



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

RESULTADOS DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES ATENDIDOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

Presenta:
Dra. Nereida Odalis Aceituno Vidaur

Director de Tesis:
Dra. Alma Vergara López

Ciudad de México, Octubre de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**RESULTADOS DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DE LA
ORBITOPATÍA TIROIDEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE GRAVES ATENDIDOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20
DE NOVIEMBRE.**

Folio: 166.2021

AUTORIZACIONES

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
Subdirector de enseñanza e investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. PAUL MONDRAGON TERAN
Coordinador de investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ
Profesora titular del curso de Endocrinología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DRA. ALMA VERGARA LOPEZ
Asesor de tesis del curso de Endocrinología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DRA. NEREIDA ODALIS ACEITUNO VIDAUR
Médico residente del curso de Endocrinología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

A Dios, creador y proveedor de todas las cosas, por ser mi fuerza, mi sostén y mi guía en cada paso que he dado en mi vida.

A mi familia, en especial a mis padres, quienes han sido mi motivación a ser mejor, por siempre contar con su apoyo incondicional y poner mis proyectos antes que los suyos. Sin su apoyo, esto no sería posible.

A mis hermanos , por ser mi apoyo incondicional y acompañarme a la distancia.

A mi asesora y maestra de Endocrinología, Dra. Alma Vergara profesora titular por darme la oportunidad de cumplir mi sueño y ser ejemplo de disciplina, responsabilidad y competencia. Gracias por su paciencia y entrega en estos años.

A mis compañeros, que más que compañeros son amigos que tuve la dicha de conocer y coincidir en este camino.

ÍNDICE

Glosario	4
Relación de tablas y gráficas	5
1. Introducción	6-7
2. Marco teórico	8-9
3. Planteamiento del problema	10-12
3.1 Pregunta de investigación	12
4. Justificación	13-14
5. Hipótesis	15
6. Objetivos	16
6.1 Objetivo general	16
6.2 Objetivos específicos	16
7. Metodología de la investigación	17
7.1 Diseño y tipo de estudio	17
7.2 Población de estudio	17
7.3 Universo de trabajo	17
7.4 Tiempo de ejecución	18
7.5 Definición del grupo intervenido	18
7.6 Criterios de selección	18
7.6.1 Criterios de inclusión	18
7.6.2 Criterios de exclusión	18
7.6.3 Criterios de eliminación	18
7.7 Tipo de muestreo	19
7.8 Cálculo del tamaño de la muestra	19-23
7.9 Descripción operacional de las variables	24
7.10 Técnicas y procedimientos empleados	25
7.11 Procesamiento y análisis estadístico	25
8. Aspectos éticos	26
9. Resultados	27-32
10. Discusión	33-35
11. Conclusiones	36
12. Perspectivas	37
13. Limitaciones	38
14. Bibliografía	39-40

GLOSARIO

GO: oftalmopatía de Graves, orbitopatía de Graves.
EG: enfermedad de Graves
OT: oftalmopatía tiroidea
TT : tiroidectomía total
TP: tiroidectomía Parcial
ECA: ensayos clínicos aleatorizados
GAG: glicosaminoglicanos
IFN: interferón
IL: interleucina
TSH: hormona estimulante de la tiroides
TSHR: receptor de TSH
TRAb: anticuerpos estimulantes dirigidos contra TSHR
GCs: glucocorticoides sistémicos
GCo: glucocorticoides orales
ATD: anti tiroideos
RAI: yodo radioactivo
DON: neuropatía óptica distiroidea
EE. UU. : Estados Unidos
CMN: Centro Médico Nacional
EV: endovenoso
CAS: escala de actividad clínica (Clinical Activity Score)
IVIG: inmunoglobulinas intravenosas
TCZ: Tocilizumab

RELACIÓN DE TABLAS Y GRÁFICAS

Figuras

Figura 1. Flujograma de selección de pacientes	29
---	----

Tablas

Tabla I. Características de los pacientes según el grado de orbitopatía tiroidea en la primera evaluación en el CMN 20 de noviembre	27
Tabla II. Evolución de la enfermedad según el grado de oftalmopatía tiroidea posterior al tratamiento recibido por los pacientes del CMN 20 de noviembre de enero 2010 a diciembre 2020	29
Tabla III. Resultados del tratamiento de Orbitopatía tiroidea en los pacientes en los pacientes atendidos en el CMN 20 de noviembre	31

1. INTRODUCCIÓN

La oftalmopatía de Graves (GO), es un trastorno autoinmune de la órbita que está estrechamente asociado con autoinmunes de la tiroides.⁽¹⁾ Se asocia a hipertiroidismo autoinmune en 80-90% de los casos, 3-4% de los casos se presenta en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y 5-10% en pacientes eutiroideos y el 80% de los casos se presenta dentro de los primeros 18 meses desde que se diagnostica la enfermedad tiroidea.⁽²⁾ Es clínicamente relevante en aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de graves, los picos de incidencia por edad ocurren generalmente en la quinta y séptima décadas de la vida, con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.⁽³⁾ Se observan formas de GO más grave en hombres, los europeos tienen riesgo seis veces mayor de GO que los asiáticos y los indios. En caucásicos, la afectación de tejidos blandos y retracción del párpado superior son los síntomas más frecuentes, mientras que en los asiáticos exoftalmos y retracción del párpado inferior.⁽⁴⁾

Los signos y síntomas más frecuentes son: La hiperemia epibulbar, signo indicativo de actividad inflamatoria, también puede haber queratoconjuntivitis límbica superior y/o queratoconjuntivitis seca secundaria a infiltración de las glándulas lagrimales. La neuropatía óptica es una complicación poco frecuente (4-7%) y muy grave producida por la compresión del nervio óptico por la musculatura engrosada cerca del anillo de Zinn. Las alteraciones más precoces del nervio óptico son la alteración en la percepción de los colores, trastorno pupilar aferente, alteración en potenciales evocados y defectos campimétricos.⁽²⁾

