

REPORTE DE CASO

Efectividad y seguridad de tocilizumab en 2 casos de orbitopatía tiroidea grave refractaria a corticosteroides. Hospital San José, Bogotá

Effectiveness and safety of tocilizumab in 2 cases of severe corticosteroid-refractory thyroid orbitopathy. Hospital San José, Bogotá

Sierra Osorio A,¹ Manosalva Holguín S,² Coy A,³ Benavides J,⁴ Vargas JJ.⁴

¹Médica internista, endocrinóloga, instructor asistente, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud (FUCS). Bogotá Colombia.

²Médica internista, FUCS. Bogotá, Colombia.

³Médico internista, endocrinólogo, FUCS. Bogotá, Colombia.

⁴Médico internista, endocrinólogo, FUCS. Sincelejo, Colombia.

Autor de correspondencia: Ariana Sierra Osorio

Correo electrónico: arianasierraosorio@gmail.com

Fecha de recepción: 3/03/2020

Fecha de aceptación: 8/03/2021

Resumen

La orbitopatía tiroidea es la manifestación extratiroidea más frecuente del hipertiroidismo autoinmune; más del 90 % de los casos se asocian con enfermedad de Graves (EG). Es un trastorno complejo que puede provocar deformidad orbitaria, visión doble e incluso pérdida visual permanente, con gran impacto en la calidad de vida. Aproximadamente, el 2 % de los pacientes que desarrollan orbitopatía de Graves desarrollan enfermedad moderada a grave. Existe una creciente conciencia de la necesidad de un diagnóstico precoz y un manejo oportuno para disminuir las secuelas irreversibles. Su manejo inicial es con glucocorticoides; sin embargo, la recurrencia ocurre con frecuencia una vez que se retiran. En más del 60 % de los casos, la anatomía orbitaria normal no se restaura y se requiere cirugía de rehabilitación. En casos de refractariedad, las terapias biológicas son una alternativa, las cuales han demostrado ser efectivas. Dentro de estas están el teprotumumab, que reduce la proptosis, recientemente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA); el rituximab, que reduce la inflamación; y el tocilizumab, que potencialmente beneficia ambos parámetros. A continuación, se describe el efecto del tocilizumab en 2 pacientes con orbitopatía tiroidea en el Hospital San José, en Bogotá.

Palabras clave: Oftalmopatía de Graves, glucocorticoides, tocilizumab, enfermedad de Graves.

Abstract

Thyroid orbitopathy is the most frequent extrathyroid manifestation of autoimmune hyperthyroidism; more than 90% of cases are associated with Graves' disease. It is a complex disorder that can cause orbital deformity, double vision and even permanent visual loss, with an impact on the quality of life. Approximately, 2% of patients who develop Graves orbitopathy will develop moderate to severe disease. There is growing awareness of the need for early diagnosis and timely management to reduce irreversible sequelae. Its initial management is glucocorticoids; however, recurrence occurs frequently once they are stopped. In more than 60% of cases, normal orbital anatomy is not restored and rehabilitation surgery is required. In cases of refractoriness, biological therapies are an alternative, which have proven its effectiveness. Among these we have teprotumumab, recently approved by the Food and Drug Administration (FDA), which reduces proptosis; rituximab, that reduces inflammation; and tocilizumab, which potentially benefits both parameters. We describe the effect of tocilizumab in two patients with thyroid orbitopathy at the Hospital San José, in Bogotá.

Keywords: Graves Ophthalmopathy; Glucocorticoids; Tocilizumab; Graves' Disease.

Introducción

La orbitopatía tiroidea es una patología inflamatoria autoinmune que compromete los músculos de la órbita, el tejido conectivo y la grasa orbitaria. Aunque se asocia principalmente con el hipertiroidismo (50 % de los pacientes con enfermedad de Graves), también se puede presentar en eutiroides e

hipotiroideos (tiroiditis de Hashimoto). Del 3 %-5 % de los que la padecen puede desarrollar discapacidad grave (1) y la edad avanzada, el sexo masculino, el tabaquismo y los niveles elevados de anticuerpos antirreceptores de tirotrópina (TRAb) son los factores de riesgo más importantes (2).

