

Actualización en orbitopatía de Graves

Salomé Abenza Baeza¹
Juan Carlos Pastor Bernier²
Natalia Fernández Romero³
Nuria García Gallardo¹
Álvaro de Casas Fernández¹
José María Marín Sánchez¹
Juan Carlos Elvira Cruaños²

1. Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
2. Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico del Vinalopó
3. Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico del Vinalopó



POTENTE CONTROL DE LA PIO

RESPECTO POR LA SUPERFICIE OCULAR

Monoprost®

Colirio en solución en envase unidosis

Latanoprost 50 microgramos/ml

EL 1^{er} LATANOPROST 0% CONSERVANTES
QUE COMBINA EFICACIA Y TOLERANCIA^{1,2}



- ▶ 1 gota 1 vez al día
- ▶ Estable a temperatura ambiente
- ▶ No sustituible
- ▶ Financiado por el SNS



1. Rouland JF. Efficacy and safety of T2345, preservative-free latanoprost eyedrops, compared to Xalatan in patients with ocular hypertension or glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 2013; 97 (2): 196-200.
2. Cucherat M. Relative efficacy and safety of the unpreserved latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Journal of Glaucoma* 2014; 23 (1): e69-75.

Actualización en orbitopatía de Graves

Índice

Introducción	4
Epidemiología	5
Fisiopatología	6
Antígenos implicados	6
Receptor de TSH (TSH-R)	6
Receptor de IGF-1 (IGF-1R)	6
Tiroglobulina	6
Factores de riesgo para el desarrollo y evolución de la OG	7
Predisposición genética	7
Factores epigenéticos	7
Factores ambientales	7
Infecciones	7
Estrés	7
Yodo y fármacos	8
Tabaco	8
Tratamiento con yodo radioactivo (¹³¹ I)	8
Clínica	9
Retracción palpebral	9
Exoftalmos	10
Alteraciones de la motilidad ocular	11
Alteraciones de la glándula lagrimal y de superficie	12
Glaucoma y neuropatía óptica distiroidea	12
Pruebas complementarias	14
TAC orbitario	14
RMN orbitaria	15
Ecografía	15
Diagnóstico	16
Tratamiento	18
Tratamiento del hipertiroidismo	18
Fármacos antitiroideos	18
Yodo radioactivo (¹³¹ I)	18
Tiroidectomía total/subtotal	18
Tratamiento de la orbitopatía	19
Fase activa	19
Tratamiento médico	19
Tratamiento quirúrgico urgente: descompresión orbitaria	22
Fase inactiva: rehabilitación quirúrgica	23
Descompresión orbitaria	23
Cirugía de los músculos extraoculares	24
Cirugía palpebral y periocular	25
Bibliografía	27

Todas las publicaciones de Laboratorios Thea pueden consultarse y descargarse en formato PDF:
<http://www.laboratoriosthea.com/publicaciones/thea-superficie-ocular>

Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos recibidos de sus legítimos autores sin introducir modificaciones en estos, y, por ello, no se hace responsable de las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

Introducción

La asociación entre la glándula tiroidea y las alteraciones oculares fueron descritas en el siglo XIX, con las aportaciones de Robert James Graves y Carl Adolph von Basedow, en honor a los cuales recibe su nombre.

La enfermedad de Graves-Basedow es una alteración autoinmune que, en la gran mayoría de ocasiones, se presenta con signos y síntomas oculares leves, y es fundamental tenerla en cuenta ante cualquier paciente que no mejore con los tratamientos habituales.

Para un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, se requiere el esfuerzo al unísono de distintas especialidades, fundamentalmente médicos de familia, endocrinólogos, oftalmólogos y radiólogos, para llevar a cabo un manejo multidisciplinar de la enfermedad, con el objetivo de conservar la visión y evitar secuelas deformantes.

En este sentido, el *European Group On Graves Orbitopathy* (EUGOGO) ha desarrollado una magnífica labor unificadora de los distintos conceptos, criterios y pautas de diagnóstico y tratamiento, para comprender un poco mejor la enfermedad y conseguir hablar todos el mismo idioma.

Epidemiología

La **enfermedad de Graves** sucede por la existencia de anticuerpos IgG circulantes en sangre, que se unen al receptor tiroideo de la TSH (los llamados anticuerpos TSI o TRAb) y se comportan como estimulantes del tiroides^{1,2}.

Esta enfermedad autoinmune afecta a 2/1.000 habitantes/año en Estados Unidos³, y está caracterizada por:

- Presencia de síntomas y signos de hipertiroidismo autoinmune, como son la taquicardia y el bocio.
- Aumento de hormonas tiroideas (T4 y T3 libres) con descenso de hormona estimulante del tiroides (TSH).
- Signos y síntomas oftalmológicos y orbitarios.

La **orbitopatía tiroidea u orbitopatía de Graves (OG)** es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves, aunque también puede aparecer en pacientes eutiroideos o con historia de hipotiroidismo o tiroiditis de Hashimoto^{3,4,5}. Su incidencia en Estados Unidos se estima en aproximadamente 16/100.000 mujeres/año y 3/100.000 hombres/año³.

La severidad de la orbitopatía en pacientes con hipotiroidismo primario es tan grande o mayor que la observada en aquellos con hipertiroidismo de Graves⁶. Generalmente es bilateral (85-95%), aunque también puede ser unilateral (5-15%) y afecta con mayor frecuencia a mujeres, con una proporción 2:1 o 4:1 según las series. Sin embargo, los casos más graves suelen aparecer en varones mayores de 60 años⁷. Presenta dos picos de edad: en mujeres su aparición es más frecuente entre los 40-44 años y los 60-64 años, y en hombres entre los 45-49 años y los 65-69 años.

En la mayoría de los pacientes hay una clara relación cronológica entre el inicio de la OG y el hipertiroidismo, de modo que en el 60-85% de los pacientes ambas entidades acontecen en un período máximo de 18 meses, independientemente de cuál sea el que suceda primero, aunque con frecuencia coinciden ambos. La remisión espontánea de la enfermedad se alcanza dentro de ese período⁴.

Pese a ello, se han descrito casos de reactivación después de ciertos períodos de quiescencia, con una incidencia que oscila entre el 5-15%, y que se asocia a factores como la cirugía periocular, altos niveles de estrés, mal control del hipertiroidismo y el hábito tabáquico.

Los pacientes también pueden desarrollar OG en ausencia de hipertiroidismo y no presentar nunca niveles circulantes altos de hormona tiroidea. Esto puede llegar a ocurrir hasta en el 5-10% de pacientes, pero, cuando son evaluados minuciosamente, a menudo podemos encontrar algunas características de enfermedad distiroidea⁸.

Fisiopatología

Aunque en los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la fisiopatología de la OG, esta continúa siendo, en parte, un enigma.

Los linfocitos T y B se infiltran en la órbita y activan la célula diana de la respuesta inmune: el fibroblasto preadipocítico orbitario, que prolifera y segrega citoquinas inflamatorias (TNF alfa, IL-1 β , INF gamma, IL-6, IL-10 e IL-17) y glicosaminoglicanos (GAG), en concreto ácido hialurónico en el espacio intersticial⁵.

Este proceso da lugar a un gradiente de presión osmótica que conduce a una mayor acumulación de líquido entre las fibras musculares. Algunos de estos fibroblastos se diferencian en adipocitos maduros, que ocasionan hiperplasia del tejido adiposo^{3,5,9}.

Este ciclo se perpetúa y el edema prolongado conduce a atrofia, fibrosis y esclerosis de los músculos extraoculares.

Antígenos implicados

Receptor de TSH (TSH-R)

Numerosos estudios demuestran que el TSH-R se expresa en tejidos orbitarios de pacientes con OG, a diferencia de sujetos sanos, especialmente en las células fibroadiposas^{5,10}.

En presencia de anticuerpos estimulantes del TSH-R (**TSI** o **TRAb**), los fibroblastos preadipocíticos muestran un aumento de liberación de AMP cíclico, lo que sugiere una activación de esta cascada, al igual que ocurre en las células tiroideas cuando el TSH-R es activado por la TSH¹¹.

Además, los niveles de TRAb se correlacionan directamente con el grado de actividad y severidad de la OG, y tienen más de un 95% de sensibilidad y especificidad para diagnosticar la enfermedad de Graves, predecir recaídas y valorar el mejor tratamiento de la enfermedad^{12,13,14}.

Receptor de IGF-1 (IGF-1R)

Se ha objetivado que el IGF-1R está presente en los fibroblastos orbitarios de los pacientes con OG en mayor medida que en órbitas sanas^{5,15,16}. Además, el IGF-1R está íntimamente relacionado con el TSH-R y ambos forman un complejo funcional, tanto en el tiroides como en la órbita, por lo que los anticuerpos contra el TSH-R se podrían ligar al IGF-1¹⁷.

Tioglobulina

Se ha objetivado esta proteína en el tejido fibroadiposo orbitario; sin embargo, no se conoce aún cómo reacciona el sistema inmunitario frente a ella, y en cualquier caso no parece ser el principal antígeno implicado, ya que el

curso evolutivo de la OG no está influenciado por los niveles de anticuerpos antitiroglobulina (Ac anti-Tg)¹⁸.

Factores de riesgo para el desarrollo y evolución de la OG

Predisposición genética

Tanto la enfermedad de Graves como la OG son más prevalentes entre las mujeres caucásicas.

La mayor incidencia de la enfermedad entre familiares y los estudios realizados en gemelos sugieren que deben existir factores genéticos que provocan mayor susceptibilidad.

