



---

**Universidad de Valladolid**

Trabajo Fin de Master  
Perspectivas de las Terapias Biológicas en el Espectro del  
Abordaje Terapéutico de la Orbitopatía Tiroidea

---

**Realizado por:** Dra. Nancy E. Alvarado H.

**Tutores:** Dr. Ángel Romo López  
Prof. Miguel José Maldonado López

***Máster en Subespecialidades Oftalmológicas***

***Oculoplastica***

**Universidad de Valladolid**

**Curso 2019/2020**

# 1. ÍNDICE

## Tabla de contenido

1. ÍNDICE.....	2
2. CURRÍCULUM VITAE .....	3
ESTUDIOS ACADÉMICOS .....	3
EXPERIENCIA LABORAL.....	3
SITUACIÓN ACTUAL Y MÉRITOS DURANTE EL CURSO ACADÉMICO .....	3
3. RESUMEN.....	4
4. ABREVIATURAS .....	5
5. INTRODUCCIÓN.....	6
<b>5.1 INCIDENCIA, EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIAL</b> .....	6
<b>5.2 PATOGÉNESIS</b> .....	7
<b>5.3 SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA</b> .....	9
<b>5.4 FACTORES AMBIENTALES</b> .....	10
<b>5.5 CURSO DE LA ENFERMEDAD</b> .....	10
<b>5.6 CLASIFICACIÓN CLÍNICA</b> .....	11
6. HIPÓTESIS .....	15
7. OBJETIVOS.....	15
8. METODOLOGÍA .....	15
9. RESULTADOS .....	16
<b>9.1 MANEJO MÉDICO DE LA ORBITOPATIA TIROIDEA</b> .....	17
<b>9.2 GLUCOCORTICOIDES</b> .....	17
<b>9.3 OTRAS TERAPIAS</b> .....	19
<b>9.3.1 MICOFENOLATO DE MOFETILO</b> .....	19
<b>9.3.2 SELENIO</b> .....	20
<b>9.3.3 RADIOTERAPIA ORBITARIA</b> .....	21
<b>9.4 TERAPIAS BIOLÓGICAS</b> .....	21
<b>9.4.1 TEPROTUMUMAB</b> .....	22
<b>9.4.2 RITUXIMAB</b> .....	26
<b>9.4.3 TOCILIZUMAB</b> .....	26
<b>9.4.4 OTRAS TERAPIAS BIOLÓGICAS</b> .....	27
<b>9.5 OTRAS TERAPIAS NO INMUNES</b> .....	28
10. DISCUSIÓN.....	29
11. CONCLUSIONES.....	31
12. BIBLIOGRAFIA .....	32

### 3. RESUMEN

**Objetivo:** Revisión bibliográfica de las características de las nuevas terapias biológicas en el tratamiento de la Orbitopatía asociada a enfermedad Tiroidea (OAT) activa de moderada a severa y las perspectivas de convertirse en fármacos de primera línea, mejorando la especificidad terapéutica, así como reduciendo los efectos adversos de las actuales terapias de primera elección y la necesidad quirúrgica del paciente en fase aguda o crónica.

**Material y método:** Revisión bibliográfica que incluyó libros de texto, guías clínicas y artículos científicos de un periodo de 11 años (2009-2020) de los buscadores y la base de datos PubMed, Web of Science, The National Center for Biotechnology Information (NCBI), Cochrane, Google Académico, etc. Términos de búsqueda: autoimmune thyroid disorders, Rituximab, Teprotumumab, Tocilizumab, antigen-specific immunotherapy, etc.

**Resultados:** La revisión incluyó cinco artículos con un nivel I de evidencia, cuatro en el nivel II, y el resto entre los niveles III y IV, entre estudios clínicos, bioquímicos, análisis de elegibilidad y efectividad de terapias para Enfermedad Ocular Tiroidea. Los resultados terapéuticos de fármacos biológicos son alentadores, Teprotumumab el único fármaco biológico aprobado por la FDA para mejorar o estabilizar la fase activa de la enfermedad, reporta en sus estudios una reducción media del CAS de 4 puntos, 4mm para la proptosis en un 40% de los sujetos de prueba, redujo además la diplopia y mejoró la percepción de apariencia medida a través de los cuestionarios de calidad de vida GOQOL, con escasas complicaciones o efectos secundarios.

