

Universidad Católica de Valencia

“San Vicente Mártir”

ESTUDIO DEL EFECTO
TERAPÉUTICO DEL TOCILIZUMAB
PARA LA OFTALMOPATÍA
TIROIDEA



Autora: D^a Marta Bea Domínguez

Tutor: Dr. José Gómez Vela

Facultad de Medicina y Odontología
Grado en Medicina

Valencia, a 10 de mayo de 2023

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis padres el darme la oportunidad de estudiar esta carrera, el apoyo que han supuesto todos estos años, por motivarme a conseguir mis objetivos y por inculcarme valores de responsabilidad, esfuerzo y trabajo.

También dar gracias a todos los profesores y docentes de la Universidad Católica de Valencia que me han formado durante todos estos años y han compartido sus conocimientos conmigo.

Mi agradecimiento al Dr. José Gómez Vela por ser mi tutor en este estudio, por compartir ideas, por orientarme en su desarrollo y por confiar en mi trabajo.

También a todos mis amigos que han estado acompañándome durante estos años, gracias por su compañía, por apoyarnos, por su afecto y por todos los momentos vividos.

Finalmente, agradecer a la dirección del Hospital de la Ribera por permitirme realizar este estudio.

RESUMEN

Introducción: la oftalmopatía tiroidea es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a la órbita y a los anejos oculares. Su tratamiento de primera línea consiste en la administración de glucocorticoides intravenosos (IV). La importancia de este trabajo radica en la necesidad de establecer un tratamiento eficaz de segunda línea en pacientes sin respuesta al tratamiento inicial.

Objetivo: establecer la eficacia del tocilizumab como tratamiento de segunda línea en la oftalmopatía tiroidea moderada-grave sin respuesta a los glucocorticoides.

Material y método: estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se recogen datos de un total de 10 pacientes tratados con tocilizumab en el Hospital de la Ribera entre el 26 abril de 2016 y el 9 de diciembre de 2022. Se analizan datos sociodemográficos, clínicos, de analítica y farmacológicos.

Resultados: hay una reducción del índice de actividad clínica (CAS) en el 100% de los pacientes, obteniéndose en el 80% de los casos un CAS <3 tras el tratamiento con tocilizumab. La reducción de la actividad en las pruebas de imagen al finalizar el tratamiento está presente en todos los pacientes. La prevalencia de efectos secundarios es del 10%, siendo los más frecuentes la neutropenia y la hipertransaminasemia.

Conclusión: la reducción del índice CAS y la disminución de la actividad inflamatoria en las pruebas de imagen son sugestivas de la eficacia del tocilizumab como tratamiento de la oftalmopatía tiroidea.

Palabras clave: Enfermedad de Graves, Oftalmopatía tiroidea, Oftalmopatía de Graves, Tocilizumab y Glucocorticoides.

ABSTRACT

Introduction: thyroid ophthalmopathy is an autoimmune inflammatory disease that affects the orbit and the ocular annexes. Its first treatment option is the administration of intravenous glucocorticoids. The importance of this study lies in the need to establish an effective second-line treatment for those patients with no response to initial treatment.

Objective: establish the efficacy of tocilizumab as a second-line treatment in moderate-severe thyroid ophthalmopathy unresponsive to glucocorticoids.

Material and methods: observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study. Data was collected from a total of 10 patients treated with tocilizumab at the Hospital la Ribera between April 26, 2016 and December 9, 2022. Sociodemographic, clinical, analytical and pharmacological data were analyzed.

Results: there is a reduction of the clinical activity index (CAS) in 100% of the patients, obtaining after the treatment with tocilizumab a CAS<3 in 80% of the cases. The reduction of the activity in the imaging test at the end of the treatment is present in all patients. The prevalence of side effects is 10%, being neutropenia and hypertransaminasemia the most frequent.

Conclusions: the reductions in the CAS index and the decrease of the inflammatory activity in the imaging tests suggest the efficacy of tocilizumab as a treatment for thyroid ophthalmopathy.

Keywords: Graves disease, Thyroid ophthalmopathy, Graves ophthalmopathy, Tocilizumab and Glucocorticoids.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores de la muestra según edad (años).....	28
Tabla 2. Valores del índice CAS antes y después del tocilizumab por paciente.....	30
Tabla 3. Relación entre CAS inicial y CAS final.....	31
Tabla 4. RM antes y después del tratamiento por paciente.....	33
Tabla 5. Relación entre RM final y edad.....	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Manifestaciones clínicas de la oftalmopatía tiroidea.....	8
Figura 2. Representación de los 29 núcleos de población que conforman el área de salud.....	21
Figura 3. Gráfico de barras de edad (años).....	28
Figura 4. Gráfico de barras de actividad clínica previamente y después del tocilizumab.....	30
Figura 5. Gráfico de barras de actividad clínica antes y después del tocilizumab por paciente.....	31

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
EG	Enfermedad de Graves
TSHR	Receptor de la tirotropina
OT	Oftalmopatía tiroidea
TSH	Tirotropina
T4	Tirotoxina
TRAb	Anticuerpos de unión al receptor de TSH
TSI	Anticuerpos estimulantes de la tiroides
RAI	Yodo radioactivo
Tg	Tiroglobulina
TPO	Enzima peroxidasa tiroidea
T3	Triyodotironina
I-131	Yodo-131
RM	Resonancia magnética
LDL	Lipoproteína de baja densidad
OG	Oftalmopatía de Graves (<i>igual a "oftalmopatía tiroidea"</i>)
Anti-TSHR	Anticuerpos contra el receptor de tirotropina
IGF-1R	Factor de crecimiento similar a la insulina-1
Th1	Células T tipo 1
IL	Interleucina
INF	Interferón- γ
TNF	Factor de necrosis tumoral
Th2	Células T tipo 2
TGF- β	Factor de crecimiento transformante β

DON	Neuropatía compresiva
CAS	Índice de actividad clínica
EUGOGO	Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves)
TC	Tomografía computarizada
IV	Intravenoso
TCZ	Tocilizumab
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
Mantoux	Prueba de la tuberculina
Rx	Radiografía
VRS	Virus respiratorio sincitial
VHS	Virus herpes simple
VVZ	Virus varicela zoster
LSN	Límite superior de normalidad
SIAS	Sistema Integrado de Asistencia
ESE	European Society of Endocrinology
IGRA	Serología para la tuberculosis

ÍNDICE DE CONTENIDO

1.1.	Enfermedad de Graves	1
1.2.	Epidemiología.....	4
1.3.	Factores de riesgo.....	5
1.4.	Patogenia	7
1.5.	Clínica.....	8
1.6.	Diagnóstico.....	11
1.7.	Tratamiento	12
2.	JUSTIFICACIÓN	18
3.	OBJETIVOS	20
3.1.	General.....	20
3.2.	Específicos	20
4.	MATERIAL Y MÉTODO	21
4.1.	Diseño del estudio	21
4.2.	Ámbito y periodo de estudio	21
4.3.	Población a estudio	22
4.3.1.	Criterios de inclusión:.....	22
4.3.2.	Criterios de exclusión:.....	22
4.3.3.	Tamaño de la muestra	22
4.4.	Variables a estudio	22
4.5.	Metodología del estudio	23
4.6.	Instrumentos de medida	25
4.7.	Recogida de la información	25
4.8.	Procedimientos estadísticos.....	26
4.9.	Consideraciones éticas	27
5.	RESULTADOS.....	28
5.1.	Descriptivos	28
5.1.1.	Variables sociodemográficas	28
5.1.2.	Variables clínicas	29
5.1.3.	Variables de la analítica.....	35
5.1.4.	Variables farmacológicas.....	36
5.1.5.	Variables asociadas a efectos secundarios.....	37
6.	DISCUSIÓN	39

7.	CONCLUSIÓN	44
8.	LIMITACIONES	45
9.	BIBLIOGRAFÍA	46
10.	ANEXOS.....	50
10.1.	Anexo I: Categorización de las variables sociodemográficas.....	50
10.2.	Anexo II: Categorización de las variables clínicas.....	50
10.3.	Anexo III: Categorización de las variables de la analítica.....	51
10.4.	Anexo IV: Categorización de las variables farmacológicas	51
10.5.	Anexo V: Categorización de las variables relacionadas con efectos secundarios	52
10.6.	Anexo VI: Consentimiento informado para el TCZ	53
10.7.	Anexo VII: Consentimiento informado general	55
10.8.	Anexo VIII: Solicitud de tratamiento de alto impacto al Comité de Farmacia 56	
10.9.	Anexo IX: Solicitud de tratamiento de medicamento en situaciones especiales	57
10.10.	Anexo X: Dictamen del Comité de Ético de Investigación.....	59

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad de Graves

La enfermedad Graves (EG) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes que se unen y activan al receptor de la tirotropina (TSHR) presente en las células foliculares de la tiroides, produciendo una secreción excesiva de hormona tiroidea (1,2).

La EG es la causa más frecuente de hipertiroidismo, la prevalencia poblacional es del 0,5-2%, y afecta más frecuentemente a mujeres entre los 30-60 años (2,3). Es una enfermedad multifactorial que surge de la interacción entre factores genéticos y ambientales (1,2).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Graves son debidas al hipertiroidismo y de carácter sistémico (4,5). En la población anciana pueden presentarse de forma atípica, con signos y síntomas inespecíficos o enmascarados (5).

La clínica se caracteriza por nerviosismo, insomnio, fatiga, taquicardia, disnea, poliuria y aumento del apetito. Así mismo, son signos típicos la presencia de temblores, deposiciones frecuentes, piel y cabello finos, coiloniquia, intolerancia al calor, hiperhidrosis, pérdida de peso, miopatía proximal, hiperreflexia, amenorrea, infertilidad y edema periférico (4,5). Otras manifestaciones clínicas extratiroides son la oftalmopatía tiroidea (OT), el mixedema pretibial que afecta 2-3% pacientes, y menos frecuentemente las acropaquias (5,6). La manifestación inicial con solo OT o mixedema pretibial es poco frecuente (5).

El diagnóstico de la EG se basa en la anamnesis y en la exploración física de la tiroides, que puede estar aumentada o no de tamaño, de forma difusa o palpase nódulos (5,7).

Para confirmar el diagnóstico, se deben incluir los valores de tirotropina (TSH) y de tirotoxina libre (T4). En el caso de EG habrá un aumento de los niveles de T4 libre y niveles bajos de TSH, aunque su negatividad no excluye la enfermedad

(5,6). La determinación de los valores de los anticuerpos de unión al receptor de TSH (TRAb) y estimulantes de la tiroides (TSI), positivos en el 90% de los pacientes, pueden solicitarse para confirmar el origen autoinmune del hipertiroidismo en caso de dudas diagnósticas, para medir la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (5,6,8). En aquellos pacientes TRAb negativos se puede realizar la gammagrafía para confirmar el origen autoinmune del hipertiroidismo. La ecografía es poco precisa y únicamente mostrará signos típicos inflamatorios como el agrandamiento o no de la tiroides, la hipervascularización y lesiones hipoecogénicas (5,6).

El tratamiento de la EG se basa en disminuir la producción de hormona tiroidea y en el tratamiento sintomático (5,9). Se pueden administrar fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos para controlar la respuesta simpática producida por el exceso de hormona tiroidea (5,9). El atenolol 25-50mg/oral es de elección debido a su dosificación diaria y por ser beta-1 selectivo (5). Los fármacos bloqueadores de los canales de calcio pueden administrarse en los pacientes que no respondan al tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgicos (9).

Para el control del hipertiroidismo se pueden administrar fármacos antitiroideos, tratamiento con yodo radioactivo (RAI) o tiroidectomía (5,6,9,10). El tratamiento de primera línea son los fármacos antitiroideos (6,9), su mecanismo de acción se basa en inhibir la yodación de la tiroglobulina (Tg) al bloquear la enzima peroxidasa tiroidea (TPO) e impedir la síntesis de T4 y triyodotironina (T3) (5,6,9). El fármaco de elección es el metimazol oral 5-10mg/día debido al efecto más rápido, la dosificación una vez al día y el menor riesgo de efectos secundarios (5,9). Otros fármacos antitiroideos son el carbimazol y el propiltiouracilo, que también tiene la capacidad de inhibir la conversión periférica de T4 a T3 (5,6,9). Los fármacos antitiroideos se utilizan para la remisión del hipertiroidismo y para el control rápido de los valores de hormona tiroidea previos a la terapia con RAI o a la tiroidectomía (9,10). Producen con menor frecuencia hipotiroidismo iatrogénico, pero tienen un menor porcentaje de remisión completa a largo plazo frente al RAI y a la tiroidectomía (6,9). Deben realizarse determinaciones periódicas de los valores de T3 y T4 libre para determinar la dosis correcta de fármaco antitiroideo (6). El tratamiento se mantiene durante 12-

18 meses, y se utilizan los valores de TRAb para confirmar la respuesta al tratamiento (5,9,10).

En los pacientes que no se alcanza la remisión del hipertiroidismo con los fármacos antitiroideos es de elección el tratamiento con RAI. Está contraindicado en embarazo, cáncer de tiroides, pacientes con OT moderada o grave y lactancia (5,6,9). El tratamiento con RAI puede llevar al aumento a corto plazo de los niveles de hormona tiroidea, por lo que se recomienda el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos y antitiroideos en pacientes sintomáticos con valores de T4 libre 2-3 veces superiores al límite normal (5,9). Debe suspenderse el tratamiento con metimazol 3 días antes del tratamiento con RAI (5). Tras el tratamiento se producirá un hipotiroidismo iatrogénico transitorio que deberá ser controlado periódicamente y tratado con levotiroxina (5,9). La dosis de yodo radioactivo-131 (I-131) puede administrarse de forma fija (10-15 mCi) o calcularla según el tamaño tiroideo y la capacidad de absorción de RAI (5,9).