Los principales procesos implicados en la patogenia de GO son la producción de citocinas y inflamación, síntesis de hialuronano, adipogénesis y miofibrillogénesis. Debido a la respuesta autoinmune en la que las células T sensibles, así como los auto anticuerpos contra un auto antígeno común de los tejidos tiroideos y retro bulbares, este antígeno común; el receptor de TSH, que también se ha expresado en fibroblastos y pre adipocitos orbitarios. Los sitios de inflamación son el tejido adiposo orbitario, tejido fibroso de músculos extra oculares, que son infiltrados por células mononucleares activadas, como las células T, en menor grado por plasmocitos, macrófagos y mastocitos. La activación de los fibroblastos orbitarios por TRAb juegan un papel clave en la producción de extracelular matriz y contribuye a expansión, remodelación y fibrosis de los tejidos orbitarios. Las citoquinas producidas por leucocitos, como IFN- γ , IL-1 α (IL-5) y leucorregulina (linfocina, producida por linfocitos activados), conducir a la síntesis de glicosaminoglicanos (GAG), la

acumulación de GAG conduce a un edema de los músculos extra oculares. ⁽⁵⁾

En la fase activa de cambios orbitarios, como resultado de inflamaciones infiltración celular y edema, el volumen de tejidos que rodean los ojos aumentan, lo que a su vez conduce a un aumento en la presión intraocular. Como consecuencia, el globo ocular se mueve más allá de los bordes óseos de la órbita. Además, el nervio óptico compresión que resulta en neuropatía óptica, así como deterioro salida venosa y linfática de la órbita, puede ocurrir en la etapa final (fase inactiva) del exoftalmos implica la fibrosis de los músculos oculare.

2. MARCO TEÓRICO

Por la existencia de resultados tan variados provenientes de los estudios realizados y publicados internacionalmente, hay diferentes posiciones con respecto al efecto del tratamiento sobre la evolución oftalmológica.⁽⁶⁾

En relación con el tratamiento con esteroides en el estudio de Kahaly 2005 la terapia con el esteroide originó una mejoría significativa, rápida y sostenida de la oftalmopatía. A los 3 meses, 27 de 35 pacientes en el grupo que recibió el esteroide EV tuvieron una respuesta positiva respecto a 18 de 35 pacientes en el grupo que recibió el esteroide oral ($p < 0,01$). La mejoría sobre los valores basales de variables como la agudeza visual fue mayor en el grupo de terapia EV ($p = 0,01$); al igual que para quemosis ($p < 0,01$) y para calidad de vida ($p < 0,001$). Los títulos de anticuerpos contra el receptor de TSH disminuyeron significativamente en el grupo de terapia EV ($p < 0,001$). En 6 meses de seguimiento, 4 pacientes del grupo oral desarrollaron neuropatía óptica frente a ninguno de los pacientes del grupo endovenoso; los tratamientos adicionales fueron requeridos menos frecuentemente en el grupo de terapia EV; 11 pacientes (32%) en el grupo oral y 5 (14%) en el grupo EV requirieron cirugía de descompresión orbitaria, y 35% en el grupo oral versus 20% en el grupo EV requirieron cirugía para estrabismo⁽⁷⁾.

La radioterapia se ha empleado ampliamente para el manejo de GO, aunque su uso no ha estado exento de controversias, mientras que un estudio realizado por Gorman et al. no encontró evidencia de beneficio usando 20 Gy de radioterapia de haz externo en comparación con la radiación simulada, la mayoría de otros ensayos han encontrado beneficio de la radioterapia para algunos parámetros de GO. Es probable que la terapia en las orbitas conduzca a una mejora en diplopía. La combinación la terapia con GC y radioterapia orbitaria presenta mejoras significativas en la actividad y las medidas de gravedad⁽⁸⁾.

En relación con la tiroidectomía total un estudio de la universidad de Ankara mostró que Los autoanticuerpos tiroideos disminuyeron significativamente y hubo mejoras significativas en la proptosis, la apertura del párpado y CAS en el grupo de pacientes con tiroidectomía total. mientras que en el grupo de ATD la disminución de autoanticuerpos tiroideos no fue significativa, hubo mejoras significativas en proptosis y CAS. Pero no hubo diferencia significativa con respecto a proptosis, apertura del párpado, CAS y diplopía entre los dos grupos durante un período de seguimiento medio de 60 meses⁽⁹⁾.

En relación con el tratamiento con yodo, proxímadamente el 15 % de los pacientes tratados con I131 pueden presentar un deterioro de su estatus oftalmológico, no existiendo este riesgo en los pacientes tratados con drogas antitiroideas o cirugía. (10) Un estudio longitudinal indicó que la TT sola o seguida

de RAI es capaz de mejorar los aspectos clínicos e inmunológicos de la GO, sin diferencias significativas entre los dos procedimientos terapéuticos, pero con resultados más tempranos y efectivos con respecto al tratamiento con fármacos antitiroideos (11).

Dentro de las terapias biológicas para la orbitopatía se encuentra: Rituximab, que fue la primera de varias terapias biológicas aplicadas al tratamiento de la GO activa, después de que una serie de casos sugiriera una mejora sustancial en la CAS en pacientes con falla previa de GC. También se ha encontrado que las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) son tan eficaz como algunos regímenes de corticosteroides en el tratamiento de GO activo, moderado a grave, medido por la clínica y evaluaciones radiográficas. Los análogos de la somatostatina parecían ser una opción tratamiento atractivo para GO debido a su efecto inmunomodulador, así como la presencia de receptores de somatostatina en fibroblastos orbitarios, pero basado en el impacto general en los tratamientos con somatostatina y preocupaciones sobre efectos adversos, los análogos de la somatostatina no se consideran opciones útiles para el tratamiento de GO activo(8).

Las nuevas terapias como el teprotumumab es un anticuerpo bloqueante monoclonal humano que se une a la porción extracelular del IGF-1R. El IGF-1R normalmente aumenta la acción de la tirotrópina de forma sinérgica a nivel celular, este es un tratamiento seguro y eficaz para pacientes con GO activa, moderada a grave de inicio reciente. El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el receptor de IL-6. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria, que también se sobreexpresa en los tejidos orbitales de GO, en pacientes que utilizaron TCZ, las puntuaciones de actividad clínica disminuyeron, con mejoras específicas en la motilidad ocular, diplopía y agudeza visual. La TRAb también disminuyó en aproximadamente un 40%. Los efectos secundarios fueron generalmente leves (fatiga, molestias musculoesqueléticas) y no requirieron la interrupción del tratamiento. Etanercept, adalimumab e infliximab son inhibidores del TNF α . Diez pacientes con GO activa de leve a moderada fueron tratados con etanercept 25 mg dos veces por semana durante 12 semanas, durante el tratamiento, la CAS disminuyó de una media de 4 a 1,6 a las 12 semanas; sin embargo, 3 de los 10 pacientes desarrollaron recurrencia de los síntomas después de suspender el fármaco. El uso de adalimumab se revisó retrospectivamente en 10 pacientes con inicio de GO dentro de los 9 meses posteriores al inicio del tratamiento, después de 12 semanas de terapia, se redujeron los signos inflamatorios en 6 de 10 pacientes y aumentó la inflamación en 3 de los pacientes. el único reporte de infliximab fue un caso de su uso en un paciente con DON, que resultó en una disminución en el puntaje de actividad clínica y mejoras en la visión(8).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La GO es clínicamente relevante en el 25-50% de los pacientes con enfermedad de Graves y el 2% de los pacientes con tiroiditis.⁽¹⁾ En un estudio de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves de reciente aparición, la mayoría 73,7% no tenía compromiso ocular, 20,2% tenían GO leve e inactivo, 5,8% tenían a grave y activa, y 0,3% presentaba riesgo visual por neuropatía óptica distiroidea. (12)

