

Teprotumumab como tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea activa

Nuria Alonso-Santander, Carmen Gordón-Bolaños, Patricia Pontón-Méndez, Ian Roberts Martínez-Aguirre. Oftalmología. Hospital Universitario de Burgos. Burgos.

PALABRAS CLAVE: enfermedad tiroidea ocular activa, enfermedad de Graves, teprotumumab.

KEYWORDS: *active ocular thyroid disease, Grave's disease, teprotumumab*

Especialidades: Endocrinología, Medicina General, Oftalmología.

Enlace revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910434>

ABSTRACT

La enfermedad ocular tiroidea es una afección periocular debilitante, desfigurante y potencialmente cegadora. El ensayo con infusiones intravenosas del inhibidor de receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-IR) teprotumumab, ha demostrado en la semana 24 una mejoría de la proptosis, la puntuación de actividad clínica, la diplopía y la calidad de vida frente a placebo. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes.

Thyroid eye disease is a debilitating, disfiguring and potentially blinding periocular condition. The test with intravenous infusions of the insulin-like growth factor receptor inhibitor I (IGF-IR) teprotumumab has shown in week 24 an improvement in proptosis, clinical activity score, diplopia and the quality of life than placebo. Serious adverse events were rare.

ARTÍCULO

Este artículo describe un ensayo multicéntrico fase 3 aleatorizado, doble enmascarado, controlado con placebo. Los pacientes con enfermedad ocular tiroidea activa fueron asignados en proporción 1:1 a recibir infusiones intravenosas del inhibidor de receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-IR) teprotumumab (10 mg por kilogramo de peso corporal para la primera infusión y 20 mg por kilogramo para infusiones posteriores) o placebo, una vez cada 3 semanas durante 21 semanas (última visita en la semana 24).

El objetivo primario fue la respuesta a proptosis (reducción de proptosis ≥ 2 mm). Los secundarios fueron: respuesta general (reducción ≥ 2 puntos en puntaje de actividad clínica más una reducción en proptosis ≥ 2 mm), un puntaje de actividad clínica de 0 o 1 (indica inflamación nula/mínima), cambio medio en proptosis entre visitas de prueba, respuesta a diplopía (reducción en diplopía ≥ 1 grado), y cambio medio en la puntuación general del cuestionario de

calidad de vida específica de oftalmopatía de Graves (GO-QOL) en las visitas de ensayo (desde el inicio hasta la semana 24; cambio medio ≥ 6 puntos se considera clínicamente significativo).

Del total de pacientes, 41 fueron asignados al grupo de teprotumumab y 42 a placebo. En la semana 24 el porcentaje de pacientes con una respuesta de proptosis fue mayor con teprotumumab que con placebo (83% [34 pacientes] frente a 10% [4 pacientes], $p < 0,001$), con un número necesario para tratar de 1,36. Todos los resultados secundarios fueron significativamente mejores con teprotumumab que con placebo, incluida la respuesta general (78% [32 pacientes] frente a 7% [3 pacientes]), puntuación de actividad clínica de 0 o 1 (59% [24 pacientes] frente a 21% [9 pacientes]), el cambio medio en proptosis (-2,82 mm vs -0,54 mm), respuesta de diplopía (68% [19 de 28 pacientes] frente a 29% [8 de 28 pacientes]), y el cambio promedio en GO-QOL en puntaje general (13,79 puntos frente a 4,43 puntos), con $p \leq 0,001$ para todos. Se observaron reducciones en el tamaño del músculo extraocular, volumen de grasa orbitaria o ambos en 6 pacientes en el grupo teprotumumab. La mayoría de los eventos adversos fueron de gravedad leve/moderada. Se produjeron dos eventos graves en el grupo teprotumumab (una reacción a la perfusión condujo a la interrupción del tratamiento).

Entre los pacientes con enfermedad ocular tiroidea activa, teprotumumab produjo mejores resultados con respecto a la proptosis, la puntuación de actividad clínica, la diplopía y la calidad de vida que el placebo. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes.

COMENTARIO

Los nuevos fármacos inmunomoduladores ofrecen unos resultados espectaculares, reduciendo de forma significativa la morbilidad de los tratamientos clásicos.