**Conclusiones:** Dada la naturaleza autoinmune de la OAT, los resultados de los estudios realizados hasta esta revisión bibliográfica apoyan la eficacia de las nuevas terapias como Teprotumumab, para restaurar la tolerancia inmune y de forma secundaria la reducción del proceso inflamatorio activo y sus secuelas, y por tanto con claras perspectivas de convertirse en fármacos de primera elección una vez superados factores como la disponibilidad asociada al costo.

#### Abstract:

**Objective:** Bibliographic review of the characteristics of the new biological therapies in the treatment of Moderate to severe active Thyroid Disease-Associated Orbitopathy (TAO) and the prospects of becoming first-line drugs, improving therapeutic specificity, as well as reducing adverse effects of current first-choice therapies and the surgical need of the patient in the acute or chronic phase.

**Material and method:** Bibliographic review that included textbooks, clinical guides and scientific articles from an 11-year period (2009-2020) from the search engines and the PubMed database, Web of Science, The National Center for Biotechnology Information (NCBI), Cochrane, Google Scholar, etc. Search terms: autoimmune thyroid disorders, Rituximab, Teprotumumab, Tocilizumab, antigen-specific immunotherapy, etc.

**Results:** The review included five articles with a level I of evidence, four in level II, and the rest between levels III and IV, between clinical, biochemical studies, analysis of eligibility and effectiveness of therapies for Thyroid Ocular Disease. The therapeutic results of biological drugs are encouraging, Teprotumumab, the only biological drug approved by the FDA to improve or stabilize the active phase of the disease, reports in its studies an average reduction in CAS of 4 points, 4mm for proptosis by 40% of the trial subjects, it also reduced diplopia and improved the perception of appearance measured through the GOQOL quality of life questionnaires, with few complications or side effects.

**Conclusions:** Given the autoimmune nature of OAT, the results of the studies carried out up to this bibliographic review support the efficacy of new therapies such as Teprotumumab, to restore immune tolerance and secondarily the reduction of the active inflammatory process and its sequelae, and therefore with clear prospects of becoming drugs of first choice once factors such as availability associated with cost have been overcome.

#### 4. ABREVIATURAS

- **AAT** Anticuerpo antitiroideo
- **AbTPO** Anti-tiroperoxidasa.
- **BLA** Biologics License Application (Solicitud para licencia de Productos Biológicos)
- **BP&RCJ** Best Practice & Research Clinical Journal
- **E&MJ** Endocrinology & Metabolism Journal
- **CAS** Clinical Activity Score (Escala de Actividad Clínica)
- **CSS** Clinical Severity Score (Escala de severidad clínica)
- **ECA** Estudio Clínico Aleatorizado.
- **EJE** European Journal of Endocrinology
- **EUGOGO** European Group On Graves Orbitopathy (Grupo Europeo para la Orbitopatía de Graves)
- **ETAI** Enfermedad Tiroidea Autoinmune
- **EOT** Enfermedad Ocular Tiroidea
- **FDA** Food and Drug Administration (Administración de productos Alimentarios y Farmacéuticos)
- **GAG** Antígeno específico de grupo
- **GCEV** Glucocorticoides endovenosos.
- **GOQOL** Graves Ophthalmopathy Quality of Life (cuestionario de calidad de vida de la Orbitopatía de Graves)
- **IGF-1 R** Insulin Growth Factor-1 Receptor (Receptores de factor de crecimiento insulínico tipo 1)
- **IFN- $\gamma$**  Interferón gamma
- **IOGC** Inyección orbitaria de glucocorticoides
- **NCBI** The National Center for Biotechnology Information (Centro Nacional de Biotecnología)
- **NOD** Neuropatía Óptica Distiroidea
- **OAT** Orbitopatía Asociada a enfermedad Tiroidea
- **OG** Orbitopatia de Graves
- **RO** Radiación Orbitaria
- **TA** Tiroiditis Autoinmune
- **TSH** Thyroid Stimulating Hormone (Hormona Estimulante del tiroides)
- **TSH-R** Thyroid Stimulating Hormone Receptor (Receptores de Hormona Tiroestimulante)
- **TSH-RAb y TRAb** Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies (Anticuerpos Antirreceptores de Hormona Estimulante del Tiroides o Anticuerpos Antirreceptores Tiroideos)
- **TSI** Thyroid Stimulating Immunoglobulin (Inmunoglobulina Estimulante del Tiroides)
- **VHC** Virus de la Hepatitis C
- **VISA** Visión, Inflamación, Estrabismo, Apariencia