El tratamiento ATD con tionamidas (metimazol, carbimazol, propiltiouracilo) representa un pilar del tratamiento, sin embargo, el efecto de ATDs sobre el curso de GO es neutral (con un efecto beneficioso indirecto debido a la restauración del eutiroidismo y un posible efecto negativo en caso de recaída de hipertiroidismo después de la abstinencia del fármaco). La terapia con RAI produce progresión en 15-20% GO principalmente en fumadores la cual es prevenible mediante profilaxis con esteroides orales. (13) La retina, el cristalino y la glándula lagrimal son las estructuras oculares más expuestas a los efectos de RAI. ⁽⁴⁾ La cirugía orbitaria (incluida descompresión, cirugía de estrabismo y cirugía de párpados) pueden utilizarse para mejorar las manifestaciones oculares residuales de GO y debe retrasarse hasta que la enfermedad haya alcanzado su estado inactivo. La descompresión orbitaria, se puede considerar en aquellos pacientes en los que la terapia médica ha fallado, particularmente cuando existe DON. (14)

La ablación completa de la tiroides podría ser un tratamiento ideal de la oftalmopatía en las enfermedades de Graves porque elimina no solo los antígenos tiroideos compartidos con órbita, sino también los linfocitos T autorreactivos intratiroideos. Sin embargo, los resultados sobre la influencia de la TT en GO reportados hasta ahora son controvertidos, probablemente debido a la dificultad para obtener una completa ablación del tejido tiroideo con el procedimiento quirúrgico. Una mejor estrategia terapéutica podría ser la TT seguida de yodo radiactivo pero generalmente está asociado con un riesgo pequeño pero mayor de desarrollo o empeoramiento de GO.(11)(15)

En la mayoría de los pacientes con GO leve, una estrategia de vigilancia es suficiente, control de la disfunción tiroidea, abstenerse de fumar y medidas locales (lágrimas artificiales o ungüentos), el tratamiento de primera línea para GO activo de moderado a graves son glucocorticoides sistémicos (GCs) en dosis altas:(16)

La expresión fenotípica de la enfermedad de Graves es variable, existe un espectro de situaciones que van desde el hipertiroidismo leve, ausencia de GO u otras manifestaciones extratiroideas, hasta el hipertiroidismo severo con moderado a severo GO, con o sin dermatopatía y acropaquia. Por lo que el fenotipo debe guiar la elección del tratamiento para hipertiroidismo. Un paciente con enfermedad de Graves grave probablemente debería recibir rápidamente, después de alcanzar el eutiroidismo con ATD, un tratamiento integrado agresivo que consiste en ablación tiroidea (RAI, tiroidectomía, TTA) para el hipertiroidismo y terapia activa concomitante para GO.⁽¹³⁾

Aunque existen diferentes modalidades de tratamiento, todavía no hay un tratamiento único con respuesta exitosa en todos los casos de orbitopatía tiroidea, lo que nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los resultados del tratamiento de la orbitopatía tiroidea en pacientes con Enfermedad de Graves atendidos en el CMN 20 de Noviembre desde enero 2010 a diciembre 2020.

La GO es clínicamente relevante en el 25-50% de los pacientes con enfermedad de Graves y el 2% de los pacientes con tiroiditis.⁽¹⁾ En un estudio de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves de reciente aparición, la mayoría 73,7% no tenía compromiso ocular, 20,2% tenían GO leve e inactivo, 5,8% tenían a grave y activa, y 0,3% presentaba riesgo visual por neuropatía óptica distiroidea. (12)

El tratamiento ATD con tionamidas (metimazol, carbimazol, propiltiouracilo) representa un pilar del tratamiento, sin embargo, el efecto de ATDs sobre el curso de GO es neutral (con un efecto beneficioso indirecto debido a la restauración del eutiroidismo y un posible efecto negativo en caso de recaída de hipertiroidismo después de la abstinencia del fármaco). La terapia con RAI produce progresión en 15-20% GO principalmente en fumadores la cual es prevenible mediante profilaxis con esteroides orales. (13) La retina, el cristalino y la glándula lagrimal son las estructuras oculares más expuestas a los efectos de RAI. (4) La cirugía orbitaria (incluida descompresión, cirugía de estrabismo y cirugía de párpados) pueden utilizarse para mejorar las manifestaciones oculares residuales de GO y debe retrasarse hasta que la enfermedad haya alcanzado su estado inactivo. La descompresión orbitaria, se puede considerar en aquellos pacientes en los que la terapia médica ha fallado, particularmente cuando existe DON. (14)

La ablación completa de la tiroides podría ser un tratamiento ideal de la oftalmopatía en las enfermedades de Graves porque elimina no solo los antígenos tiroideos compartidos con órbita, sino también los linfocitos T autorreactivos intratiroideos. Sin embargo, los resultados sobre la influencia de la TT en GO reportados hasta ahora son controvertidos, probablemente debido a la dificultad para obtener una completa ablación del tejido tiroideo con el procedimiento quirúrgico. Una mejor estrategia terapéutica podría ser la TT seguida de yodo radiactivo pero generalmente está asociado con un riesgo pequeño pero mayor de desarrollo o empeoramiento de GO.(11)(15)

En la mayoría de los pacientes con GO leve, una estrategia de vigilancia es suficiente, control de la disfunción tiroidea, abstenerse de fumar y medidas locales (lágrimas artificiales o ungüentos), el tratamiento de primera línea para GO activo de moderado a graves son glucocorticoides sistémicos (GCs) en dosis altas (16)

La expresión fenotípica de la enfermedad de Graves es variable, existe un espectro de situaciones que van desde el hipertiroidismo leve, ausencia de GO u otras manifestaciones extratiroideas, hasta el hipertiroidismo severo con moderado a severo GO, con o sin dermatopatía y acropaquia. Por lo que el fenotipo debe guiar la elección del tratamiento para hipertiroidismo. Un paciente con enfermedad de Graves grave probablemente debería recibir rápidamente, después de alcanzar el eutiroidismo con ATD, un tratamiento integrado agresivo que consiste en ablación tiroidea (RAI, tiroidectomía, TTA) para el hipertiroidismo y terapia activa concomitante para GO.(13).

