

Entrevista con el Dr. Pérez Moreiras, que aporta algunas de las claves que abordará en la Conferencia
SEO-SOE 2015 sobre la Orbitopatía Tiroidea

«Desde 2010, el presente y el futuro está en los inhibidores de citoquinas (IL-6)»

El Dr. José Pérez Moreiras desarrollará, a partir de las 18:15 h., del viernes 25 de septiembre, la Conferencia SEO-SOE 2015. Llevará por título «Orbitopatía tiroidea. De los esteroides a la terapia biológica con inhibidores de citoquinas. El final de la cirugía» y en ella ha contado con la colaboración de las Dras. M^a. Varela Agra y M^a. C. Prada Sanchez, ambas también del Instituto Internacional de Órbita, Centro Oftalmológico Moreiras, de Santiago de Compostela. Amablemente, ha concedido una larga entrevista a esta publicación en la que avanza buena parte de las claves que desarrollará en su intervención en el Congreso de la SEO, entre ellas las nuevas perspectivas que se abren en el tratamiento de esta enfermedad gracias al diagnóstico precoz y a los últimos avances terapéuticos.

'I.O.'.- ¿Qué es la Orbitopatía y cómo afecta a los ojos?

Dr. José Pérez Moreiras.- La enfermedad de Graves-Basedow (EG) es un desorden o enfermedad de etiología desconocida en la que concurren hipertiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y ocasionalmente dermatopatía en miembros inferiores. La Enfermedad Tiroidea autoinmune está relacionada con otras Tiroiditis, como la de Hashimoto y la Atrofia Tiroidea primaria. La Enfermedad Tiroidea o Distiroidea (Hiper, Hipo y Normotiroido) afecta al tiroides (95%), a los tejidos orbitarios, músculos y grasa (50%) y a los miembros inferiores (4%), produciendo mixedema.

'I.O.'.- ¿Es muy frecuente en la Comunidad Europea?

Dr. José Pérez Moreiras.- La Orbitopatía de Graves (OG) u Oftalmopatía Tiroidea (OT) es la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves-Basedow. Es poco frecuente (1/2.000 mujeres/año, alrededor de 10.000/año y 2.000 varones en España). Puede presentar cuadros clínicos inflamatorios de moderados a severos en un 15% de los casos con exoftalmos, estrabismo restrictivo y retracción palpebral, que pueden producir neuropatía compresiva, diplopía y alteraciones corneales por cierre palpebral insuficiente.

No obstante, la incidencia de OT es relativamente elevada en mujeres (90%) de edades entre 20 y 70 años y varones de 35 a 60 años. Asociada a Hipertiroidismo (88%), Hipotiroidismo (6%), Eutiroidismo (5%) y Tiroiditis de Hashimoto (1%).

'I.O.'.- ¿Qué síntomas presentan?

Dr. José Pérez Moreiras.- Sabemos estadísticamente que tienen OT, con signos clínicos evidentes, el 50% de los hipertiroideos (80% en las imágenes de TC-RMN). En un 15%-20% el cuadro clínico es muy

inflamatorio y va de moderado a severo con exoftalmos bilateral (80%), estrabismo restrictivo (35%-40%) más frecuente en los músculos recto inferior (90%) y/o el recto medio (50%) y retracción palpebral (85%).

Los oftalmólogos de mi generación apenas teníamos formación sobre esta patología, que inflama y edematiza los tejidos blandos de la órbita (grasa y músculos). Digamos que era una enfermedad sistémica menos conocida y diagnosticada que otras, como la hipertensión, diabetes, enfermedades reumáticas, etc.

'I.O.'.- ¿Ha aumentado su incidencia en las últimas décadas?

Dr. José Pérez Moreiras.- En la década de los años 70-80, apenas veíamos pacientes con OT y los cuadros clínicos eran floridos, con grandes exoftalmos y visión doble vertical en la mayoría de ellos. En la ponencia que hicimos en la SEO sobre Patología Orbitaria, en 1986, estudiamos solo 45 (10%) casos de OT en 453 orbitas. En el libro Orbit. Examination, Diagnosis, Microsurgery and Pathology, publicado por Highlights of Ophthalmology, en 2004, la incidencia de OT era del 52.4% (1632/3113) y en 2015 del 60,6% en relación a la patología orbitaria. En los últimos años vemos un promedio de casi 100 nuevos casos/año. La OT ha aumentado en nuestra clínica su incidencia al 81% del total en la patología orbitaria. Los cuadros clínicos con Actividad Inflamatoria representan el 62% y el 38% de las OT No Activas.