Se ha investigado la prevalencia de signos oculares en parientes de primer y segundo grado de pacientes con enfermedad de Graves, OG y tiroiditis de Hashimoto. Se ha descubierto que el 33% de los familiares eutiroideos tenían signos de OG, lo cual va a favor de la existencia de factores genéticos predisponentes al desarrollo de la orbitopatía^{19,20}.

Factores epigenéticos

En pacientes con enfermedad de Graves se ha objetivado la inactivación de más del 80% de uno de los cromosomas X cuando se comparan con sujetos sanos; aunque los mecanismos son de momento desconocidos, podrían explicar la mayor incidencia de dicha enfermedad y de OG entre las mujeres^{5,21}.

Factores ambientales

Infecciones

Agentes infecciosos podrían estar implicados en el inicio de la respuesta inmune a antígenos propios mediante el efecto testigo o mimetismo molecular²².

Se ha sugerido la asociación con infecciones por *Yersinia enterocolitica*, pero ningún estudio reunió los criterios para demostrarlo²³.

También se ha podido inducir enfermedad tiroidea en animales de experimentación con ciertas infecciones víricas, y recientemente se ha descrito el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con infección por el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1)²⁴.

Estrés

Existen datos que sugieren que el estrés emocional intenso induce un estado global de inmunosupresión por medio de mecanismos inespecíficos. Se ha observado que, en comparación con los controles, los pacientes con enfermedad de Graves tienen un antecedente de estrés significativo durante los 12 meses previos a la aparición de la enfermedad²⁵.

Yodo y fármacos

En personas susceptibles, el yodo y los fármacos que lo contienen, como la amiodarona, pueden precipitar la aparición o recurrencia de una enfermedad de Graves. El yodo también puede lesionar directamente la célula tiroidea y liberar antígenos al sistema inmunológico²⁵.

Tabaco

Los fumadores activos tienen un riesgo de desarrollar o empeorar una OG directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos consumidos.

La asociación entre fumar y la OG está bien establecida por múltiples estudios: los fumadores presentan manifestaciones más graves y responden peor a los tratamientos, de forma que al dejar de fumar disminuye el riesgo de desarrollar exoftalmos o diplopía.

En consecuencia, a todos los pacientes con hipertiroidismo de Graves, independientemente de la presencia o ausencia de OG, se les debe recomendar que dejen de fumar²⁶.

Tratamiento con yodo radioactivo (¹³¹I)

La OG empeora en aproximadamente el 10-20% de los pacientes tratados con yodo radioactivo (¹³¹I)²⁵.

Clínica

Cabe recordar que la OG puede variar mucho según su presentación clínica: desde unas leves molestias oculares hasta la ceguera causada por una úlcera corneal por exposición o por una neuropatía óptica compresiva.

Las alteraciones palpebrales y perioculares que podemos encontrar en la OG comprenden:

- Retracción palpebral
- Edema palpebral y periorbitario
- Entropión palpebral inferior
- Ptosis
- Arrugas glabellares prominentes
- Edema malar
- Hipertrofia de la grasa orbitaria retroorbicular (ROOF)
- Hipertrofia de la grasa orbitaria suborbicular (SOOF)

Retracción palpebral

La retracción palpebral es, sin duda alguna, el signo más frecuente y característico en los pacientes con OG, hasta el punto de cuestionarnos el diagnóstico si no estuviera presente. Cuando la altura palpebral se desplaza hacia la zona externa se denomina *flare* lateral, y es un hallazgo muy característico en la OG (fig. 1-2).

La retracción suele ocurrir en aproximadamente el 50% de los pacientes con OG, tanto en el párpado superior, más frecuente por su laxitud y contenido

Figura 1.
Paciente con retracción palpebral superior derecha de 2 mm y *flare* temporal



Figura 2.
Paciente con retracción palpebral superior izquierda de 4 mm y *flare* temporal



graso, como en el inferior. Sin embargo, el grado de retracción palpebral no tiene relación con la proptosis ni con la gravedad del proceso.

La fisiopatología de la retracción palpebral no está del todo clara, aunque se considera que puede estar causada por varios mecanismos:

- Hiperactividad del músculo de Müller secundaria a la hiperestimulación simpática: es actualmente la patogenia más conocida causante de la retracción.
- Fibrosis de los retractores de los párpados.
- Fibrosis del músculo recto inferior.
- Incremento del tono y la acción del complejo compuesto por el músculo recto superior y el músculo elevador del párpado superior compensatorio a la fibrosis del músculo recto inferior para tratar de mantener el ojo en posición primaria.

De todos modos, la retracción del párpado superior no es un signo exclusivo de la OG y es fundamental descartar otras causas, tales como neurogénicas, miogénicas, mecánicas, yatrogénicas, postraumáticas, postinflamatorias o incluso congénitas.

En la retracción palpebral secundaria a la OG, se han descrito una serie de signos clínicos característicos, que nos pueden ayudar a diferenciarla de las de otro origen²⁷ (fig. 3-4) (tabla 1):

Figura 3.
Paciente con signo de Von Graefe del párpado superior derecho en la mirada inferior



Figura 4.
Paciente con signo de Kocher y Dalrymple: mirada fija y asustada con retracción de los 4 párpados



Tabla 1. 10 signos clínicos secundarios a la retracción palpebral en OG

SIGNO CLÍNICO	CARACTERÍSTICA
Boston	Temblor del párpado superior al mirar hacia abajo o al parpadear
Dalrymple	En posición de reposo, el párpado superior se encuentra retraído, lo que deja visible la zona de esclera superior al limbo corneal
Gifford	Dificultad a la eversión del párpado superior debido al edema palpebral
Griffith	Retracción del párpado inferior en infraducción
Grove	Resistencia a la tracción hacia abajo del párpado superior
Kocher	Es un “signo subjetivo” que hace referencia al aspecto de mirada fija y asustada del sujeto
Means	Retracción del párpado superior en supraducción
Möbius	Consiste en un poder de convergencia disminuido
Stellwag	Disminución en la frecuencia del parpadeo; los párpados no se juntan completamente al cerrar los ojos
Von Graefe	Es el descenso desfasado o retrasado del párpado superior al bajar la mirada

Exoftalmos

El exoftalmos es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes, entre un 40-65% de los pacientes con OG lo presentan en algún momento de su enfermedad, y suele ser axial, tanto unilateral como bilateral.

La etiología más frecuente de un exoftalmos axial en la actualidad sigue siendo la OG. Sin embargo, las causas de exoftalmos axial pueden ser muy variadas y su hallazgo aislado no debe interpretarse como diagnóstico de OG.

El aumento del volumen de las estructuras intraorbitarias en la OG es el causante del exoftalmos.

Para la medición del exoftalmos, clásicamente empleamos la **exoftalmometría Hertel**, por su accesibilidad y fácil uso en la práctica clínica diaria. No obstante, presenta algunas limitaciones, ya que pueden existir diferencias interindividuales significativas, por lo que se recomienda monitorizar los cambios producidos en un paciente siempre por parte del mismo observador y con el mismo dispositivo.

Alteraciones de la motilidad ocular

En la OG el estrabismo aparece en un 40% de los casos y está causado por la afectación de la musculatura extraocular, bien por la fase inflamatoria aguda o por el componente fibrótico residual. Pueden verse afectados uno o varios músculos extraoculares, siendo el patrón de afectación bilateral pero asimétrico. El músculo más frecuentemente afectado es el **recto inferior**, seguido del **recto medio** generalmente. El recto lateral es un músculo que queda afectado excepcionalmente.

El cuadro clínico más característico es el estrabismo vertical, con limitación de la elevación por afectación del recto inferior, y también la endotropía, con limitación unilateral o bilateral de la abducción por fibrosis de rectos medios (fig. 5).

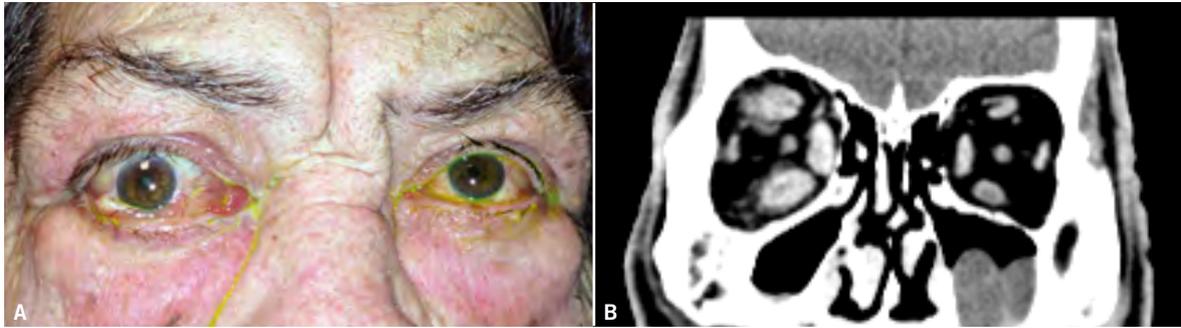


Figura 5.

A: Limitación de la elevación del ojo derecho en un paciente con OG activa

B: TAC coronal del mismo paciente, donde se aprecia el engrosamiento muscular significativo del recto superior, medio e inferior

En cualquier paciente debemos explorar, fundamentalmente, la fusión, la motilidad (ángulo de desviación, ciclo-desviación y ducciones) y el campo visual binocular.