Aunque existen diferentes modalidades de tratamiento, todavía no hay un tratamiento único con respuesta exitosa en todos los casos de orbitopatía tiroidea, lo que nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta de investigación:

3.3 Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los resultados del tratamiento de la orbitopatía tiroidea en pacientes con Enfermedad de Graves atendidos en el CMN 20 de Noviembre desde enero 2010 a diciembre 2020.

4. JUSTIFICACIÓN

La oftalmopatía de Graves que afecta aproximadamente al 50 por ciento de los pacientes con EG, la enfermedad se presenta como edema, inflamación, enrojecimiento, sequedad, proptosis, retracción del párpado, sensación de cuerpo extraño y remodelación estromal que puede ser extensa. ⁽¹⁷⁾ El manejo de la orbitopatía de Graves (GO), sigue siendo un gran desafío y dilema, las terapias son en gran parte imperfectas, y una gran proporción de los pacientes finalmente están descontentos con el resultado del tratamiento. Después del tratamiento médico, muchos pacientes requieren algún tipo de cirugía de rehabilitación (descompresión orbitaria, cirugía de estrabismo, cirugía de párpados) para corregir residuos manifestaciones.⁽¹²⁾ Por lo que cuando se planea una terapia determinada, tanto el médico como el paciente deben conocer los resultados esperados, efectos secundarios y eventos adversos, basados en el evidencias disponibles. ⁽¹⁸⁾

Las variables que se sabe que afectan la gravedad de GO y que generalmente se cree que se correlacionan con el resultado incluyen la duración de GO, grado inicial del síndrome, presencia y niveles de anticuerpos séricos anti-receptor de TSH, hábitos de fumar y tratamiento de la enfermedad tiroidea subyacente, aunque independientemente de tratamiento, el comportamiento de GO a lo largo del tiempo se ve afectado en gran medida por su historia natural. ⁽¹⁸⁾

Las razones de este resultado desfavorable de tratamiento médico incluyen: una comprensión aún incompleta de la patogenia de GO, que previene la uso de terapias dirigidas; la baja incidencia y prevalencia de GO, lo que dificulta la validación de nuevos tratamientos antiguos en grandes y bien diseñados aleatorizados ensayos clínicos (ECA); las dificultades persistentes (fuera de centros especializados) en la evaluación de la actividad y gravedad de GO, lo que puede retrasar una gestión rápida de GO activo o llevar al uso de tratamientos inmunosupresores en GO inactivo cuando su eficacia es inevitablemente baja o nula. ⁽¹²⁾

Aunque existen diferentes modalidades de tratamiento de la orbitopatía tiroidea ninguno de ellos ofrece una respuesta es exitosa en todos los casos, siendo necesario individualizar el

tratamiento en cada uno de los pacientes, por lo que cobra importancia revisar la experiencia del servicio y a través de estos resultados orientar nuestra conducta en beneficio de los pacientes.

5. HIPÓTESIS

H1 : Los pacientes con orbitopatía tiroidea tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre tienen un resultado favorable cuando la enfermedad de Graves está controlada

H0 : Los pacientes con orbitopatía tiroidea tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre tienen un resultado desfavorable cuando la enfermedad de Graves está controlada

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Describir los resultados de los diferentes tratamientos de orbitopatía tiroidea en pacientes con Enfermedad de Graves atendidos en el CMN 20 de Noviembre desde enero 2010 a diciembre 2020.

6.2 Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con orbitopatía tiroidea que tuvieron resultados favorables
2. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con orbitopatía tiroidea que tuvieron resultados desfavorables
3. Establecer relación entre el resultado del tratamiento de orbitopatía tiroidea y el estado de control de la enfermedad de Graves
4. Establecer relación entre el resultado del tratamiento de orbitopatía tiroidea y los niveles de TSH
5. Establecer relación entre el resultado del tratamiento de orbitopatía tiroidea y los niveles de anticuerpos

7 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

7.1 Diseño y tipo de estudio.

Estudio observacional de cohorte retrospectiva.

7.2 Población de estudio.

Pacientes con enfermedad de Graves atendidos en el CMN 20 de Noviembre desde enero 2010 a diciembre 2020.

7.3 Universo de trabajo

Pacientes con enfermedad de Graves que tengan diagnóstico de Orbitopatía Tiroidea atendidos en el CMN 20 de Noviembre desde enero 2010 a diciembre 2020 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

7.4 Tiempo de ejecución.

De 01 de marzo 2021 a 31 mayo 2021.

7.5 Esquema de selección.

7.5.1 Definición del grupo control. No requiere grupo control.

7.5.2 Definición del grupo a intervenir.

No se realizará intervención.

7.5.3 Criterios de inclusión.

- Los pacientes con diagnóstico de Oftalmopatía de Graves
- Pacientes GO leve, moderada o severa que recibieron tratamiento médico, quirúrgico o ambos en el CMN 20 de Noviembre.
- Pacientes mayores de 18 años

7.5.4 Criterios de exclusión.

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que iniciaron tratamiento pero que no se pudo evaluar los resultados en consultas de seguimiento.

7.5.5 Criterios de eliminación.

- Paciente con oftalmopatía secundaria a tiroiditis o enfermedades diferentes a enfermedad de Graves
- Patología inflamatoria orbitaria de etiología desconocida.
- Expediente clínico incompleto para el análisis.

7.6 Tipo de muestreo.

7.6.1 Muestreo probabilístico.

No corresponde a la metodología del estudio.

