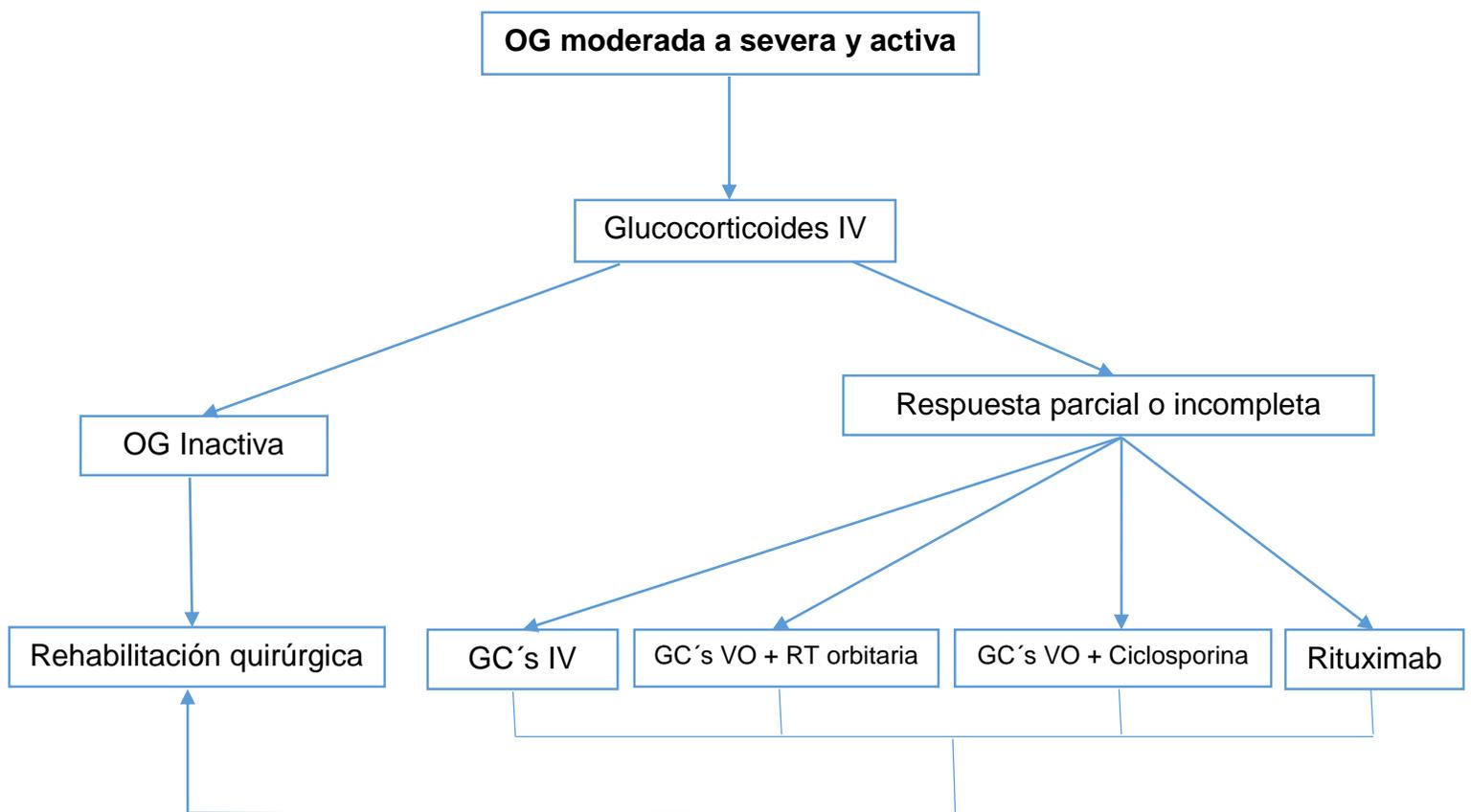
Todos los pacientes con OG

- Restaurar el eutiroidismo
- Cese del tabaquismo
- Medidas locales
- Referir a especialistas excepto en casos leves.



