



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"Dr. Eduardo Liceaga"



“Radioterapia en el control clínico de la oftalmopatía de graves refractaria a tratamiento de glucocorticoides, reporte a 5 años”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN
RADIOONCOLOGÍA

PRESENTA:

Itzel Vázquez Reyna



ASESOR DE TESIS

DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNANDEZ

CD. MÉXICO, SEPTIEMBRE DEL 2022



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.



UTORIZACIÓN DE TESIS



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

**Comité de Evaluación de Protocolos de
Investigación de Médicos Residentes**

Oficio No.: DECS/JPO-1220-2022
Ident. Protocolo: (833-038/22)

Ciudad de México a 26 de mayo del 2022

Dra. Itzel Vázquez Reyna

Servicio de Oncología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado:
Radioterapia en el control clínico de la oftalmopatía de graves refractaria a tratamiento de glucocorticoides, reporte a 5 años.
como:

Enmienda al proyecto de investigación APROBADA

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-1220-2022

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días **vía correo electrónico**, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos.**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Natalia Gómez López

Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp - Acuse
ccgr

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
"Dr. Eduardo Liceaga"



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
Y CAPACITACIÓN EN SALUD

DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3821
Con +52 (55) 2789 2000





AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNANDEZ
JEFE DE SERVICIO DE RADIOONCOLOGÍA TITULAR DEL CURSO DE
POSTGRADO RADIOONCOLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



INDICE

1.	AGRADECIMIENTOS -----	5pag.
2.	RESUMEN -----	6pag.
3.	PALABRAS CLAVE -----	7pag.
4.	ANTECEDENTES-----	7pag.
5.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	10pag.
6.	JUSTIFICACIÓN -----	10pag.
7.	HIPÓTESIS-----	11pag.
8.	OBJETIVOS-----	11pag.
	8.1. OBJETIVO GENERAL	
	8.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
9.	METODOLOGÍA-----	11pag.
	9.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	
	9.2. POBLACIÓN	
	9.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA	
	9.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	
	9.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	
	9.6. PROCEDIMIENTO	
	9.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES-----	15pag.
11.	ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD-----	15pag.
12.	RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS-----	16pag.
13.	RECURSOS DISPONIBLES -----	16pag.
	13.1 RECURSOS NECESARIOS	
14.	RESULTADOS. -----	17pag.
15.	DISCUSIÓN. -----	19pag.
16.	CONCLUSIONES -----	20pag.
17.	REFERENCIAS -----	21pag.
18.	ANEXOS-----	25pag.



1. AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, les tengo un agradecimiento infinito por el apoyo incondicional a través de toda mi formación, sin ellos este logro no hubiera tomado lugar en mi vida. Agradezco su amor, su paciencia, sus principios y valores que formaron la persona que soy y por ende la calidad de ser humano que en mí prevalece y continúa creciendo y mejorando día a día. Agradezco su actitud positiva ante la adversidad y la paz que me transmiten al hacerme ver que todo tiene un propósito y todo conlleva un sacrificio, la moneda siempre tiene 2 caras y elijo ver la positiva gracias a su ejemplo.

Agradezco al Hospital General de México y todo lo que él engloba, los pacientes, los maestros, las personas que representaron un ejemplo para mí. Estoy profundamente agradecida porque todos ellos forman una pieza clave en mi formación como Radio Oncóloga.



2. RESUMEN ESTRUCTURADO.

La oftalmopatía de Graves [OG] es una enfermedad autoinmune de los tejidos retro oculares que se presenta en enfermedad de Graves, está presente en un 25 a 50% de los pacientes con hipertiroidismo.

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 por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor (21). La Radioterapia tiene una efectividad muy similar a la de los glucocorticoides orales (60%).

Objetivo: Analizar los resultados clínicos a largo plazo (5 años) del tratamiento con radioterapia externa con dosis de 20Gy/10 fx para orbitopatía de Graves que no presenta respuesta a tratamiento con glucocorticoides.

Método: Se realizó un seguimiento y revisión de expedientes de 10 pacientes mayores de 18 años valorados en el servicio de Radio Oncología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, en el periodo comprendido entre los meses de enero 2015 a febrero 2018. Al término del tratamiento con Radioterapia externa y completado el tiempo de seguimiento los pacientes fueron evaluados mediante exploración física, se analizaron los movimientos oculares, exoftalmos, agudeza visual, cierre palpebral y dolor ocular por el servicio de Oftalmología el Hospital General de México.

Resultados: 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.

Terminado el periodo de observación la totalidad de los pacientes cumplían criterios de ausencia de actividad de orbitopatía tiroidea, con remisión de 42% de los síntomas pero persistencia de eritema conjuntival (n=6, 60%), eritema palpebral (n=2, 20%), edema de carúncula (n= 1, 10%) y mejoría de agudeza visual (n=2, 20%) de los pacientes.

