

Resultados con rituximab en la orbitopatía tiroidea

Results with Rituximab in Thyroid Orbitopathy

María Cáceres Toledo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1791-432X>

Odalys Cáceres Toledo¹ <https://orcid.org/0000-0003-3606-4535>

Aloyma Veliz Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-0720-1345>

Irene Hernández Socarrás¹ <https://orcid.org/0009-0002-6750-6359>

Gretel Miranda Palacios¹ <https://orcid.org/0000-0002-9996-6037>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: alvaca@infomed.sld.cu

RESUMEN

La *orbitopatía tiroidea* es una afección de génesis autoinmune y la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves-Basedow. Los esteroides son la primera opción terapéutica, le siguen la radioterapia, el selenio, octeotride y otras. La descompresión orbitaria se realiza en casos con orbitopatía tiroidea grave e inactiva. El uso de agentes biológicos como el rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, el cual modula el sistema inmune, se ha utilizado con éxito en algunos casos con resistencia a los esteroides. Se presenta un paciente de 51 años de edad, diabético descontrolado y fumador, con antecedentes de orbitopatía tiroidea grave y activa unilateral izquierda. No se ha logrado el control de la diabetes ni de la enfermedad tiroidea. Con el uso de la metilprednisolona por vía endovenosa, a dosis de 1 g diario por tres días en un total de cuatro ciclos, solo se logró una remisión parcial con recidivas y no se obtuvo el control de la presión intraocular. Se inyectó toxina botulínica A para la retracción palpebral y la queratopatía por exposición. Debido a la ausencia de respuesta se inició el tratamiento sistémico con rituximab en dos infusiones, con una mejoría clínica y control de la presión intraocular. Es la primera vez que se utiliza en el país en el tratamiento de la orbitopatía tiroidea. El

rituximab representa una alternativa terapéutica en el tratamiento en la orbitopatía tiroidea en casos resistentes a los esteroides.

Palabras clave: orbitopatía tiroidea; esteroides; rituximab.

ABSTRACT

Thyroid orbitopathy is a condition of autoimmune genesis and the main extrathyroid manifestation of Graves-Basedow disease. Steroids are the first therapeutic option, followed by radiotherapy, selenium, octeotride and others. Orbital decompression is performed in cases with severe and inactive thyroid orbitopathy. The use of biological agents such as rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, which modulates the immune system, has been used successfully in some cases with steroid resistance. We present a 51-year-old patient, uncontrolled diabetic and smoker, with a history of severe left unilateral active thyroid orbitopathy. Control of diabetes and thyroid disease has not been achieved. With the use of intravenous methylprednisolone, at a dose of 1 g daily for three days in a total of four cycles, only partial remission with relapses was achieved and control of intraocular pressure was not obtained. Botulinum toxin A was injected for palpebral retraction and exposure keratopathy. Due to the absence of response, systemic treatment with rituximab in two infusions was started, with clinical improvement and control of intraocular pressure. This is the first time it is used in the country in the treatment of thyroid orbitopathy. Rituximab represents a therapeutic alternative in the treatment of thyroid orbitopathy in cases resistant to steroids.

Keywords: thyroid orbitopathy; steroids; rituximab.

Recibido: 10/09/2024

Aceptado: 14/09/2024

Introducción

La *orbitopatía tiroidea* (OT) es una enfermedad autoinmune, sin relación directa con las alteraciones metabólicas causadas por sobreproducción de la hormona tiroidea; lo que explica que la enfermedad orbitaria se mantenga o empeore, en algunos casos, después del control de la enfermedad sistémica, así como la

presencia de OT en pacientes eutiroideos o hipotiroideos. Se manifiesta por un aumento de volumen de los músculos extraoculares y de los tejidos retrooculares. La causa más frecuente de exoftalmos unilateral y bilateral en el adulto es la OT, la cual es la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves.^(1,2,3)

En la OT pueden ocurrir dos tipos de manifestaciones clínicas: la orbitopatía no infiltrativa y la infiltrativa. La primera se caracteriza por la retracción palpebral, debida a la acción del sistema simpático sobre el músculo de Müller. En la segunda predominan los síntomas y signos siguientes: edema palpebral, quémosis e hiperemia conjuntival, enrojecimiento a nivel de la inserción de los músculos rectos y dolor a los movimientos oculares. Los síntomas y signos más frecuentes son exoftalmos, retracción palpebral y diplopía.^(2,4,5)