Dependiendo del grado de estabilidad y del momento evolutivo de la OG, emplearemos oclusiones, prismas, toxina botulínica o cirugía, que acaba siendo necesaria aproximadamente en el 20% de los pacientes con diplopía sintomática.

El EUGOGO recomienda una evaluación ortóptica protocolizada y estandarizada²⁸ en los pacientes con OG y diplopía.

Alteraciones de la glándula lagrimal y de superficie

Las alteraciones orbitarias y palpebrales de los pacientes con OG también originan cambios en la superficie ocular que pueden llegar a ser muy sintomáticos.

Frecuentemente son infravaloradas en la práctica clínica diaria, pese a que pueden conllevar gravedad y suelen ser las manifestaciones más molestas para los pacientes:

- Queratitis por exposición secundaria a proptosis, aumento de la hendidura palpebral por la retracción palpebral y lagofthalmos nocturno.
- Irritación mecánica de la córnea y la conjuntiva.
- Alteraciones de la película lagrimal (hiperosmolaridad, evaporación aumentada, disminución del contenido lipídico...).
- Quemosis, hiperemia en las inserciones musculares e hipertrofia de carúncula.

En la órbita lateral, la glándula lagrimal tiende a descender de su localización habitual y puede llegar a protruir a través del párpado retraído en la OG, lo que no debe ser confundido con un prolapso graso, que no existe en esta zona.

Glaucoma y neuropatía óptica distiroidea

En los pacientes con OG moderada/grave, la elevación de la presión intraocular (PIO) es un hallazgo significativamente más frecuente que en la población general. Sin embargo, la prevalencia de glaucoma en pacientes con OG es similar.

Resulta fundamental conocer la asociación de un mayor aumento de la PIO al realizar la medición en supraversión, el llamado test de Braley, evaluando de modo indirecto el compromiso del recto inferior (principal mecanismo que ocasiona el aumento de la PIO en estos pacientes). Este test debe ser considerado orientativo, ya que cambios de 4-6 mmHg pueden ser normales.

Valores de PIO elevados no se relacionan con el grado de actividad de la OG, aunque sí conllevan mayor gravedad.

Para el tratamiento hipotensor debemos tener en cuenta que es preferible no usar análogos de prostaglandinas, sobre todo si la OG se encuentra en fase inflamatoria.

La afectación del nervio óptico en pacientes con neuropatía óptica distroidea (NOD) se puede producir hasta en un 8% de los pacientes, tal y como se describe en algunas series²⁹.

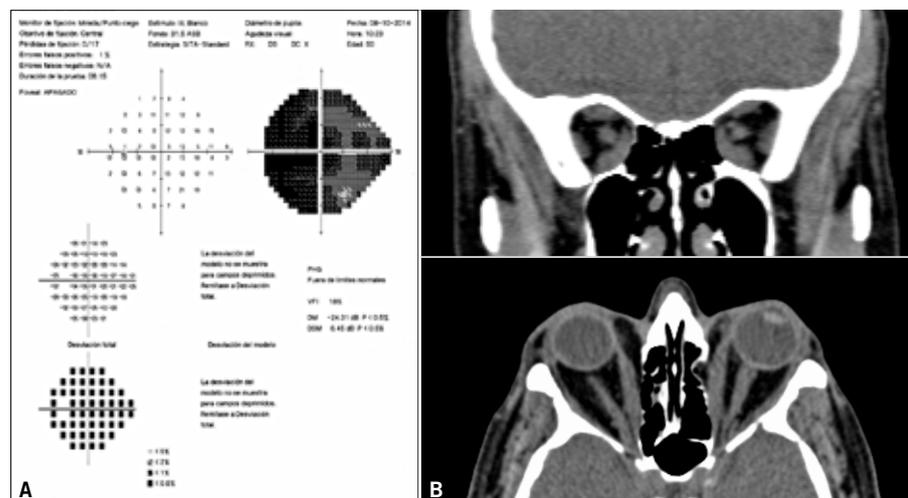
Se trata de una de las complicaciones más graves y con mayor repercusión visual, ya que es la causa más frecuente de pérdida de agudeza visual irreversible en estos pacientes.

En cuanto a su patogenia, el aumento de volumen del tejido conectivo orbitario produce **un incremento de presión en la cavidad orbitaria**, lo que causa:

- Compresión directa sobre el nervio óptico.
- Compresión sobre la vascularización, que produce estasis venosa y neuropatía isquémica.

También ocurren fenómenos isquémicos del nervio óptico por **elongación prolongada** del mismo en pacientes con exoftalmía significativa. En algunos casos, incluso puede existir una **compresión del ápex en pacientes sin proptosis** debido a rigidez del septum orbitario (fig. 6).

Figura 6.
A: Campo visual 24-2 de un paciente con NOD del ojo izquierdo
B: Imágenes del TAC en corte coronal y transversal del mismo paciente



Hasta hace pocos años, la NOD era una entidad infradiagnosticada por no existir un consenso sobre los criterios diagnósticos, debido a su patogenia de origen multifactorial y su gran variabilidad de presentación. Sin embargo, EUGOGO plantea algunos hallazgos clínicos para su diagnóstico precoz que pueden resultar de utilidad^{30,31} (tabla 2).

Tabla 2. Hallazgos clínicos para el diagnóstico precoz de NOD, EUGOGO

AV < 0,67	80% NOD	Edema de papila	56% NOD
Ishihara alterado	77% NOD	DPAR	45% NOD
Supraducción < 30 °	71% NOD	PEV alterados	73% NOD
Alteraciones campimétricas	71% NOD	Proptosis > 21 mm	62% NOD

Pruebas complementarias

Es importante señalar la importancia de mantener una estrecha y fluida relación entre los distintos especialistas, ya que cada uno de ellos desempeña un papel clave en la enfermedad de Graves.

El diagnóstico de la OG se basa fundamentalmente en una **historia clínica detallada** que evidencie los síntomas (dolor al mover los ojos, diplopía, presión detrás de los ojos, lagrimeo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño...) y signos de sospecha (edema palpebral y periorbitario, quemosis, epitelopatía...), aunque no existen signos específicos de dicha enfermedad orbitaria.

Los **estudios de laboratorio**, con la determinación de hormonas tiroideas e hipofisarias sugestivas de autoinmunidad tiroidea, son clave para el diagnóstico, aunque su negatividad no descarta la enfermedad, tal y como hemos señalado anteriormente.

También son de gran utilidad algunos exámenes y pruebas complementarias, como la **exoftalmometría Hertel**, la polarimetría **GDX**, Tomografía de Coherencia Óptica (**OCT**) de la capa de fibras nerviosas o la realización de campos visuales (**CV**) en búsqueda de daño campimétrico sospechoso.

Las pruebas de imagen (TAC o RMN) no son obligatorias, pero resultan útiles en casos muy asimétricos, en pacientes sin disfunción tiroidea, cuando sospechamos la existencia de NOD y para la planificación quirúrgica previa a la descompresión orbitaria.

TAC orbitario

Aporta datos muy útiles como el engrosamiento de los vientres musculares con respecto de la inserción tendinosa, el aumento de volumen de la grasa intraconal y extraconal y signos de NOD. Incluso se ha utilizado para evaluar el grado de proptosis y su seguimiento.

RMN orbitaria

Ofrece mayor resolución de los tejidos blandos y aporta datos más detallados que el TAC sobre la actividad inflamatoria; sin embargo, resulta muy costosa. Su uso debe ser circunscrito a la evaluación de la actividad inflamatoria en casos de dudosa actividad, la valoración detallada del grado de compromiso del nervio óptico en casos de sospecha de NOD y para completar el diagnóstico diferencial de orbitopatías de otra causa.

Ecografía

En desuso por sus limitaciones para la evaluación del ápex orbitario en casos de NOD y por tratarse de una técnica muy explorador-dependiente. No obstante, recientes estudios avalan el uso de **eco-Doppler**, ya que demuestran que una disminución de la velocidad de flujo en la vena oftálmica superior es característica de la fase activa de esta patología. Del mismo modo, la falta de flujo, o incluso el flujo inverso, es un factor de riesgo de NOD³².

Diagnóstico

La OG, en sus primeras fases, tiende hacia un deterioro progresivo en cuanto a gravedad asociada a actividad inflamatoria, después alcanza una fase de meseta de estabilización del cuadro y finalmente acaba produciéndose una fase crónica, en la cual el fenómeno inflamatorio va dejando paso a cambios fibróticos y donde se va produciendo una mejoría paulatina de la gravedad, a la vez que se van estabilizando las manifestaciones clínicas.

La selección del tratamiento más apropiado para cada paciente depende de la **actividad** y la **gravedad** de los cambios oculares.

La **actividad** puede ser determinada con la escala de actividad clínica *Clinical Activity Score (CAS)*, por lo que sigue siendo en la actualidad la escala más difundida para uso clínico por su sencillez y practicidad²⁸ (tabla 3) (fig. 7-8).

Tabla 3. Evaluación de la actividad de la OG mediante la *Clinical Activity Score (CAS)*

PRIMERA VISITA (PUNTUACIÓN 0/7)	SEGUIMIENTO (3 PUNTOS ADICIONALES, PUNTUACIÓN 0/10)
1 Dolor retrobulbar espontáneo	8 Incremento de la proptosis en 2 mm o más en los últimos 1-3 meses
2 Dolor al intentar subir o bajar la mirada	9 Descenso en la agudeza visual en los últimos 1-3 meses
3 Enrojecimiento de los párpados	10 Descenso de la motilidad ocular en 8 ° o más en los últimos 1-3 meses
4 Enrojecimiento de conjuntiva	
5 Edema de carúncula o pliegues	
6 Edema palpebral	
7 Edema conjuntival (quemosis)	

Figura 7.
Paciente con OG activa con CAS 7/7 en ojo derecho



Figura 8.
Paciente con OG activa en ojo derecho (CAS=4): hiperemia conjuntival, edema palpebral, dolor espontáneo y a los movimientos



Un CAS $\geq 3/7$ es sugestivo de OG activa, aunque éste no deja de ser un punto de corte arbitrario y puede haber excepciones.