Cursa en dos fases: una primera etapa aguda inflamatoria, de 3 a 6 meses de duración, en la cual los linfocitos T activados producen citocinas que llevan a la activación y proliferación de fibroblastos, lo que aumenta el volumen de los músculos extraoculares y de los tejidos periorbitarios; esto genera proptosis, disminución de la motilidad ocular y riesgo de neuropatía compresiva. En la segunda etapa (1-3 años siguientes), puede haber regresión parcial con fibrosis y cicatrización (fase inactiva) (3).

Todo paciente con enfermedad de Graves debe tener una evaluación inicial oftalmológica, aun los asintomáticos. El diagnóstico de la orbitopatía tiroidea es principalmente clínico; se utilizan varias escalas validadas para determinar el grado de actividad y gravedad. El sistema de puntuación Clinical Activity Score (CAS) permite inferir el grado de actividad; un puntaje mayor a 3 es considerado como enfermedad activa. Las dos principales clasificaciones que evalúan la gravedad son la The European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), más comúnmente utilizada en Europa; y la Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance (VISA), que es la más usada en los Estados Unidos y Canadá (4).

El tratamiento debe ser instaurado de manera rápida en la fase activa, el cual se basa en la terapia inmunosupresora (5, 6). Estrategias simples como dejar de fumar y el consumo de selenio pueden ser eficaces para limitar la enfermedad. La restauración y el mantenimiento del eutiroidismo es esencial, ya que tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo tienen impacto negativo en la orbitopatía tiroidea. El tratamiento con yodo radioactivo confiere un aumento en el riesgo de exacerbarla, aunque este puede ser mitigado mediante el uso concomitante de glucocorticoides (4).

Los glucocorticoides permanecen como el pilar de la terapia inmunomoduladora en los casos de orbitopatía activa moderada a grave, con el objetivo de mitigar los signos inflamatorios y el grado de compresión alrededor del nervio óptico por los músculos oculares, lo que conlleva a reducir la necesidad de una cirugía de rehabilitación posterior. Los glucocorticoides disminuyen la síntesis y secreción de glucosaminoglicanos por los fibroblastos orbitarios, regulan negativamente algunas moléculas de adhesión, inhiben la secreción de citocinas y anticuerpos, interfieren con las funciones de los linfocitos T y B, y disminuyen el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos en los sitios de inflamación (7).

Tanto los glucocorticoides orales como intravenosos (IV) han demostrado una respuesta significativa en cuanto a la mejoría de la orbitopatía tiroidea, la cual varía del 50 %-60 % de los casos para los orales en dosis de 50-100 mg/día (titulada al descenso) administrada durante 4-5 meses (8) y hasta el 70 %-

80 % de respuesta para la terapia IV, usando pulsos de metilprednisolona, con mayor perfil de seguridad y menos efectos adversos (9, 10). En cuanto a la dosis, se dispone de varios esquemas: el más recomendado es una dosis inicial de 0,5 g una vez por semana durante 6 semanas, seguida de 0,25 g una vez por semana durante 6 semanas (dosis acumulativa de 4,5 g). Es importante resaltar que, independientemente del esquema escogido, no se recomienda superar una dosis acumulada de 8 gramos, monitorizando los efectos secundarios y reacciones adversas conocidas del uso de los mismos (11). No obstante, se ha descrito que entre el 20 % y 30 % de los pacientes responden mal o no responden a este manejo y del 10 %-20 % de los pacientes presentan recaída de la enfermedad después de retirar los medicamentos (12). Esto ha llevado a incorporar criterios de corticorresistencia como los propuestos por Moreira y colaboradores, que incluyen una respuesta incompleta (definida como una mejoría en CAS menor a 2) con al menos 3 dosis de 500 mg de metilprednisolona IV; y recurrencia de la orbitopatía (definida como un aumento en CAS mayor o igual a 1 después del tratamiento con pulsos de glucocorticoides) (13). Una vez se esté frente a casos de corticorresistencia, se debe considerar el uso de terapias de segunda línea, cada una de estas individualizadas según el tipo de paciente (14).