La tiroidectomía total es de elección en caso de síntomas compresivos, bocio de gran volumen (>80gr o >40ml), nódulos tiroideos fríos o grandes (>4cm), mujeres que planean quedarse embarazadas en los próximos 6-12 meses, falta de captación de RAI o adenoma paratiroideo (5,6,9). En caso de embarazo, deben administrarse como tratamiento de elección los antitiroideos, en concreto el propiltiouracilo y en caso de ser ineficaz, la tiroidectomía debe realizarse preferiblemente en el segundo trimestre (9). Previamente a la cirugía deben normalizarse los valores de hormonas tiroideas con fármacos antitiroideos, en caso de pacientes sintomáticos deben administrarse bloqueantes beta-adrenérgicos, administrar yodo en forma de yoduro de potasio (SSKI) o solución de lugol 3 veces al día durante los 7 días previos a la cirugía para reducir la vascularización y administrar calcio o vitamina D en pacientes con valores reducidos para evitar la hipocalcemia debido al hipoparatiroidismo postquirúrgico transitorio (5,9). El porcentaje de recurrencia en el caso de tiroidectomía total es del 0% (6,9,10). Tras la cirugía, además de controles periódicos de los niveles de calcio, se elimina el metimazol, se retira de forma progresiva el bloqueante beta-adrenérgico y se administra levotiroxina 1,6 mcg/kg/día (5,9).

1.2. Epidemiología

La OT es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a la órbita y a los anejos oculares, se asocia en el 90% de los casos a pacientes con hipertiroidismo asociado a EG, siendo la manifestación extratiroidea más frecuente de esta patología, el 5-6% de los pacientes son eutiroideos y el 4% hipotiroideos (11,12,13).

La OT es poco frecuente, su incidencia está entre 0,54-0,9/100000 habitantes al año en hombres y entre 2,67-3,3/100000 en mujeres (14). Aunque cabría tener en cuenta un porcentaje real mayor, debido a aquellos con evidencia de lesión en resonancia magnética (RM) y ausencia de enfermedad clínica (13). En los casos graves, la incidencia se reduce a 0,05/100000 habitantes año (14).

Por lo que hace a la edad de aparición, se observan dos picos de incidencia, entre los 40-44 años y los 60-64 años en mujeres y entre 45-49 años y los 65-69 años en varones (14,15). La edad se considera un factor relevante en la gravedad de la oftalmopatía, siendo más grave y requiriendo de un seguimiento más estrecho en los pacientes de mayor edad. En la infancia, la afectación suele ser rara y de carácter leve, apareciendo síntomas en un tercio de los pacientes con EG juvenil (14,15).

Es más frecuente en mujeres que en hombres, aunque la proporción de mujeres a hombres se reduce 1:4 en las formas graves (11,15).

1.3. Factores de riesgo

La OT resulta de la interacción entre factores de riesgo no modificables y factores de riesgo modificables. Los no modificables incluyen la edad, el género y los factores genéticos (16).

A nivel genético, además de la susceptibilidad genética a desarrollar EG, se han identificado varios polimorfismos relacionados con la OT, pero ninguno de ellos supone un riesgo tan significativo como para justificar la realización de pruebas genéticas preventivas (11,14). Por lo que son los factores ambientales los que tienen un papel relevante en el desarrollo de afectación ocular en pacientes con predisposición genética (16).

El tabaco es el factor modificable más importante, se asocia a mayor gravedad de la enfermedad y menor efectividad del tratamiento inmunosupresor (14,17). Abstenerse de fumar también reduce el riesgo de aparición de exoftalmos y diplopía (14).

Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo son factores de riesgo para la aparición de la OT y es por ello, que las guías recomiendan mantener estable la función tiroidea como medida preventiva (14). El mecanismo por el cuál la disfunción tiroidea puede favorecer la aparición o progresión de la oftalmopatía, probablemente se asocia con la activación de los TSHR por TRAb (hipertiroidismo). Los TRAbs son biomarcadores específicos tanto para la EG, como para la OT, y han demostrado no solo ser factores de riesgo importantes, sino también predictores de gravedad y evolución de la enfermedad (14,18).

Otros factores de riesgo como el estrés oxidativo y los niveles séricos elevados de colesterol total y lipoproteína de baja densidad (LDL) también se correlacionan con la aparición y la gravedad de la OT. Por ello, corregir de forma precoz la dislipemia en pacientes con enfermedad de Graves mejoraría la afectación ocular y reduciría el riesgo de progresión a formas más graves (14,19).

Por lo que hace al tratamiento del hipertiroidismo en la aparición de la oftalmopatía de Graves (OG), mientras que los fármacos antitiroideos y la tiroidectomía no modifican la enfermedad. La terapia con RAI, debido a su efecto citolítico y consecuente aumento en los niveles de TRAb, puede provocar la aparición y progresión de la oftalmopatía en aproximadamente el 15% de los pacientes, especialmente en aquellos de alto riesgo como fumadores, pacientes con hipertiroidismo grave o hipotiroidismo no controlado, con niveles altos de anticuerpos contra el receptor de la tirotropina (anti-TSHR) o enfermedad ocular preexistente (14,18). Sin embargo, el riesgo de progresión de la oftalmopatía asociada con RAI puede eliminarse mediante el tratamiento con prednisona oral a dosis bajas, en todos los pacientes con riesgo elevado y evitarse en aquellos pacientes con EG de larga evolución (>5 años), donde el riesgo de progresión es poco frecuente (14).

1.4. Patogenia

La OG es una patología de base autoinmune asociada a la enfermedad tiroidea autoinmune, que se caracteriza por el aumento del tamaño de los músculos extraoculares, el aumento de la grasa orbitaria y la hipertrofia del músculo elevador del párpado (20,21).

Se han identificado anti-TSHR y la sobreexpresión de TSHR en fibroblastos y tejido retroorbitario (12,21,22,23). La activación de TSHR y del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R) permiten la activación de los fibroblastos que se diferencian en adipocitos favoreciendo el aumento del tejido adiposo periorbitario, liberan citoquinas inflamatorias y sintetizan hialuronato (12, 21,22).

Predomina el infiltrado de linfocitos T CD4+ en los músculos extraoculares, músculos elevadores, glándulas lagrimales y tejido adiposo periorbitario. También hay poblaciones menores de linfocitos T CD8+, linfocitos B, mastocitos, macrófagos y células plasmáticas, que al ser activadas por autoantígenos tiroideos liberan mediadores proinflamatorios y factores de crecimiento (12,20).

En la fase precoz de la OG hay predominio de células T tipo 1 (Th1), que producen interleucina (IL) 2, interferón- γ (INF) y factor de necrosis tumoral (TNF). En la fase tardía predominan las células T tipo 2 (Th2) que secretan IL-4,5 y 10. Los macrófagos, fibroblastos y adipocitos orbitales también producen IL-1,6, 16 y factor de crecimiento transformante b (TGF-b) que favorecen a las células B la producción de anticuerpos contra TSHR y IGF-1R. Las citoquinas inflamatorias y los factores de crecimiento secretados permiten la síntesis de glucosaminoglucanos (21,23).

A nivel histológico, los músculos extraoculares están separados por el depósito de una matriz extracelular, que consiste en fibras de colágeno y glucosaminoglucanos como el hialuronano (20). Es hidrofílica, con gran capacidad para atraer agua, lo que provoca edema (12,20).

1.5. Clínica

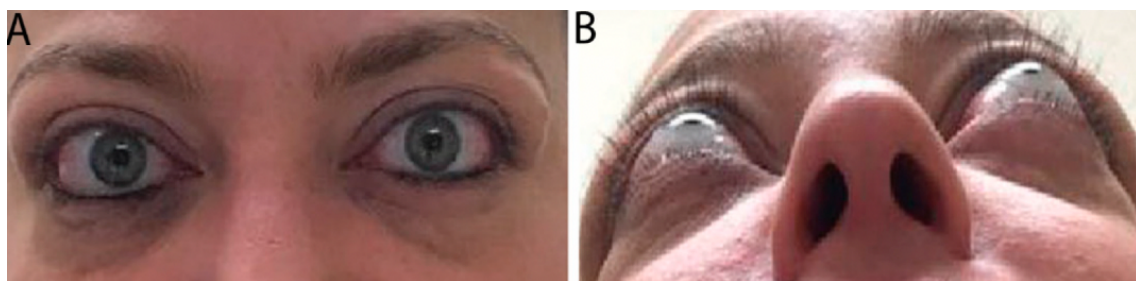
La OT es clínicamente relevante en el 25-30% de los pacientes con EG, menos frecuentemente en pacientes con tiroiditis autoinmune hipotiroidea y entre 1-2% de los pacientes no presentan disfunción tiroidea (12,24).

Se caracteriza por una fase inicial activa con inflamación, una fase estado y una fase inactiva de remisión en la que aparecen signos y síntomas residuales. El proceso evolutivo es de 18-24 meses en los pacientes no tratados (12,25).

Las manifestaciones clínicas derivan de la inflamación y agrandamiento de los tejidos blandos de la órbita, provocando un aumento de la presión dentro de la cavidad ósea (26). La afectación ocular y sistémica, derivada de la disfunción tiroidea, aparecen conjuntamente en la mayoría de los pacientes, aumentando al 60-85% el porcentaje de pacientes que desarrollan ambas dentro de los primeros 18 meses de diferencia (11). Únicamente entre 5-6% de los pacientes presentan formas clínicas graves (12,25).

El signo más frecuente, aunque no específico de la OT, es la retracción del párpado superior (11,13). La proptosis es el signo más característico y el segundo en frecuencia, se considera criterio de afectación moderada una medición diferencial entre ambos ojos mayor a 2mm (11).

Figura 1. Manifestaciones clínicas de la OT (11)



(A)Se aprecia retracción palpebral superior e inferior y protrusión de la grasa periorbitaria. (B) Proptosis moderada.

La mayoría de los pacientes con oftalmopatía tiroidea presentan clínica bilateral, aunque la afectación unilateral o asimétrica se asocia a edad avanzada, sexo masculino, enfermedad más activa y mayor gravedad (27,28). En algunos pacientes, la presentación unilateral o asimétrica puede progresar a afectación bilateral (27,28). Otros signos clínicos frecuentes, son la presencia de hiperemia conjuntival, quemosis, inflamación de los tejidos periorbitarios y limitación en la motilidad ocular (12,13).

Los principales síntomas oculares incluyen fotofobia, sensación arenosa, sequedad ocular, lagrimeo, dolor espontáneo o con la movilidad, disminución de la sensibilidad al color, diploplía restrictiva y presión detrás de los ojos (12,13). La sequedad ocular y el lagrimeo se deben a la retracción palpebral, la disminución del parpadeo, la exposición corneal y el cierre incompleto de los párpados (11,25). En casos graves, puede haber pérdida de visión debido a queratopatía por exposición y a la compresión del nervio óptico (DON) (11,24).

La elección del tratamiento de la oftalmopatía de Graves se basa en la actividad clínica y la gravedad de la afectación (9,12,25).

Para evaluar la actividad, se utiliza como sistema validado la escala de actividad clínica (CAS), aunque presenta como limitación su respuesta binaria. Es una escala de 7 puntos que puntúa con 1 punto cada signo presente, si el paciente obtiene una puntuación ≥ 3 se considera que la enfermedad está en fase activa (12,25). Los ítems que incluye son la presencia de dolor retrobulbar espontáneo, dolor a la movilidad, eritema y edema palpebral, eritema conjuntival, quemosis y edema de caráncula. Para evaluar la progresión en los siguientes 1-3 meses se utiliza una CAS ampliado de 10 ítems que incluye la disminución de la agudeza visual ≥ 1 línea en la prueba de Snellen, reducción de los movimientos oculares $\geq 8^\circ$ o un aumento de la proptosis $\geq 2\text{mm}$ (25). Otras puntuaciones no validadas como la escala de inflamación VISA o la RM pueden ser útiles para establecer la actividad de la enfermedad (12,25).

Para establecer la gravedad de la afectación se utiliza como único método aprobado la clasificación del grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO), que divide la enfermedad en leve, moderada o grave y amenazante para la vista según la presencia o no de determinados signos (12,25).

Grado de severidad	Características
Leve	<p>1 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retracción palpebral <2mm - Afectación leve de los tejidos blandos - Exoftalmos <3 mm por encima de lo normal - Diplopía y exposición corneal nula o intermitente que responde al tratamiento con lubricantes
Moderada-grave	<p>2 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retracción palpebral \geq2mm - Afectación moderada o grave de los tejidos blandos - Exoftalmos \geq3mm - Diplopía inconstante o constante
Amenaza para la vista	<ul style="list-style-type: none"> - DON - Descompensación corneal

(12,25).

Otras puntuaciones como VISA, NOSPECS, total eye score y el uso de pruebas de imagen como la tomografía computarizada (TAC) o la RM en determinados pacientes son métodos útiles para evaluar el grado de afectación (25).

1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la OG se basa en la anamnesis y la exploración física (13). Su abordaje debe realizarse por parte de especialistas endocrinos, pero se recomienda derivar a todos los pacientes con afectación clínicamente relevante y los casos leves pero con riesgo de progresión a especialistas oftalmólogos, para mejorar así el pronóstico y la calidad de vida del paciente (25).

La exploración ocular debe valorar la presencia o no de retracción palpebral, quemosis, inyección conjuntival o edema periorbitario, y realizar una exoftalmometría para determinar el grado de proptosis (>20mm), así como identificar si es unilateral o bilateral. Otros aspectos para tener en cuenta en la exploración son la capacidad de oclusión palpebral completa, para identificar a los pacientes con riesgo de lesión corneal por exposición, la posible disfunción restrictiva de los músculos extraoculares, pidiéndole al paciente que mire en todas las direcciones y la diplopía. Todo ello debe completarse con una prueba de agudeza visual y de visión a colores para descartar la posible compresión del nervio óptico (13).

En pacientes en los que no haya un diagnóstico etiológico previo, la determinación de hormonas tiroideas e hipofisarias son útiles para confirmar el diagnóstico (13).

Las pruebas de imagen se utilizan de forma complementaria en casos de presentación atípica para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías orbitarias (13). La RM es útil para evaluar los tejidos blandos y la actividad inflamatoria de la enfermedad, permite intervenir en etapas subclínicas de la enfermedad, seleccionar el mejor tratamiento en función de los cambios patológicos y determinar en casos de dudosa inflamación que pacientes podrían beneficiarse del tratamiento inmunomodulador (13,29). Se debe realizar en pacientes con exoftalmos atípico por asimetría o unilateral, pacientes eutiroideos sin presencia de autoanticuerpos y en caso de sospechar DON (13,25,29). El TC se utiliza para realizar la evaluación previa a la descompresión orbitaria y para el posterior seguimiento tras la cirugía (13,25,30).