El análisis de los anticuerpos antitiroideos, sobre todo el *Thyroid receptor hormone* (TRH) por sus siglas en idioma inglés es de suma importancia para el diagnóstico, tratamiento y evolución de estos casos. El tratamiento se basa en el uso de esteroides e inmunosupresores, lubricantes oculares y toxina botulínica A (TBA) para la corrección de la retracción palpebral y el estrabismo en el curso de la OT. En los casos con resistencia a los esteroides se puede utilizar el rituximab.^(5,6)

En noviembre de 1997, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos de América aprobó el primer anticuerpo monoclonal: el rituximab (Mabthera®, Rituxan®, La Roche, Basilea, Suiza), para el uso clínico en el tratamiento de pacientes con LNH de bajo grado folicular, refractario o en recaída.⁽¹⁾

El rituximab integra la primera generación de anticuerpos monoclonales anti-CD20 que se utiliza como terapia biológica en los síndromes linfoproliferativos, en enfermedades autoinmunes y en otras enfermedades en las cuales proliferan los linfocitos B. Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se obtiene por ingeniería genética, con eficacia y seguridad probadas, y que se puede usar como monoterapia o combinado con quimioterapia.⁽⁷⁾ Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión, de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, que incluye procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.^(6,7)

Existen otras enfermedades no hematológicas en las que se requiere de una depleción de los linfocitos B, por lo que el uso del rituximab es efectivo, como por ejemplo: esclerosis múltiple, diabetes *mellitus* tipo I con alergia a la insulina, y pénfigo vulgar.⁽⁴⁾

Se conoce que, en la fisiopatogenia de la enfermedad de Graves existe una proliferación de linfocitos B causada por los anticuerpos contra los receptores de la hormona estimulante del tiroides (TSHR-Ab), por sus siglas en idioma inglés. El rituximab induce la disminución de estos linfocitos, por lo que puede modificar la fase activa e inflamatoria de la orbitopatía asociada al tiroides.^(1,2,3,4,5,6)

El rituximab es una nueva opción terapéutica en la OT, especialmente en los casos refractarios a los esteroides e inmunosupresores. Se han publicados varios estudios que demuestran que el efecto se mantiene a largo plazo.^(5,6,7)

Debido a los posibles efectos colaterales o reacciones adversas del rituximab es necesario hacer un balance del riesgo-beneficio con el uso de este medicamento, que además es muy costoso, por lo que su uso solo está justificado en los casos con probada resistencia a los esteroides.^(1,2,3) Entre las más frecuentes se citan la hipotensión arterial y náuseas, diarreas. Se han publicado reacciones a los 4 días de la segunda infusión como dolores articulares y fiebre. Un caso presentó iridociclitis al año de recibir el tratamiento. Se han reportado casos con fiebre, polialtralgias recurrentes y colitis ulcerativas. El paro cardiorrespiratorio es muy raro, pero está entre las posibles complicaciones.⁽⁵⁾

El objetivo es evaluar los resultados con el rituximab en un caso de orbitopatía tiroidea.

Presentación del caso

Se presenta un paciente masculino de 52 años de edad, con antecedentes de padecer diabetes *mellitus* tipo 1, con 22 años de evolución, con valores de glicemia que oscilaban entre 20 y 2 miligramos, lo cual expresa su desequilibrio metabólico a pesar de dosis altas de insulina, con un coma diabético con pérdida de conciencia y riesgo para su vida. Era fumador inveterado desde hacía 20 años. El endocrinólogo ha sugirió cambios en el esquema de tratamiento, pero no se logró el control

metabólico de su enfermedad. Hacía aproximadamente tres años que había debutado con exoftalmos unilateral del ojo izquierdo (OI), quémosis, retracción palpebral superior e inferior y diplopía por paresia de rectos medio e inferior (fig. 1).



Fig. 1- Paciente con OT unilateral, grave y activa.

Los estudios del eje hipotálamo-hipófisis tiroides fueron normales al igual que el ultrasonido del tiroides. Se realizó resonancia magnética (RM) de cráneo y órbitas. En el corte axial se observó engrosamiento del recto medial izquierdo. El coronal mostró aumento de volumen de todos los músculos extraoculares con total normalidad del ojo derecho (OD). El engrosamiento del vientre de los rectos superior e inferior se pudo evidenciar en corte sagital (fig. 2. A, B y C).