Conclusiones: 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.



3. PALABRAS CLAVE.

Radioterapia

Oftalmopatía de graves

Refractaria.

4. ANTECEDENTES.

Epidemiología.

La oftalmopatía de Graves (OG), también conocida como orbitopatía de Graves, enfermedad ocular de Graves, enfermedad ocular tiroidea y oftalmopatía asociada a la tiroides, es un trastorno autoinmune de la órbita que está estrechamente asociado con enfermedades tiroideas autoinmunes. OG es clínicamente relevante en el 25-50 % de los pacientes con enfermedad de Graves y en el 2 % de los pacientes con tiroiditis crónica. Se puede detectar una forma subclínica de OG en imágenes orbitarias en más del 70 % de los pacientes con enfermedad de Graves.

Al inicio de la oftalmopatía, el 80-90% de los pacientes con OG tienen hipertiroidismo, y el resto tiene eutiroidismo o hipotiroidismo. La OG precede a la aparición de hipertiroidismo en el 20% de los pacientes; sin embargo, se desarrolla más frecuentemente de forma concomitante o después del inicio del hipertiroidismo. Suele ser bilateral, aunque puede ser asimétrica o unilateral en el 15% de los pacientes. La vista está amenazada en el 3-5% de los pacientes, y estos pacientes requieren tratamiento urgente. La incidencia anual ajustada por edad de OG clínicamente relevante en Estados Unidos (EE. UU.) se estimó en 16 por 100 000 habitantes en mujeres y 2,9 por 100 000 en hombres, con una prevalencia estimada de 0,25 %. Estudios posteriores en Europa, EE. UU., India, Malasia y Japón han informado tasas de prevalencia que oscilan entre el 0,1 % y el 0,3 %, aunque un estudio de EE. UU. informó una prevalencia del 5,75 %, probablemente debido a factores ambientales y/o anatómicos.



Factores de riesgo.

Varios factores de riesgo pueden influir en la aparición de OG. Estos incluyen factores genéticos: se ha demostrado que los genotipos del antígeno leucocitario humano (HLA)-DRB1*03, DRB1*04 y DRB1*07 están relacionados con el desarrollo de OG en caucásicos. En poblaciones asiáticas, la asociación entre HLA y OG es menos clara. Tabaquismo: fumar cigarrillos es el factor de riesgo modificable más fuerte para el desarrollo de OG.

Un metanálisis de estudios de casos y controles, así como estudios de cohortes, demostró fuertes vínculos entre el tabaquismo y el desarrollo y deterioro de OG. Un estudio informó que el 64 % de los pacientes con OG y el 48 % de los pacientes con enfermedad de Graves sin orbitopatía eran fumadores, en comparación con aproximadamente el 30 % de los pacientes con bocio no tóxico, bocio tóxico o tiroiditis de Hashimoto. Fumar provoca la progresión de OG después de la radioterapia para la enfermedad de Graves y atenúa la eficacia de la radioterapia orbitaria y los glucocorticoides sistémicos en dosis altas.

Patogénesis.

La presencia de anticuerpos del receptor de TSH: dado que el ARNm y las proteínas del receptor de TSH están presentes en el tejido adiposo orbitario y se ha informado una mayor expresión de este receptor en el tejido adiposo orbitario de pacientes con OG, la autoinmunidad contra el receptor de TSH puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de OG.

Una concentración alta de T3 antes del tratamiento (325 ng/ dL o 5 nmol/L), edad avanzada, estrés, fármacos e ingesta de yodo: se ha informado el desarrollo o empeoramiento de OG después de la terapia con yodo radioactivo para el hipertiroidismo en el 15-39% de los pacientes. Los ensayos controlados aleatorios encontraron que los riesgos del yodo radiactivo eran mayores que los de los fármacos antitiroideos, por ejemplo, 15 % frente a 3 %, 33 % frente a 10 % y 38,7 % frente a 21,3 %, respectivamente.

Clasificación clínica.

La presentación clínica de OG varía según la edad, el sexo y la raza. Se han observado varias diferencias en la presentación clínica entre pacientes asiáticos y caucásicos. Los pacientes con OG son mayores que los pacientes con Enfermedad de Graves (EG) sin oftalmopatía (edad media: 46,4 años frente a 40,0 años). Se han observado picos bimodales en la edad de inicio tanto en hombres como en