1.7. Tratamiento

El tratamiento de la OT varía en función de la actividad clínica, la gravedad de la afectación y la duración (9,25). Las medidas generales que se deben aplicar en todos los pacientes, independientemente de la gravedad, son evitar los factores de riesgo, control de los valores de hormonas tiroideas y medidas protectoras locales (9,13,25). En pacientes con clínica leve es frecuente la estabilización y remisión de la clínica (12).

Son tratamientos útiles en el control del hipertiroidismo los fármacos antitiroideos, el RAI y la tiroidectomía total (9,12,13,25). El uso de RAI se asocia con empeoramiento de la oftalmopatía y aumento en el número de pacientes que la desarrollan de novo (9,25). En pacientes con clínica activa y leve son de elección los fármacos antitiroideos (9,25). El tratamiento con RAI puede utilizarse si se administra profilaxis con prednisona a dosis bajas diarias de 0,3-0,5mg/kg durante el tratamiento, además de si se restablece el hipotiroidismo iatrogénico posterior al tratamiento (9,25). En pacientes con OT moderada o grave está contraindicado el tratamiento con RAI para el manejo del hipertiroidismo, por lo que será de elección el tratamiento con fármacos antitiroideos o la tiroidectomía (9,13,25). En la oftalmopatía inactiva, estable y de larga evolución, sin tener en cuenta la gravedad, son útiles todos los tratamientos ya que el riesgo de progresión es mínimo (25). En pacientes con oftalmopatía residual, inactiva y de larga duración, pero con factores de riesgo presentes, es necesario para el tratamiento con RAI la administración de profilaxis con glucocorticoides orales (25).

La retracción palpebral y la proptosis de los pacientes con OT predisponen a una mayor exposición corneal, por lo que se recomienda la utilización de lágrimas artificiales con hialuronato sódico para disminuir la inflamación y sequedad ocular, el uso durante la noche de geles oftálmicos con carboximetilcelulosa y medidas de protección como el vendaje de los párpados (9,13,25). La inyección de toxina botulínica en el músculo elevador del párpado es útil para reducir la apertura palpebral (9,25).

El tratamiento de los pacientes con OT leve se basa en evitar los factores de riesgo, el tratamiento del hipertiroidismo asociado a la EG, evitar el hipotiroidismo iatrogénico y medidas de protección local. Los pacientes que viven en áreas con déficit de selenio pueden beneficiarse de la suplementación oral durante 6 meses con selenito de sodio (200 µg dos veces al día) (9,13,25).

En pacientes con clínica moderada o grave activa, además de las medidas de control para todos los pacientes, es de elección el tratamiento inmunosupresor (12,25). La eficacia del tratamiento es del 50-80% y disminuye a partir de los 18 meses desde el inicio de la clínica (12,25). El objetivo del tratamiento es reducir la fase activa de la enfermedad y mejorar los síntomas (25). La remisión completa es poco frecuente, pudiendo administrarse en caso de respuesta parcial un segundo curso de tratamiento inmunosupresor con otros fármacos (25). Menos frecuentemente, en pacientes que aún así no responden se puede realizar tratamiento quirúrgico (25). En pacientes con enfermedad inactiva se recomienda para el tratamiento de las lesiones residuales la combinación de cirugía plástica, de estrabismo y descompresión (12,25).

Los glucocorticoides intravenosos son el tratamiento de primera línea en la afectación moderada y grave por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, se administra una dosis acumulada de 4,5g de metilprednisolona en seis infusiones semanales de 0,5g seguidas de seis infusiones de 0,25g (9,12,13,25). Entre sus funciones, los glucocorticoides intervienen en la actividad de las células B y T, disminuyen el reclutamiento celular, inhiben la liberación de mediadores proinflamatorios y disminuyen la síntesis de glucosaminoglucanos (12). La respuesta al tratamiento suele ser precoz en las primeras 6 semanas (25). En pacientes con respuesta insuficiente puede administrarse un segundo ciclo de metilprednisolona intravenosa (IV) con una dosis inicial 0,75g/semana sin superar la dosis acumulada de 8g. (9,25). La infusión debe administrarse en un periodo de 1-2h y controlando al paciente (25). En caso de no poder realizar la técnica adecuadamente se administrarán como alternativa glucocorticoides orales con una dosis 1mg/kg, reduciéndola gradualmente hasta retirarlos a los 4-6 meses (12,25). Los efectos secundarios más frecuentes son disfunción hepática, afectación cardíaca, lesión cerebrovascular y alteraciones metabólicas

(9). Son contraindicaciones para el tratamiento con glucocorticoides sistémicos la afectación hepática grave, hepatitis viral reciente, morbilidad cardiovascular elevada y enfermedades psiquiátricas (12,25). Por ese motivo, previo al tratamiento debe realizarse una evaluación del paciente (9,25). Las enzimas hepáticas se monitorizan de forma sistemática antes y durante el tratamiento (25). En pacientes con contraindicación para el tratamiento sistémico se administrarán glucocorticoides locales (subconjuntival y parabulbar), aunque han demostrado menor eficacia y riesgo de elevación de la presión intraocular, lipomatosis orbitaria y hemorragia retrobulbar (25).

En pacientes con síntomas graves de diplopía, proptosis o inflamación de tejidos blandos es posible la administración de metilprednisolona IV con una dosis inicial 0,75g/semana durante 6 semanas seguida de una dosis de 0,5g/semana durante 6 semanas más (12,25). La dosis acumulada de 7,5g es más eficaz pero presenta mayor toxicidad, por lo que se recomienda la vigilancia estrecha de los efectos secundarios (9,12,25).

Se recomienda la combinación de una dosis diaria moderada de 0,72g /día de micofenolato de sodio con cubierta entérica oral durante 6 semanas como tratamiento de primera línea en la afectación moderada y grave (25). El micofenolato actúa bloqueando la inosina monofosfato, lo que a su vez inhibe la proliferación de células B y T, induce la apoptosis de células T activadas, disminuye la producción de anticuerpos por parte de las células B, reduce la expresión de moléculas de adhesión y bloquea la actividad de los fibroblastos (9,12,25). La combinación de metilprednisona con micofenolato de sodio se asocia a mayor eficacia en la inactivación de la enfermedad (25). En caso de no disponer de micofenolato de sodio puede administrarse 1g/día de micofenolato de mofetilo durante 6 semanas, aunque los eventos gastrointestinales son más frecuentes (12,25).

En pacientes con respuesta parcial o nula al tratamiento se pueden utilizar otras terapias de segunda línea como el uso de radioterapia orbitaria, ciclosporina, azatioprina o fármacos anticuerpos monoclonales como el tocilizumab (TCZ), teprotumumab y rituximab (9,25).

El uso de radioterapia orbitaria combinada con glucocorticoides intravenosos ha demostrado mejorar la diplopía, la movilidad ocular y reducir la gravedad de la afectación (9,12,25). Se administra una dosis acumulada de 20 Gray por órbita dividida en diez dosis diarias durante 2 semanas (12,25). Sin embargo, la administración de 1 Gray semanal durante 20 semanas ha demostrado la misma eficacia con menos efectos secundarios (12,25). Es una técnica segura y sin efectos secundarios graves (9,12,25). Está contraindicada en menores de 35 años por riesgo carcinogénico remoto y en pacientes con retinopatía diabética o hipertensiva (9,12,25). Además de sequedad ocular, puede producir una exacerbación leve y transitoria de la clínica cuyo tratamiento es la prednisona oral a dosis bajas (13,25).

Otro tratamiento de segunda línea es la combinación de glucocorticoides orales con fármacos inmunosupresores (9,12,25). La ciclosporina inhibe la vía de la calcineurina y reduce la proliferación de las células T y la liberación de mediadores inflamatorios como la IL-2 (9,25). La combinación de 5-7,5mg/kg/día de ciclosporina con prednisona o prednisolona oral a dosis bajas (50-100mg/día) es más eficaz que la administración de ambos en monoterapia, reduciendo los signos y el número de recaídas (9,12,25). Los efectos secundarios más frecuentes incluyen hipertensión y nefrotoxicidad (9).

Así mismo, la azatioprina es un fármaco inmunosupresor antiproliferativo que actúa como agente ahorrador de esteroides y disminuye el número de recaídas al administrarse con dosis bajas de glucocorticoides (9,25). No ha demostrado eficacia en monoterapia y los efectos secundarios son frecuentes (25).

No se ha demostrado la eficacia de ninguno de estos fármacos en combinación con glucocorticoides IV (9,25).

Otros tratamientos sobre los que se enfocan nuevos estudios dadas sus cualidades inmunomoduladoras son el uso anticuerpos monoclonales (9,12,25). El teprotumumab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G1 humanizado que bloquea la activación del receptor de la IGF-1 (9,12,25,31). Actúa especialmente reduciendo la proptosis, pero también disminuye la actividad y la gravedad de la enfermedad (9,12,25). Es un fármaco seguro y sus efectos secundarios generalmente son leves (12,25). Únicamente se han

descrito algunos eventos más graves como diarrea, reacción de infusión y encefalopatía de Hashimoto (25). Además de su seguridad, cabe destacar que es un fármaco con un alto coste (12). La dosis utilizada en el régimen actual de teprotumumab para otras patologías y que también es eficaz para el tratamiento de la OT es de ocho infusiones IV de 10mg/kg la primera y aumentando a 20mg/kg las siguientes cada 3 semanas durante 24 semanas (31). No se han realizado más estudios respecto a la dosis, tiempo de infusión o duración del tratamiento para el caso de la OG (25).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado que bloquea al receptor CD20 de las células B, disminuyendo así la producción de anticuerpos y la liberación de mediadores proinflamatorios (9,25). Es un fármaco aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la vasculitis ANCA positiva, pero existen discrepancias respecto a su eficacia en el tratamiento de la OT con resultados contradictorios en dos ensayos clínicos realizados, por lo que faltan estudios que evalúen su eficacia real en el tratamiento de la OG (9,12,25). Entre los eventos adversos más frecuentes, hubo un elevado número de pacientes que desarrollaron DON debido al aumento del edema orbitario, por lo que queda contraindicado el uso de este fármaco en pacientes con riesgo aumentado (9,12,25). El rituximab es el único anticuerpo monoclonal que se ha comparado con la administración de glucocorticoides IV (25).

El TCZ es un fármaco anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa inhibiendo al receptor de la IL-6, cuya función es activar a las células B y T y a los preadipocitos orbitales para promover el aumento de grasa orbitaria (9,25). Está actualmente aprobado para la artritis reumatoide (25). Así mismo, la administración de una dosis de 8mg/kg cada 4 semanas en un total de 12 semanas ha demostrado ser eficaz en la disminución de la actividad inflamatoria, reducción del exoftalmos y mejora de la motilidad ocular (9,12,25). Los pacientes tratados con TCZ no tuvieron efectos secundarios graves y únicamente se registraron casos de infecciones leves y dolor de cabeza (12,25).

De todos los tratamientos de segunda línea, el teprotumumab es el único aprobado en ficha técnica por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para su uso en la OG (25).

Los pacientes con afectación grave que amenaza la vista debido a DON, rotura corneal por exposición o subluxación del globo ocular deben recibir tratamiento urgente (12,25). En caso de DON debe administrarse metilprednisolona IV a dosis altas de 500-1000mg tres días alternos (12,25). Si la respuesta es nula o insuficiente se realizará cirugía de descompresión urgente (25). El tratamiento de la rotura corneal se basa en medidas locales de protección ocular, antibiótico y medidas quirúrgicas como la blefarorrafia, tarsorrafia, alargamiento de párpados y recesión de los músculos extraoculares (12,25). La subluxación del globo ocular se trata con cirugía de descompresión (25).

En todo paciente, se debe evaluar la respuesta al tratamiento 3 meses después de la última intervención terapéutica y se incluyen todos los cambios clínicos producidos en los 6 meses posteriores al tratamiento (25). Para ello, se realiza una valoración subjetiva por parte del paciente utilizando el cuestionario GO-QoL y una valoración objetiva por parte del médico (25). Se considera una respuesta adecuada al tratamiento una disminución ≥ 2 mm en la apertura palpebral, mejora ≥ 1 punto en el CAS, reducción ≥ 2 mm en la proptosis o aumento $\geq 8^\circ$ en la movilidad ocular. Se pueden tener en cuenta otras características clínicas, de laboratorio y pruebas de imagen para evaluar la respuesta al tratamiento (25). En caso de asimetría, la respuesta al tratamiento es adecuada si mejoran ≥ 2 características en un ojo sin agravamiento de la clínica del contralateral (25).

Entre los enfoques que se están estudiando sobre el uso de terapias inmunomoduladoras en el tratamiento de la OT, el TCZ y el teprotumumab son los fármacos con mejores resultados. El TCZ es un fármaco que ha demostrado reducir la actividad de la enfermedad y mejorar signos como el exoftalmos y la movilidad ocular sin presentar efectos secundarios graves, por lo que es necesario hacer nuevos estudios donde comparar a pacientes tratados con este fármaco y pacientes tratados con glucocorticoides para evaluar su eficacia.

2. JUSTIFICACIÓN

La OT es una patología invalidante, que aparece habitualmente en pacientes diagnosticados de hipertiroidismo y que hasta hace pocos años únicamente podía tratarse con corticoides IV y tratamientos tópicos (25).

En caso de persistencia y cronificación, el único tratamiento era la cirugía orbitaria con la consecuente afectación en la vida del paciente y el aumento del gasto sanitario (12,25). En los últimos años han aparecido nuevas terapias de segunda línea para la reducción de la respuesta inmune y que han demostrado, siempre en series pequeñas, mejorías importantes de la inflamación, proptosis y afectaciones visuales causadas por esta patología (9,12,25). De entre estas nuevas terapias de segunda línea, el uso de RAI ha demostrado tener numerosos efectos secundarios como sequedad ocular y agravamiento de la clínica, teniéndolo que asociar en ocasiones glucocorticoides orales (25). Otros fármacos inmunosupresores propuestos son la ciclofosfamida y la azatioprina, ambos han demostrado una mejoría leve de los síntomas acompañados con glucocorticoides orales (9,25). Sin embargo, son numerosos los eventos adversos asociados, además de no haber demostrado eficacia en monoterapia (9). Por ello, los anticuerpos monoclonales son los fármacos con mejores perspectivas en el tratamiento de la OT, puesto que son efectivos en monoterapia, pudiendo llegar a ser el tratamiento de primera línea en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a los glucocorticoides, han demostrado eficacia en la mejoría de la clínica y escasos efectos secundarios (12,25). El teprotumumab es el único fármaco de los propuestos aprobado por la FDA para el tratamiento de la OT activa moderada-grave (25). Actualmente se están realizando estudios en España para su uso en el tratamiento de la OT pero aún no está aprobado.