La **severidad** se clasifica como leve, moderada/severa y amenazante para la visión (o muy severa²⁸) (tabla 4) (fig. 9-11).

Tabla 4. Evaluación de la gravedad según EUGOGO 2016

OG LEVE	OG MODERADA/SEVERA	OG MUY SEVERA
<p>Menor impacto en la vida diaria, insuficientes para justificar un tratamiento inmunosupresor o quirúrgico</p> <p>Presentan uno o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retracción palpebral leve < 2 mm • Escasa afectación de los tejidos blandos • Exoftalmos < 3 mm por encima de la normalidad para la raza y el género • Diplopía intermitente • Exposición corneal con buen control mediante lubricantes tópicos 	<p>Sin amenaza para la visión, cuya enfermedad ocular tiene un impacto suficiente en la vida diaria para justificar los riesgos de inmunosupresión (si está activa) o intervención quirúrgica (si está inactiva)</p> <p>Por lo general, tienen dos o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retracción palpebral ≥ 2 mm • Afectación moderada o severa de los tejidos blandos • Exoftalmos ≥ 3 mm por encima de lo normal para la raza y el sexo • Diplopía constante o muy frecuente 	<p>Amenazante para la visión.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía óptica compresiva • Perforación corneal

Figura 9.

Paciente con OG leve inactiva en ojo derecho (CAS=0), solo presenta retracción del párpado superior derecho de 1 mm.



Figura 10.

Paciente con OG moderada inactiva (CAS=0) en ambos ojos



Figura 11.

Paciente en su juventud (A) y tras superar la fase activa de OG: retracción palpebral superior e inferior izquierdos con exoftalmos, CAS=0 con secuelas estéticas y funcionales por ausencia de diagnóstico y tratamiento de la OG (B)



Tratamiento

Tratamiento del hipertiroidismo

Fármacos antitiroideos

Inhiben la oxidación y la organificación del yodo en el tiroides bloqueando la síntesis de hormonas tiroideas, y algunos además inhiben las enzimas que convierten la T4 en T3 en los tejidos periféricos.

El más usado en España es el **metimazol**.

Yodo radioactivo (¹³¹I)

Se trata de un isótopo radioactivo del yodo que, al ser administrado vía oral, alcanza las células foliculares del tiroides y ejerce su acción citolítica. Con ello se consigue la destrucción de los tejidos circundantes con inflamación y fibrosis de la glándula tiroidea y, finalmente, atrofia y pérdida de su función.

Consecuentemente a este proceso, existe una liberación de antígenos al torrente sanguíneo que puede exacerbar o desarrollar una orbitopatía, aunque este fenómeno solo afecta al 10-20% de los pacientes^{25,33} y es más predominante en aquellos que manifestaron anteriormente síntomas oculares o con hipotiroidismo prolongado después del tratamiento con yodo^{34,35}.

El ¹³¹I debe evitarse en pacientes con orbitopatía activa moderada o grave, y está demostrado que el uso preventivo de corticoides vía oral en bajas dosis (0,2 mg/kg/día) durante 6 semanas tras su administración, disminuye el riesgo de que se agrave una orbitopatía activa leve. No están indicados los corticoides profilácticos si la orbitopatía está inactiva³⁶.

Sin embargo, se ha observado en algunos estudios que la gravedad de la orbitopatía en los grupos tratados con antitiroideos y ¹³¹I no difirió significativamente a pesar de las diferencias en sus niveles de TRAb, y que la eficacia del tratamiento con glucocorticoides intravenosos tampoco difirió entre los grupos^{37,38}.

Tiroidectomía total/subtotal

Se elige esta opción terapéutica en casos de:

- Bocio grande o nódulos con citología sospechosa de carcinoma de tiroides.
- Embarazo o lactancia.
- Orbitopatía grave.
- Negación para someterse a yodo radioactivo o preferencia del paciente.

La tiroidectomía total disminuye de manera más efectiva los niveles de TRAb poscirugía respecto a la subtotal y previene las probabilidades de recurrencia del hipertiroidismo en manos expertas³⁹.

El objetivo principal de la cirugía es lograr el eutiroidismo de forma rápida y prevenir recaídas posteriores, más fácil de alcanzar con el uso del yodo radioactivo o la extirpación quirúrgica que con los antitiroideos con los que recidivan entre el 25-90% de los pacientes tras la suspensión del tratamiento⁴⁰.

Los niveles de TRAb disminuyen con los antitiroideos y después de la tiroidectomía, mientras que su nivel aumenta durante un año después del tratamiento con ¹³¹I, con una caída gradual a partir de entonces¹².

Tratamiento de la orbitopatía

Todos los pacientes con OG, independientemente del grado de actividad y severidad, se beneficiarán de un tratamiento tópico de lubricación ocular, que deberá ser más frecuente y con mayor viscosidad dependiendo de los síntomas y signos que se presenten, desde lágrimas artificiales o geles sin conservantes a pomadas, incluso oclusiones nocturnas si fuera necesario.

Fase activa

Tratamiento médico

Selenio

El selenio (Se) es un oligoelemento esencial necesario para el correcto funcionamiento del sistema inmunológico y desempeña un papel clave en la fisiología tiroidea. Se incorpora a las denominadas selenoproteínas, que incluyen varias enzimas funcionalmente activas en la glándula tiroidea y ejercen funciones de oxidorreductasa, regulando las concentraciones de hormona tiroidea.

Los niveles de selenio en el cuerpo dependen de las características de la población y su dieta, el área geográfica y la composición del suelo⁴¹. La deficiencia de Se conduce a una reducción de la actividad enzimática de la glutatión peroxidasa y la yodotironina, con la consecuente acumulación de H₂O₂, daño a la glándula tiroidea y alteración del metabolismo de la hormona tiroidea⁴². Varios estudios han indicado que los pacientes eutiroides con OG activa muestran marcadores de estado oxidativo elevados en comparación con los pacientes con enfermedad tiroidea sin orbitopatía, lo que sugiere la importancia del proceso inflamatorio orbital activo y la implicación del estrés oxidativo en la patogénesis de la OG⁴³.

En la actualidad, el uso del Se es ampliamente considerado en la práctica clínica diaria y es a menudo utilizado o sugerido más allá de lo que es apoyado por la medicina basada en la evidencia. La dosis más ampliamente utilizada es de 200 g/día repartidos en dos tomas, aunque no hay resultados concluyentes en estudios aleatorizados controlados y donde se midan previamente concentraciones de Se en sangre.

El ensayo GRASS (*Graves Supplementation Selenium*), que se espera que finalice en 2018, investiga si la adición de Se a los fármacos antitiroideos dará lugar a una disminución de los fracasos del tratamiento con remisión rápida de la enfermedad y una mejor calidad de vida⁴¹.

Glucocorticoides intravenosos

El objetivo principal del tratamiento de la orbitopatía es frenar la progresión de la enfermedad disminuyendo la inflamación orbitaria y acortando el período de actividad, para que se llegue a la fase inactiva con las menores secuelas posibles.

La administración de glucocorticoides intravenosos en infusiones a altas dosis durante 12 semanas constituye el tratamiento de primera línea para la orbitopatía de Graves activa moderada y severa, y es más eficaz y segura que en pauta oral, tanto por su capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora como por la menor cantidad de efectos secundarios⁴⁴.

Según las recomendaciones del grupo EUGOGO, la pauta más extendida consiste en 500 mg de metilprednisolona por semana durante 6 semanas, seguida de 250 mg por semana durante 6 semanas más, con una dosis acumulativa de 4,5 g. Nunca se deben exceder los 8 g acumulados en la vía intravenosa por el riesgo de efectos secundarios graves sistémicos.

El problema radica en que esta pauta no es eficaz en todos los pacientes, con una tasa de respuesta que varía entre el 77-89%⁴⁵ algunos incluso presentan recurrencias tras la suspensión, de forma que se ha sugerido que una pauta oral tras la pauta intravenosa en pacientes seleccionados mejora la efectividad del tratamiento y disminuye las recurrencias⁴⁶.

La administración de la pauta intravenosa de glucocorticoides requiere un control estricto de la presión arterial y la glucemia, junto con un perfil hepático y renal antes, durante y tras el tratamiento (fig. 12-13).

Figura 12.

A: Paciente con OG moderada activa bilateral (CAS=4).

B: Véase la hiperemia de la inserción de los músculos rectos laterales.



Figura 13.

A: La misma paciente tras pulsos semanales de MP IV durante 12 semanas, CAS=1.

B: La hiperemia muscular ha desaparecido.



Radioterapia orbitaria

El grupo EUGOGO recomienda el tratamiento con radioterapia orbitaria combinado con corticoides orales en la orbitopatía activa moderada o grave en pacientes con diplopía o alteraciones de la motilidad ocular. Esta combinación es superior en eficacia a la radioterapia de forma aislada, y además previene la exacerbación transitoria de los signos inflamatorios orbitarios de la radioterapia⁴⁷.