7.6.2 Muestreo no probabilístico.

Se realizará un muestreo por conveniencia consecutivo, de acuerdo con los criterios de selección

7.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			5
Porcentaje de Expuestos positivos			50
Odds Ratio:			19
Razón de riesgo/prevalencia			10
Diferencia riesgo/prevalencia			45
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	16	15	19
Tamaño de la muestra- No expuestos	16	15	19
Tamaño total de la muestra	32	30	38

Referencias

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15

Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19

CC= corrección de continuidad

Los resultados se redondean por el entero más cercano

Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort

Imprimir desde el navegador con ctrl-P

o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa

7.8 Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	UNIDADES DE MEDICIÓN
Oftalmopatía tiroidea	Dependiente	Signos y síntomas de actividad inflamatoria orbitaria: dolor opresivo con los movimientos oculares, enrojecimiento palpebral, conjuntival y en la inserción de los músculos rectos, edema palpebral y de la carúncula	Cualitativa, Ordinal	Leve Moderada-severa Muy severa
Edad	Independiente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el proyecto.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Independiente	Perfil genético y bio-psico-social identificado en el expediente clínico.	Cualitativa, dicotómica.	Femenino Masculino
Tabaquismo	Independiente	Consumo de cigarrillos de tabaco.	Cualitativa, Dicotómica.	Si No
Tratamiento de orbitopatía tiroidea	Independiente	Plan terapéutico para curar o aliviar la oftalmopatía	Cualitativa, Nominal	Vigilancia Esteroides Anticuerpos Monoclonales Cirugía Radioterapia
Estado Tiroideo	Independiente	La cuantificación de las hormonas hipofisarias y de la glándula tiroidea por laboratorio especializado	Cualitativa, Nominal	Eutiroides Hipotiroideo Hipertiroides
TSH	Independiente	Mide la cantidad hormona estimulante de la tiroides	Cuantitativa, discreta	Valor de TSH
Anticuerpos anti receptor de TSH	Independiente	mide la cantidad Anticuerpos anti receptor de TSH	Cuantitativa, discreta	Valor de anticuerpos en U/L
Resultados	Independiente	Referencia clínica a mejoría o empeoramiento de	Cualitativa, dicotómica	Favorable Desfavorable

		la oftalmopatía según: Exoftalmometría, apertura palpebral, CAS, diplopía y agudeza visual después del tratamiento.		
Mejoría clínica	Independiente	Percepción del paciente de disminución de signos y síntomas	Cualitativa	Si, no
Antecedentes de tratamiento de enfermedad de graves	Independiente	Opciones terapéuticas utilizadas para revertir el hipertiroidismo	Cualitativa, Nominal	Tionamidas Yodo Cirugía
Mejoría clínica: cambio en el CAS	Independiente	Escala de CAS: Dolor retrobulbar espontáneo Dolor al subir/bajar vista Enrojecimiento de los párpados Enrojecimiento de la conjuntiva Inflamación de los párpados Inflamación de carúncula y/o pliegues Edema conjuntival	Cualitativa categórica	Cambio en el Numero de parámetros positivos en la primera y ultima consulta Aumento : mayor numero de parámetros positivos entre la primera y ultima consulta Disminuye: menor número de parámetros positivos entre la primera y ultima consulta Sin cambios : igual número de parámetros positivos entre la primera y ultima consulta
Cambio en Oftalmometría	Independiente	Apertura palpebral (distancia entre los márgenes del párpado en milímetros con el paciente mirando en posición primaria,	Cualitativa categórica	Distancia en milímetros en la primera y ultima consulta Aumento: si presenta mayor

		<p>sentado relajado y con fijación a distancia)</p> <p>Exoftalmos (medido en milímetros utilizando el mismo exoftalmómetro de Hertel y la misma distancia intercántica para cada paciente</p>		<p>distancia en milímetros</p> <p>Disminuye : si presenta menor distancia en milímetros</p> <p>Sin cambios : si se mantiene igual en la primera y ultima consulta</p>
Cambio en datos de severidad	Independiente	<p>Parámetros a evaluar:</p> <p>Diplopía</p> <p>Puntuación subjetiva de la diplopía</p> <p>0: Sin diplopía</p> <p>1: Intermitente, es decir, diplopía en la posición primaria de la mirada, cuando se está cansado o al despertarse por primera vez</p> <p>2: Inconstante, es decir, diplopía en posiciones extremas de la mirada</p> <p>3: Constante, es decir, diplopía continua en posición primaria o leyendo</p> <p>Oftalmometría</p> <p>Apertura palpebral (distancia entre los márgenes del párpado en milímetros)</p> <p>Exoftalmos (medido en milímetros)</p>	Cualitativa categórica	<p>Cambio en la puntuación de diplopía y/o cambios en la oftalmometría en la primera y ultima consulta :</p> <p>Aumento: si presenta progresión de la severidad de la enfermedad</p> <p>Disminuye : si presenta regresión de la Severidad de la enfermedad</p> <p>Sin cambios : si se mantiene igual en la primera y ultima consulta</p>

<p>Cambios en actividad de enfermedad</p>		<p>OT leve: oftalmopatía con un impacto menor en la vida diaria, tienen uno o más de las siguientes características:</p> <p>Retracción palpebral menor 2 mm Afección leve de los tejidos blandos Exoftalmos menor de 3 mm Diplopía transitoria o ausente Exposición corneal sensible a los lubricantes</p> <p>OT moderada a grave: pacientes con afectación ocular e impacto suficiente en la vida diaria tienen uno o más de las siguientes características:</p> <p>Retracción palpebral mayor o igual a 2 mm, Afección moderada o grave de los tejidos blandos Exoftalmos mayor o igual a 3 mm por encima de lo normal para la raza y el sexo y diplopía</p> <p>OT con amenaza para la visión:</p> <p>1. Pacientes con neuropatía óptica distiroidea y/o rotura corneal.</p>	<p>Cualitativa, categórica</p>	<p>Cambio en la actividad de la enfermedad en la primera y última consulta :</p> <p>Aumento: si presenta progresión de la actividad de la enfermedad</p> <p>Disminuye : si presenta regresión de la actividad de la enfermedad de la enfermedad</p> <p>Sin cambios : si se mantiene igual en la primera y última consulta</p>
--	--	--	--------------------------------	---

7.9 Técnicas y procedimientos para emplear

Con la aprobación del protocolo por el Comité de Bioseguridad, Ética e Investigación institucional, el investigador asociado uno realizará una revisión de expedientes electrónicos de pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre que cumplan con los criterios de selección.

Procedimientos

Se identificarán y seleccionarán a través del expediente electrónico los pacientes con diagnóstico de oftalmopatía tiroidea atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre del periodo de enero 2010 al diciembre 2020, que cumplan con los criterios de selección.

Se recabará la siguiente información a través de un instrumento de recolección de datos:

- **Características demográficas:** sexo, edad, tabaquismo,
- **Antecedentes :** enfermedad de Graves, tratamiento previo para enfermedad de graves
- **Primera consulta :** estado tiroideo (hipotiroideo, eutiroideo, hipertiroideo), grado de oftalmopatía (leve, moderado- severo, muy severo) perfil tiroideo (TSH,T4 libre), anticuerpos anti receptores TSH, oftalmometría, CAS, diplopia, tratamiento para oftalmopatía (vigilancia, esteroides, anticuerpos monoclonales, cirugía)
- **Última consulta :** estado tiroideo (hipotiroideo, eutiroideo, hipertiroideo), grado de oftalmopatía (leve, moderado- severo, muy severo) perfil tiroideo (TSH,T4 libre), anticuerpos anti receptores TSH, oftalmometría, CAS, diplopia, tratamiento para oftalmopatía (vigilancia, esteroides, anticuerpos monoclonales, cirugía) resultado obtenido con el tratamiento (favorable, desfavorable), actividad de enfermedad (aumentó, disminuyó, sin cambios), oftalmometría (aumentó, disminuyó, sin cambios), datos de severidad (aumentó, disminuyó, sin cambios).