El único fármaco anticuerpo monoclonal disponible en España en ese momento era el TCZ por lo que dados los beneficios obtenidos en estudios previos, y para evitar el paso del paciente por quirófano, en el año 2016 se decidió en el Servicio de Endocrinología y Unidad de Tiroides del Hospital Universitario de la Ribera, iniciar el tratamiento con TCZ en pacientes con OT moderada-grave activa tras finalizar la pauta de tratamiento de primera línea con corticoides IV.

Es importante la recogida de datos antropométricos, de historia clínica, analíticos, de efectos secundarios y de pruebas de imagen retrospectivos sobre los pacientes diagnosticados de OT refractaria al tratamiento de primera línea con corticoides intravenosos y tratados con TCZ IV, para poder establecer la eficacia y seguridad del TCZ como tratamiento de segunda línea en la OT moderada-grave activa.

3. OBJETIVOS

3.1. General

Establecer la eficacia del TCZ 8mg/kg IV mensual durante 6 meses como fármaco de segunda línea para el tratamiento de la OT en pacientes con clínica moderada-grave y respuesta parcial o ineficaz al tratamiento con glucocorticoides.

3.2. Específicos

- Calcular el índice CAS, comparar la evolución en RM y estudiar los valores analíticos de cada paciente para establecer la posible mejora en la actividad y la gravedad clínica tras el tratamiento con TCZ IV.
- Identificar los principales efectos secundarios relacionados con el TCZ y determinar su seguridad clínica.
- Establecer la relación riesgo-beneficio del TCZ como primera opción en el tratamiento de segunda línea de la OT.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

4.2. Ámbito y periodo de estudio

Se recogen los datos de todos los pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología y Unidad de Tiroides del Hospital Universitario de La Ribera entre el 26 abril de 2016 y el 9 de diciembre de 2022 diagnosticados de OT moderada-grave y que persiste o no ha revertido de forma completa tras el tratamiento con corticoides IV y que reciben TCZ como tratamiento de segunda línea.

El Hospital de la Ribera es un hospital situado en la comarca de la Ribera Alta, provincia de Valencia, comunidad autónoma de Valencia. Es el hospital de referencia del área de salud 10, conformada por 29 núcleos de población y con una población aproximada de 250000 habitantes.

Figura 2. Representación de los 29 núcleos de población que conforman el área de salud



4.3. Población a estudio

4.3.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología y Unidad de Tiroides del Hospital de la Ribera diagnosticados de OT que hayan recibido tratamiento con TCZ IV.
- Respuesta nula o parcial al tratamiento previo con corticoides IV.
- Pacientes >18 años y <80 años.

4.3.2. Criterios de exclusión:

No se ha tenido en cuenta ningún criterio de exclusión, se han incluido en el estudio todos los pacientes tratados con TCZ.

4.3.3. Tamaño de la muestra

La muestra a estudio es el total de la población.

4.4. Variables a estudio

- Variables sociodemográficas (Anexo I)
- Variables clínicas (Anexo II)
- Variables de la analítica (Anexo III)
- Variables farmacológicas (Anexo IV)
- Variables relacionadas con efectos secundarios (Anexo V)

4.5. Metodología del estudio

A los pacientes con OT persistente tras el tratamiento con corticoides IV y actividad inflamatoria CAS ≥ 3 o inflamación en la secuencia STIR de la RM orbitaria se les informa de la posibilidad de un tratamiento fuera de indicación, sus ventajas y posibles efectos secundarios y se les entrega una hoja de consentimiento informado (anexo VI y VII). Si el paciente acepta y firma el consentimiento, previamente al inicio del tratamiento con TCZ se solicita la realización de la prueba de la tuberculina (Mantoux), radiografía (Rx) torácica, serología de hepatotropos y analítica completa con transaminasas y hemograma. En el caso de que los resultados no contraindiquen la administración del fármaco, se remite la petición de terapia de alto impacto y uso compasivo (anexo VIII) junto con la historia clínica del paciente y el consentimiento informado firmado al comité de Farmacia del Hospital.

Una vez aprobado por el comité de Farmacia se inicia el tratamiento. La dosis administrada es de 8mg/kg IV mensual durante un periodo de 6 meses en todos los pacientes. La duración de 6 meses se estableció en base a los estudios que había realizados. Se hacen controles intermedios entre la primera y la segunda dosis, entre la tercera y la cuarta dosis y al finalizar el tratamiento, en los que se realizan analíticas incluyendo bioquímica y hemograma. Al finalizar el tratamiento también se establece el índice CAS y se realiza otra RM orbitaria para compararla con la realizada previamente al inicio del tratamiento. Se informa a los pacientes que en caso de notar sintomatología de nueva aparición relacionada con el tratamiento se pongan en contacto con el Servicio de Endocrinología. Son efectos secundarios frecuentes los eventos gastrointestinales como dolor, náuseas y diarrea. Síntomas respiratorios asociados a infecciones de virus respiratorios sinicitaes (VRS) como tos, disnea, neumonía y nasofaringitis. Lesiones cutáneas en forma de edema, erupción, urticaria, prurito, infección por virus del herpes simple (VHS) en región peribucal y por virus Varicela-Zoster (VZZ), y también es frecuente la conjuntivitis.

Si el paciente tiene Mantoux positivo, se contacta con Medicina Preventiva y se inicia tratamiento profiláctico durante 6 meses, iniciándolo 1 mes antes del inicio del TCZ.

Los valores normales de transaminasas se encuentran entre 10-40U/L en varones y 7-35 U/L en mujeres. Si durante las analíticas de control realizadas entre la primera y la segunda dosis y la realizada entre la tercera y la cuarta dosis se detectan valores de transaminasas $>3-5$ LSN (límite superior de normalidad) se debe interrumpir el tratamiento hasta alcanzar valores de <3 LSN y posteriormente se continua con el tratamiento. En caso de valores de transaminasas >5 LSN se interrumpe el tratamiento definitivamente.

Los valores normales de neutrófilos son 2000-7500/mL. En caso de valores <2000 /mL en la analítica previa al inicio del tratamiento, este no puede instaurarse. Si durante el tratamiento hay valores 500-1000/mL se interrumpe el tratamiento y vuelve a ser introducido cuando los valores son >1000 /mL. Si el valor de los neutrófilos <500 /mL se interrumpe el tratamiento definitivamente.

Las plaquetas deben estar entre $150-350 \times 10^9$ / L. Si hay valores $50-100 \times 10^9$ /L se interrumpe el tratamiento hasta que se alcancen valores $>100 \times 10^9$ /L. En caso de valores $<50 \times 10^9$ debe interrumpirse el tratamiento definitivamente.

4.6. Instrumentos de medida

La recogida de datos sociodemográficos, clínicos, de la analítica y de pruebas de imagen de cada paciente han sido recogidos de forma retrospectiva y anónima de la base de datos del sistema SIAS (Sistema Integrado de Asistencia).

Se recogieron los datos de todos los pacientes tratados con TCZ desde 2016 (inicio del tratamiento) hasta 2022 en el Servicio de Endocrinología y Unidad de Tiroides del Hospital de la Ribera.

Los datos obtenidos fueron recogidos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2023 y analizados utilizando el software de Excel.

4.7. Recogida de la información

Las bases de datos utilizadas para la búsqueda y lectura de artículos fueron EBSCO Pubmed, IMR press y MedOne Education (Thieme). También se han tenido en cuenta páginas Web oficiales como la European Society of Endocrinology (ESE). La elección de artículos se ha basado en su antigüedad, con data de los últimos 6 años, y la disponibilidad para su lectura en formato completo. Los artículos seleccionados son tanto en inglés como en español.

Las palabras claves utilizadas en la búsqueda fueron “Graves disease”, “enfermedad de Graves”, “Graves orbitopathy”, “thyroid eye disease”, “oftalmopatía tiroidea”, “epidemiology of Graves’ orbitopathy”, “risk factors of Graves’ orbitopathy”, “pathogenesis of Graves’ orbitopathy”, “clinical manifestations of Graves’ orbitopathy”, “diagnosis of Graves’ orbitopathy”, “treatment of Graves’ orbitopathy”, “tocilizumab”, “tocilizumab in Graves’ orbitopathy”.

4.8. Procedimientos estadísticos

Los datos obtenidos han sido analizados utilizando el software de Excel.

Para el análisis de los datos descriptivos se han utilizado medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación típica). Los datos asociados a variables cuantitativas se han presentado en forma de valor absoluto de casos y en porcentaje.

No se ha podido utilizar inferencia estadística para los datos obtenidos en este estudio debido al tamaño muestral reducido. En su lugar, todos los datos han sido presentados y comparados utilizando la estadística descriptiva. En caso de haber utilizado inferencia estadística con este tamaño muestral no se hubieran encontrados efectos significativos entre ninguna variable debido a la falta de potencia del estudio.

4.9. Consideraciones éticas

Para la realización de este estudio se tuvieron en cuenta como consideraciones éticas, el consentimiento informado firmado por cada paciente (anexos VI y VII) tras ser informados de la posibilidad del tratamiento con TCZ fuera de indicación, sus ventajas y posibles efectos secundarios. Así como la aprobación del comité de Farmacia del Hospital de la Ribera (anexos VIII y IX) previa al inicio del tratamiento tras la petición de administración del fármaco, junto con la historia clínica del paciente y su consentimiento informado firmado.

Para la recogida de información se han tenido en cuenta los principios ético-legales recogidos en la Declaración de Helsinki (31) respecto a la protección de la intimidad y la confidencialidad de los datos del paciente. Dicho principio también está recogido en la Ley Orgánica 3/2018 publicada el 6 de diciembre de 2018, de Protección de datos de carácter personal.

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital de la Ribera (anexo X) para la recogida retrospectiva de datos de los pacientes con OT tratados con TCZ en las fechas indicadas.

5. RESULTADOS

Para realizar el estudio se han recogido los datos de un total de 10 pacientes. Los resultados de las características referentes a cada uno de ellos se muestran a continuación:

5.1. Descriptivos

5.1.1. Variables sociodemográficas

- Sexo

Del total de la muestra, el 10% son varones y el 90% mujeres.

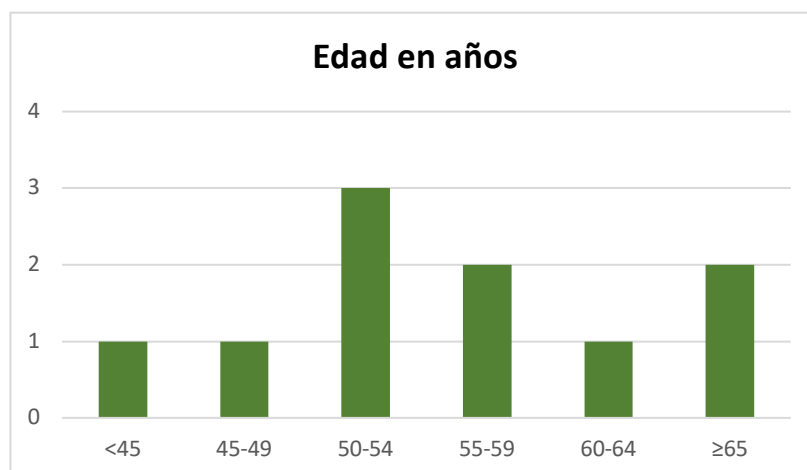
- Edad

Tabla 1. Valores de la muestra según edad (años)

	n	Media	DT*	Vm*	VM*
Edad	10	55,1	7,84	43	68

**DT: desviación típica, Vm: valor mínimo, VM: valor máximo*

Figura 3. Gráfico de barras de edad (años)



Del total de la muestra, la edad media de los pacientes es de 55,1 años (DT=7,84), el paciente más joven tiene 43 años y el más mayor 68 años.

- **Peso**

El peso de cada paciente únicamente se ha tenido en cuenta para calcular la dosis de TCZ que se debe administrar en cada caso, siendo de 8 mg de fármaco x Kg del paciente, administrada en una única dosis mensual IV.

Dosis mensual de TCZ IV (mg) = 8 (mg) x X (kg)

Siendo X el peso (kg) del paciente

5.1.2. Variables clínicas

- **Alteración tiroidea**

El 90% de los pacientes con OT tratados con TCZ son hipertiroideos, el 10% hipotiroideos y ningún paciente es eutiroideo.

- **Afectación ocular**

Del total de la muestra, el 90% de los pacientes tienen oftalmopatía bilateral y el 10% tienen afectación unilateral.

- **Actividad clínica**

Del total de pacientes, un 80% tienen un CAS inicial previo al tratamiento con TCZ de 7 puntos y un 20% tienen uno de 5 puntos. Así mismo, al finalizar el tratamiento un 40% de los pacientes tiene un CAS de 0, un 20% un valor de 1, un 20% un CAS de 2 y un 20% un valor de 3 puntos.