No se recomienda el uso de radioterapia orbitaria en menores de 35 años por el riesgo de desarrollar cáncer en el futuro; tampoco en pacientes con retinopatía diabética o diabéticos con alto riesgo de desarrollarla, debido a la probabilidad de daño retiniano por la radiación (fig. 14).

Figura 14.
Eritema y edema periorcular producido por la radioterapia orbitaria en paciente con orbitopatía activa moderada y alteración de la motilidad



Rituximab y tocilizumab

Rituximab (RTX): anticuerpo monoclonal anti-CD 20 de los linfocitos B, que se ha asociado a respuestas muy alentadoras en el tratamiento de pacientes con orbitopatía activa moderada a severa que no responden a glucocorticoides intravenosos⁴⁸.

Estudios aleatorizados publicados recientemente^{49,50} presentan resultados contradictorios y se sugiere precaución en el empleo de RTX en la OG muy grave, sobre todo si se sospecha neuropatía óptica subclínica, por la liberación masiva de citoquinas con inflamación aguda de los tejidos orbitarios, hasta que ensayos controlados aleatorios proporcionen evidencia de su superioridad sobre el tratamiento con dosis altas de metilprednisolona IV. En la actualidad se plantea como segunda línea de tratamiento en casos refractarios a corticoesteroides⁵¹.

Las dosis estándar de RTX, en la OG ha consistido en 2 infusiones IV de 1 gramo separadas por 2 semanas, aunque recientemente se ha demostrado eficacia con una única dosis de 500 mg⁵². El RTX disminuye los niveles de TRAb, mejora el índice CAS y las alteraciones musculares, aunque no se han observado diferencias en cuanto a la proptosis. Como efectos secundarios de RTX se han descrito, a corto plazo, hipotensión, taquicardia sinusal y enfermedad del suero, y, a largo plazo, poliartritis, colitis ulcerosa, infecciones del sistema urinario, paro cardíaco y neumonía, siendo extremadamente raros⁵³.

Tocilizumab (TCZ): los resultados de los ensayos controlados aleatorios que investigan la eficacia de tocilizumab, anticuerpo del receptor de interleucina-6, y del teprotumumab, anticuerpo del receptor de IGF-1, se esperan en breve. Los enfoques que se dirigen al mecanismo causal de la orbitopatía de Graves (anticuerpos o antagonistas que bloquean los receptores de la TSH) también parecen prometedores⁵⁴.

TCZ fue aprobado por la EMA y la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide activa, y actualmente se encuentra en investigación en un ensayo clínico en fase III para comprobar eficacia y seguridad en OG en fase activa moderada-severa que amenaza la visión, resistentes a la terapia habitual con corticoides IV o pacientes diabéticos que generalmente responden mal a todas las terapias. La dosis usada *off-label* (fuera de indicación) suele ser de 8 mg/kg de peso una vez cada 4 semanas hasta la remisión de la actividad (CAS <3)⁵⁵ (fig. 15).

Figura 15.
A: Paciente con orbitopatía severa activa en ojo derecho antes del tratamiento con TCZ
B: Tras 3 dosis
C: Tras 6 dosis, remisión completa de la actividad.
Cortesía de la Dra. Miranda



Tratamiento quirúrgico urgente: descompresión orbitaria

Indicaciones:

- NOD
- Queratopatía grave
- Subluxación del globo ocular
- Pliegues coroideos
- Oscurecimiento de visión con cambios posturales

Cuando en un paciente con OG moderada o severa se pone en riesgo la visión, se procederá a realizar una descompresión orbitaria urgente, con el objetivo de disminuir la presión intraorbitaria. Se trata de un procedimiento muy efectivo en la mejoría de la AV y el exoftalmos (fig. 16-17).



Figura 16 (izquierda). TAC orbital en corte transversal en un paciente con NOD severa, donde se observa engrosamiento del músculo recto medio, que comprime el nervio óptico en el ápex orbitario, y elongación del mismo



Figura 17 (derecha). Subluxación recidivante del globo ocular en paciente con OG activa severa

Cuando el objetivo de la descompresión orbitaria es liberar la presión en el ápex orbitario, en casos de NOD la descompresión de la pared medial es la mejor opción. La vía de abordaje puede ser transcaruncular (la más usada por oftalmólogos), por pliegue palpebral superior, endonasal o coronal⁵⁶.

Cuando se decide descomprimir el suelo junto con la pared medial de la órbita, puede hacerse vía transcutánea, transconjuntival, transantral o endonasal (inferomedial), y sea cual sea la vía, es muy importante dejar el *strut* maxiloetmoidal para evitar diplopías posquirúrgicas e hipoglobo (descenso del globo ocular)⁵⁷.

Fase inactiva: rehabilitación quirúrgica

La rehabilitación quirúrgica engloba todos los procedimientos orientados a devolver al paciente tiroideo un aceptable aspecto estético junto con un equilibrio psicológico y una calidad de vida similar a la que presentaba antes de la orbitopatía⁵⁸. La rehabilitación debe seguir los siguientes pasos:

Descompresión orbitaria

Para proceder a realizar una descompresión orbitaria rehabilitadora con fines estéticos o de mejoría de los síntomas, el paciente debe permanecer **estable**, tanto de sus niveles hormonales como de la actividad orbitaria, **al menos durante 6 meses**.

Indicaciones de descompresión orbitaria rehabilitadora:

- Exoftalmos desfigurante
- Retracción palpebral severa
- Diplopía
- Síntomas oculares por exposición que no mejoran con tratamiento conservador

Existen multitud de vías de abordaje en la descompresión orbitaria ósea. La tendencia actual es realizar procedimientos mínimamente invasivos, en los que el abordaje no deje cicatriz o sea mínima, con bajo porcentaje de complicaciones y posoperatorio más confortable.

Actualmente, la descompresión balanceada de las paredes medial y lateral ha ganado popularidad debido a que parece disminuir la aparición de estrabismo posoperatorio⁵⁹⁻⁶¹. La descompresión total de la pared lateral profunda, asociada o no a lipectomía, suele ser la opción preferida por muchos cirujanos; además, existen evidencias científicas para ser considerada como primera elección por su gran eficacia en reducir el exoftalmos y su menor índice de diplopía postoperatoria y estrabismo, sobre todo en ojos con endotropías de base (desviación medial)⁶².

Sin embargo, últimamente existen publicaciones en las que se ha estudiado el alargamiento de los músculos extraoculares con las diferentes vías de abordaje y se ha observado una mayor elongación del músculo recto lateral en la descompresión profunda de la pared lateral en comparación con el recto medio en la descompresión medial y la subsiguiente necesidad de reparación del estrabismo⁶³.

La suspensión del tabaco desde el inicio de los síntomas y signos de la orbitopatía es además muy importante, ya que se ha observado una reactivación de la actividad inflamatoria orbitaria tras la cirugía de descompresión en pacientes fumadores⁶⁴ (fig. 18).

Figura 18.
A y B: Orbitopatía moderada inactiva (CAS=0) con marcado exoftalmos
C y D: Tras descompresión orbitaria de paredes lateral y medial
Cortesía del Dr. Sales



Cirugía de los músculos extraoculares

La cirugía del estrabismo busca, en primer lugar, restaurar la fusión en posición primaria para evitar la diplopía en la mirada hacia abajo y posteriormente corregir las incomitancias residuales. Esto se logra mediante la extensión de las recesiones de los músculos rectos extraoculares y de las miopexias retroecuatorial.

La cirugía de recesión de los músculos extraoculares se realiza bajo anestesia tópica y a menudo necesita ser generosa; por lo tanto, los alargamientos de los tendones y la recesión de la conjuntiva simultánea son obligatorios para evitar la pérdida de efectividad de la cirugía. Raramente los músculos oblicuos necesitan ser operados²⁸.

La toxina botulínica puede considerarse un tratamiento complementario o alternativo a la cirugía del estrabismo en algunos casos de miopatía restrictiva en OG. Los mejores candidatos para la inyección de la toxina son pacientes con endotropía, pequeño ángulo de desviación horizontal y vertical y de extorsión^{65,66}.

Cirugía palpebral y periocular

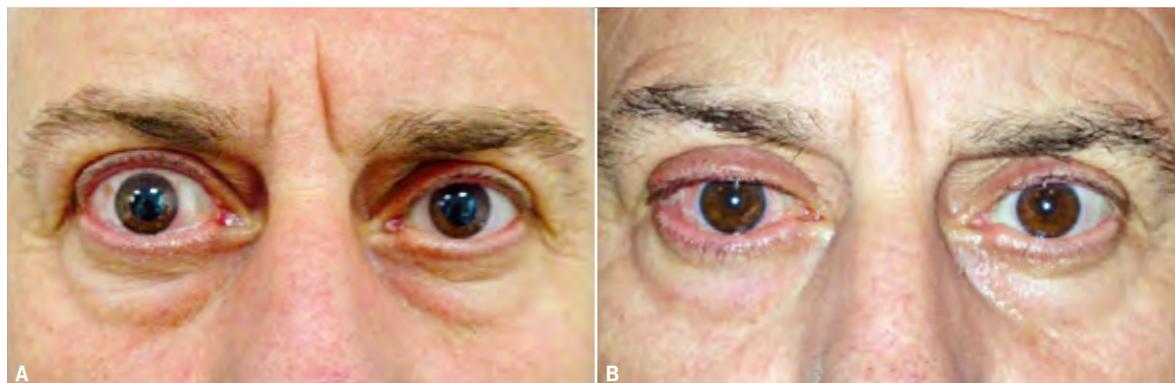
El tratamiento de la retracción palpebral en la OG consiste en cirugías de recesión de los músculos retractores, que pueden asociar o no espaciadores en el párpado superior, pero que resultan casi imprescindibles en el párpado inferior.