La radioterapia está indicada en casos de orbitopatía tiroidea moderada a grave, neuropatía compresiva (fase en la que la cirugía es muy difícil de realizar) y después de la descompresión quirúrgica con resolución incompleta. Puede considerarse en pacientes con intolerancia a glucocorticoides o dosis acumulada mayor 8 gramos de metilprednisolona IV, con control inadecuado de síntomas inflamatorios e imposibilidad del retiro de los mismos (14).

Las contraindicaciones son pocas, dentro de las que se encuentran la retinopatía previa, la diabetes mal controlada y edad menor de 35 años. Los resultados esperados en el tiempo son el control de signos inflamatorios de los tejidos blandos (eritema, quemosis y edema periorbitario). Se prefiere usar en estadios tempranos de la enfermedad, con menos de 1 año de evolución (14).

La respuesta a la terapia es alrededor del 80 %, con recuperación de la pérdida visual por causa compresiva en las fases activas de la enfermedad (41 %-71 %) y de la movilidad de la musculatura extraocular hasta en un 61 % de los casos. La remisión de la proptosis es poco frecuente (23 %-51 % de los pacientes) y la repercusión estética es mínima. La mejoría después de la radioterapia se presenta en un tiempo aproximado de 6 meses. La combinación de glucocorticoides más radioterapia es más efectiva que los glucocorticoides solos en la inactivación de la orbitopatía y se han reportado desenlaces favorables en el 60 %-85 % de los pacientes. Luego de la radioterapia con o sin corticoterapia, puede ser necesaria la cirugía descompresiva de rescate hasta en el 20 % de los casos, debido a la persistencia de la actividad de la orbitopatía tiroidea, que

se asocia en gran medida con la persistencia del tabaquismo (15). La dosis baja (10 Gy) frente a la dosis alta (20 Gy) ha demostrado ser igual de efectiva, con mejor tolerancia (4).

La terapia biológica ha demostrado en algunos estudios ser eficaz como agente de segunda línea en el manejo de orbitopatía tiroidea; sin embargo, su evidencia clínica es baja. Aún no se encuentra aprobada en Colombia para este fin.

Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de células B, ha sido más efectivo cuando se administra temprano a pacientes con enfermedad activa. En algunos estudios ha mostrado ser tan eficaz como los glucocorticoides, pero con efectos adversos asociados con profunda inmunosupresión; mientras que, en otros estudios, los resultados son contradictorios, sin beneficios respecto al placebo. Aunque el rituximab agota las células B, no necesariamente reduce los niveles de TRAb, lo que sugiere otros modos de acción, como la reducción en la presentación del antígeno y la activación de las células T. Se requieren más datos y ensayos aleatorios más grandes antes de una recomendación definitiva de su uso en orbitopatía tiroidea (14).

Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de interleucina 6 (IL-6), ha demostrado eficacia en términos de reducción de actividad cuando se ha usado fuera de la etiqueta (*off-label*) en la orbitopatía tiroidea refractaria a los glucocorticoides IV (6). Un reciente ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego mostró que el uso de tocilizumab en la orbitopatía tiroidea resistente a glucocorticoides resultó en una probabilidad casi 10 veces mayor de tener una reducción en CAS de al menos 2 puntos y mayor probabilidad de tener un CAS inferior a 3, comparado con placebo (4).