mujeres, y ambos picos se produjeron cinco años antes en las mujeres que en los hombres (40-44 años frente a 45-49 años y 60-64 años frente a 65-69 años).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas oculares bilaterales y el hipertiroidismo ocurren con mayor frecuencia simultáneamente o dentro de los 18 meses de diferencia, aunque en ocasiones la oftalmopatía de Graves precede o sigue al inicio del hipertiroidismo por muchos años. Casi la mitad de los pacientes con hipertiroidismo de Graves informan síntomas de oftalmopatía de Graves, que incluyen una sensación ocular seca y arenosa, fotofobia, lagrimeo excesivo, visión doble y sensación de presión detrás de los ojos. Las características clínicas más comunes de la oftalmopatía de Graves son retracción del párpado superior, edema y eritema de los tejidos periorbitarios y conjuntiva, y proptosis. Aproximadamente del 3 al 5% de los pacientes con oftalmopatía de Graves tienen una enfermedad grave con dolor intenso, inflamación y ulceración corneal que amenaza la vista o neuropatía óptica compresiva.

Tratamiento

La profilaxis con glucocorticoides es beneficiosa para los pacientes con OG preexistente leve. Se ha informado un aumento transitorio en el nivel de anticuerpos contra el receptor de TSH después de la terapia con yodo radiactivo. Por lo tanto, la terapia con yodo radiactivo puede desencadenar el desarrollo de inflamación autoinmune en la órbita y provocar el empeoramiento de OG. La capacidad de prevenir el deterioro de GO con la administración temprana de T4 sugiere que el desarrollo de hipotiroidismo después de la terapia con yodo radiactivo puede ser un factor de riesgo más importante para el desarrollo de OG. La historia natural de la OG es muy variable, con remisión espontánea observada en algunos pacientes y enfermedad persistente o progresiva observada a pesar del tratamiento médico en otros. La terapia con glucocorticoides ha sido el tratamiento principal para los pacientes que padecen GO sintomática.

Los estudios que compararon corticosteroides orales e intravenosos informaron tasas variables de eventos adversos entre el grupo con aumento de peso, hipertensión y desarrollo de características cushingoides como eventos adversos comunes en el grupo de corticosteroides orales y sofocos, dispepsia y palpitaciones informados en el grupo intravenoso. El riesgo de cualquier evento adverso estuvo relacionado con la dosis y la duración del tratamiento con glucocorticoides. Dados los eventos adversos relacionados con el tratamiento con glucocorticoides, la radioterapia orbitaria se ha investigado como una terapia alternativa para OG. Sin



embargo, los estudios hasta la fecha han informado una amplia gama de respuestas a la radioterapia para OG. Los criterios de valoración de respuesta utilizados en estudios anteriores incluyen la reducción de la proptosis o del volumen del músculo orbitario y la mejora de la diplopía. Aunque estos criterios de valoración son clínicamente importantes, ya que no reflejan el mecanismo propuesto de la radioterapia (RT), una supresión del proceso inflamatorio, el uso de estas medidas como criterios de valoración primarios puede subestimar la eficacia de la radioterapia.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Varios estudios arrojan un rango de resultados muy variado en cuanto a la respuesta con Radioterapia, por lo que se requiere determinar cuál es el tratamiento óptimo para pacientes con orbitopatía de Graves dado que no hay la evidencia suficiente para respaldarlo.

6. JUSTIFICACIÓN.

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.

7. HIPÓTESIS.

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 a largo plazo (5años) posterior al tratamiento con radioterapia externa.

8. OBJETIVOS.

8.1 Objetivo general

Evaluar el control clínico a 5 años del tratamiento con radioterapia externa en pacientes con Oftalmopatía de Graves refractaria a glucocorticoides.

8.2 Objetivos específicos

Analizar cuál es el resultado clínico a 5 años 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.

9. METODOLOGÍA.

9.1. Tipo y diseño de estudio

Observacional, transversal, retrospectivo.



9.2. Población

Expedientes y archivos digitales de tratamiento de pacientes con diagnóstico de Orbitopatía de Graves refractarias a corticoides tratadas en el servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" durante el periodo de enero del 2010 a enero 2021.

9.3. Tamaño de la muestra

Se determinó mediante el método de diferencia de medias para muestras pareadas, con el volumen total de paciente con orbitopatía de Graves refractaria a tratamiento con corticoides, de enero del 2010 a enero 2021.

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 5 años fue el grado de exoftalmos.

- La estimación de este tamaño de muestra se determinó mediante el software estadístico G power versión 3.1.9.2. y la siguiente fórmula.
- n = Tamaño de muestra buscado.
- N = Tamaño de la población o Universo = 10 pacientes.
- Z = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC) = 1.96.
- e = Error de estimación máximo aceptado = 0.04.
- p = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito) = 0.5.
- q = $(1 - p)$ = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado = 0.5.
- Bajo estas circunstancias el tamaño de muestra queda en 10 pacientes.

9.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación



- 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.

- Criterios de exclusión:

-Pacientes menores de 18 años.

-Pacientes que no recibieron glucocorticoides.