Alternativas en la retracción del párpado superior

Toxina botulínica en el músculo de Müller: se trata de una opción útil, pero su efecto es transitorio y necesita dosis repetidas. Además, puede existir una difusión de la toxina al músculo orbicular con el consiguiente lagofthalmos y riesgo de exposición corneal, que puede agravar aún más el cuadro de la retracción palpebral.

Müllerectomía: se trata de la resección en bloque del músculo de Müller por vía transconjuntival. Puede ser útil en todo tipo de retracciones (no sólo en casos leves) y puede asociarse a cirugías del párpado inferior. Esta cirugía tiende a elevar el surco superior. El músculo de Müller escindido puede usarse como espaciador en el párpado superior en casos graves (fig. 19).

Figura 19.
A: Paciente con retracción palpebral superior derecha de 2 mm
B: Posoperatorio inmediato tras Müllerectomía
Dra. Abenza



Resección transconjuntival en bloque del músculo elevador del párpado superior (EPS): es efectiva en cualquier tipo de retracción palpebral superior y evita modificaciones del surco.

Blefarotomía transcutánea: es rápida, fácil de realizar y efectiva en cualquier grado de retracción, pero presenta mayor riesgo de alteración del contorno palpebral con forma plana. En casos severos podemos escindir toda la superficie del músculo EPS, pero dejando siempre un puente de conjuntiva central.

Espaciadores en la retracción del párpado inferior

Injerto tarsoconjuntival: es el más utilizado por ser fácil y rápido de obtener y estar tapizado de mucosa, pero su tamaño es limitado. Es útil en casos leves y moderados de retracción palpebral inferior.

Injerto fibromucoso de paladar duro: es un injerto grande, muy útil en retracciones severas. Su adquisición es más laboriosa.

Injerto de cartilago auricular: es útil en casos severos, pero no presenta superficie mucosa interna. Además, si es de concha auricular necesita ser moldeado previamente a su implantación.

Esclera donante preservada en etanol: es igual que el cartilago auricular aunque más flexible.

Injerto condromucoso nasal: es difícil de obtener y su tamaño es limitado (fig. 20).

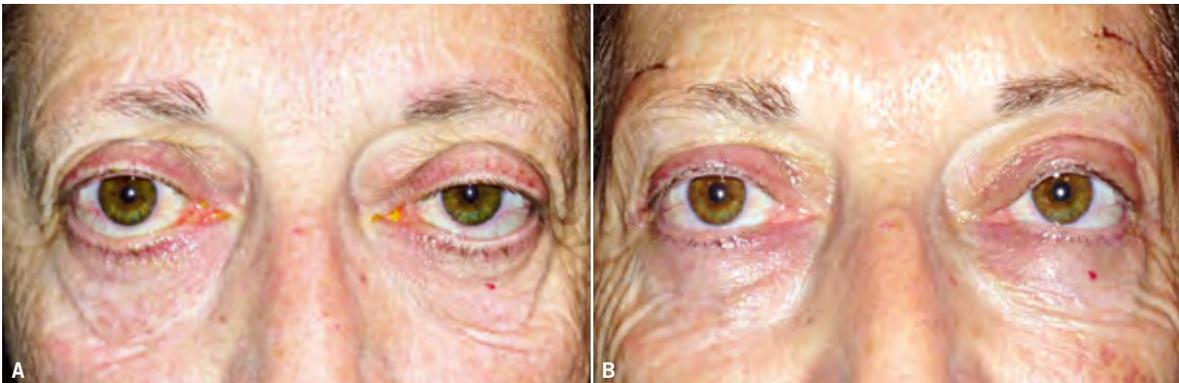


Figura 20.

A: Paciente con retracción palpebral inferior bilateral, ptosis de cola de ceja bilateral y ptosis palpebral izquierda

B: Tras cirugía rehabilitadora mediante espaciadores de paladar duro en párpados inferiores (Dr. Laiseca), cejoplastia temporal directa bilateral y re inserción de aponeurosis del EPS izquierdo
Dra. Abenza

Bibliografía

1. Acha FP, De Castro P, Alberto R. *Hipertiroidismo. Manual del Residente de Endocrinología y Nutrición*. España: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2009; 87-102.
2. Davies TF, Reed P. *Tirotoxicosis. Williams tratado de Endocrinología*. España: Elsevier; 2009; 341-84.
3. Weiler DL. *Thyroid eye disease: a review*. Clin Exp Optom 2017; 100: 20-5.
4. Lueje T, Vieitia L. *Orbitopatía tiroidea. Un enigma fisiopatológico y un dilema terapéutico*. Acta Médica del Centro 2014; 8 (4).
5. Wang Y, Smith TJ. *Current Concepts in the Molecular Pathogenesis of Thyroid-Associated Ophthalmopathy*. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2014; 55 (3): 1735-48.
6. Gleeson H, Kelly W, Toft A, Dickinson J, Kendall-Taylor P, Fleck B, Perros P. *Severe thyroid eye disease associated with primary hypothyroidism and thyroid-associated dermopathy*. Thyroid 1999 Nov; 9 (11): 1115-8.
7. Wiersinga WM, Bartanella L. *Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy*. Thyroid 2002; 12: 855-60.
8. Burch HB, Wartofsky L. *Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management*. Endocr Rev 1993 Dec; 14 (6): 747-93.
9. Shan Shannon JC, Douglas Raymond S. *The pathophysiology of thyroid eye disease*. Journal of Neuro-Ophthalmology 2014, 34 (2): 177-85.
10. Feliciello A, Parcellini A, Ciullo I, Bonavolonta G, Avedimento EV, Fenzi G. *Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Grave's disease retro-orbital tissue*. Lancet 1993; 342: 337-8.
11. Agretti P, De Marco G, De Servi M, Marocci C, Vitti P, Pinchera A et al. *Evidence for protein and mRNA TSHr expression in fibroblast from patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) after adipocytic differentiation*. Eur J Endocrinol 2005; 152: 777-84.
12. Shyamasunder AH, Abraham P. *Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease*. Clin Endocrinol (Oxf) 2017 May; 86 (5): 652-7.
13. Iyer S, Bahn R. *Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of the TSH receptor*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012 Jun; 26 (3): 281-9.

14. Kumar S, Nadeem S, Stan MN, Coenen M, Bahn RS. *A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy.* J Mol Endocrinol 2011 Apr; 46 (3): 155-63.
15. Pritchard J, Horst N, Cruikshank W, Smith TJ. *Iggs from patients with Graves' disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts.* J Immunol 2002; 168: 942-50.
16. Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. *Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway.* J Immunol 2003; 170: 6348-54.
17. Smith TJ, Janssen JA. *Building the case for insulin-like growth factor receptor-I involvement in thyroid-associated ophthalmopathy.* Frontiers in Endocrinology 2016; 7: 167.
18. Marino M, Chiovato L, Lisi S, Altea MA, Marcocci C, Pinchera A. *Role of thyroglobulin in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the hypothesis of Kriss revisited.* J Endocrinol Invest 2004; 27: 230-6.
19. Ardley M, McCorquodale T, Lahooti H, Champion B, Wall JR. *Eye findings and immunological in probands and their euthyroid relatives from a single family with multiple cases of thyroid autoimmunity.* Thyroid Res 2012 Jun 28; 5 (1): 4.
20. Zamani M, Spaepen M, Bex M, Bouillon R, Cassiman JJ. *Primary role of the HLA class II DRB1*0301 allele in Graves' disease.* Am J Med Genet 2000; 95: 432-7.
21. Yin X, Latif R, Tomer Y, Davies TF. *Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease.* Ann N Y Acad Sci 2007; 1110: 193-200.
22. Samarkos M, Vaiopoulos G. *The role of infections in the pathogenesis of autoimmune diseases.* Curr Drug Target Inflamm Allergy 2005; 4: 99-103.
23. Luo G, Fan JL, Seetharamaiah GS et al. *Immunization of mice with Yersinia enterocolitica leads to the induction of antithyrotropin receptor antibodies.* J Immunol 1993; 151: 922-8.
24. Matsuda T, Tomita M, Uchihara JN et al. *Human T cell leukemia virus type I-infected patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease.* J Endocrinol Metab 2005; 90: 5704-10.
25. Reed P, Davies TF, Schlumberger, Hay I. *Fisiología del tiroides y evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos tiroideos.* Williams tratado de Endocrinología. España: Elsevier; 2009; 305-41.

- 26.** Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff F et al. *Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131*. J Clin Endocrinol Metab 2009 Oct; 94 (10): 3700-7.
- 27.** Burés A, Fontenla JR, Juárez MA, Aranda A, Sik Yoon Kim T, Pita D. *Oftalmopatía distiroidea*. JANO 17-23 Septiembre 2004. VOL. LXVII N.º 1.532.
- 28.** Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy*. Eur Thyroid J 2016 Mar; 5 (1): 9-26.
- 29.** Forte R, Bonavolontà P, Vassallo P. *Evaluation of retinal nerve fiber layer with optic nerve tracking optical coherence tomography in thyroid-associated orbitopathy*. Ophthalmologica 2010; 224 (2): 116-21.
- 30.** McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey*. Br J Ophthalmol 2007 Apr; 91 (4): 455-8.
- 31.** Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P et al. *Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience*. Eur J Endocrinol 2003 May; 148 (5): 491-5.
- 32.** Walasik-Szemplińska D, Pauk-Domańska M, Sanocka U, Sudół-Szopińska I. *Doppler imaging of orbital vessels in the assessment of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy*. J Ultrason 2015 Dec; 15 (63): 388-97.
- 33.** Acharya SH, Avenell A, Philip S et al. *Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review*. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69: 943-50.
- 34.** Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E et al. *Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy*. N Engl J Med 1998; 338: 73-8.
- 35.** Stan MN, Durski JM, Brito JP et al. *Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment*. Thyroid 2013; 23: 620-5.
- 36.** Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E et al. *Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study*. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (3): 1333-7.