## Anexo II

**PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON OFTALMOPATÍA DE GRAVES  
MODERADA-SEVERA O ACTIVA Y SUS OPCIONES EN CASO DE RESPUESTA PARCIAL  
O INCOMPLETA.**



*Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy.*

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr. Rev* 1998;19:673-716.
2. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1443-9
3. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves's Orbitopathy.
4. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(4):367.
5. Khong JJ, Finch S, De Silva C et al. Risk Factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2711
6. Davies TF. Graves' disease: Pathogenesis. In: Werner & Ingbar's *The Thyroid*, 8th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2000. p.518.
7. Shine B, Fells P, Edwards O, Weetman A. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990; 335: 1261-1263.
8. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):59
9. Eckstein AK, Plicht M, Lax H et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3464
10. Krieger CC, Perry JD, Morgan SJ, Kahaly GJ, Gershengorn MC. TSH/IGF-1 Receptor Cross-Talk Rapidly Activates Extracellular Signal-Regulated Kinases in Multiple Cell Types. *Endocrinology.* 2017;158(10):3676

11. McGregor AM. Has the target autoantigen for Graves' ophthalmopathy been found? *Lancet*. 1998;352(9128):595.
12. Marinò M, Lisi S, Pinchera A, et al. Identification of thyroglobulin in orbital tissues of patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2001;11(2):177
13. Weetman AP. Grave's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000: Vol 343, 17, 1236-1248
14. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):726.
15. Burch HB, Wartofsky L Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993;14(6):747.
16. Weetman AP, Cohen S, Gatter KC, Fells P, Shine B. Immunohistochemical analysis of the retrobulbar tissues in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol*. 1989;75(2):222.
17. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343
18. Prabhakar B, Bahn R, Smith T. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003; 24: 802-835.
19. Bartley GB, Fatourechi V, Kadmas EF et al. Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(4):426
20. Forbes G, Gorman CA, Brennan MD, Gehring DG, Ilstrup DM, Earnest F. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7(4):651.
21. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(6):773.
22. Van Geest R, Sasim I, Kippeschaar H, Kalmann R, Stravers S, Bijlsma W, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study.. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 229-237.

23. Kahaly G, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin. Endocrinol Metab* 2005; 90: 5234-5240.
24. Bartalena L. Graves' Orbitopathy: Imperfect treatments for a rare disease. *Eur Thyroid J* 2013;2:259–269
25. Marino M, Morabito E, Brunetto M, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004; 14: 403-406.
26. CORTISONE in exophthalmos: report on a therapeutic trial of cortisone and corticotrophin (A.C.T.H.) in exophthalmos and exophthalmic ophthalmoplegia by a panel appointed by the Medical Research Council. *Lancet* 1955;268:6–9.
27. Li Wei R, Cheng JW, Cai JP. The use of orbital Radiotherapy for Grave's Ophthalmopathy: Quantitative review of the evidence. *Ophthalmologica* 2008;222:27–31
28. Sisti E, Menconi F, Leo M et al. Long-term outcome of Graves'orbitopathy following high-dose intravenous glucocorticoids and orbital radiotherapy. *J Endocrinol Invest* (2015) 38:661–668
29. Ezra H, Laperriere N, Millar BA, et al. Orbital radiation therapy for Graves'ophtalmopathy: Measuring clinical efficacy and impact. *Practical Radiation Oncology* (2014) 4, 233-239
30. Maarten P, M Loes, M Begoña, F Koppeschaar, Lidwine Tick, B Terwee. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo controlled Study. *THE LANCET* • Vol 355 • April 29, 2000
31. Yujie Wu, Boding Tong, Yongheng Luo, Guiyuan Xie, Wei Xiong. Effect of radiotherapy on moderate and severe thyroid associated ophthalmopathy: a double blind and self-controlled study. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(2):2086-2096
32. S Prabhu, Lang Liebman, Ted Wojno, Brent Hayek, A Hall. Clinical outcomes of radiotherapy as initial local therapy for Graves' ophthalmopathy and predictors of the need for post-radiotherapy decompressive surgery. *Radiation Oncology* 2012, 7:95
33. Marquez SD, Lum BL, McDougall R et al. Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' Ophthalmopathy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 51, No. 3, pp. 766–774, 2001

34. Beckendorf V, Maalouf T, George JL, et al. Place of radiotherapy in the treatment of Graves' Orbitopathy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 43, No. 4, pp. 805–815, 1999
35. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology*. 2004;111:1557-1562.
36. Arruda VG, Campiolo BA, De Fendi LI et al. Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arq Bras Oftalmol*. 2012; 75 (5): 324-32)
37. Micke O, Seegenschmiedt MH, German Working Group on Radiotherapy in G. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(2):496–513.
38. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, et al. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):102–8.
39. Matthiesen C, Thompson JS, Thompson D et al. The efficacy of radiation therapy in the treatment of Graves' Orbitopathy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 82, No. 1, pp. 117–123, 2012
40. REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, artículo N° 17.
41. Johnson KTM, Wittig CL, Esser J, Sauerwein W, Eckstein AK. A retrospective study on the efficacy of total absorbed orbital doses of 12, 16 and 20 Gy combined with systemic steroid treatment in patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2010) 248:103–109.