El diagnóstico precoz es clave.

'I.O.'.- ¿Es importante el diagnóstico precoz?

Dr. José Pérez Moreiras.- Cuanto mejor conocen la enfermedad oftalmólogos y endocrinos antes se puede hacer diagnóstico precoz en los primeros meses, en fase clínica de ACTIVIDAD, consiguiendo mejores resultados con esteroides y terapia biológica, con inhibidores de la IL-6.

El oftalmólogo tiene que saber que el paciente con OT puede debutar en los primeros meses solo con inflamación periorcular y conjuntival (18%-20%), sin signos de hipertiroidismo. Aparecer simultáneamente el cuadro clínico ocular y tiroideo (30%-35%) o derivado por el endocrinólogo en un 50% de los casos con el diagnóstico hecho.

Los oftalmólogos vemos como primera consulta el 30%-35% de estos pacientes. Es nuestra obligación conocer bien la patología para hacer un diagnóstico lo más precoz posible porque la respuesta al tratamiento será más efectiva. En los primeros 3 meses responden a megadosis de esteroides entre el 75%-80% de los pacientes; en los primeros 6 meses el 50%; y a partir de los 12 meses el 20%. Otras opciones de los años 80 al 2005, como Aziatioprina, Ciclosporina, derivados de la Somatostatina, Radioterapia, antiTNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab), han aportado pobres resultados. Desde hace 5 años, al fracasar los esteroides, tenemos la opción de los Inhibidores de la IL-6 (Tocilizumab).

'I.O.'.- ¿Puede la Orbitopatía Tiroidea simular o disfrazarse de otra enfermedad?

Dr. José Pérez Moreiras.- En muchos casos, la OT se disfraza en la clínica diaria de conjuntivitis alérgicas que no responden a los tratamientos convencionales. Aparece edema e inflamación con quemosis en la conjuntiva, visión confusa o doble, generalmente vertical, al despertarse por las mañanas que mejora en horas (a veces se diagnostica como accidente vascular), hiperemia conjuntival y edema en el pliegue semilunar más frecuente que en la carúncula. Al despertar pueden tener inflamación palpebral, que mejora en horas y se confunde con bolsas grasas (no es infrecuente que las operen y descubran edema entre la grasa).

Es fundamental conocer los síntomas y signos de la OT: retracción palpebral superior que se acentúan cuando habla, ausencia de parpadeo, mirada fija y demás signos característicos de la OT para hacer diagnóstico precoz en casi el 30% de los pacientes.

'I.O.'.- ¿Qué preguntas le haremos al paciente?

Dr. José Pérez Moreiras.- Es importante hacer una buena anamnesis, preguntándole si ha adelgazado en los últimos meses, si presenta sudora-



Dr. Pérez Moreiras.



ción, taquicardia, temblores o antecedentes familiares tiroideos en su familia. Ante cualquier síntoma o signos de sospecha, solicitará análisis de sangre de TSH, que puede ser normal en un 25% inicialmente. Si está alterado lo enviará al endocrinólogo para valorar el tratamiento de su enfermedad tiroidea, ya que la estabilización hormonal conlleva la mejoría de la clínica ocular.

'I.O.'- *¿Tenemos que trabajar en equipo con los endocrinólogos?*

Dr. José Pérez Moreiras.- No olvidemos que más del 60% de los pacientes ya están a tratamiento endocrinológico, que debieran remitirnos cuando empiecen los primeros síntomas y signos oculares para tratarlos. El tratamiento precoz busca evitar en los tejidos orbitarios que la inflamación y el edema-edematosa aumenten, desencadenando un cuadro clínico grave (15%-18%), que puede cursar con neuropatía compresiva (casi siempre con papila normal), exoftalmos, estrabismo restrictivo, retracción palpebral que genera lagofthalmos, queratopatía por exposición y en algunos casos úlceras y perforación ocular (siempre que esto sucede es por desconocimiento del oftalmólogo, que no lo exime de una gran responsabilidad profesional); también puede aparecer en estos pacientes estrabismo restrictivo con diplopia.

El endocrinólogo no puede pensar que al estabilizar el problema tiroideo desaparecerá el cuadro clínico orbitario (puede mejorar algo) y tiene la obligación de enviarlo al oftalmólogo para que lo trate en la fase más precoz de la OT activa, para evitar secuelas que tendrán que ser intervenidas quirúrgicamente.

EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

'I.O.'- *¿Qué criterios aconseja la Sociedad Europea de Tiroides?*

Dr. José Pérez Moreiras.- Según afirmación de la EUGOGO, los pacientes con OT incipiente (poca inflamación con CAS (Clinical Activity Score) < 3/10 de Mourits) no necesitarían tratamiento porque un porcentaje elevado de ellos tiende a regresar entre los 6 primeros meses y 2 años (50%-60%). En nuestra experiencia sabemos que muchos de estos pacientes se van a mantener con un CAS de 2-3/10 durante años, con lo cual perderemos un tiempo precioso para ser tratados y ellos estarán incomodos.

Por tanto, aconsejamos en la OT ACTIVA tratamiento precoz con esteroides y si no responden utilizar inhibidores de la IL-6 (Tocilizumab) durante 3 a 6 meses, según evolución de los síntomas de inflamación y control de los TSI (anticuerpos antireceptores de la TSH) para reducir el tiempo de actividad inflamatoria y evitar que evolucione a un cuadro clínico más severo y grave.

'I.O.'- *¿Qué hacían los oftalmólogos especialistas en Orbitopatía hasta 2010?*

Dr. José Pérez Moreiras.- Hasta 2010, cuando fracasaban los tratamientos médicos antes del Tocilizumab, sólo nos quedaba una actitud pasiva o cirugía rehabilitadora como alternativa con descompresión osea de una a tres paredes asociada o no a Lipectomía, y meses más tarde cirugía de estrabismo y retracción palpebral. Con este protocolo quirúrgico teníamos la sensación de haber actuado correctamente, pero teníamos muchas recidivas por la inflamación que seguía latente en estos pacientes durante meses y años. No eramos conscientes que estábamos operando a pacientes de riesgo, pero no teníamos otro horizonte hasta que descubrimos los inhibidores de la IL-6.

Está demostrado que, transcurridos 8-12 meses de evolución en la OT Activa, la respuesta es pobre (<50%) en la mayoría de los pacientes con toda la batería de tratamientos que hemos comentado. La utilización prolongada de corticoides conlleva riesgo de producir efectos secundarios, como hipertensión, prediabetes, hepatopatía, alteraciones en el sueño, aumento de peso, decalcificación, síndrome de Cushing, entre otros. Creo que deberíamos de considerar que, cuando no responden favorablemente a megadosis de choque (3 pulsos seguidos o alternos en 1-2 semanas), no va a mejorar el cuadro clínico y tampoco se va a reducir la actividad inflamatoria.

'I.O.'- *¿Qué ha supuesto la llegada de la Terapia Biológica a la Orbitopatía Tiroidea?*

Dr. José Pérez Moreiras.- Con la llegada de la Terapia Biológica en los últimos años, se ha utilizado Rituximab (Anti CD 20), pero los resultados no han sido satisfactorios, como ha demostrado el grupo de Stan, Garrity y col. de la clínica Mayo, de Rochester, en 2014 y lo hemos descartado.

En 2008, en Lisboa, en un curso sobre OT, tuvimos largas discusiones con el Dr. Joao Cabral sobre la opción de tratar a los pacientes con OT Activa media y severa con inhibidores de la Interleukina IL-6 para frenar el cuadro inflamatorio activo autoinmune. En diciembre de 2009 aparece en el mercado Tocilizumab para la Artritis Reumatoide y empezamos a utilizarlo con sorprendentes resultados.

En estudios de Patogenia de Griepentrog, en 2009, se resalta la importancia de la liberación de diversas citoquinas (1, 4, 6, 8, 10, 12), que influyen en el fibroblasto orbitario para liberar glicosaminoglicanos, ácido

hialurónico y glicoproteínas, que van a producir edema e inflamación en los tejidos orbitarios, con aumento de volumen en los adipocitos, miofibroblastos y fibras musculares, que van a dar lugar a exoftalmos por engrosamiento de los músculos hasta 6 y 8 veces su volumen normal y aumento de volumen de grasa, que puede oscilar en cada paciente, sin que sepamos la causa real de porqué en unos casos aumenta el volumen de los músculos y en otros el de la grasa.

PROMETEDOR POTENCIAL TERAPÉUTICO

'I.O.'- *¿Cuándo empezaron a tratar a estos pacientes en Santiago de Compostela y cómo los seleccionan?*

Dr. José Pérez Moreiras.- Desde 2010 aconsejamos tratamiento con Inhibidores de la Interleukina IL-6 (Tocilizumab, anticuerpo monoclonal humanizado) en la OT Activa cuando fracasan las megadosis de esteroides. Analizamos y publicamos los resultados en los 18 primeros casos tratados, de diciembre de 2009 a febrero de 2012, todos ellos refractarios a megadosis de esteroides, con seguimiento de 12 meses y respuesta favorable en más del 97% de los pacientes en pocos meses en Ophthal. Plast. Reconstr. Surgery, en febrero de 2014. Recibieron un promedio de 4 a 5 pautas en 8 meses, con controles de leucocitos, neutrofilos, plaquetas, transaminasas, colesterol, serología, hepatitis B y C y Mantoux, según protocolo.