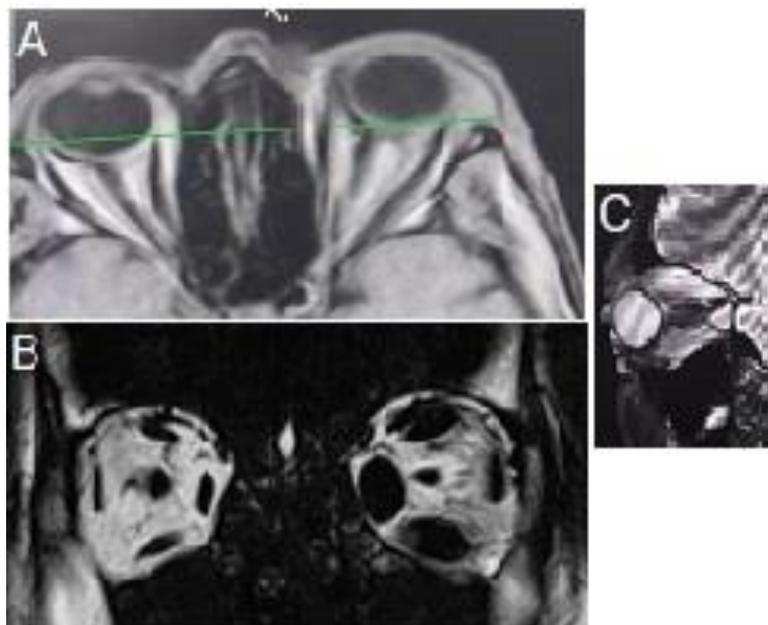


Fig. 2 – A) Corte axial. B) Coronal. C) sagital.

Se realizó una biopsia de los tejidos orbitarios afectados que mostró reacción inflamatoria sin signos de malignidad. Según los hallazgos clínicos, de laboratorio, histopatológicos y de imágenes se planteó el diagnóstico de pseudotumor orbitario del OI, ante un caso con orbitopatía unilateral. Se ingresó para tratamiento con esteroides, pero no hubo una respuesta terapéutica satisfactoria por lo que se puso en dudas este diagnóstico y se indicaron nuevos estudios del tiroides, los cuales mostraron hipertiroidismo con valores elevados de la hormona estimulante del tiroides, (TSH), por sus siglas en inglés.

Los anticuerpos contra los receptores de la TSH (TSH-r), antitiroglobulina (ATG) y antiperoxidasa (ATPO) estaban elevados. Se planteó el diagnóstico de orbitopatía tiroidea (OT) activa grave unilateral del OI. El promedio de actividad clínica (PAC) fue de seis puntos, si se suman los siguientes síntomas y signos: dolor ocular, quémosis conjuntival, exoftalmos, irritación ocular más acentuada en el área de inserción de los músculos rectos, déficit visual y diplopía en posición horizontal y vertical.

Recibió tres ciclos de metilprednisolona de 1 g diario por vía endovenosa, seguido por la azatioprina 100 mg diarios por tres meses. Se observó mejoría clínica de la reacción inflamatoria orbitaria, pero con remisión a la semana y empeoramiento del cuadro clínico ocular del OI, con elevación de la presión intraocular (PIO) de ambos ojos, a pesar del uso de hipotensores oculares en ambos ojos (AO). El PAC se mantuvo entre 4 y 5 puntos.

Se inyectó toxina botulínica A (TBA), en dos ocasiones, en el párpado superior del OI para disminuir la retracción con pobres resultados terapéuticos.

Se decidió el uso del rituximab en un caso con resistencia a los esteroides. Se utilizó por primera vez en el Hospital Hermanos Ameijeiras y en el país.

Se administraron dos dosis intravenosas espaciadas en 2 semanas (375 mg por metro cuadrado de superficie corporal. La premedicación se realizó media hora antes de la infusión del medicamento con 1 ampolla de Benadrilina por vía endovenosa (EV), una tableta de paracetamol y 80 mg de metilprednisolona por vía EV. La administración EV del rituximab fue con bomba de infusión (rituximab 1 bb de 100 mg + S. Salina 200 cc. en 2 h. La primera se administró en 4 h (vigilancia de reacciones adversas) y la segunda en 1 h.