-Pacientes que en el expediente clínico no reportaban todas las variables

9.5. Definición de las variables

Independientes: Edad, genero.

Dependientes: Movimientos oculares, Exoftalmos, agudeza visual, cierre palpebral, dolor.

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Nominal	Cuantitativa	Numérica	18-80
Genero	Ordinal	Cualitativa	Fem/Mas	
Movimiento oculares	Ordinal	Cualitativa	Limitados-normales	
Exoftalmos	Ordinal	Cualitativa	Leve-moderado-grave	



Agudeza visual	Nominal	Cuantitativa	Disminuida-conservada	
Cierre palpebral	Ordinal	Cualitativa	Limitado-normal	
Dolor	Discreta	Cuantitativa	Leve-moderado-severo	0-10

9.6. Procedimiento

- 1- Se recolectaron los expedientes clínicos y los archivos digitales del sistema ECLIPSE TM de las pacientes atendidas en el servicio de Oncología en el periodo de 01 de enero de 2015 al 01 DE ENERO de 2021.
- 2- Se valoraron los expedientes dependiendo de los criterios de inclusión y en caso de no cumplir con estos, se excluirán.
- 3- Se creó una hoja de recolección de datos personales, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos específica para esta revisión.
- 4- Se creó una base de datos a través del programa Excel.
- 5- Fue valorado cinco características.
- 6- Se localizarán a los pacientes involucrados para el análisis a 5 años con estudios pertinentes para valoración oftalmológica así como exploración clínica.
- 7- Finalmente, se obtendrán los resultados y conclusiones del control clínico a 5 años para fines investigativos.

9.7. Análisis estadístico

En el programa de Microsoft Excel 2019, se registrarán los datos arrojados de la revisión del expediente, con posterior análisis en el programa estadístico SPSS-25 análisis mide una respuesta binaria para cada variable.



Los textos se procesaron con Word 2019, y las tablas y gráficos se realizaron con Excel 2019. Se representarán los parámetros en tablas estadísticas y gráficas para luego discutir y analizar el resultado del control clínico de oftalmopatía de graves tratada con radioterapia, para llegar a una conclusión del análisis a 5 años.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

ACTIVIDAD	Dicie mbre 2021	ener o 2022	febrero 2022	marzo202 2	abril 2022	mayo 2022	Junio 2022
<i>Búsqueda de información y revisión de la literatura.</i>							
<i>Elaboración de marco teórico.</i>							
<i>Colecta de datos de variables.</i>							
<i>Análisis de datos</i>							
<i>Presentación de resultados y conclusiones.</i>							

11. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Se tomarán en cuenta para la realización del estudio la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong, septiembre de



1989. En donde se establece: es misión del médico salvaguardar la salud de las personas.

Su conocimiento y conciencia están dedicados al cumplimiento de esta misión. La finalidad de la investigación biomédica que implica a personas debe ser la de mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

Ya que se trata de un estudio con carácter retrospectivo, donde no se realizará ninguna intervención clínica en el paciente, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación este proyecto cumple criterios para ser considerado sin riesgo por lo que no es necesario solicitar consentimiento informado específico por parte del paciente.

12. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Este estudio pretende generar conocimiento en beneficio en el tratamiento de las pacientes con oftalmopatía de graves refractaria a tratamiento, así como la publicación de éste en una revista científica de alto impacto .

13. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Se necesitaron expedientes, el programa Mónaco instalado en las computadoras del área de física médica para revisar cumplimiento de dosis, así como lo histogramas para evaluar la dosis a tejidos circundante, denominados órganos de riesgo, tablas de evaluación para respuesta clínica de los 5 parámetro evaluados (movimientos oculares, Exoftalmos, agudeza visual, cierre palpebral, dolor) durante el análisis de los paciente tratados en el periodo descrito y estudios oftalmológicos para evaluar la agudeza visual.

13.1 RECURSOS NECESARIOS

Solo se requieren insumos ya existentes en el Hospital.