'I.O.'- *¿Qué experiencia tienen y cómo responden a esta medicación nueva?*

Dr. José Pérez Moreiras.- Llevamos, en estos 5 años, más de 100 pacientes tratados, mejorando el 100% de ellos el grado de inflamación. Se normalizó el CAS tras 4 meses en el 95% de los pacientes, los TSI se redujeron a valores normales en el 90%. El exoftalmos se redujo en 3.2mm de media (varía entre 1 y 8mm), mejoró la motilidad en el 83,3%, en el 53,35% desapareció la diplopia en PPM al tener ET-EV <10° y la retracción palpebral superior (scleral show) disminuyó en 2.5 mm.

'I.O.'- *¿Tienen tantas recidivas como sucede con los esteroides?*

Dr. José Pérez Moreiras.- Hemos tenido solo un 9% de recidivas en los primeros 8 meses, que han mejorado con 1-2 pautas más. Varios pacientes (15%) necesitaron más de 4 pautas para estar desactivados y poder ser intervenidos meses después, rehabilitando las secuelas, que se han reducido en un 78% de los casos. Como efectos secundarios mínimos en el seguimiento: neutropenia 15%, descenso de plaquetas 10%, elevación de transaminasas y colesterol. Con menor incidencia, cansancio o fatiga 18%, mialgias, alergias y algunas alteraciones digestivas. Entre 3 y 5 años más tarde ninguno ha tenido recidivas.

'I.O.'- *¿Qué futuro nos espera para disminuir la incidencia de esta enfermedad?*

Dr. José Pérez Moreiras.- El potencial terapéutico para tratar la OT Activa en la actualidad y en el futuro no es variado, pero sí prometedor; Bartalena en 2014 hace referencia en Ophthal. Plast. Reconstr. Surg a los bloqueadores de la IGF-1R (estudios in Vitro) a los bloqueadores de la TSHR, Otelixizumab, Teplizumab, bloqueadores de factores de crecimiento (PDGFs), inhibidores de la Interleukina IL-1 como Anakinra (estudios in Vitro) que da reacciones cutáneas fuertes, y a los inhibidores de la Interleukina IL-6 (13), que utilizamos desde diciembre de 2009 en más de 100 pacientes.

'I.O.'- *De ahí la importancia del diagnóstico precoz, ¿verdad?*

Dr. José Pérez Moreiras.- Creo que si motivamos y formamos bien a oftalmólogos y endocrinólogos para que hagan diagnóstico precoz de la Orbitopatía Tiroidea Activa (menos de 6 meses de la aparición de la enfermedad autoinmune ocular) y nos convencemos de que la OT no mejorará al hacer buen control del hipertiroidismo, utilizamos los glucocorticoides en megadosis en periodos cortos de 2-3 semanas y si no mejora el cuadro clínico pensamos en prescribir inhibidores de citocinas de la IL-6 como mejor terapia, conseguiremos que esta enfermedad ocular, tan desconocida para el oftalmólogo y tan antigua como enigmática, que afecta en la mayoría a mujeres, pase a ser una patología de baja incidencia quirúrgica, que podemos reducirla a un periodo de recuperación de pocos meses.

'I.O.'- *¿Podemos los oftalmólogos mejorar la calidad de vida de las pacientes Tiroideas con Orbitopatía y reducir el volumen de cirugía?*

Dr. José Pérez Moreiras.- No olvidemos nunca que la OT, antes de hacerse crónica en la fase clínica y en el tiempo, ha pasado por una Fase Activa más o menos larvada o con media inflamación ocular y periocular, pero nunca inadvertida para un buen especialista en patología distiroidea.

Con el Diagnóstico Precoz de la OT habremos ganado tiempo de evolución, de rehabilitación y reducido más del 75% la cirugía actual en la Orbitopatía Tiroidea, como nos sucede a nosotros en los últimos años.

Con este descenso tan llamativo en el número de cirugías de descompresión, estrabismo y retracción vemos que se acerca el final de la cirugía o microcirugía en estos pacientes cuando los diagnosticamos en los primeros 6 meses de la enfermedad.