## 5. INTRODUCCIÓN

La afección orbitaria asociada a enfermedad tiroidea, también conocida como orbitopatía de Graves (OG), oftalmopatía de Graves o enfermedad ocular tiroidea (EOT), es un desorden inflamatorio inmunológicamente mediado que causa un rango amplio de signos y síntomas asociados a los procesos inflamatorios de los tejidos orbitarios. (Tab. 1) (1-3)

SIGNOS, SINTOMAS Y CAMBIOS PATOLOGICOS ASOCIADOS A ORBITOPATIA TIROIDEA		
SIGNOS	SINTOMAS	CAMBIOS PATOLOGICOS DE LA OG
Proptosis	Diplopia	Engrosamiento de los músculos oculares externos
Neuropatía óptica compresiva	Disminución de la visión	Aumento de la grasa orbitaria
Retracción palpebral	Dolor Ocular espontaneo o al movimiento	Estrechamiento del ápex orbitario
Queratitis o úlceras corneales	Alteraciones de la percepción cosmética	Exposición y resequedad ocular
Alteraciones de la motilidad ocular		
Perforaciones corneales		
Edema y congestión de conjuntiva		
Edema y congestión de párpados		
Quemosis generalizada		
Disminución de la Agudeza Visual		

Tab. 1

### 5.1 INCIDENCIA, EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIAL

La oftalmopatía asociada al tiroides (OAT) es la más común de las enfermedades orbitarias en América y Europa con una incidencia anual de entre 10 a 14 por cada 100,000 habitantes y una relación de 1 hombre por cada 5 mujeres, con una prevalencia general del 0.5% entre la tercera y la quinta década de la vida.

De un 25 a un 50% de las personas con enfermedad tiroidea autoinmune desarrollan afección orbitaria, y de estas, solo un 2% serán de moderadas a graves. Alrededor del 15% de los pacientes con enfermedad de Graves que no tienen Orbitopatía al inicio de la presentación de la enfermedad la desarrollarán, generalmente en un plazo de 3 a 6 meses en promedio. Un estudio prospectivo multicéntrico de 2018 (3) propuso una puntuación predictiva del riesgo de desarrollar Orbitopatía Tiroidea en pacientes con enfermedad de Graves, ubicando la inflamación ocular al inicio de la enfermedad, el tabaquismo, la duración de la disfunción tiroidea y especialmente el título de TSHRAb como los cuatro factores de riesgo clave. Sin embargo, esta puntuación fue más útil para identificar a las personas que no desarrollarían la Orbitopatía de Graves durante el tratamiento de la enfermedad en lugar de predecir qué pacientes estaban en riesgo de desarrollarla.

El trastorno puede provocar desfiguración orbitaria, visión doble e incluso pérdida visual. En consecuencia, la OG tiene un efecto negativo sustancial en la calidad de vida, la salud mental y el estado socioeconómico de los pacientes. La proptosis por infiltración de tejidos puede conducir a cambios profundos en la apariencia facial, y en la función palpebral, por lo que no es inusual que los

pacientes indiquen que limita su autoconfianza e interacción social, así como sus actividades diarias, por ejemplo, conducir, trabajar, mirar la televisión y leer. Tales cambios drásticos en la calidad de vida se ha asociado con mayores tasas de suicidio en la población de pacientes con la EOT, por lo que en octubre de 2009, la Declaración de Ámsterdam, firmada por más de 80 organizaciones, propuso que la incidencia y la morbilidad debidas a la OG podrían reducirse sustancialmente mediante medidas preventivas, como advertir a los pacientes sobre los primeros síntomas, dejar de fumar, evitar el hipotiroidismo después de la administración de yodo radiactivo y mejorar el acceso temprano a una atención especializada.(1-4)

## 5.2 PATOGÉNESIS

El sello patológico de la OAT es la infiltración linfocítica de los músculos y grasa orbitaria y posterior desarrollo de fibrosis. (1-2)