Reporte de casos

Caso 1

Mujer de 47 años con enfermedad de Graves, orbitopatía tiroidea, con un puntaje inicial de actividad clínica de gravedad (CAS: 6) refractaria a esteroides sistémicos, con una dosis acumulada de 8 g sin lograr el control de la enfermedad. En el examen físico inicial, la medición de exoftalmometría fue de 23 mm en el ojo derecho y de 26 mm en el ojo izquierdo, acompañada de lagofthalmos, edema periorbitario, retracción del párpado superior bilateral y eritema ocular. Recibió manejo con tocilizumab en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas y completó 4 dosis. Se logró la remisión de la actividad clínica de la orbitopatía tiroidea, con puntaje de CAS actual en 1 y oftalmometría de 17 mm en los dos ojos (Figura 1). Manifiesta una importante mejoría de la calidad de vida y no presentó ningún tipo de complicación durante o después del manejo con la terapia biológica.

Caso 2

Paciente masculino de 61 años de edad, con orbitopatía tiroidea secundaria a enfermedad de Graves. En el examen físico

inicial, la exoftalmometría del ojo derecho fue de 23 mm, y del ojo izquierdo fue de 25 mm; y tuvo un CAS de 4. Recibió manejo con pulsos de metilprednisolona, con una dosis acumulada de 7,5 g IV y 10 sesiones de radioterapia, sin una adecuada respuesta. Se indicó tocilizumab 8 mg/kg aplicado cada 4 semanas por 4 ciclos, los cuales completó sin complicaciones. Actualmente, no tiene actividad de la enfermedad (CAS 1). En el examen físico, la exoftalmometría del ojo derecho fue de 20 mm y del ojo izquierdo fue de 21 mm, con presencia de catarata senil, sin otro hallazgo positivo ni limitación de agudeza visual (Figura 2).

Figura 1. Antes y después de la paciente 1 tratada con tocilizumab.



Antes del tratamiento con tocilizumab



Después del tratamiento con tocilizumab

Discusión

Se presentan 2 casos de orbitopatía tiroidea activa grave, sin respuesta al manejo con dosis máxima de glucocorticoides y radioterapia, en quienes se indicó el manejo con tocilizumab cada 4 semanas por 4 meses, y en ambos pacientes se logró una puntuación de CAS menor a 3 (orbitopatía tiroidea inactiva).

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL-6, que se encuentra sobreexpresado en los tejidos orbitarios durante la fase activa de la enfermedad (16). Su unión específica a estos receptores bloquea su acción, y esta es la razón fundamental para probar su

Figura 2. Antes y después del paciente 2 tratado con tocilizumab.



efectividad en orbitopatía tiroidea en fase activa moderada a grave que amenaza la visión, cuando es resistente a la terapia habitual con glucocorticoides. Actualmente se encuentra aprobado su uso en artritis reumatoidea activa (17).

Pérez-Moreiras y colaboradores publicaron en 2014 un estudio prospectivo no aleatorizado con 18 pacientes con orbitopatía tiroidea (CAS mayor o igual a 4) que no habían respondido al manejo con glucocorticoides. Los pacientes recibieron al menos 4 ciclos de tocilizumab y el tratamiento se suspendió después de confirmar niveles de CAS ≤ 1 o inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI) negativos. Todos los pacientes presentaron mejoría significativa progresiva de la puntuación CAS (reducción media de la puntuación de CAS: 5,89; $p < 0,00027$). En el 72,2 % de los casos redujo la proptosis (media de $-3,92 \pm 1,54$ mm; $p = 0,002$) y el 83,3 % tuvo una mejora en la motilidad extraocular. 2 pacientes presentaron neutropenia que se corrigió al descender la dosis y otros efectos menores como fatiga y molestias musculoesqueléticas (18).

En 2018 Atienza-Mateo y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico con una muestra de 46 pacientes que habían sido tratados previamente con glucocorticoides, yodoterapia o ahorradores de esteroides con persistencia en la actividad de la orbitopatía tiroidea. Tocilizumab fue usado como monoterapia en 43 pacientes. Después de 7 meses de tratamiento en 10 casos se presentó remisión completa de la orbitopatía tiroidea, mejoría de la enfermedad en 12 pacientes y estabilidad del proceso inflamatorio en 3 pacientes; y en 2 casos la terapia fue ineficaz (19).