7.10 Procesamiento y análisis estadístico.

Se analizarán los datos en el programa SPSS versión 26, las características demográficas reportadas usando estadística descriptiva. Las variables cualitativas se reportarán en frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se determinará su tipo de distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, posteriormente se calcularán las medidas de tendencia central: media o mediana y, como medidas de dispersión: la desviación estándar (DE) o el rango intercuartilar 25 y 75 (RIC_{25,75}) de acuerdo al tipo de distribución.

La asociación entre la relación entre el resultado del tratamiento de orbitopatía tiroidea y el estado de control de la enfermedad de Graves, el nivel de TSH y el nivel de anticuerpos será estimada usando el modelo de regresión de Cox. con un IC al 95% que no atraviese la unidad y un valor de $p < 0.05$ definirán la significancia estadística.

8. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y de acuerdo con los lineamientos emitidos por la Comisión de Ética en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki(Helsinki Finlandia 1964 última enmienda en la 52 Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

9. RESULTADOS

Se revisaron 1162 expedientes guardados en el sistema electrónicos bajo el diagnóstico de hipertiroidismo o tirotoxicosis, de estos 174 tenían como diagnóstico enfermedad de graves, de estos 125 tenían diagnóstico de orbitopatía de Graves, se incluyeron en el estudio 43 casos, se eliminaron 28 y se excluyeron 54.

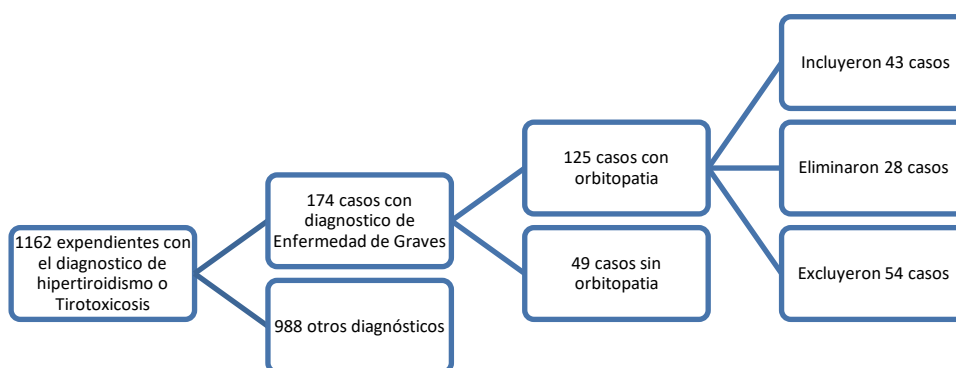


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes

La prevalencia de OT fue 71%, de los casos el 81% fueron mujeres, 18% hombres, la mediana de edad 56 años, el 37% tenía antecedente de tabaquismo. Con relación a tratamientos recibidos para la enfermedad de Graves previo a la primera consulta en el CMN 20 de noviembre en principal tratamiento instaurado fue tiamidas en el 34% de los casos, seguido de esteroides en el 7%, cirugía en el 7%, yodo en el 4% la combinación de más de 2 tratamientos se presentó en el 11% y más de tres tratamientos 16%



Figura 2. Tratamientos para la enfermedad de Graves recibidos por los pacientes con diagnóstico de Orbitopatía previo a la primera consulta en el CMN 20 de Noviembre.

En cuanto a las características de los pacientes en la primera evaluación en el CMN nacional 20 de Noviembre podemos observar en la Tabla 1 que el 51% tenía orbitopatía leve, 27% moderada- severa, 20% muy severa y el 37% diplopía. De los pacientes clasificados con grado de orbitopatía muy severa el 100 %tenia anticuerpos positivos, el 77% tenia CAS mayor de 3, el 66% estaba hipertiroideo y en este grupo los principales tratamientos instaurados fueron esteroides y cirugía. De los pacientes clasificados con grado de orbitopatía moderada el 91 % tenia anticuerpos positivos, el 58 % tenia CAS mayor de 3, el 50% estaba hipertiroideo y en este grupo el principal tratamiento instaurado fue esteroides. De los pacientes clasificados con grado de orbitopatía leve el 86 % tenia anticuerpos positivos, ningún paciente tuvo CAS mayor de 3, el 50% estaba hipertiroideo y en este grupo el principal tratamiento instaurado fue vigilancia.

Tabla I. Características de los pacientes según el grado de orbitopatía tiroidea en la primera evaluación en el CMN 20 de noviembre

		Grado de orbitopatía tiroidea		
		Leve (%) Inicial 51.2	Moderado- severo (%) Inicial 27.9	Muy Severo (%) Inicial 20.9
	n%			
CAS	0-2	100	41.7	22.2
	3 a 5	0	58.4	33.3
	6 o mas	0	0	44.4
Anticuerpos	Negativos	4.5	8.3	0
	Positivos	86.4	91.7	100
	NC	9.1	0	0
Estado tiroideo	Hipotiroidismo	4.5	8.3	0
	Eutiroidismo	45.5	41.7	33.3
	Hipertiroidismo	50	50.0	66.7
Tratamiento	Vigilancia	86.4	8.3	0
	Esteroides	13.6	66.7	33.3
	Antic. nomoclonales	0	0	11.1
	Cirugía	0	25	33.3
	Toxina botulinica	0	0	12.5
	Combinación	0	0	0

En cuanto a los resultados del tratamiento instaurado en el CMN 20 de Noviembre este fue favorable en el 95% de los casos, disminuyó la actividad de la enfermedad en el 41.9%, la oftalmometría disminuyó en el 25.6% de los casos siendo todos estos cambios estadísticamente significativos.

Los resultados obtenidos según el grado oftalmopatía (tabla II), , en los pacientes clasificados con grado de orbitopatía leve la actividad de la enfermedad, oftalmometría y datos de severidad se mantuvo sin cambios con el tratamiento, en los pacientes clasificados con grado de orbitopatía moderado-severo y severo ,la actividad de la enfermedad, oftalmometría y datos de severidad disminuyeron con el tratamiento siendo estos cambios estadísticamente significativos.