14. RESULTADOS.

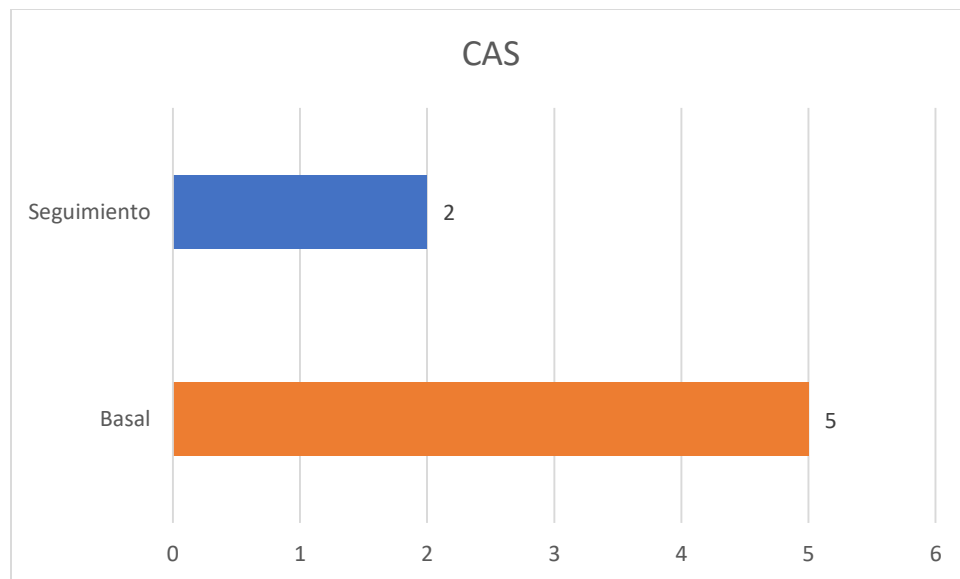
Se realizó un seguimiento y revisión de expedientes de 10 pacientes mayores de 18 años valorados en el servicio de Radio Oncología del Hospital general de México Dr. Eduardo Liceaga, en el periodo comprendido entre los meses de enero 2015 a febrero 2018.

Características del tratamiento.

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

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.

Al término del tratamiento con Radioterapia externa y completado el tiempo de seguimiento los pacientes fueron evaluados mediante exploración física, se analizaron los movimientos oculares, exoftalmos, agudeza visual, cierre palpebral y dolor ocular por el servicio de Oftalmología el Hospital General de México.





Características sociodemográficas

Con respecto al lugar de procedencia 50% (n=5) de la población de estudio procedía de la ciudad de México, de los cuales el 80%(n=8) eral mujeres con una media de edad de 42 ± 5 años, con una mediana de seguimiento de 6± 1 años (tabla 1).

Tabla1. Características demográficas de los pacientes con orbitopatía tiroidea.

		n (%), □ ± DE
Sexo	Hombre	2 (20)
	Mujer	8 (80)
Edad (años)		42±5
Tiempo de seguimiento (años)		6±1

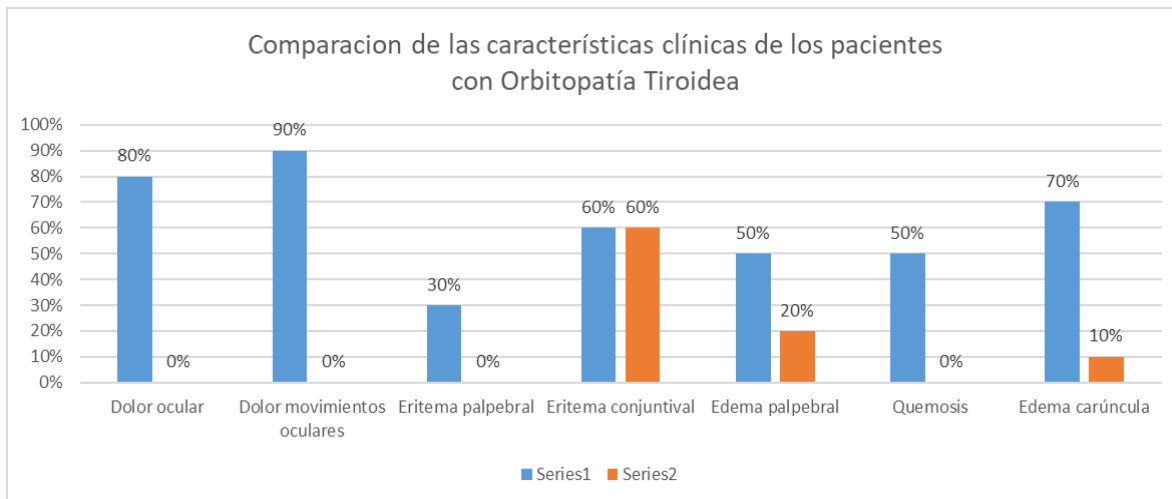
Características basales y evolución de los pacientes

La totalidad de los pacientes en la primera valoración presentaba orbitopatía tiroidea activa manifestada principalmente por dolor ocular tanto espontaneo como con el movimiento ocular seguido de edema de carúncula y eritema conjuntival, con una media de puntuación de CAS de 5 (RIQ: 1.25) (Tabla 2).

Tabla 2 Características clínicas de los pacientes con orbitopatía tiroidea.