No hubo efectos adversos con el medicamento en el paciente presentado.

La mejoría clínica oftalmológica fue evidente, sobre todo los síntomas subjetivos de dolor por la desaparición de la queratopatía en banda y ulceración corneal. El PAC disminuyó a solo dos puntos. Para el glaucoma secundario se utilizó el timolol al 0,5 % con dorzolamida, una gota cada 12 h y se ha logrado la normalización de las cifras de presión intraocular en ambos ojos (AO).

Se constataron cambios de los parámetros que evalúan la enfermedad tiroidea autoinmune con la disminución de los anticuerpos antitiroideos sin alcanzar los valores normales de referencia y estabilización de la TSH.

La figura 3 muestra la disminución de la quémosis conjuntival y el engrosamiento de la carúncula, así como de la inyección cilio conjuntival y a nivel de la inserción de los músculos rectos.



Fig. 3 - A) Las flechas rojas y amarillas señalan el engrosamiento de la carúncula y la quémosis conjuntival, respectivamente, antes del tratamiento con rituximab. **B)** Las flechas señalan su disminución después del tratamiento

El endocrinólogo prescribió el propiltiuracilo para el control de la enfermedad tiroidea y lo siguió periódicamente, con ajuste semanal de las dosis de insulina y antitiroideos según esquema del perfil glicémico y de los anticuerpos antitiroideos. El examen visual antes del tratamiento con rituximab mostró la mejor agudeza visual corregida (MAVC) normal en el ojo derecho (OD 0,8) y disminuida en el izquierdo (OI 0,3). La PIO estaba elevada en ambos ojos (AO), (PIO. OD. 27) y (PIO. OI. 50). Se realizó exoftalmometría con exoftalmómetro de Hertel, base 110. En OD. 12. Y OI. 22 milímetros (mm). Se observó aumento de la grasa orbitaria en OI. Los reflejos pupilares disminuidos en OI y normal en OD.

El examen en la lámpara de hendidura (LH) del ojo afectado (OI) mostró la queratopatía en banda por la exposición y falta de cierre palpebral, pérdida de epitelio y estroma corneal central e inferior, quémosis conjuntival, edema palpebral, inyección cilio conjuntival, sobre todo en la inserción de los músculos rectos. La supraducción y lateroversión estaba limitada por engrosamiento de los músculos recto inferior (RI) y recto medial (RM). Ausencia de convergencia que afecta el reflejo de acomodación-convergencia de AO. El examen del fondo de ojo fue normal en OD y con palidez papilar temporal, con signos de atrofia óptica parcial en OI.

Los estudios de laboratorio del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y de los anticuerpos fueron los siguientes. TSH. 4,53. Valores de referencias (Vr: 0,27-4,2). anticuerpos antitiroideos. A-TSHr. 8,35. (Vr: hasta 1,75), ATG. 89,91 (Vr:1,4-7,8), ATPO. 79,03. (Vr: 0-34).

Las modificaciones del tratamiento con rituximab se evidenciaron en la mejoría de la MAVC, la cual se mantuvo estable en OD y mejoró en OI a 0,5. La PIO se controló en AO, con valores de 17 y 19 mm de mercurio en OD y OI respectivamente. La exoftalmometría, con la misma base (110) se mantuvo igual en OD y disminuyó en OI a 18 mm. En la LH se vio la mejoría de la queratopatía con disminución de la quémosis y se logró la oclusión palpebral y los movimientos en supraducción y en lateroversión.

Los estudios de laboratorio demostraron la estabilización en los valores inferiores normales de la TSH (4,0). Sin embargo, los A-TSHr no mostraron variaciones y los ATG (38,41) y ATPO (43,45) disminuyeron, pero sin alcanzar los valores de referencia.

Discusión

La OT es una enfermedad autoinmune, en la cual la inmunidad humoral es clave en su fisiopatogenia. La primera opción terapéutica es la corticoterapia en altas dosis, con buenos resultados en la mayoría de las series de casos publicadas⁽⁸⁾ y desde nuestra propia experiencia.⁽⁹⁾ En los casos con resistencia farmacológica a los esteroides se requieren otras alternativas como lo es la terapia biológica con anticuerpos monoclonales anti CD 20.⁽⁶⁾

En la literatura médica internacional se han tratado con rituximab, un total de 43 pacientes con OT sin respuesta a los esteroides. Varios estudios muestran la efectividad de este medicamento a corto y a largo plazo por lo que la terapia biológica una nueva opción de tratamiento en casos refractarios a los esteroides.^(10,11,12)

La respuesta terapéutica al rituximab estuvo limitada en el paciente presentado porque es un diabético lábil y a pesar del control riguroso del endocrinólogo no se logró el control metabólico de la diabetes, ni de la enfermedad tiroidea.