La oftalmopatía de Graves (OG) es una patología autoinmune que afecta al 25-50% de los pacientes con enfermedad de Graves, presentándose con mayor frecuencia en mujeres de 35-50 años de edad. Se clasifica la gravedad en oftalmopatía incipiente, moderada y severa. La OG incipiente se caracteriza por pequeña retracción palpebral (1-2 mm), mínima exoftalmía (20 mm), ausencia de patología muscular o mínima restricción no dolorosa en posiciones extremas, visión normal, fotofobia, lagrimeo y visión algo borrosa al despertar (esporádico). La OG moderada puede ser de tipo crónico o tener una pequeña actividad inflamatoria. Se caracteriza por retracción de 2-3 mm, exoftalmos 20-23 mm, alteración de la motilidad con diplopía sobre todo por las mañanas con cierto grado de edema en los párpados de tipo crónico sin inflamación. Puede existir visión reducida a 5/10, evidenciando pequeña compresión sobre el nervio óptico, lagrimeo y queratopatía por exposición. La OG severa habitualmente tiene uno o más de los siguientes: edema palpebral e hipertrofia grasa, alteraciones musculares con diplopía y restricción acompañada de dolor, signos de sufrimiento corneal por lagofthalmos, exoftalmos superior a 23/24 mm y visión inferior a 4-5/10 por neuropatía compresiva y alteración en el campo visual. Se observa afectación de tejidos blandos, edema periorbitario, hiperemia conjuntival y quémosis¹.

El papel del endocrino es fundamentalmente determinar los valores de hormonas tiroideas e hipofisarias (T3, T4, TSH) y el tratamiento más adecuado al estado del paciente, clásicamente fármacos antitiroideos, yodo radiactivo y/o tiroidectomía total o subtotal para conseguir el eutiroidismo.

Dentro de las medidas locales en un paciente con oftalmopatía incipiente se utilizan principalmente lubricantes tópicos (lágrimas artificiales y pomada durante la noche)². Si el paciente se encuentra estable y con la enfermedad inactiva podemos mantenerlo simplemente con observación y, en aquellos casos en los que persista una retracción palpebral, se puede realizar cirugía para corregirla. En los pacientes que presentan una orbitopatía moderada-severa (y en los que han progresado desde una leve) en actividad, se administrarán corticoides sistémicos³. En pacientes con enfermedad activa que presenten diplopía o una motilidad restringida a pesar de un correcto tratamiento, podemos recurrir a la radioterapia (RT) con o sin corticoides orales simultáneos⁴. Dentro de la cirugía rehabilitadora se pueden realizar diferentes procedimientos: descompresión orbitaria, cirugía de músculos extraoculares para corregir miopatía restrictiva y diplopía si existiese y, finalmente, cirugía palpebral⁵. En pacientes con alto riesgo para la viabilidad ocular, bien sea por peligro de perforación ocular por lagoftalmos debido a una gran proptosis o por neuropatía óptica distiroidea, habrá que tratar inmediatamente con glucocorticoides intravenosos y, si no hay mejoría, proceder a la descompresión orbitaria. La utilización de lubricantes oculares, cámara húmeda, blefarorrafia o recubrimiento con membrana amniótica están indicados cuando existe riesgo de perforación^{6,7}. Hoy en día, se están usando terapias biológicas con rituximab, micofenolato o tocilizumab como alternativa a los glucocorticoides intravenosos o si falla la RT¹. Como hemos visto en este estudio, entre los pacientes con enfermedad ocular tiroidea activa, teprotumumab produjo mejores resultados con respecto a la proptosis, la puntuación de actividad clínica, la diplopía y la calidad de vida que el placebo, siendo los eventos adversos graves poco frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Moreiras J, Coloma J, Prada C. Principios de cirugía orbitaria. Oncología clínica oftálmica [Internet]. Elsevier; 2009;254–9.
2. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' Ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000;21(2):168-199.
3. Walasik-Szemplińska D, Kamiński G, Sudoł-Szopińska I. Life-threatening complications of high doses of intravenous methylprednisolone for treatment of Graves' orbitopathy. *Thyroid Res.* 2019;12:13. Published 2019 Dec 23
4. Gross MD, Freitas JE, Sisson JC, Shapiro B. Radioiodine Therapy of Graves' Disease. *Graves' Disease* [Internet]. Springer US; 2000;153–67.

5. Paik JS, Kim S-E, Kim JH, Lee J-Y, Yang S-W, Lee S-B. Insulin-like growth factor-1 enhances the expression of functional TSH receptor in orbital fibroblasts from thyroid-associated ophthalmopathy. *Immunobiology*. 2020;225(2):151902.
6. Lumyongsatien M, Keeratidamkerngsakul B, Pornpanich K, Vangveeravong S, Saonanon P, Wiwatwongwana D, et al. Development and psychometric properties of the Thai Graves' ophthalmopathy quality of life (GO-QOL) questionnaire. *Journal of Patient-Reported Outcomes*. *J Patient Rep Outcomes*. 2019;4(1):1. Published 2019 Dec 31.
7. N. Tsetsos, D. Daskalakis, D. Tzakri, S. Blioskas, J. Goudakos, K. Markou. Endoscopic transnasal orbital decompression for Graves' ophthalmopathy, a systematic review of the literature. *Rhinology*. 2020;58(1):2-9.