Características clínicas	Basal n (%), mediana [RIQ]	Seguimiento Basal n (%), mediana [RIQ]
Dolor ocular	8 (80)	0 (0)
Dolor movimientos oculares	9 (90)	0 (0)
Eritema palpebral	3 (30)	0 (0)
Eritema conjuntival	6 (60)	6 (60)
Edema palpebral	5 (50)	2 (20)
Quemosis	5 (50)	0 (0)
Edema carúncula	7 (70)	1 (10)
Aumento proptosis	NA	0 (0)

disminución movimientos oculares	NA	0 (0)
disminución agudeza visual	6 (60)	4 (40)
CAS	5 [1.25]	2 [1]
Actividad	10 (100)	0 (0)



Terminado el periodo de observación la totalidad de los pacientes cumplían criterios de ausencia de actividad de orbitopatía tiroidea, con remisión de 42% de los síntomas pero persistencia de eritema conjuntival (n=6, 60%), eritema palpebral (n=2,20%), edema de carúncula (n= 1,10%) y mejoría de agudeza visual (n=2,20%) de los pacientes.

15. 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 en un periodo analizado de 6 ± 1 años, encontrando que la edad media de presentación es de 42 ± 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, al término del periodo de observación los pacientes, prácticamente todos los pacientes tenían un rango de movimiento normal. El grado de Exoftalmos de acuerdo a la EUGOGO, pasó de moderada a leve en todos los casos. El 60% de los paciente que presentaban eritema conjuntival se mantuvieron con estatismo en esta característica, los pacientes que presentaban eritema palpebral que fue el 50% al análisis de seguimiento únicamente el 20% presento este signo clínico, así mismo el edema de carúncula se vio disminuido a largo plazo en un 90% de los paciente que inicialmente lo presentaron (70%), en cuanto a la agudeza visual solo el 40% persistió. El resto se mantuvieron sin cambios.

Como se puede observar en nuestra muestra, donde hubo un impacto significativo fue en los desenlaces del control de la oftalmopatía de Graves valorados por medio de cuestionario CAS, esto por el mecanismo de acción que tiene la Radioterapia, se encontró una mejoría en

En cuanto a los efectos secundarios de la radioterapia a largo plazo, es importante mencionar el riesgo de catarata radio inducida por la dosis de radiación al cristalino, en esta serie analizada, sabemos que se respetó la dosis de tolerancia en Gray de este órgano, a pesar del cumplimiento de los constraints se ha reportado hasta un 20% de catarata radio inducida, la cual la veríamos al año de haber finalizado el tratamiento.

Dentro de los efectos secundarios a largo plazo, se han reportado la incidencia de segundas neoplasias en el campo de tratamiento de 0.001%, esto por la escasa información reportada sobre este tratamiento en específico en oftalmopatía de Graves. En este grupo de paciente no se ha reportado ninguna, sin embargo, se sugiere una evaluación a largo plazo (10 años) que es el estimado que se conoce para diagnóstico de neoplasias radio inducidas.

16. CONCLUSIÓN.

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.

17. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA:

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):1443-94)



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. MarinòM, 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 patogénesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003; 24: 802-835.
19. Bartley GB, Fatourechí V, Kadrmas 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. Methylprednilone 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. 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
30. 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
31. 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.
32. 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)
33. 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
34. 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
35. 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
36. Ezra H, Laperriere N, Millar BA, et al. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: Measuring clinical efficacy and impact. *Practical Radiation Oncology* (2014) 4, 233-239
37. 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
38. 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
39. 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

40. Schaefer U, Hesselmann S, Micke O, Schueller P, Bruns F, Palma C, et al. A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):192–7.

41. San Miguel I., Carmona Ruth, Rutllan J., Medina RF and Lara Pedro. Review of the treatment of Graves' ophthalmopathy: The role of the new radiation techniques. *Saudi Journal of Ophthalmology* (2018) 32, 139–145

42. San Miguel I., Carmona R., Luque L et al. Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) make a difference in retro-orbital irradiation treatment of patients with bilateral Graves' ophthalmopathy. Comparative analysis of dosimetric parameters from different radiation techniques. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016 Sep-Oct; 21(5): 435–440.

43. Hahn, E., Laperriere, N., Millar, B. A., Oestreicher, J., McGowan, H., Krema, H., ... & Chung, C. (2014). Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: measuring clinical efficacy and impact. *Practical radiation oncology*, 4(4), 233-239.

44. Hiromatsu, Y., Eguchi, H., Tani, J., Kasaoka, M., & Teshima, Y. (2014). Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Internal Medicine*, 53(5), 353-360.

18. ANEXOS

Figura 1- Técnica de tratamiento 3D de radioterapia.

Figura 2- Curva de distribución de dosis de radioterapia 20Gy.

Figura 3- Cierre palpebral después de la radioterapia (RT).

Tabla 2- parámetros clínicos evaluados previos al tratamiento y después del tratamiento con radioterapia.

Cuestionario de evaluación a 5 años.