Figura 4. Gráfico de barras de actividad clínica previamente y después del TCZ

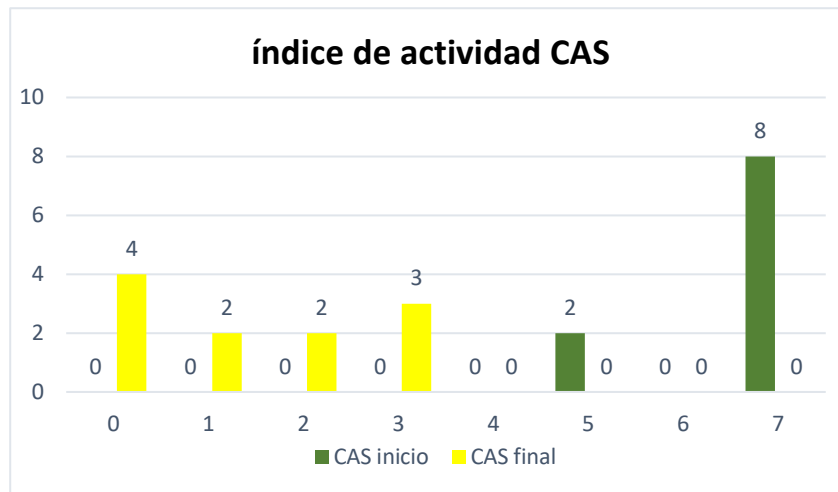
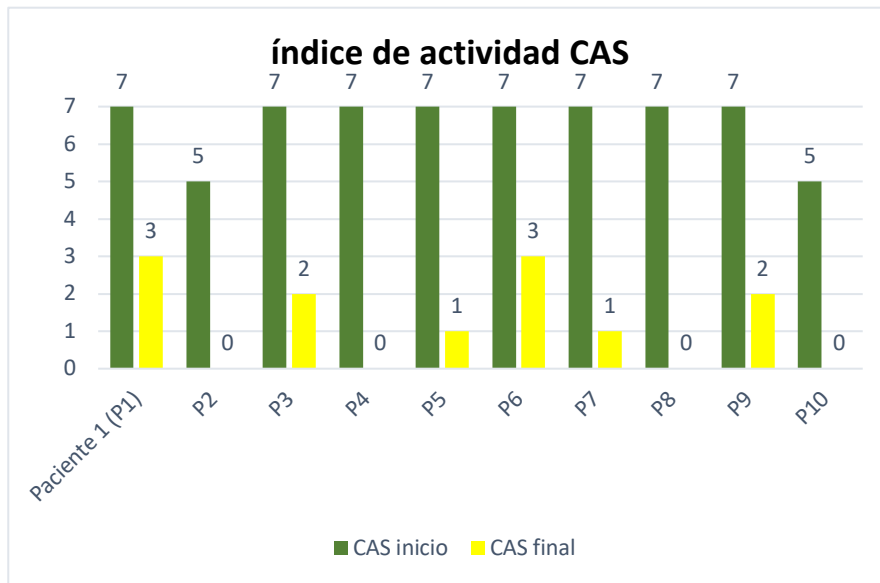


Tabla 2. Valores del índice CAS antes y después del TCZ por paciente

	CAS inicio	CAS final	Tratamiento
Paciente 1	7	3	Completo
Paciente 2	5	0	Completo
Paciente 3	7	2	Completo
Paciente 4	7	0	Completo
Paciente 5	7	1	Completo
Paciente 6	7	3	Incompleto
Paciente 7	7	1	Completo
Paciente 8	7	0	Incompleto
Paciente 9	7	2	Completo
Paciente 10	5	0	Completo

Figura 5. Gráfico de barras de actividad clínica previamente y después del tratamiento con TCZ por paciente



El paciente 1 y el paciente 6 tienen una reducción del CAS antes y después del tratamiento de 4 puntos. Los pacientes 2, 3, 9 y 10 tienen una reducción mayor de la actividad, disminuyendo 5 puntos. Los pacientes 5 y 7 tienen una reducción del CAS de 6 puntos. Los pacientes 4 y 8 tienen una reducción de 7 puntos. La media del valor del CAS que se reduce es de 5,4 puntos.

Tabla 3. Relación entre CAS inicial y CAS final

	CAS final <3	CAS final ≥3	Total
CAS inicial <3	0	0	0
CAS inicial ≥3	8	2	10
Total	8	2	10

El 80% de los pacientes con CAS inicial ≥3 o activo lo han disminuido hasta valores <3 o CAS con inactividad. El 20% de los pacientes con un CAS inicial ≥3 tienen uno final con actividad, pero menor a la que presentaban antes de iniciar el tratamiento.

En relación con la edad, el 100% de los pacientes <45 años tienen un CAS inicial de 5, el 100% de los pacientes entre 45-54 años tienen un valor de 7 puntos, entre 55-59 años el 50% tienen uno de 5 y el 50% un valor de 7, y los ≥ 65 el 100% tiene un CAS inicial de 7.

Por lo que hace al CAS después del tratamiento, el 100% de los pacientes <45 años tienen un valor de 0, el 100% de los pacientes 45-49 años tienen un CAS de 1, el 33,3% de los pacientes 55-59 años un valor de 2 y el 66,6% uno de 0, el 100% de los pacientes 60-65 años tienen un CAS de 3 y entre los pacientes ≥ 65 años el 50% presentan un valor de 2 y el 50% uno de 3.

- Grado de severidad

No se tuvo en cuenta la clasificación EUGOGO para establecer la gravedad de los pacientes y determinar que pacientes tenían afectación moderada-grave y eran candidatos al tratamiento con TCZ ya que cuando se inició su administración en 2016 todavía no existía dicha clasificación y únicamente se tenía en cuenta la puntuación CAS ≥ 3 o actividad en la secuencia STIR de la RM para determinar que pacientes podían beneficiarse del tratamiento. De forma retrospectiva, se ha establecido el EUGOGO que tendrían los pacientes al inicio del tratamiento según los datos de la historia clínica.

El 100% de los pacientes tendrían un EUGOGO inicial moderado. En referencia al EUGOGO final, el 40% lo tendrían leve y 6 pacientes no podrían ser incluidos en la clasificación debido a presentar una exploración clínica normal y no cumplir con ningún criterio para establecer un grado de EUGOGO leve.

- RM

Tabla 4. RM antes y después del tratamiento por paciente

	RM inicial	RM final	Tratamiento
Paciente 1	Actividad	Actividad parcial	Completo
Paciente 2	Actividad	Inactividad	Completo
Paciente 3	Actividad	Actividad parcial	Completo
Paciente 4	Actividad	Inactividad	Completo
Paciente 5	Actividad	Actividad parcial	Completo
Paciente 6	Actividad	Actividad parcial	Incompleto
Paciente 7	Actividad	Inactividad	Completo
Paciente 8	Actividad	Inactividad	Incompleto
Paciente 9	Actividad	Inactividad	Completo
Paciente 10	Actividad	Inactividad	Completo

Del total de la muestra, el 100% de los pacientes presentan actividad en la RM previa al tratamiento con TCZ. En la RM realizada al finalizar el tratamiento, el 40% de los pacientes presentan actividad parcial (menor a la inicial), mientras que el 60% no tienen.

El 50% de los pacientes que no han completado el tratamiento tienen actividad parcial en la RM final y el 50% inactividad.

Tabla 5. Relación entre RM final y edad

	<45 años	45-49 años	50-54 años	55-59 años	60-64 años	>65 años	Total
RM final “actividad”	0	0	0	0	0	0	0
RM final “actividad parcial”	0	0	0	1 (50%)	1 (100%)	2 (100%)	4
RM final “inactividad”	1 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	1 (50%)	0	0	6
Total	1	1	3	2	1	2	10

Del total de la muestra, el 100% de los pacientes <55 años presentan inactividad en la secuencia STIR de la RM realizada después del tratamiento. El 50% de los pacientes 55-59 años presentan actividad parcial menor a la inicial. Así mismo, el 100% de los pacientes a partir de los 60 años también presentan actividad parcial.

- Rx tórax

La Rx de tórax únicamente se realizó previamente al inicio del tratamiento para valorar la posible afectación pulmonar en caso de Mantoux positivo. Por lo que no se ha considerado como una variable para tener en cuenta en la valoración de la eficacia del TCZ. Aún así, el 100% de los pacientes presentaron una Rx de tórax normal.

5.1.3. Variables de la analítica

- Anticuerpos estimulantes de la tiroides (TSI)

El 100% de los pacientes presentan TSI positivos.

- Mantoux y serología tuberculosa

El Mantoux y la serología para la tuberculosis (IGRA) se realizan previamente al inicio del tratamiento para determinar si el paciente ha podido estar en contacto con la bacteria. En caso positivo, deberá recibir profilaxis con isoniacida 5mg/kg en una dosis diaria durante 6 meses, iniciándola 1 mes antes al inicio del tratamiento con TCZ. El 40% de los pacientes tuvieron el Mantoux positivo y recibieron profilaxis antituberculosa. El 100% de los pacientes tuvo un IGRA normal.

5.1.4. Variables farmacológicas

- Profilaxis TBC

No se considera que el haber recibido o no profilaxis antituberculosa sea un criterio para tener en cuenta en la valoración de la eficacia del TCZ en el tratamiento de la OT. El 40% de los pacientes recibieron profilaxis previamente al inicio del tratamiento con TCZ.

- Dosis

La dosis de TCZ administrada en cada paciente ha sido de 8 mg/kg IV mensual. La dosis administrada no influye en la eficacia del fármaco al ser la misma en todos los pacientes.

- Finalización del tratamiento

De todos los pacientes tratados con TCZ, el 80% de ellos han finalizado el tratamiento (6 meses independientemente de la mejora evolutiva del paciente) y el 20% no lo han completado. Uno de los pacientes debió interrumpir el tratamiento definitivamente debido a hipertransaminasemia y neutropenia en los controles analíticos. Este paciente también presentó diarrea como efecto secundario gastrointestinal. El otro paciente, no presentó efectos secundarios y abandonó el tratamiento de forma voluntaria debido a imposibilidad para finalizarlo.

5.1.5. Variables asociadas a efectos secundarios

Del total de pacientes, el 10% presentan algún efecto secundario y el 90% de los pacientes no tienen.

- Hipertransaminasemia

Los valores normales de transaminasas se encuentran entre 10-40U/L en varones y 7-35 U/L en mujeres. De todos los pacientes, el 90% no han tenido hipertransaminasemia en ningún momento del tratamiento, el 10% sí han tenido.

- Neutropenia

Los valores normales de neutrófilos son 2000-7500/mL De los pacientes tratados, el 90% no han presentado neutropenia y únicamente el 10% sí han tenido durante alguno de los controles realizados.

- Plaquetopenia

Los valores normales de plaquetas son 150-350 x 10⁹ /L. Ningún paciente ha presentado plaquetopenia durante el tratamiento.

- Manifestaciones gastrointestinales

Entre las posibles complicaciones gastrointestinales, el 10% de los pacientes en tratamiento con TCZ han presentado diarrea y el 90% no han tenido ningún efecto adverso.

- Otros efectos secundarios

Ningún paciente ha presentado efectos secundarios relacionados con infecciones por VRS, infecciones cutáneas ni afectación ocular.

6. DISCUSIÓN

Nuestro estudio se ha basado en los datos de 10 pacientes con OT tratados con TCZ. Del total de la muestra, el 90% de los pacientes han sido mujeres y únicamente el 10% han sido varones. Estos resultados se correlacionan con los de los estudios de Rashad et al (11) y Bartalena et al (12), en los que la prevalencia de la OT en mujeres y varones fue 6:1.

La edad media de afectación en los pacientes ha sido de 55,1 años, siendo el valor mínimo de 43 años y el valor máximo de 68 años. Estos datos no coinciden con los estudios previos, ya que según Bartalena et al (14) y Shah et al (15) la incidencia de la OT es mayor entre los 40-49 años y los 60-69 años. Esta contradicción puede deberse al momento de realización del estudio, que en este coincide con el inicio del tratamiento con TCZ, sin determinar el tiempo evolutivo de cada paciente.

Del total de la muestra, el 90% de los pacientes asocian hipertiroidismo y el 10% tienen hipotiroidismo. Estos valores se correlacionan con los estudios de Rashad et al (11) y Fox et al (13) en los que el 90% de los pacientes fueron hipertiroideos y el resto hipotiroideos o eutiroideos.

La clínica de la mayoría de los pacientes, según los estudios de Panagiotou et al (27) y Perros et al (28), es bilateral. Así mismo, la afectación unilateral o asimétrica se asocia a edad avanzada, sexo masculino, enfermedad más activa y mayor gravedad (27,28). En nuestra muestra, el 90% de los pacientes han presentado afectación bilateral y el 10% unilateral. Sin embargo, el paciente del estudio con afectación unilateral no cumple con los criterios que afirman Panagiotou et al (27) y Perros et al (28) ya que es mujer, presenta una edad de 43 años y un CAS de 5. Las variaciones con las cifras anteriores pueden deberse a una muestra insuficiente en cuanto a número de varones y de pacientes con afectación unilateral, así como las diferentes fases de evolución en las que se encuentra cada OT en el momento de la evaluación, ya que es frecuente que la afectación unilateral progrese con el tiempo a clínica bilateral.

Por otro lado, el 100% de los pacientes incluidos en el estudio han presentado TSI positivos previamente a la administración del TCZ, estos datos se correlacionan con dos estudios (5,8) que afirman que la presencia de TSI positivos tiene una especificidad del 99% en cuanto a establecer el origen autoinmune del hipertiroidismo en caso de dudas diagnósticas. Así mismo, en otro estudio realizado (33), la mayoría de los pacientes (80%) presentaron TSI positivos previamente al inicio del tratamiento.

Para evaluar el grado de actividad se utiliza como sistema validado el CAS. De la muestra, se ha relacionado el valor del CAS antes del tratamiento con la edad de los pacientes. El 100% de los pacientes <45 años han tenido un CAS inicial de 5, el 100% de los pacientes entre 45-54 años lo han tenido de 7 puntos, de los pacientes 55-59 años el 50% han tenido un CAS de 5 y el 50% uno de 7, y ≥ 65 el 100% han tenido un CAS inicial de 7. Ningún estudio plantea que haya una relación entre la edad de los pacientes y el grado de actividad. De igual forma, tampoco se ha podido establecer una relación entre ambas variables a partir de los datos de este estudio.

En relación al CAS después del tratamiento, el 100% de los pacientes <45 años han tenido una puntuación de 0, el 100% de los pacientes 45-49 años han tenido un CAS de 1, el 33,3% de los pacientes 55-59 años han tenido un valor de 2 y el 66,6% un valor de 0, el 100% de los pacientes 60-65 años han tenido un CAS de 3 y entre los pacientes ≥ 65 años el 50% ha tenido un CAS de 2 y el 50% uno de 3. Es cierto que los pacientes ≥ 60 años han presentado valores de CAS mayores en comparación con los pacientes de menor edad. Sin embargo, el único paciente 60-65 años no ha finalizado el tratamiento, por lo que no se puede afirmar que la eficacia del TCZ se vea alterada por la edad.