En el ensayo clínico aleatorizado publicado en 2018 de Pérez-Moreiras y colaboradores se incluyeron 32 pacientes

con orbitopatía tiroidea activa moderada-grave resistentes a glucocorticoides. Se encontró una reducción de al menos 2 puntos en el CAS a la semana 16 del tratamiento en el 93,3 % de los pacientes que recibieron tocilizumab frente al 58,8 % de los que recibieron placebo ($p = 0,04$). También se observó una diferencia significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron un CAS menor a 3 (86,7 % tocilizumab frente al 35,2 % del grupo placebo; $p = 0,005$). El esquema de tocilizumab que se utilizó fue de 8 mg/kg administrado de manera IV en las semanas 0, 4, 8 y 12. Adicionalmente, antes del inicio, los pacientes debían tener una radiografía de tórax normal por lo menos 3 meses antes de la aleatorización y se descartó tuberculosis latente usando la prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD). Otros de los paraclínicos previos necesarios fueron el hemograma y la función renal y hepática. En el estudio, el criterio de exclusión de la enfermedad hepática fue una alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) 1,5 veces por encima del valor superior normal, antecedente de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis B, además de un conteo de neutrófilos menor a 2000/ μl o plaquetas menor a 100.000/ μl . Estos resultados tan prometedores justifican la realización de estudios adicionales, con mayor tamaño de muestra, para caracterizar el papel de tocilizumab en la orbitopatía tiroidea (13).

En nuestra experiencia, el uso de tocilizumab logró la mejoría de los signos y síntomas de actividad de la orbitopatía tiroidea resistente. Los hallazgos en nuestros pacientes guardan similitud con los resultados recientemente publicados en cuanto a eficacia y seguridad, por lo que constituyen una alternativa en pacientes con enfermedad activa, grave y refractarios a otras terapias (13).

Otra opción en el manejo de la orbitopatía tiroidea es el teprotumumab, un anticuerpo monoclonal recombinante, totalmente humano de la subclase inmunoglobulina G1 (IgG1), inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-IR), recientemente aprobado por la FDA para pacientes con oftalmopatía activa, moderada a grave. Teprotumumab fue más efectivo que el placebo en la reducción de la proptosis y la puntuación de actividad clínica (66 % frente a 20 %, respectivamente; $p < 0,001$), en un estudio con 88 participantes, que recibieron por vía IV el medicamento cada 3 semanas (dosis inicial IV de 10 mg/kg, seguidas de 7 infusiones de 20 mg/kg; tiempo total de tratamiento: 24 semanas). Esta respuesta se definió como una reducción de 2 puntos o más en el puntaje de actividad clínica y una reducción de 2 mm o más en la proptosis. Estos hallazgos sugieren que la inhibición de IGF-IR en pacientes con oftalmopatía puede modificar la enfermedad reduciendo el volumen de la grasa orbitaria, muscular o ambas (20).

Belimumab es otra terapia prometedora para el manejo de la orbitopatía tiroidea. Es un anticuerpo monoclonal dirigido hacia el factor activador de células B y actualmente está apro-

bado en el manejo del lupus eritematoso sistémico (LES); los ensayos clínicos en pacientes con orbitopatía tiroidea están actualmente en curso (4).

Conclusión

La interrupción temprana de la cascada inflamatoria que genera la fase aguda de la orbitopatía tiroidea puede prevenir el compromiso visual, el impacto estético y la necesidad de cirugía de rehabilitación. Un manejo oportuno puede mejorar su curso y los resultados a largo plazo. En su presentación activa, moderada a grave, los glucocorticoides son la terapia de primera línea. Según la respuesta, se pueden considerar otras alternati-

vas de manejo como la terapia inmunomoduladora. Dentro de estas se encuentra el tocilizumab, que en recientes publicaciones y según nuestra propia experiencia en el Hospital San José ha demostrado ser una opción prometedora, efectiva y segura.