Consideramos que hubo modificaciones en los parámetros que evalúan la enfermedad tiroidea por la estabilización de la THS en el rango de los valores normales, sin embargo, los títulos de anticuerpos antitiroideos disminuyeron, pero no alcanzaron los valores de referencia. En cuanto a los cambios en la OT, se observó una disminución marcada del PAC y de la PIO, además de la mejoría clínica del paciente, por lo que se pudo demostrar la efectividad del medicamento en la resolución de la oftalmopatía.

Similares resultados presentaron *Salvi* y otros^(5,6) en un caso con hipertiroidismo y OT activa con resistencia a la corticoterapia. A diferencia del presente caso, el de *Salvi* recibió una sola dosis del medicamento, pero no es diabético ni fumador. En este caso se demuestra la disminución de los linfocitos B tanto en el estudio histológico de la glándula después de la tiroidectomía total como en la grasa orbitaria extraída a través de la cirugía descompresiva orbitaria, realizada con el paciente compensado de la enfermedad tiroidea y con PAC normal (2 puntos). Los referidos autores concluyen que el uso terapéutico del rituximab logra la disminución significativa de la oftalmopatía por la depleción de los linfocitos B en

la órbita. Consideran que debido a la dosis única del medicamento no se obtiene la remisión del hipertiroidismo y de los anticuerpos antitiroideos.

En el caso presentado se administraron dos dosis de rituximab con similares resultados, por lo que no se puede aseverar que la dosificación determine los resultados. No se pudo hacer la tiroidectomía porque solo tenía un aumento difuso de la glándula y su estado clínico y control metabólico impidió la realización de la descompresión orbitaria, procedimiento quirúrgico invasivo, aún por vía endoscópica, y que requiere anestesia general endotraqueal por más de una hora. Por lo que no se obtuvo la certeza de la depleción de células B, pero si se observó la mejoría clínica de los síntomas y signos de OT.

En el año 2007 se realiza un estudio⁽⁵⁾ piloto para comparar los resultados del rituximab con los glucocorticoides endovenosos en 20 pacientes con OT, de estos siete con OT activa moderada y grave. Los pacientes recibieron una infusión de 1000 miligramos (mg) de rituximab endovenosos (ev) separados de un intervalo de dos semanas o 500 mg de glucocorticoides ev por 16 semanas. Los resultados se definen por las variaciones del PAC y de los tejidos blandos orbitarios. Sus autores concluyeron que la proptosis y PAC disminuyen significativamente después del tratamiento con rituximab, pero sin modificaciones en la función tiroidea ni de los anticuerpos antitiroideos. La corticoterapia fue más efectiva en la resolución de la OT activa.

Coincidimos con los resultados en el referido estudio, en cuanto a la disminución del PAC sin modificaciones de los anticuerpos antitiroideos, pero diferimos sobre la efectividad de la corticoterapia en la OT activa, en este caso con probada resistencia a los pulsos de esteroides.

Hegedüs y otros⁽⁷⁾ publican un estudio realizado en Dinamarca en el año 2010, en el que concluyen que los resultados con el rituximab se basan en la disminución o depleción periférica de los linfocitos B, por lo que se logra un mayor control de la enfermedad que con las drogas antitiroideas. Concluyen sobre la efectividad del medicamento en los casos con ausencia de respuesta a la terapia convencional con esteroides.

Kang y otros⁽⁴⁾ realizan un metaanálisis en el año 2022, y concluyeron que en la actualidad no existen suficientes evidencias que sustenten la eficacia del rituximab

en pacientes con OT y recomiendan los estudios multicéntricos que posibiliten la cantidad suficiente de casos que lo demuestren con el mayor rigor científico. Sin embargo, otros autores aseveran su eficacia.^(11,12,13)

Los efectos adversos del rituximab son conocidos, y pueden ser graves y en algunos potencialmente fatal.⁽¹²⁾ El caso de la presente investigación no refirió ninguna reacción colateral durante y después de la infusión.