- 37.** Jagiełło-Korzeniowska A, Sokołowski A, Krzentowska-Korek A, Grażyna Miklaszewska G, Bałdys-Waligórska A. *The efficacy of immunosuppressive treatment of Graves' orbitopathy is not affected by previous anti-thyroid drugs or by radioiodine therapy of Graves' disease.* Endokrynol Pol de 2016; 67 (6): 554-61.
- 38.** Ozcan Kara P, Ceylan Gunay E, Erdogan A. *Radioiodine Contamination Artifacts and Unusual Patterns of Accumulation in Whole-body I-131 Imaging: A Case Series.* Int J Endocrinol Metab 2014 Ene; 12 (1): e9329.
- 39.** Wu VT, Lorenzen AW, Beck AC, Reid VJ, Sugg SL, Howe JR et al. *Comparative analysis of radioactive iodine versus thyroidectomy for definitive treatment of Graves disease.* Surgery 2017 Ene; 161 (1): 147-55.
- 40.** Cooper DS. *Antithyroid drugs.* N Engl J Med 2005; 352 (9): 905-17.
- 41.** Ventura M, Melo M, Carrilho F. *Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment.* Int J Endocrinol 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1297658>.
- 42.** Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Marcocci C, Guglielmi R, Papini E. *A 2016 Italian Survey about the Clinical Use of Selenium in Thyroid Disease.* Eur J tiroides 2016 Sep; 5 (3): 164-70.
- 43.** Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, Schneider H, Papa J, Burdon KP, Craig JE, Ebeling PR. *Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study.* Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 80: 905-10.
- 44.** Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marino M et al. *Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy?* J Endocrinol Invest 2017 May; 40 (5): 547-53.
- 45.** Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. *Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives.* Endocr ERv 2000; 21: 169-99.
- 46.** Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, Schuetz P. *Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis.* European Journal of Endocrinology 2017; 176: 87-97.
- 47.** Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Tayllor P, Marcocci C et al. *Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO.* Eur J Endocrinol 2008; 158: 273-85.
- 48.** Stan MN, Salvi M. *Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - lessons from randomized control trials.* Eur J Endocrinol 2017 Feb; 176 (2): R101-9.

- 49.** Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. *Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 100: 432-41.
- 50.** Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Aviñón S et al. *Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 100: 422-31.
- 51.** Précausta F, Arsène S, Renoult-Pierre P, Laure B, Crinière L, Pisella PJ. *Treatment by rituximab on six Grave's ophthalmopathies resistant to corticosteroids.* Ann Endocrinol (Paris) 2017 Feb; 78 (1): 20-6.
- 52.** Campi I, Vannucchi G, Salvi M. *Therapy of endocrine disease: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy.* Eur J Endocrinol 2016 Sep; 175 (3): R117-33.
- 53.** Şimşek T, Yıldırım N, Efe B, Kebapci N. *Rituximab Treatment in a Patient with Active Graves' Orbitopathy and Psoriasis.* Turk J Ophthalmol 2017 Ene; 47 (1): 42-6.
- 54.** Wiersinga WM. *Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy.* Lancet Diabetes Endocrinol 2017 Feb; 5 (2): 134-42.
- 55.** Gómez Rodríguez L, Cárdenas Aranzana MJ, Avilés Mora C. *Effectiveness and safety of tocilizumab in corticoid refractory Graves' Orbitopathy.* Farm Hosp 2014 Sep 16; 38 (5): 448-50.
- 56.** Phillips ME, Marzban MM, Kathuria SS. *Treatment of thyroid eye disease.* Curr Treat Options Neurol 2010; 12 (1): 64-9.
- 57.** Goldberg RA, Shorr N, Cohen MS. *The medical orbital strut in the prevention of postdescompression dystopia in dysthyroid ophthalmopathy.* Ophtal Plast Reconstru Surg 1992; 8 (1): 32-4.
- 58.** Avetisov SE, Grushe YO, Ismailova DS, Kochetkov PA, Danilov SS, Sviridenko NY. *Surgical rehabilitation of patients with thyroid eye disease: systematic approach.* Vestn Oftalmol 2017; 133 (1): 4-10.
- 59.** Shepard KG, Levin PS, Terris DJ. *Balanced orbital decompression for Graves' ophthalmopathy.* Laryngoscope 1998; 108 (11 Pt 1): 1648-53.
- 60.** Graham SM, Brown CL, Carter KD et al. *Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease.* Laryngoscope 2003; 113: 1206-9.

- 61.** Unal M, Leri F, Konuk O, Hasanreisoglu B. *Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves' ophthalmopathy: do we really need to remove the third wall?* Ophthal Plast Surg Reconstr 2003; 19: 112-8.
- 62.** Baldeschi L, MacAndie K, Hintschich C, Wakelkamp IM, Prummel MF, Wiersinga WM. *The removal of the deep lateral wall in orbital decompression: its contribution to exophthalmos reduction and influence on consecutive diplopia.* AM J Ophthalmol 2005; 140 (4): 642-7.
- 63.** Gupta A, Nobori A, Wang Y, Rootman D, Goldberg R. *Lateral Rectus Muscle Expands More Than Medial Rectus Following Maximal Deep Balanced Orbital Decompression.* Ophthal Plast Surg Reconstr 2017 Mar 21.
- 64.** Woo YJ, Kim JW, Yoon JS. *Preoperative clinical features of reactivated of Graves' orbitopathy after orbital decompression.* Eye (Lond) 2017 Apr; 31 (4): 643-9.
- 65.** Merino PS, Vera RE, Mariñas LG, Gómez de Liaño PS, Escribano JV. *Botulinum toxin for treatment of restrictive strabismus.* J Optom 2016 octubre 19. pii: S1888-4296 (16) 30058-9.
- 66.** Akbari MR, Ameri A, Keshtkar Jaafari AR, Mirmohammadsadeghi A. *Botulinum toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-associated orbitopathy: success rate and predictive factors.* J AAPOS 2016 Apr; 20 (2): 126-30.



ZADITEN[®]

Ketotifeno 0,25 mg/ml • **20 unidosis**



 **Thea**

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Monoprost 50 microgramos/ml colirio en solución en envase unidosis. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de colirio contiene 50 microgramos de latanoprost. Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost. Excipientes con efecto conocido: 1 ml del colirio en solución contiene 50 mg de hidroxistearato de macroglicol 40 (aceite de ricino polioxil hidrogenado). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución, en envase unidosis. La solución es ligeramente amarilla y opalescente. pH: 6,5-7,5. Osmolalidad: 250-310 mosmol/kg. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. **Posología y forma de administración:** Posología recomendada en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada): La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si Monoprost se administra por la noche. La dosificación de Monoprost no debe exceder más de una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular. Si se olvida de administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. **Población pediátrica:** No se dispone de datos con Monoprost. **Forma de administración:** Vía oftálmica. Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un minuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota. Las lentes de contacto se deben retirar antes de la aplicación de las gotas, y se debe esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. En el caso de estar utilizando más de un medicamento tópico oftálmico, dichos medicamentos se deben administrar con un intervalo de al menos cinco minutos. Un envase unidosis contiene suficiente cantidad de colirio para tratar ambos ojos. Para un solo uso. Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes. La solución contenida en un envase unidosis debe utilizarse para el tratamiento del (de los) ojo(s) afectado(s) inmediatamente tras su apertura. Dado que no se puede mantener la esterilidad tras la apertura del envase unidosis, tras la administración debe eliminarse inmediatamente el líquido sobrante. **Los pacientes deben ser instruidos:** para evitar el contacto de la punta del gotero con el ojo o párpados, para utilizar el colirio en solución inmediatamente tras la primera apertura del envase unidosis y a desecharlo tras su uso. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente. Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón. En ensayos realizados con latanoprost se ha observado que el comienzo del cambio tiene lugar normalmente durante los ocho primeros meses de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado más allá del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y se estabiliza a los cinco años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los cinco años. En un ensayo abierto, sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección *Reacciones adversas*). El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta oscilaba entre un 7% y un 85%, observándose la incidencia más alta en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos azul homogéneo. En los pacientes con un color de ojos gris, verde o marrón homogéneo este cambio se ha observado sólo raramente. El cambio en el color de los ojos se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris y no a un aumento en el número de melanocitos. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, este cambio no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica. Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. En los ensayos clínicos realizados no se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular, ni en ninguna otra parte de la cámara anterior. En base a la experiencia clínica obtenida durante 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca alguna secuela clínica negativa, por lo que el tratamiento con latanoprost puede continuar en el caso de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante, los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, el tratamiento con latanoprost deberá ser interrumpido. Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, de glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. Latanoprost ejerce muy poco efecto o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar latanoprost con precaución, hasta que se disponga de una mayor experiencia. Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost durante el período perioperatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Latanoprost debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse su uso en los casos de queratitis activa por herpes simplex y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con los análogos de las prostaglandinas. Se han notificado casos de edema macular (ver sección *Reacciones adversas*) principalmente en los pacientes afáquicos, en los pacientes pseudofáquicos con rotura de capsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la capsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar edema macular cistoide. En los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a la iritis y a la uveítis, latanoprost puede utilizarse pero con precaución. La experiencia en pacientes con asma es limitada, pero en la experiencia postcomercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, hasta que se disponga de suficiente experiencia, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución, ver también la sección *Reacciones adversas*. Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria, procediendo la mayor parte de las notificaciones de pacientes japoneses. La experiencia disponible hasta la fecha, muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, habiendo revertido en algunos casos en los que se