Con el fin de evaluar la eficacia del TCZ en el tratamiento de la OT, se ha comparado la reducción en la actividad inflamatoria comparando el CAS inicial con el CAS final en cada uno de los pacientes. Los pacientes 1 y 6 han tenido una reducción del CAS de 4 puntos. Los pacientes 2, 3, 9 y 10 han tenido una disminución de 5 puntos. Los pacientes 5 y 7 han tenido una reducción de 6 puntos. Los pacientes 4 y 8 han tenido una reducción en la actividad de 7 puntos.

Estos datos sugieren que el TCZ es un fármaco útil en el tratamiento de la OT ya que se ha reducido el nivel de actividad en el 100% de los pacientes. Los resultados obtenidos coinciden con estudios anteriores (33,34), en los que el 100% de los pacientes tuvieron una reducción ≥ 2 puntos en el CAS final, con una reducción media del CAS en el estudio de 5,9 puntos (33), similar a la reducción media de 5,4 puntos de este estudio.

El 80% de los pacientes con valores de actividad inicial ≥ 3 o activo han disminuido el CAS hasta valores < 3 o con inactividad. El 20% de los pacientes con un CAS inicial ≥ 3 tienen uno final con actividad, pero menor al que presentaban antes de iniciar el tratamiento. Estos datos coinciden con otro estudio (34), en el que el 83,2% de los pacientes obtuvieron un valor de CAS ≤ 3 tras la finalización del tratamiento.

En el caso de los pacientes que no completaron el tratamiento, uno de ellos ha presentado una reducción de 4 puntos y un índice CAS final de 3. Sin embargo, el otro paciente que no completó el tratamiento ha presentado una reducción de 5 puntos y un CAS final de 0, estos datos pueden deberse a que en el caso del primer paciente el tratamiento se interrumpió debido a la aparición de efectos secundarios, mientras que en el segundo paciente el tratamiento se interrumpió de forma voluntaria.

Otro factor relevante para establecer la eficacia del TCZ es la presencia de actividad en la secuencia STIR de la RM. Del total de la muestra, el 100% de los pacientes han mostrado actividad en la prueba de imagen realizada antes del tratamiento con TCZ. Al finalizar el tratamiento, el 40% de los pacientes han mantenido actividad parcial, mientras que el 60% han presentado inactividad. Aunque no se han realizado estudios previos que comparen la actividad de la secuencia STIR de la RM antes y después del tratamiento para establecer la eficacia del TCZ, la reducción de la actividad en el 100% de los pacientes sugiere que el TCZ es un fármaco eficaz en el tratamiento de la OT.

Todos los pacientes han presentado actividad en la RM previa al inicio del tratamiento, independientemente de su edad. Al realizar la RM después del tratamiento, el 100% de los <55 años han presentado inactividad, el 50% de los pacientes 55-59 años han presentado actividad parcial y el 50% inactividad. Así mismo, el 100% de los pacientes ≥ 60 años han presentado actividad parcial. Estos datos sugieren que a mayor edad, mayor frecuencia de actividad residual en la RM. Aún así, la presencia de actividad en la RM inicial en todos los pacientes, independientemente de su edad, además de la reducción de la actividad en todos los pacientes, plantean que haría falta un tamaño muestral mayor para establecer si la actividad residual en la RM realizada tras el tratamiento tiene que ver con la edad o si puede deberse a otros factores inclusivos.

En referencia a la finalización del tratamiento, entre los pacientes que no completaron el tratamiento, el 50% sí han presentado actividad parcial en la RM final mientras que el 50% han tenido inactividad. Haría falta un tamaño muestral mayor para establecer si completar el tratamiento con TCZ influye en la presencia de actividad residual al interrumpir el tratamiento.

Para acabar, en relación con los efectos secundarios presentados durante el tratamiento, del total de pacientes que han recibido TCZ, el 10% han presentado efectos secundarios frente al 90% que no. Estos datos son comparables a los obtenidos en un estudio realizado (34), en el que el 10,42% de los pacientes presentaron efectos secundarios, destacando la neutropenia (2%) y las infecciones leves (4,2%). En otro estudio realizado a un tamaño mayor de pacientes (33), el 48,1% de los pacientes presentaron efectos secundarios. Entre ellos, neutropenia, leucopenia y, en menor medida, hipertransaminasemia. La incidencia aumentada de los efectos secundarios en relación con los otros estudios, así como la presencia de nuevos efectos secundarios podría deberse al tamaño muestral significativamente mayor.

El único paciente que ha tenido efectos secundarios ha presentado diarrea y neutropenia con valores $<500/\text{mL}$ por lo que se decidió interrumpir el tratamiento definitivamente. Al interrumpir el tratamiento después de 3 meses, el CAS final ha sido de 3. No ha sido posible establecer si la aparición de efectos adversos leves, que no obligan a la interrupción del tratamiento, podrían afectar a la eficacia final del TCZ ya que ningún paciente con efectos adversos finalizó el tratamiento.

7. CONCLUSIÓN

1. A partir de los datos de este estudio junto con estudios realizados previamente, en el que el 100% de los pacientes redujeron el grado de actividad clínica ≥ 2 puntos tras el tratamiento, podemos sugerir que el TCZ 8mg/kg IV mensual durante 6 meses es eficaz en el tratamiento de segunda línea de la OG.
2. Además de la reducción en la actividad clínica, la mejoría en la secuencia STIR de la RM de todos de los pacientes, sugiere que el TCZ es un fármaco eficaz en el tratamiento de segunda línea de la OG.
3. Los datos obtenidos de 10 pacientes y los resultados hallados en varios estudios respaldan que los principales efectos secundarios del TCZ son la hipertransaminasemia, la neutropenia, la leucopenia y la aparición de manifestaciones gastrointestinales como la diarrea.
4. A partir de los datos de este estudio, en el que únicamente el 10% de los pacientes presentaron efectos secundarios, y en base a otros estudios realizados, podemos sugerir que el TCZ es un fármaco seguro.
5. No ha sido posible establecer una relación riesgo-beneficio del TCZ como primera opción en el tratamiento de segunda línea de la OT. Para ello, se recomienda realizar un estudio categorizado aleatorizado con un tamaño muestral mayor en el que poder comparar la reducción de la actividad inflamatoria frente a la incidencia de efectos secundarios en un mayor número de pacientes.

8. LIMITACIONES

La principal limitación del trabajo ha sido el tamaño muestral de 10 pacientes que no ha permitido extraer afirmaciones concluyentes ni utilizar la inferencia estadística para establecer relaciones entre variables.

Se recomienda la realización de más estudios con tamaños muestrales mayores que permitan estudiar la eficacia del TCZ como fármaco de segunda línea en la OT, que evalúen los principales efectos secundarios en un rango mayor de pacientes y su repercusión en la eficacia del TCZ.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, Eckstein AK, Stagnaro-Green A, Kahaly GJ. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jul 2;6(1):52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y.
2. Zawadzka-Starczewska K, Tymoniuk B, Stasiak B, Lewiński A, Stasiak M. Actual Associations between HLA Haplotype and Graves' Disease Development. *J Clin Med*. 2022 Apr 29;11(9):2492. doi: 10.3390/jcm11092492
3. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, Patrizio A, Giusti C, Gonnella D, Cristaudo A, Foddìs R, Shoenfeld Y, Fallahi P. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan;34(1):101387. doi: 10.1016/j.beem.2020.101387.
4. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. *Gland Surg*. 2020 Feb;9(1):124-135. doi: 10.21037/gs.2019.11.01
5. Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease. [Updated 2022 Jun 22]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-
6. Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019 Jan 1;24(1):35-47. doi: 10.2741/4708
7. Mathew P, Kaur J, Rawla P. Hyperthyroidism. [Updated 2023 Mar 19]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-
8. John M, Jagesh R, Unnikrishnan H, Jalaja MMN, Oommen T, Gopinath D. Utility of TSH Receptor Antibodies in the Differential Diagnosis of Hyperthyroidism in Clinical Practice. *Indian J Endocrinol Metab*. 2022 Jan-Feb;26(1):32-37. doi: 10.4103/ijem.ijem_388_21.
9. Kotwal A, Stan M. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res*. 2018 Dec;50(12):871-886. doi: 10.1055/a-0739-8134.
10. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life

- data. *Endocrine*. 2017 Jun;56(3):568-578. doi: 10.1007/s12020-017-1306-5.
11. Rashad R, Pinto R, Li E, Sohrab M, Distefano AG. Thyroid Eye Disease. *Life (Basel)*. 2022 Dec 12;12(12):2084. doi: 10.3390/life12122084
 12. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022 Nov;292(5):692-716. doi: 10.1111/joim.13524.
 13. Fox TJ, Anastasopoulou C. Graves Orbitopathy. [Updated 2022 Aug 29]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-
 14. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 30;11:615993. doi: 10.3389/fendo.2020.615993
 15. Shah SS, Patel BC. Thyroid Eye Disease. [Updated 2022 May 26]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-
 16. Zawadzka-Starczewska K, Stasiak B, Wojciechowska-Durczyńska K, Lewiński A, Stasiak M. Novel Insight into Non-Genetic Risk Factors of Graves' Orbitopathy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 16;19(24):16941. doi: 10.3390/ijerph192416941
 17. Tabriz N, Gruben A, Uslar V, Weyhe D. Risk factors for Graves' Orbitopathy in surgical patients-Results of a 10-year retrospective study with review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020 Dec 4;4(1):e00210. doi: 10.1002/edm2.210.
 18. Roos JCP, Paulpandian V, Murthy R. Serial TSH-receptor antibody levels to guide the management of thyroid eye disease: the impact of smoking, immunosuppression, radio-iodine, and thyroidectomy. *Eye (Lond)*. 2019 Feb;33(2):212-217. doi: 10.1038/s41433-018-0242-9.
 19. Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, Campi I, Sileo F, Lazzaroni E, Marinò M. Cholesterol Serum Levels and Use of Statins in Graves' Orbitopathy: A New Starting Point for the Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 22;10:933. doi: 10.3389/fendo.2019.00933.
 20. Schovanek J, Krupka M, Cibickova L, Karhanova M, Reddy S, Kucerova V, Frysak Z, Karasek D. Adipocytokines in Graves' orbitopathy and the

- effect of high-dose corticosteroids. *Adipocyte*. 2021 Dec;10(1):456-462. doi: 10.1080/21623945.2021.1980258.
21. Dik WA, Virakul S, van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res*. 2016 Jan;142:83-91. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.007.
22. Łacheta D, Miśkiewicz P, Głuszko A, Nowicka G, Struga M, Kantor I, Poślednik KB, Mirza S, Szczepański MJ. Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. *Biomed Res Int*. 2019 Nov 12;2019:7453260. doi: 10.1155/2019/7453260.
23. Kurian DE, Kalra S, Kapoor N. Understanding the pathogenesis of Graves' orbitopathy: A new age paradigm. *J Pak Med Assoc*. 2022 Apr;72(4):767-770. doi: 10.47391/JPMA.22-28.
24. Marinò M, Ionni I, Lanzolla G, Sframeli A, Latrofa F, Rocchi R, Marcocci C. Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. *J Endocrinol Invest*. 2020 Apr;43(4):401-411. doi: 10.1007/s40618-019-01141-3.
25. Bartalena L, Kahaly L, Baldeschi C, Dayan A, Eckstein C, Marcocci M, Marinò B, Vaidya W, Wiersinga W, and EUGOGO. "The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy". *European Journal of Endocrinology* 185.4 (2021): G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479.
26. Gibson A, Kothapudi VN, Czyz CN. Graves Disease Orbital Decompression. 2022 Oct 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–
27. Panagiotou G, Perros P. Asymmetric Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec 17;11:611845. doi: 10.3389/fendo.2020.611845.
28. Perros P, Žarković MP, Panagiotou GC, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, Boschi AM, Nardi M, Brix TH, Covelli D, Daumerie C, Eckstein AK, Fichter N, Ćirić S, Hegedüs L, Kahaly GJ, Konuk O, Lareida JJ, Okosieme OE, Leo M, Mathiopoulou L, Clarke L, Menconi F, Morris DS, Orgiazzi J, Pitz S, Salvi M, Muller I, Knežević M, Wiersinga WM, Currò N, Dayan CM, Marcocci C, Marinò M, Möller L, Pearce SH, Törüner F, Bernard M; European Group on Graves' Orbitopathy. Asymmetry indicates

- more severe and active disease in Graves' orbitopathy: results from a prospective cross-sectional multicentre study. *J Endocrinol Invest*. 2020 Dec;43(12):1717-1722. doi: 10.1007/s40618-020-01258-w.
29. Song C, Luo Y, Yu G, Chen H, Shen J. Current insights of applying MRI in Graves' ophthalmopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 29;13:991588. doi: 10.3389/fendo.2022.991588.
30. Cheng S, Ming Y, Hu M, Zhang Y, Jiang F, Wang X, Xiao Z. Risk prediction of dysthyroid optic neuropathy based on CT imaging features combined the bony orbit with the soft tissue structures. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 24;9:936819. doi: 10.3389/fmed.2022.936819.
31. Ugradar S, Wang Y, Mester T, Kahaly GJ, Douglas R. Improvement of asymmetric thyroid eye disease with teprotumumab. *Br J Ophthalmol*. 2022 Jun;106(6):755-759. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318314.
32. Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *J Nepal Health Res Counc*. 2020 Jan 21;17(4):548-552. doi: 10.33314/jnhrc.v17i4.1042.
33. Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, Prada-Ramallal G. Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience. *J Clin Med*. 2021 Feb 11;10(4):706. doi: 10.3390/jcm10040706
34. Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, López-Vázquez Á, Valls-Pascual E, Atienza-Mateo B, Valls-Espinosa B, Maiz-Alonso O, Blanco A, Torre-Salaberri I, Rodríguez-Méndez V, García-Aparicio Á, Veroz-González R, Jovaní V, Peiteado D, Sánchez-Orgaz M, Tomero E, Toyos-Sáenz de Miera FJ, Pinillos V, Aurrecoechea E, Mora Á, Conesa A, Fernández-Prada M, Troyano JA, Calvo-Río V, Demetrio-Pablo R, González-Mazón Í, Hernández JL, Castañeda S, González-Gay MÁ, Blanco R. Anti-IL-6 Receptor Tocilizumab in Refractory Graves' Orbitopathy: National Multicenter Observational Study of 48 Patients. *Revista de Medicina Clínica*. 2020; 9(9):2816. doi: 10.3390/jcm9092816.