Tabla II. Evolución de la enfermedad según el grado de oftalmopatía tiroidea posterior al tratamiento recibido por los pacientes del CMN 20 de noviembre de enero 2010 a diciembre 2020

		Grado de oftalmopatía			Valor P
		Leve	Moderado-severo	Severo	
Actividad de la enfermedad	Disminuyó	2	9	7	0,000
	Sin cambios	18	3	2	
	Aumentó	2	0	0	
Oftalmometría	Disminuyó	1	3	7	0,001
	Sin cambios	18	6	1	
	Aumentó	3	3	1	
Datos de Severidad	Disminuyó	1	8	5	0,002
	Sin cambios	20	4	4	
	Aumentó	1	0	0	

Resultados del tratamiento de Orbitopatía tiroidea observados en la última evaluación fueron favorables (tabla III), el porcentaje de pacientes con hipertiroidismo disminuyó del 53% al 20%, los anticuerpos positivos disminuyeron del 90 % al 60% siendo porcentaje más alto de mejoría observado en los pacientes con orbitopatía clasificada inicialmente como severa.

En los pacientes clasificados con grado de orbitopatía severa el CAS mayor de 3 se encontró en la evaluación inicial de 77.7% de los pacientes y en la evaluación final 9.2% con una reducción del 68%, los anticuerpos persistieron positivos en el 100% de los pacientes el estado de hipertiroidismo disminuyó en un 16%, en este grupo el principal tratamiento continuó siendo los esteroides y los anticuerpos monoclonales.

En los pacientes clasificados con grado de orbitopatía moderado-severa el CAS mayor de 3 se mostró una reducción del 33%, los anticuerpos persistieron positivos en el 75% de los pacientes y el estado de hipertiroidismo disminuyó en un 12.5%, en este grupo el principal tratamiento fueron los anticuerpos monoclonales.

En los pacientes clasificados con grado de orbitopatía leve el CAS fue menor de 2 en el 100% de los pacientes, los anticuerpos persistieron positivos en el 54% de los pacientes y el estado de hipertiroidismo disminuyó en un 35%, en este grupo el principal tratamiento continuó siendo la vigilancia.

Tabla III. Resultados del tratamiento de Orbitopatía tiroidea en los pacientes en los pacientes atendidos en el CMN 20 de noviembre

		Grado de orbitopatía tiroidea					
		Leve (%)		Moderado-severo (%)		Muy Severo (%)	
		Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
n%		51.2	76.7	27.9	18.6	20.9	4.7
CAS	0-2	100	97	41.7	75	22.2	90.7
	3 a 5	0	3	58.4	25	33.3	6.9
	6 o mas	0	0	0	0	44.4	2.3
Anticuerpos	Negativos	4.5	33.3	8.3	25	0	0
	Positivos	86.4	54.5	91.7	75	100	100
	NC	9.1	12.1	0	0	0	0
Estado tiroideo	Hipotiroidismo	4.5	6.1	8.3	12.5	0	0
	Eutiroidismo	45.5	78.8	41.7	50	33.3	50
	Hipertiroidismo	50	15.2	50.0	37.5	66.7	50

Tratamiento	Vigilancia	86.4	81.8	8.3	12.5	0	0
	Esteroides	13.6	15.2	66.7	12.5	33.3	50
	Antic. nomoclonales	0	0	0	37.5	11.1	50
	Cirugía	0	3	25	25	33.3	0
	Toxina botulinica	0	0	0	2.3	12.5	0
	Combinación	0	0	0	0	0	0

En relación con los resultados favorables no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos, tampoco con el estado de control de la enfermedad y nivel de anticuerpos previo al tratamiento

10. DISCUSIÓN

La oftalmopatía de Graves (GO), es un trastorno autoinmune de la órbita que está estrechamente asociado con autoinmunes de la tiroides.⁽¹⁾ La prevalencia de OT en nuestro estudio fue 71%, de los casos el 81% fueron mujeres, 18% hombres, la mediana de edad 56 años, según la literatura la OT se presente en aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de graves, los picos de incidencia por edad ocurren generalmente en la quinta y séptima décadas de la vida, con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.⁽³⁾ Consideramos que este aumento de la prevalencia puede deberse a que el CMN 20 de noviembre es un centro de referencia nacional donde se atienden pacientes con patologías de difícil control.

El 37% de los pacientes tenía antecedente de tabaquismo, mismo que se conoce como una de las principales variables que afectan la gravedad de GO y que generalmente se cree que se correlacionan con el resultado y el comportamiento de OT a lo largo del tiempo. ⁽¹⁸⁾

El en principal tratamiento instaurado para la enfermedad de Graves fueron las tionamidas en el 34% de los casos, aunque se ha visto que el tratamiento con tionamidas (metimazol, carbimazol, propiltiouracilo) representa un pilar del tratamiento, el efecto sobre el curso de GO es neutral. ⁽¹³⁾ El segundo tratamiento instaurado fue de esteroides en el 7%, seguido de cirugía en el 7% , yodo en el 4% la combinación de mas de 2 tratamientos se presentó en el 11% y mas de tres tratamientos 16%. En relación con la tiroidectomía total un estudio de la universidad de Ankara mostró que Los autoanticuerpos tiroideos disminuyeron significativamente y hubo mejoras significativas en la proptosis, la apertura del párpado y CAS en el grupo de pacientes con tiroidectomía total.⁽⁹⁾

Las características de los pacientes de nuestro estudio el 51% tenía orbitopatía leve, 27% moderada- severa, 20% muy severa y el 37% diplopía. Lo que concuerda con la literatura que afirma que a expresión fenotípica de la enfermedad de Graves es variable, existe un espectro de situaciones que van desde el hipertiroidismo leve, ausencia de OT u otras manifestaciones extratiroideas, hasta el hipertiroidismo severo con moderado a severo OT, esto cobra relevancia clínica ya que el fenotipo debe guiar la elección del tratamiento para hipertiroidismo. ⁽¹³⁾

De los pacientes clasificados en nuestro estudio con grado de orbitopatía muy severa el 100 % tenía anticuerpos positivos, el 77% tenía CAS mayor de 3, el 66% estaba hipertiroides, estando estas variables descritas como factores que afectan la gravedad de OT y que se correlacionan con el resultado. ⁽¹⁸⁾ En este grupo los principales tratamientos instaurados fueron esteroides y cirugía.