Hegedüs y otros⁽⁷⁾ describen la ocurrencia de reacciones adversas en cinco de los 10 pacientes de la serie de casos con OT, tratados con rituximab, entre las que se encuentran hipotensión arterial, dos refirieron náuseas, fiebre y taquicardia. Cuatro días después de la infusión dos pacientes padecieron dolores articulares, fiebre y diarrea e iridociclitis al año de evolución. Otros tuvieron fiebre recurrente, poliartritis y colitis ulcerativa.

Salvi y otros⁽⁵⁾ realizan una premedicación con 1 g de paracetamol y clorfenamina. Solo tres de nueve pacientes refirieron síntomas. En otras series con similar preparación describieron sepsis urinaria y una muerte súbita por paro cardíaco.

Consideramos que es el resultado de un riguroso protocolo para el control de estos efectos como son el uso de antihistamínicos y esteroides antes durante y después de la infusión del rituximab.

Se concluye que el rituximab fue efectivo en la mejoría clínica de la orbitopatía tiroidea de un paciente con resistencia a los esteroides, sin modificaciones significativas en la enfermedad autoinmune sistémica y sin reacciones adversas.

Referencias bibliográficas

1. Espinosa E, Rodríguez L, Izquierdo L, Cabrera O, Hernández C. Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2010 [acceso 23/07/2024];26(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S086402892010000300002&script=sci_arttext&lng=en

2. Ostrowski R, Bussey M, Shayesteh Y, Jay W. Rituximab in the Treatment of Thyroid Eye Disease: A Review. *Neuroophthalmology*. 2015;17;39(3):109-15. DOI: [10.3109/01658107.2015.1039140](https://doi.org/10.3109/01658107.2015.1039140)
3. Marqués-Fernández V, Galindo-Ferreiro A, Palacios-Mures J, Villacorta-Martín M. Orbitopatía tiroidea. Puntos clave para el diagnóstico y tratamiento. *Rev. ORL*. 2023;14(4):277-87. DOI: [10.14201/orl.30933](https://doi.org/10.14201/orl.30933)
4. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, *et al.* Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(4):511-7. DOI: [10.1530/eje.1.02119](https://doi.org/10.1530/eje.1.02119)
5. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Dazzi D, Simonetta S, *et al.* Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(1):33-40. DOI: [10.1530/eje.1.02325](https://doi.org/10.1530/eje.1.02325)
6. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Introna M, Rossi E, Bonara P, *et al.* Small Dose of Rituximab for Graves Orbitopathy: New Insights Into the Mechanism of Action. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(1):122-24. DOI: [10.1001/archophthalmol.2011.121](https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.121)
7. Hegedüs L, Smith T, Douglas R, Nielsen C. Targeted biological therapies for Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy. Focus on B-cell depletion with Rituximab. *Clinical endocrinology*. 2011;74(1):1-8. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2010.03806.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03806.x)
8. 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;5:9–26. DOI: [10.1159/000443828](https://doi.org/10.1159/000443828)
9. Cáceres M, Marqués M, Cáceres O. Resultados del tratamiento de la Orbitopatía tiroidea. Factores que influyen sobre la respuesta terapéutica. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2015 [acceso 23/07/2024];23(2). Disponible en: https://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/316/html_170
10. Kang S, Azzam S, Minakaran N, Ezra D. Rituximab for thyroid-associated ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022. DOI: [10.1002/14651858.CD009226.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009226.pub3).

11. Hu Y, Chen J, Lin K, Yu X. Efficacy and Safety of intravenous monoclonal antibodies in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol.* 2023;14. DOI: [10.3389/fendo.2023.1160936](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1160936)
12. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Currò N, Lazzaroni E, Palomba A, *et al.* Efficacy profile and safety implications of very low dose rituximab in patients with graves' orbitopathy. *Thyroid.* 2021;31(5):821-8. DOI: [10.1089/thy.2020.0269](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0269)
13. Campi I, Vannucchi G, Muller I, Lazzaroni E, Currò N, Dainese M. Therapy With Different Dose Regimens of Rituximab in Patients With Active Moderate-To-Severe Graves' Orbitopathy. *Endocrinol.* 2021;(12). DOI: [10.3389/fendo.2021.790246](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.790246)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.