10. ANEXOS

10.1. Anexo I: Categorización de las variables sociodemográficas

Variable	Tipo de variable	Valor asignado
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Varón 2: Mujer
Edad	Cuantitativa Discreta	Edad en años completos
Peso	Cuantitativa Continua	Kg

10.2. Anexo II: Categorización de las variables clínicas

Variable	Tipo de variable	Valor asignado
Patología tiroidea	Cualitativa Nominal Politómica	1: hipertiroides 2: hipotiroides 3: eutiroides
Tipo afectación clínica	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: unilateral 2: bilateral
Actividad inicial (CAS)	Cualitativa Nominal Politómica	Índice CAS de 0,1,2,3,4,5,6 o 7
Actividad tras tratamiento (CAS)	Cuantitativa Ordinal Politómica	Índice CAS de 0,1,2,3,4,5,6 o 7
Gravedad inicial (EUGOGO)	Cualitativa Nominal Politómica	1: leve 2: moderada-grave 3: amenazante para la vista
Gravedad tras tratamiento (EUGOGO)	Cualitativa Nominal	1: leve 2: moderada-grave

	Politémica	3: amenazante para la vista
RM inicial	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: actividad 2: inactividad
RM tras tratamiento	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: actividad 2: inactividad
Radiografía torácica	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: normal 2: atípica

10.3. Anexo III: Categorización de las variables de la analítica

Variable	Tipo de variable	Valor asignado
TSI	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: positivos 2: negativos
IGRA	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: positiva 2: negativa
Mantoux	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: positivo 2: negativo

10.4. Anexo IV: Categorización de las variables farmacológicas


Variable	Tipo de variable	Valor asignado
Profilaxis TBC	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: si 2: no

Dosis mg/kg	Cuantitativa Continua	Dosis total según 8mg/kg
Finalización tratamiento	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: si 2: no

10.5. Anexo V: Categorización de las variables relacionadas con efectos secundarios

Variable	Tipo de variable	Valor asignado
Hipertransaminasemia	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: si 2: no
Neutropenia	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: si 2: no
Plaquetopenia	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: si 2: no
Manifestaciones gastrointestinales	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: si 2: no
Infecciones por VRS	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: si 2: no
Infecciones cutáneas	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: si 2: no
Manifestaciones oculares	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: si 2: no

10.6. Anexo VI: Consentimiento informado para el TCZ

 <p>Sociedad Española de Reumatología</p>	<p>CENTRO:.....</p> <p>.....</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA (CAMA):</p> <p>NHC:</p> <p>FECHA:/...../.....</p> <p>GÉNERO:.....</p>
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	ENDOCRINOLOGÍA
ACTUACIÓN: TRATAMIENTO CON ROACTEMRA® (TOCILIZUMAB) INTRAVENOSO	
¿QUÉ LE VAMOS A HACER?	
<p>1. Qué objetivos persigue: Aliviar los síntomas y frenar la progresión de la enfermedad (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil).</p> <p>2. Descripción de la actuación</p> <ul style="list-style-type: none"> • En qué consiste: Roactemra® es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de IL-6. La IL-6 es una sustancia responsable de la inflamación y el dolor que sufre en sus articulaciones. Roactemra® ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las personas con su enfermedad que no responden adecuadamente al tratamiento con otros fármacos. • Cómo se realiza: El tratamiento se le administrará por vía venosa. La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, pero para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mgs. Este medicamento se administra una vez al mes, aunque esto puede variar a criterio de su médico reumatólogo. • Actuaciones previas: Antes de iniciar el tratamiento se le practicará una evaluación que consiste en: historia médica completa, exploración física, análisis de sangre y orina, serología VHB y VHC, Mantoux, radiografía de tórax y test de embarazo a las mujeres en edad fértil. • Recomendaciones: Mientras dure el tratamiento deberá acudir a la consulta regularmente para practicarle: revisión de posibles síntomas de su enfermedad, revisión de los fármacos que está tomando y de cualquier molestia que experimente en relación con ellos, exploración física y análisis de sangre y orina. <p>Para prevenir el riesgo de infecciones sería recomendable administrar la vacuna antineumocócica y la de la gripe, así como valorar la vacuna VHB. Se deberán evitar las vacunas con gérmenes vivos o atenuados.</p> <p>Cuánto dura: El tratamiento es continuado mientras mantenga su eficacia y no se detecten efectos adversos atribuibles a él.</p>	
¿QUÉ RIESGOS TIENE?	
<p>1. Riesgos generales (se recomienda leer el prospecto para mayor y detallada información):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durante la administración o después de ella se pueden presentar reacciones adversas como: dolor de cabeza, náuseas, hipertensión, hipercolesterolemia. - En los pacientes con antecedentes de diverticulitis, este medicamento puede aumentar el riesgo de perforación intestinal. - Puede sufrir infecciones con más facilidad, por lo que debemos hacer un estudio previo de cualquier infección presente o residual de tuberculosis, hepatitis B y C. - Durante el tratamiento pueden aparecer infecciones como faringitis, bronquitis, infecciones urinarias, diarreas. - Es posible que el Roactemra® afecte al sistema inmunológico ("las defensas") del recién nacido. Por este motivo, si es usted una mujer en edad de tener niños, mientras esté en tratamiento con Roactemra® y durante los 6 meses posteriores a la última administración no debe quedarse embarazada y debe utilizar un método anticonceptivo seguro. - El paciente debe ponerse en contacto con su reumatólogo o un servicio médico en caso de presentar algún efecto secundario grave o signo de infección (fiebre, malestar general, etc). 	
05.00	

2. Riesgos personalizados o profesionales:

Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones.....
.....

3. Beneficios de la actuación a corto y medio plazo:

Disminuye los síntomas principales de la enfermedad, como son el dolor y la inflamación y retrasa el daño de las articulaciones. Además es capaz de frenar o incluso detener la progresión de la enfermedad.

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

Su enfermedad puede tratarse con otros fármacos biológicos que actúan de forma parecida al Roactemra® o con los tratamientos modificadores de la enfermedad existentes. Se ofrece este tratamiento por pensar que es el más idóneo en este momento de su enfermedad.

Conviene que lea el prospecto del producto y pregunte cualquier duda que tenga al respecto.

Este documento ha sido preparado por la SER para facilitar la comprensión del público. No se trata de una interpretación oficial de las Recomendaciones de la SER, ni de las posiciones de sus asociados. Hemos brindado la información más actualizada disponible al momento de la impresión. Es posible que desde entonces haya surgido más información sobre este medicamento. Para obtener la información más actualizada o para clarificar dudas sobre cualquiera de los medicamentos que está tomando, recomendamos consultar con su médico.

Declaraciones y Firmas

Su médico ha considerado que Roactemra® es el tratamiento más adecuado e idóneo en este momento para su enfermedad.
He comprendido perfectamente el objetivo y las explicaciones del tratamiento con Roactemra® y he sido informado por el Dr. _____. He leído y comprendido la Hoja de Información al Paciente, y he sido informado sobre los beneficios y posibles efectos adversos. También he comprendido que puede haber otros riesgos que aún no se conocen. He tenido la oportunidad de realizar preguntas y de considerar las respuestas dadas. He comprendido que mi aceptación a ser tratado con Roactemra® es voluntaria y que podré discontinuar el tratamiento cuando lo considere adecuado, y que si lo hago, mi futura atención médica que recibiré no se verá afectada.

Estoy de acuerdo en que el material gráfico, biológico, historia clínica y demás información relativa a mi enfermedad pueda ser utilizada con fines científicos y docentes.

SÍ NO

Nombre del médico: _____

Firma _____ Fecha: _____

Nombre del paciente (o testigo)*: _____

Firma*: _____ Fecha*: _____

*Si el paciente no es capaz de leer o escribir, un testigo imparcial podrá completar la sección superior.

10.7. Anexo VII: Consentimiento informado general



DG de Farmacia y Productos Sanitarios
PAISE

APÉNDICE VI MODELO DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Don/doña _____ de _____
años de edad, con domicilio en _____,
DNI _____ y nº de SIP _____.

Declaro:

Que el/la Doctor/a _____ me ha
explicado que es conveniente/necesario en mi situación la administración de _____
y que he comprendido adecuadamente la
información que me ha dado de los controles periódicos que se deben realizar para
vigilar los efectos secundarios y controlar la actividad evolutiva de la enfermedad, para
evaluar la eficacia del fármaco y ajustar la posología correspondiente en su caso.

En _____ a _____ de _____ de _____
Fdo.: Don/doña _____ DNI _____
Fdo.: Dr/a _____ DNI _____

Colegiado nº: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ de _____ de _____ y no deseo
proseguir con el tratamiento que doy con esta fecha por finalizado.

En _____ a _____ de _____ de _____

Fdo. el médico _____ Fdo. el/la paciente _____

Colegiado nº _____

10.8. Anexo VIII: Solicitud de tratamiento de alto impacto al Comité de Farmacia

 HOSPITAL DE LA RIBERA	INFORME SOLICITUD DE TRATAMIENTO DE ALTO IMPACTO (TAI)	 GENERALITAT VALENCIANA COMUNITAT VALENCIANA
--	---	--

Datos Personales Paciente			
Apellidos y Nombre		Edad	
Nº Historia Clínica		SIP	
Facultativo solicitante:		Servicio solicitante	
Diagnóstico			
Tratamiento solicitado. <i>(principio activo, nombre comercial y laboratorio posología y vía de administración)</i>			
Motivo de la solicitud. Justificación clínica <i>(cuadro clínico y antecedentes)</i>			
Periodo de revisión. Duración estimada del tratamiento			
Tratamientos anteriores administrados			
Alternativas terapéuticas disponibles			
Beneficios esperados			
Referencias bibliográficas <i>(adjúntese fotocopia de las mismas)</i>			
Datos de solicitud			
Facultativo solicitante:		Jefe de Servicio:	Director Médico
Fecha:		Fecha:	Fecha:
No rellenar en la solicitud			
Coste de tratamiento	Jefe Farmacia	Director económico	Vº Bº Gerente
Coste anual	Fecha:	Fecha:	Fecha:

Aprobación comité Terapias de Alto Impacto (TAI)
Fecha:
Acta:
Periodo de validez:

10.9. Anexo IX: Solicitud de tratamiento de medicamento en situaciones especiales



AGENCIA VALENCIANA DE LA SALUD
 DG de Farmacia y Productos Sanitarios
 PAISE

APÉNDICE IV
SOLICITUD DE TRATAMIENTO DE MEDICAMENTO
EN SITUACIONES ESPECIALES

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">Nº registro:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Tipo de acceso</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Uso compasivo</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> No autorizado España</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Condiciones diferentes FT</td></tr> </table>	Nº registro:	Tipo de acceso	<input type="checkbox"/> Uso compasivo	<input type="checkbox"/> No autorizado España	<input type="checkbox"/> Condiciones diferentes FT	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">Fecha solicitud</td></tr> <tr><td style="padding: 2px; text-align: center;">_/_/___</td></tr> </table>	Fecha solicitud	_/_/___												
Nº registro:																				
Tipo de acceso																				
<input type="checkbox"/> Uso compasivo																				
<input type="checkbox"/> No autorizado España																				
<input type="checkbox"/> Condiciones diferentes FT																				
Fecha solicitud																				
//___																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">Datos del Centro</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Nombre:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Dirección: Número:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Localidad: Provincia: Código postal:</td></tr> </table>		Datos del Centro	Nombre:	Dirección: Número:	Localidad: Provincia: Código postal:															
Datos del Centro																				
Nombre:																				
Dirección: Número:																				
Localidad: Provincia: Código postal:																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">Datos Médico Prescriptor</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Nº colegiado:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Servicio médico:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">DNI:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Primer apellido:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Segundo apellido:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Nombre:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Correo electrónico:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Nº teléfono:</td></tr> </table>	Datos Médico Prescriptor	Nº colegiado:	Servicio médico:	DNI:	Primer apellido:	Segundo apellido:	Nombre:	Correo electrónico:	Nº teléfono:	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">Datos Servicio de Farmacia Hospitalaria</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">DNI:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Primer apellido:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Segundo apellido:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Nombre:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Correo electrónico:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Nº teléfono:</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Nº fax:</td></tr> </table>	Datos Servicio de Farmacia Hospitalaria	DNI:	Primer apellido:	Segundo apellido:	Nombre:	Correo electrónico:	Nº teléfono:	Nº fax:		
Datos Médico Prescriptor																				
Nº colegiado:																				
Servicio médico:																				
DNI:																				
Primer apellido:																				
Segundo apellido:																				
Nombre:																				
Correo electrónico:																				
Nº teléfono:																				
Datos Servicio de Farmacia Hospitalaria																				
DNI:																				
Primer apellido:																				
Segundo apellido:																				
Nombre:																				
Correo electrónico:																				
Nº teléfono:																				
Nº fax:																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">Datos del Paciente</td></tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Número SIP:</td> <td style="padding: 2px;">Fecha de nacimiento:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Número Historia Clínica:</td> <td style="padding: 2px;">Sexo: <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> M</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Nombre:</td> <td style="padding: 2px;">Edad fértil: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Apellidos:</td> <td style="padding: 2px;">Paciente crónico: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> </tr> <tr><td colspan="2" style="padding: 2px;">Datos Historia Clínica</td></tr> <tr><td colspan="2" style="padding: 2px;">Antecedentes:</td></tr> <tr><td colspan="2" style="padding: 2px;">Datos analíticos relevantes:</td></tr> <tr><td colspan="2" style="padding: 2px;">Posibles alergias a medicamentos:</td></tr> <tr><td colspan="2" style="padding: 2px;">Otros medicamentos administrados en la actualidad:</td></tr> </table>		Datos del Paciente	Número SIP:	Fecha de nacimiento:	Número Historia Clínica:	Sexo: <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> M	Nombre:	Edad fértil: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Apellidos:	Paciente crónico: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Datos Historia Clínica		Antecedentes:		Datos analíticos relevantes:		Posibles alergias a medicamentos:		Otros medicamentos administrados en la actualidad:	
Datos del Paciente																				
Número SIP:	Fecha de nacimiento:																			
Número Historia Clínica:	Sexo: <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> M																			
Nombre:	Edad fértil: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																			
Apellidos:	Paciente crónico: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																			
Datos Historia Clínica																				
Antecedentes:																				
Datos analíticos relevantes:																				
Posibles alergias a medicamentos:																				
Otros medicamentos administrados en la actualidad:																				



AGENCIA VALENCIANA DE LA SALUD
 DG de Farmacia y Productos Sanitarios
 PAISE

Informe clínico justificativo

Necesidad de uso del medicamento:

Casos estudiados:

Resultados:

Bibliografía sobre el tema:

Pauta a seguir en el tratamiento:

Enfermedad de base:

Indicación terapéutica:

Tratamientos anteriores ensayados

Tratamientos alternativos

¿Por qué no se emplean?