Fuentes de financiación

Recursos propios de la unidad de endocrinología del Hospital Universitario San José.

Conflictos de interés

Declaramos que no hay ningún conflicto de interés.

Referencias

- Kim JW, Han SH, Son BJ, Rim TH, Keum KC, Yoon JS. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(5):991-8.
- Coy Villamil H. Orbitopatía tiroidea: conceptos básicos y diagnóstico clínico. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*. 2019;6(Supl 1):26-8.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011;17(3):456-520.
- Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(2):104-116.
- Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3562-7.
- Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5234-40.
- Salvi M, Campi I. Medical Treatment of Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):779-88.
- Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest*. 1986;16(5):415-22.
- van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(2):229-37.
- Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı I, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract*. 2007;61(1):45-51.
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9-26.
- Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(3):152-8.
- Pérez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Álvarez FM, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:181-190.
- Gómez C, Imitola A. Orbitopatía tiroidea: protocolo de manejo basado en revisión de la evidencia. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*. 2019;6(3):210-7.
- Vilar-González S, Lamas-Oliveira C, Fagúndez-Vargas MA, Núñez-Quintanilla AT, Pérez-Rozos A, Merayo-Llves J, Escobar-Barranco JJ, Rico-Pérez JM. Orbitopatía tiroidea, una visión global con atención especial al papel de la radioterapia. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(4):188-99.
- Kumar S, Bahn RS. Relative overexpression of macrophage-derived cytokines in orbital adipose tissue from patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4246-50.
- Rubio Álvaro N, Tejedor Prado P, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B. Grave prolongación del intervalo QT por venlafaxina. *Farm Hosp*. 2014;38(5):445-6.
- Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014;30(2):162-7.
- Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Martín-Varillas JL, Demetrio-Pablo R, Valls-Pascual E, Valls-Espinosa B, et al. SAT0601 Anti-il6-receptor tocilizumab in graves' orbitopathy. Multicenter study of 46 patients. *Ann Rheumatic Dis*. 2018;77:1153-4.
- Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748-1761.

Jardiance®
(empagliflozina)

Trayenta®
(linagliptina) 5mg comprimidos

Trayenta® Duo
(linagliptina/metformina HCl)

 **Reducción de HbA1c¹**

 **Reducción de presión arterial sistólica¹**

 **Reducción del peso y masa corporal¹**

 **Bajas tasas de hipoglicemia²**

Simplicidad reforzada.

Eficacia⁴

Seguridad⁴

Conveniencia⁴

EMPAGLIFLOZINA • LINAGLIPTINA
INCLUIDOS EN EL
PBS-UPC

38%

De reducción de riesgo relativo de muerte CV en pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida^{2,3}

5mg
Una vez al día⁴

No requiere ajuste de dosis⁴

Seguridad CV y renal, sin incrementar el riesgo de hospitalización por IC^{5,6}

TRATAMIENTO PARA EL MES COMPLETO.

Jardiance Duo®
(empagliflozina / metformina HCl)

Glyxambi®
(empagliflozina / linagliptina)

1. Información para prescribir Jardiance en Colombia.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128.
3. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME®). *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(102). doi:10.1186/1475-2840-13-102.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2. CV: Cardiovascular. PBS-UPC: Plan de beneficios en salud con cargo a la unidad de pago por capitación. HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

Glyxambi® JardianceDuo®



Escanee el código QR para ver la información de seguridad del (los) producto(s).



Escanee el código QR para ver la información de seguridad del (los) producto(s).

Trayenta®



Escanee el código QR para ver la información de seguridad del (los) producto(s).

4. Información para prescribir Trayenta V-11 del 25 de abril de 2019.
5. Rosenstock J et al. *JAMA* 2018; doi:10.1001/jama.2018.18269
6. Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin vs Glimiperide on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(12):1155-1166.

CV: Cardiovascular
IC: Insuficiencia cardíaca