Es por todos conocido que el tratamiento de primera línea para GO activo de moderado a grave son glucocorticoides sistémicos en dosis altas. ⁽¹⁶⁾ En el estudio de Kahaly 2005 la terapia con el esteroide originó una mejoría significativa, rápida y sostenida de la oftalmopatía. A los 3 meses, 27 de 35 pacientes en el grupo que recibió el esteroide EV tuvieron una respuesta positiva respecto a 18 de 35 pacientes en el grupo que recibió el esteroide oral ($p < 0,01$).⁽⁷⁾ La cirugía orbitaria puede utilizarse para mejorar las manifestaciones oculares residuales de OT y debe retrasarse hasta que la enfermedad haya alcanzado su estado inactivo, se puede considerar en aquellos pacientes en los que la terapia médica ha fallado,⁽¹⁴⁾

De los pacientes clasificados con grado de orbitopatía moderada el 91 % tenía anticuerpos positivos, el 58 % tenía CAS mayor de 3, el 50% estaba hipertiroides y en este grupo el principal tratamiento instaurado fue esteroides. De los pacientes clasificados con grado de orbitopatía leve el 86 % tenía anticuerpos positivos, ningún paciente tuvo CAS mayor de 3, el 50% estaba hipertiroides y en este grupo el principal tratamiento instaurado fue vigilancia, pues se describe en la literatura que en la mayoría de los pacientes con OT leve, una estrategia de vigilancia es suficiente. ⁽¹⁶⁾

Resultados del tratamiento de Orbitopatía tiroidea observados fueron favorables, el porcentaje de pacientes con hipertiroidismo disminuyó del 53% al 20%, los anticuerpos positivos disminuyeron del 90 % al 60% siendo porcentaje mas alto de mejoría observado en los pacientes con orbitopatía clasificada inicialmente como severa.

En los pacientes clasificados con grado de orbitopatía leve la actividad de la enfermedad, oftalmometría y datos de severidad se mantuvo sin cambios con el tratamiento, en los pacientes clasificados con grado de orbitopatía moderado-severo y severo ,la actividad de la enfermedad, oftalmometría y datos de severidad disminuyeron con el tratamiento siendo estos cambios estadísticamente significativos.

En relación con los resultados favorables no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos, tampoco con el estado de control de la enfermedad y nivel de anticuerpos previo al tratamiento.

11. CONCLUSIONES

- 11.9 La prevalencia del OT en el CMN 20 de noviembre es alta y esto se debe a que es un centro de referencia nacional.
- 11.10 Los resultados del tratamiento de Orbitopatía tiroidea en los pacientes atendidos en el CMN 20 de noviembre fueron favorables
- 11.11 La mejoría de con el tratamiento en relación con la actividad de la enfermedad, oftalmometría y datos de severidad se observo principalmente en los pacientes con oftalmopatía moderada-severa y severa.
- 11.12 No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos, tampoco con el estado de control de la enfermedad y nivel de anticuerpos previo al tratamiento

12. PERSPECTIVAS

Con los resultados obtenidos en esta investigación identificamos diversas áreas de oportunidad que nos permitirán implementar diversas medidas para mejorar las opciones terapéuticas de los pacientes con orbitopatía de Graves. Esto se traduce de forma directa con la mejor calidad de vida y pronóstico del paciente a largo plazo. Características asociadas al tumor tienen una tendencia a ser factores pronósticos de éxito postquirúrgico y remisión de la acromegalia. Sin embargo, hace falta tener un mayor número de pacientes.

13. LIMITACIONES

Algunas limitaciones de este estudio se deben tener en cuenta. En primera instancia, se deben tener en consideración las limitaciones propias de un estudio observacional y retrospectivo. Desafortunadamente, no se pudieron analizar a todos los pacientes con orbitopatía de graves por falta de información en los expedientes clínicos. Se requieren ensayos prospectivos y para confirmar nuestros hallazgos.

14. BIBLOGRAFÍA

1. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: Epidemiology and natural history. *Intern Med.* 2014;53(5):353–60.
2. Acosta Acosta B, Rodríguez Gil R, Nieto Hornes J, Afonso Rodríguez A, Delgado Miranda J. Protocolo en la orbitopatía tiroidea. *Arch la Soc Canar Oftalmol.* 2012;(23):2.
3. Gonnella D. The Th1 chemokine MIG in Graves' ophthalmopathy. *Clin Ter.* 2019;170(5):E368–72.
4. Gontarz-Nowak K, Szychlińska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Bandurska-Stankiewicz E. Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *J Clin Med.* 2020;10(1):16.
5. Łacheta D, Miśkiewicz P, Głuszko A, Nowicka G, Struga M, Kantor I, et al. Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
6. Marrero Rodríguez MT, Rodríguez González JC, Alavez Martín E. Evolución oftalmológica en pacientes hipertiroideos tratados con yodo radiactivo. *Rev Cuba Endocrinol.* 2005;16(2):0–0.
7. Kahaly GJ, 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(9):5234–40.
8. Genere N, Stan MN. Current and Emerging Treatment Strategies for Graves' Orbitopathy. *Drugs* [Internet]. 2019;79(2):109–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1045-9>
9. Erdoğan MF, Demir Ö, Ersoy RÜ, Gül K, Aydoğan Bİ, Üç ZA, et al. Comparison of Early Total Thyroidectomy with Antithyroid Treatment in Patients with Moderate-Severe Graves' Orbitopathy: A Randomized Prospective Trial. *Eur Thyroid J.* 2016;5(2):106–11.
10. Delfino L, Gauna A, Yampey J. Oftalmopatía de Graves y tratamiento con I131. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2015;52(3):153–62.
11. De Bellis A, Conzo G, Cennamo G, Pane E, Bellastella G, Colella C, et al. Time course of Graves' ophthalmopathy after total thyroidectomy alone or followed by radioiodine therapy: A 2-year longitudinal study. *Endocrine.* 2012;41(2):320–6.
12. Bartalena L. Graves' Orbitopathy: Imperfect Treatments for a Rare Disease. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):259–69.
13. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):592–9.
14. Gonnella D, Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y, et al. Treatment options for Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2012;2(1):16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1136-x>
15. Sisti E, Menconi F, Leo M, Profilo MA, Mautone T, Mazzi B, et al. Long-term outcome of Graves' orbitopathy following high-dose intravenous glucocorticoids and orbital radiotherapy. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(6):661–8.
16. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):9–26.
17. Waage et al. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(1):139–48.

18. Menconi F, Leo M, Sabini E, Mautone T, Nardi M, Sainato A, et al. Natural history of graves' orbitopathy after treatment. *Endocrine* [Internet]. 2017;57(2):226–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1136-x>