mantuvo el tratamiento con latanoprost. Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y zonas circundantes; estos cambios incluyen el incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas y del vello palpebral, así como crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento. Monoprost puede producir reacciones en la piel porque contiene hidroxistearato de macroglicol 40 (aceite de ricino polioxil hidrogenado). No hay disponibles actualmente estudios de seguridad a largo plazo con este excipiente. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se dispone de datos definitivos de interacción con otros medicamentos. Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: No se ha establecido la seguridad de este medicamento en la utilización en mujeres embarazadas. Este medicamento posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, Monoprost no debe administrarse durante el embarazo. Lactancia: Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna, por lo que Monoprost no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia, o bien la lactancia deberá ser interrumpida. Fertilidad: No se ha detectado que latanoprost tuviera ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en estudios realizados con animales (ver sección *5.3 Datos preclínicos sobre seguridad*). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han efectuado estudios respecto al efecto de este medicamento sobre la capacidad para conducir. Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede producir visión borrosa transitoria. Los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas hasta que esa situación se haya resuelto. **Reacciones adversas. a) Resumen del perfil de seguridad:** La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto de seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis. **b) Listado de reacciones adversas:** Los eventos adversos y sus frecuencias que se listan a continuación son las descritas para el producto de referencia. Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de que se dispone). **Infecciones e infestaciones:** Frecuencia no conocida: Queratitis herpética. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuencia no conocida: Cefalea, mareo. **Trastornos oculares:** **Muy frecuentes:** Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada, irritación ocular (escorzo, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad) (la mayoría de los casos se notificaron en población japonesa). **Frecuentes:** Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular; fotofobia. **Poco frecuentes:** Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; conjuntivitis. **Raras:** Iritis/uveítis (la mayoría de notificaciones procedentes de pacientes con factores concomitantes predisponentes); edema macular; edema y erosiones corneales sintomáticas; edema periorbitario; crecimiento desviado de las pestañas, que en algunos casos provoca irritación ocular; hileria accesoria de pestañas situadas sobre la abertura de las glándulas de Meibomio (distiquiasis). **Muy raras:** Cambios periorbitales y de los párpados que dan lugar a una mayor profundidad del surco del párpado. **Frecuencia no conocida:** Quiste del iris. **Trastornos cardíacos:** **Muy raros:** Angina inestable. **Frecuencia no conocida:** Palpitaciones. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** **Raras:** Asma; exacerbación de asma y disnea. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** **Poco frecuente:** Erupción cutánea. **Raras:** Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** **Frecuencia no conocida:** Mialgias, artralgias. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** **Muy raros:** Dolor torácico. **c) Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:** No se aporta información. **d) Población pediátrica:** No hay datos disponibles con la formulación de Monoprost. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificar.mes>. **Sobredosis:** Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debidos a una sobredosis de Monoprost. La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Monoprost: Un envase unidosis contiene 10 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos produjo concentraciones plasmáticas medias 200 veces superiores a las obtenidas durante el tratamiento clínico, sin inducir síntomas, pero una dosis de 5,5 -10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por perfusión intravenosa en dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular. La administración intravenosa de latanoprost a monos se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tópico siete veces superior a la dosis clínica de Monoprost, no se indujo broncoconstricción. En caso de sobredosis con Monoprost, el tratamiento debe ser sintomático. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Hidroxistearato de macroglicol 40, sorbitol, carbómero 974P, macrogol 4000, edetato de sodio, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 2 años en el embalaje exterior. Tras la primera apertura del sobre: utilizar los envases unidosis dentro de los 7 días siguientes. Tras la primera apertura del envase unidosis: utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 25°C. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección *Periodo de validez*. **Naturaleza y contenido del envase:** Cajas que contienen 1, 2, 6 o 18 sobres (polietileno/aluminio/copolímero o polietileno/aluminio/políéster), que contienen cada una 5 envases unidosis (LDPE) con 0,2 ml solución de colirio en solución. Las presentaciones contienen 5 (1x5), 10 (2x5), 30 (6x5) o 90 (18x5) envases unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: LABORATOIRES THEA, 12 RUE LOUIS BLERIOT, 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2, Francia. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero 2017. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 30 unidosis - PVP (IVA): 15,61€.

GAMA DE HIGIENE PALPEBRAL



by  Thea

GAMA COMPLETA Y SIN CONSERVANTES

NUEVA TOALLITA
ahora más grande

LEPHANET®

- PRODUCTO SANITARIO -



12 toallitas
CN: 162871.8

30 toallitas
+ 12 GRATIS
CN: 246116.1

LEPHAGEL®

- COSMÉTICO -



Gel 30 g
CN: 157228.8

NUEVO TAPÓN
de seguridad
anti-manipulación

LEPHASOL®

- COSMÉTICO -



Solución 100 ml
CN: 268383.9



ESPECIALISTAS EN HIGIENE
Y CUIDADO PALPEBRAL

Lephanet® cumple con la legislación vigente de productos sanitarios. No utilizar en caso de alergia a alguno de los componentes. Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos: sensación de quemazón o picor durante algunos minutos tras su uso, enrojecimiento o hinchazón de los párpados, reacciones alérgicas.

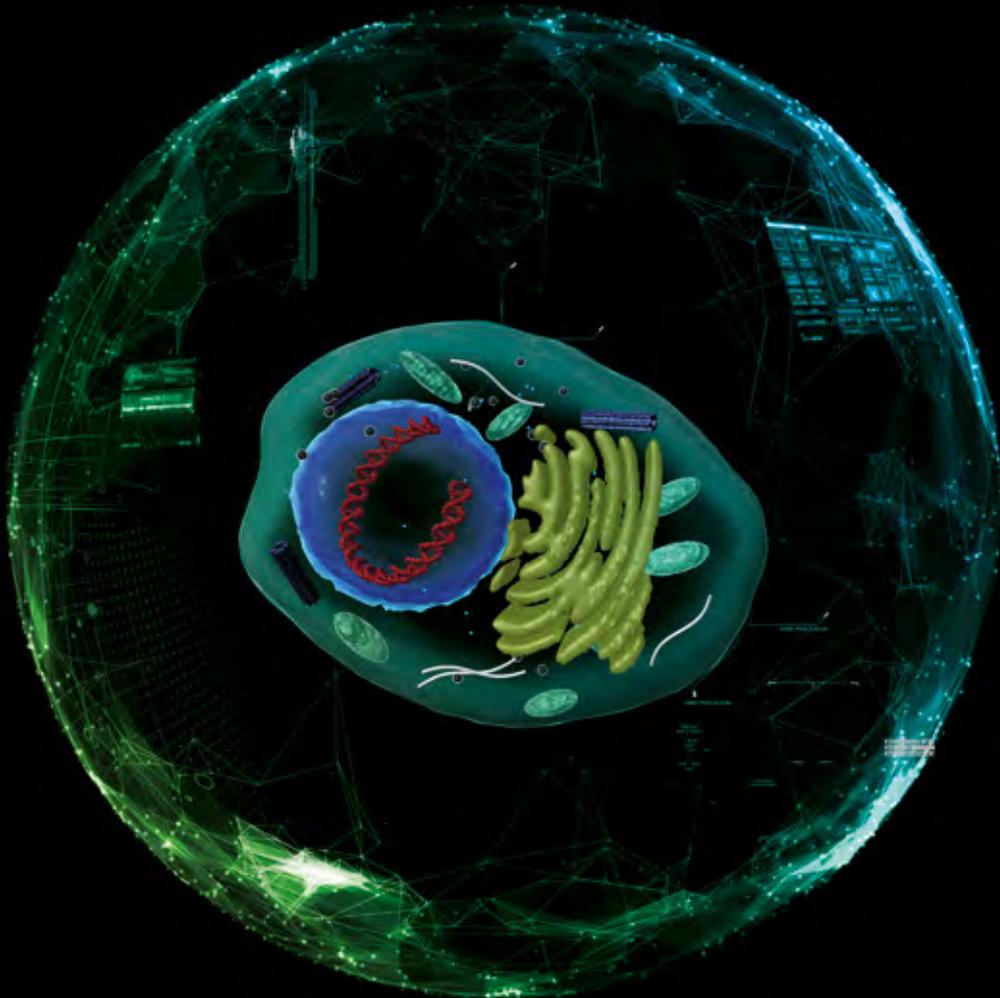
• OJO SECO MODERADO A GRAVE •

THEALOZDUO[®]

TREHALOSA 3% · HIALURONATO DE SODIO 0,15%

0% CONSERVANTES 0% FOSFATOS

De la OSMOPROTECCIÓN a la
BIOPROTECCIÓN



LAB-350-0917

Para más información puede consultar las instrucciones de uso de los productos en: laboratoriosthea.com.
Cumple con la legislación vigente de productos sanitarios. No utilizar en caso de alergia a alguno de los componentes.
Thealoz Duo: raros casos de irritación ocular moderada.

 Thea