FIGURA 1

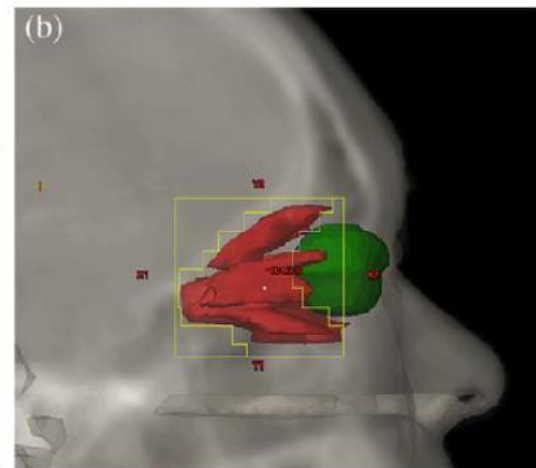
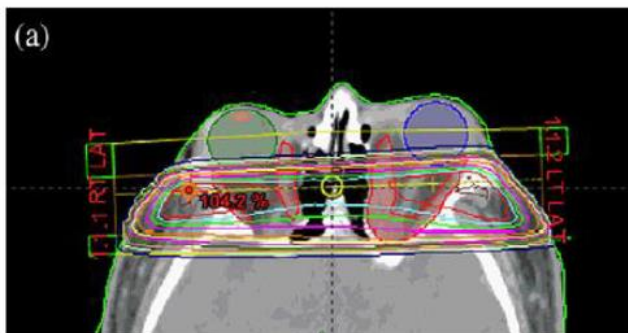
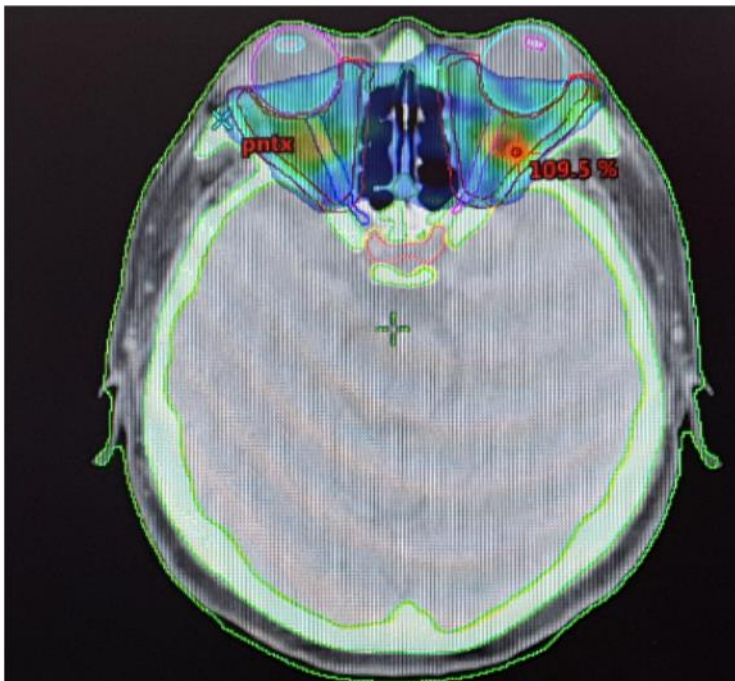


Figura 3. (a) Técnica convencional en orbitopatía de Graves. (b) Vista del campo lateral.