Datos del Medicamento

Subgrupo terapéutico:

Principio activo/s:

Forma farmacéutica: Vía de administración:

Presentación farmacéutica:

Código de identificación: Nombre comercial:

Dosis diaria: Unidad de dosis diaria:

Número de envases: Duración: Unidad de duración:

Descripción de otros (dosis y duración):

OTROS DATOS:

- Fecha puesta en común en sesión clínica:
 Tramitación SICOMEPS Consentimiento del paciente / representante.

Tratamiento propuesto	Dosis	Fecha prevista de inicio	Observaciones	
Facultativo prescriptor	Jefe (responsable) del Servicio Médico		Dirección del hospital:	Facultativo Farmacia:
Fdo:	Fdo:		Fdo:	Fdo:
Fecha:	Fecha:		Fecha:	Fecha:
Solicitud N°			Comentarios Secretaria SAISE	
Fecha:			Aceptada <input type="checkbox"/> Rechazada <input type="checkbox"/>	

Documentación adjunta:
 Informe clínico:
 Otra información de interés

Información complementaria en:
 Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Agencia Valenciana de Salud
 C/ Micer Masoó, 31, 46010, Valencia Fax: 963868013
paise_informacio@iva.es / farmacia_dp@iva.es
<http://www.san.nva.es/valencia/informacion.html>

10.10. Anexo X: Dictamen del Comité de Ético de Investigación



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dra. María Cuenca Torres, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación- Comisión de Investigación del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, Hospital Universitario de La Ribera de Alzira.

CERTIFICA

Que esta Comisión ha evaluado la propuesta del investigador principal-responsable local **Jose Gomez Vela** e investigadora colaboradora **Marta Bea Domínguez** para que se realice el proyecto de investigación titulado: **“Estudio del tratamiento de la oftalmopatía tiroidea en el Servicio Endocrinología y Unidad de Tiroides”**.

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.

La capacidad de los investigadores.

La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro.

La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.

La conveniencia e interés de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

Y que esta Comisión acepta que dicho proyecto sea realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por los investigadores **Jose Gomez Vela** e investigadora colaboradora **Marta Bea Domínguez**

Lo que firmo en Alzira a 27 de abril de 2023.



GENERALITAT VALENCIANA
DEPARTAMENT DE SALUT DE LA RIBERA
Comisión de Investigación

Dra. Maria Cuenca Torres

ESTUDIO DEL EFECTO TERAPÉUTICO DEL TOCILIZUMAB PARA LA OFTALMOPATÍA TIROIDEA

Autor: Marta Bea Domínguez
Tutor: Dr. José Gómez Vela
Universidad Católica de Valencia, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud



INTRODUCCIÓN

La oftalmopatía tiroidea es una enfermedad inflamatoria autoinmune caracterizada por el aumento del volumen de los tejidos blandos orbitarios. El tratamiento de primera línea consiste en la administración de glucocorticoides. Sin embargo, nuevos estudios plantean el uso del tocilizumab como tratamiento de segunda línea de la oftalmopatía tiroidea.

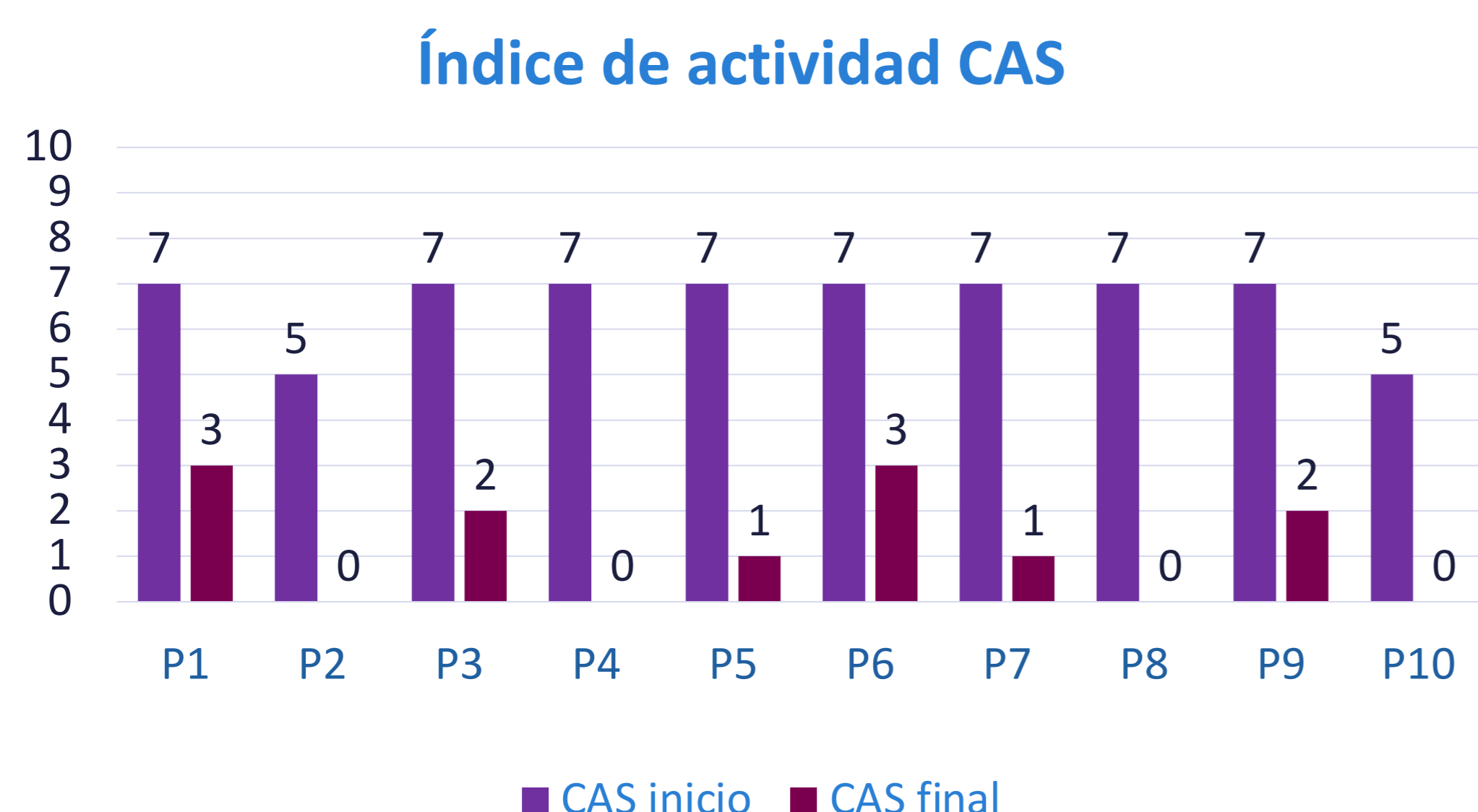
OBJETIVOS

Evaluar la eficacia del tocilizumab en el tratamiento de la oftalmopatía tiroidea, a partir de la actividad clínica y la gravedad. Estudiar la incidencia de los efectos secundarios y sus principales manifestaciones clínicas. Establecer la relación riesgo-beneficio del tocilizumab como primera opción en el tratamiento de segunda línea de la oftalmopatía tiroidea.

METODOLOGÍA

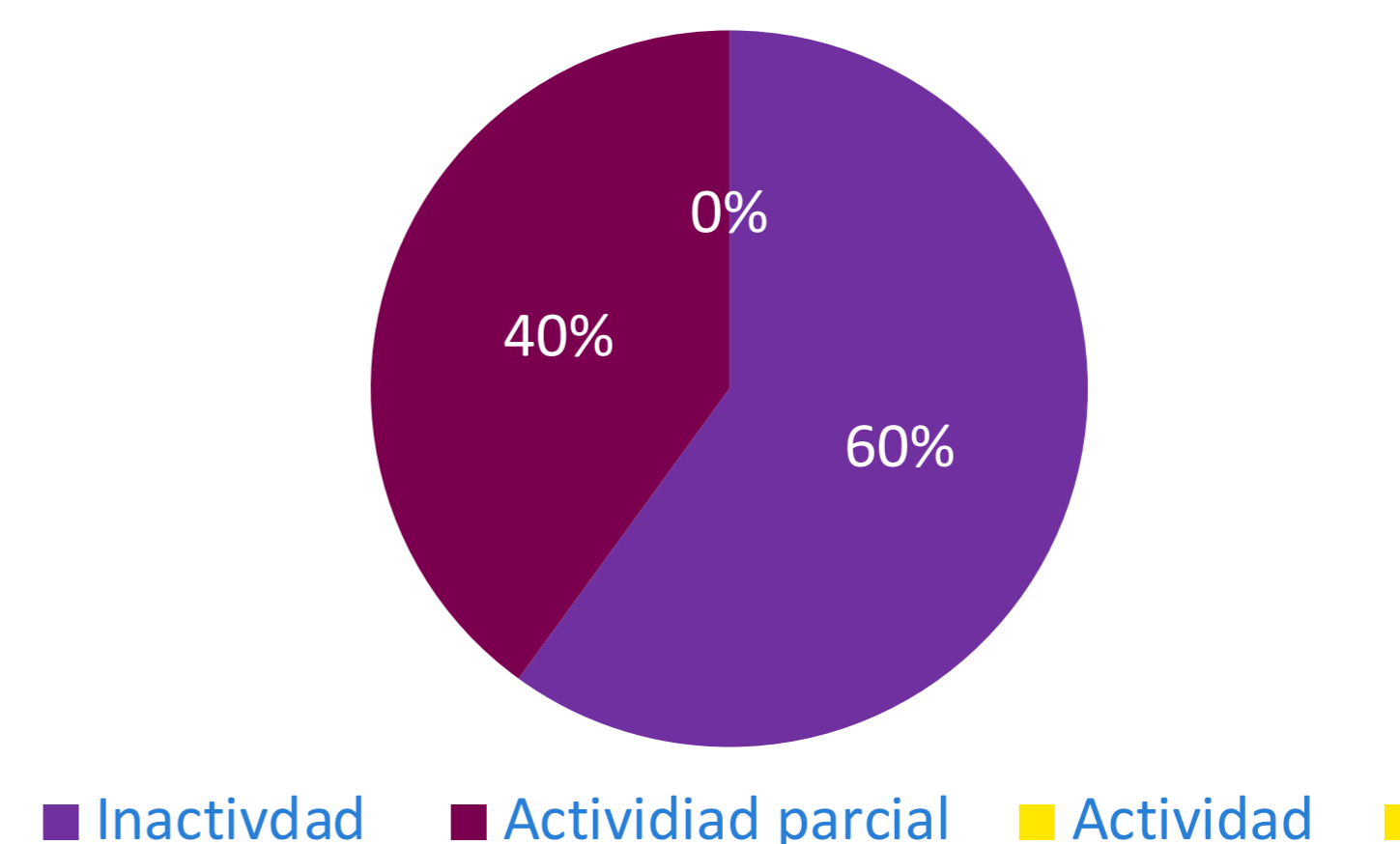
Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se recogen datos de 10 pacientes con oftalmopatía tiroidea moderada-grave sin respuesta a los glucocorticoides, tratados con tocilizumab en el Hospital de la Ribera entre el 26 abril de 2016 y el 9 de diciembre de 2022. Se analizan datos sociodemográficos, clínicos, de analítica y farmacológicos. Debido al tamaño muestral se ha utilizado la estadística descriptiva para el estudio de los datos obtenidos.

RESULTADOS



El 80% de los pacientes con CAS inicial ≥ 3 o activo lo han disminuido hasta valores < 3 o CAS con inactividad. El 20% de los pacientes con un CAS inicial ≥ 3 tienen uno final con actividad, pero menor a la que presentaban antes de iniciar el tratamiento. La media del valor del CAS que se reduce es de 5,4 puntos.

RM final



Del total de la muestra, el 100% de los pacientes presentan actividad en la RM previa al tratamiento con tocilizumab. En la RM realizada al finalizar el tratamiento, el 40% de los pacientes presentan actividad parcial (menor a la inicial), mientras que el 60% no tienen.

El 10% de los pacientes han presentado efectos secundarios frente al 90% que no han tenido ninguno. Estos han sido hipertransaminasemia y neutropenia.

CONCLUSIÓN

La reducción de la actividad clínica en el 100% de los pacientes y la reducción de la actividad en la RM tras el tratamiento, sugieren que el tocilizumab 8mg/kg IV mensual durante 6 meses es eficaz en el tratamiento de la oftalmopatía tiroidea.

La aparición de efectos secundarios únicamente en el 10% de los pacientes, sugiere que el tocilizumab es un fármaco seguro. Entre los más relevantes destacan la hipertransaminasemia, la neutropenia, la leucopenia y manifestaciones gastrointestinales como diarrea.

No ha sido posible establecer la relación riesgo-beneficio del tocilizumab debido a la limitación del tamaño muestral. Se recomienda la realización de más estudios con tamaños muestrales mayores que permitan estudiar la eficacia del tocilizumab en el tratamiento de segunda línea de la oftalmopatía tiroidea.

BIBLIOGRAFÍA

- Rashad R, Pinto R, Li E, Sohrab M, Distefano AG. Thyroid Eye Disease. Life (Basel). 2022 Dec 12;12(12):2084. doi: 10.3390/life12122084.
- Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, Prada-Ramallal G. Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience. J Clin Med. 2021 Feb 11;10(4):706. doi: 10.3390/jcm10040706.