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

FIGURA 2

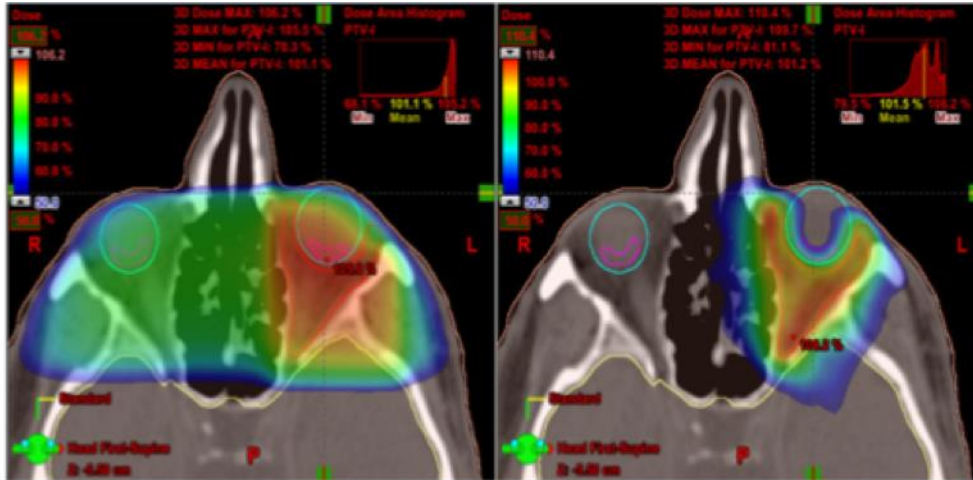


FIGURA 3

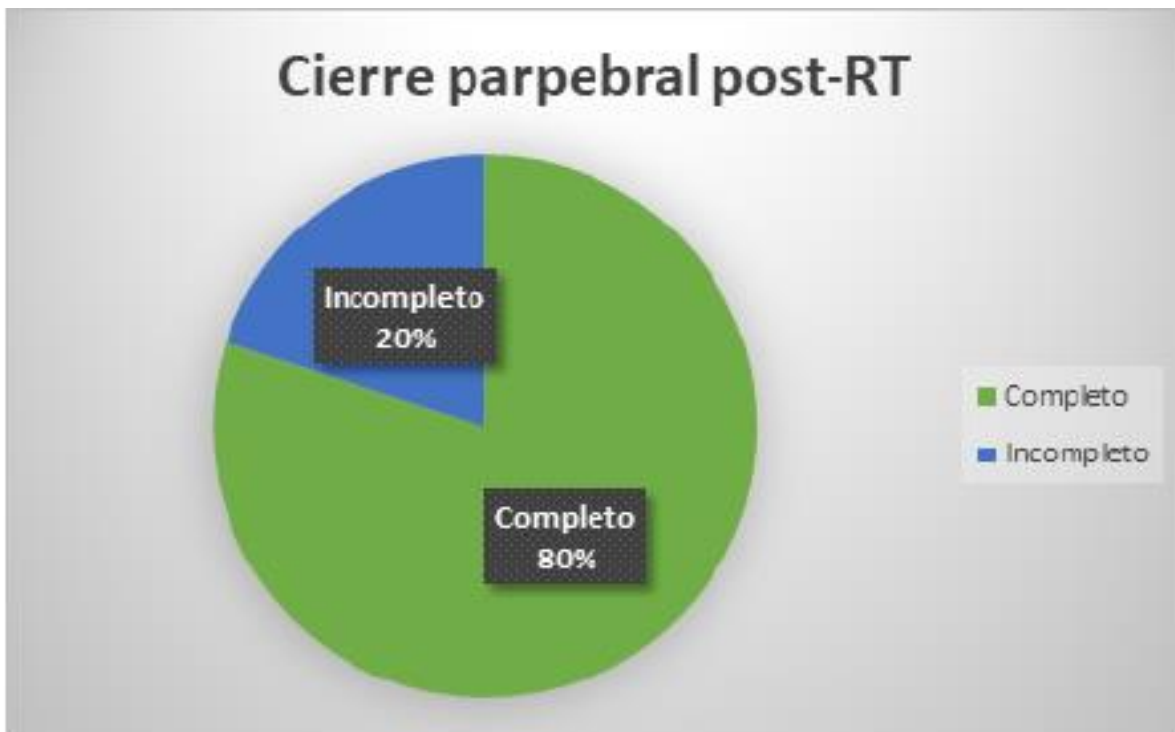


TABLA 1



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



Nombre :

ECU:

Tiempo de seguimiento:

Elementos*	1 visita	seguimiento	Puntaje
Sensación de dolor detrás del globo terráqueo durante las últimas cuatro semanas.			1
Dolor con el movimiento de los ojos durante las últimas cuatro semanas.			1
Enrojecimiento de los párpados			1
Enrojecimiento de la conjuntiva.			1
Hinchazón de los párpados			1
Quemosis (edema de la conjuntiva)			1
Carúncula hinchada (cuerpo de carne en el ángulo medial del ojo)			1
Aumento de proptosis ≥ 2 mm			1
Disminución de los movimientos oculares $\geq 5^\circ$ en cualquier dirección			1
Disminución de la agudeza visual ≥ 1 línea en la tabla de Snellen			1

GO: orbitopatía de Graves; CAS: puntuación de actividad clínica.

* Se utiliza una escala de siete puntos (excluyendo los últimos tres elementos) cuando no se dispone de una evaluación previa. La GO se considera activa en pacientes con CAS ≥ 3 .

Referencias:

Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Criterios clínicos para la evaluación de la actividad de la enfermedad en la oftalmopatía de Graves: un enfoque novedoso. Br J Ophthalmol 1989; 73: 639.

Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Puntaje de actividad clínica como guía en el manejo de pacientes con oftalmopatía de Graves. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 47: 9.

Reproducido con autorización de: Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. Directrices de la American Thyroid Association de 2016 para el diagnóstico y el tratamiento del hipertiroidismo y otras causas de tirotoxicosis. Tiroides 2016; 26: 1343. Copyright © 2016 Mary Ann Liebert, Inc.