Los fibrocitos, células progenitoras derivadas de la médula ósea del linaje de los monocitos, normalmente constituyen menos del 1% de los leucocitos circulantes, pero en condiciones de inflamación y fibrosis emergen de la médula ósea y pueden constituir hasta el 15% y tienen un fenotipo distinto, ya que expresan tanto marcadores de superficie de leucocitos con sus propiedades proinflamatorias como de fibroblastos que poseen la capacidad de remodelación de tejidos, lo que los hace excelentes mediadores de la inflamación. Al migrar a sitios de lesión tisular a través de la estimulación de células T antígeno específicas, producen citocinas, remodelación de la matriz extracelular y diferenciación en otros tipos de células, como adipocitos y miofibroblastos. (5-6) Esta matriz celular es capaz de absorber hasta 1,000 veces su peso en agua, lo que conduce a hipertrofia de los músculos extraoculares y la expansión del componente de grasa orbitario asociado a los hallazgos clínicos característicos en la OAT, como son el estrabismo, retracción del párpado y proptosis. (7)

La activación de fibroblastos orbitarios que expresan el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R) y el receptor de tirotrópina (TSH-R) conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias, incluidas Interleuquinas IL-6, IL-12, IL-17, Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y Factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). De estas citocinas, el TNF $\alpha$  es particularmente interesante, ya que su sobreproducción ha sido implicada en numerosas enfermedades humanas y tiene un espectro muy amplio de efectos biológicos, como inducir la producción de moléculas de adhesión y quimioquinas en fibroblastos y el reclutamiento de células inflamatorias a los tejidos locales. (8)

El TNF $\alpha$  se encuentra en el tejido conectivo orbitario de pacientes con OG, pero no en controles sanos, y sus niveles de expresión se correlacionan con el tamaño de los músculos extraoculares en OG, por lo cual sus antagonistas han demostrado ser prometedores como opción de tratamiento para la OG en pequeñas cohortes de pacientes, aunque no hay ensayos controlados aleatorizados todavía que se hallan llevado a cabo con éxito. (6)

Estudios realizados en 2015 (6) utilizando protocolos de diferenciación específicos de linaje in vitro y fenotipado por citometría de flujo reportan las propiedades de las células madre mesenquimales de los fibroblastos orbitarios, de sufrir adipogénesis, así como condrogénesis y miogénesis, lo que indica su pluripotencialidad. Además, Brandau y cols. demostraron osteogénesis y neurogénesis en fibroblastos orbitarios y células madre mesenquimales orbitarias de pacientes con OG, aunque no

se analizaron los tejidos de individuos sin Orbitopatía de Graves, por lo que no está claro si esta es una característica verdaderamente específica de la enfermedad. (5)

La OAT es una enfermedad autoinmune asociada a enfermedad de Graves, pero también puede ocurrir asociada a hipotiroidismo, eutiroidismo y menos comúnmente a tiroiditis de Hashimoto (4,9-11) y un 90% de los pacientes tendrán historia previa de niveles sistémicos anormales de hormonas tiroideas, mientras que otro porcentaje podría desarrollar niveles anormales en el futuro. Es importante que el paciente comprenda que esta asociación no significa causa directa. (3,12)

Las células epiteliales de la glándula tiroidea poseen receptores de superficie (TSH-R) que se unen a la Hormona Estimulante del tiroides (TSH), secretada en pulsos por la pituitaria para controlar la liberación de la hormona tiroidea. Tanto en la enfermedad de Graves como en la Tiroiditis de Hashimoto están presentes los anticuerpos antirreceptores de hormona estimulante del tiroides o anticuerpos antirreceptores tiroideos (TSH-RAb o TRAb) los cuales pueden unirse a estos mismos receptores de superficie e iniciar y perpetuar estos cambios patológicos. (13-15)

Se han identificado al menos 4 subtipos de TRAb presumiblemente originados de pequeñas poblaciones anormales de linfocitos B:

- 1- Inmunoglobulina Estimulante del Tiroides (TSI), asociada al hipertiroidismo.
- 2- Bloqueadores de los TRAb que evitan que la TSH se una a las células tiroideas asociada al hipotiroidismo.
- 3- Ligandos de los TRAb, que se unen transitoriamente a los receptores de TSH y tienen poco efecto sobre los niveles hormonales tiroideos en general.
- 4- Receptores de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1 R). Serológicamente se han encontrado que los pacientes con OAT tienen anticuerpos circulantes dirigidos contra estos IGF-1 R

La evidencia científica va orientada a demostrar que estos anticuerpos circulantes son mediadores de la Orbitopatía, siendo su posible blanco los fibroblastos orbitarios que están presentes en el musculo extraocular y grasa orbitaria.

Los Fibroblastos orbitarios de pacientes con la EOT tienen mayor número de receptores TSH que se unen a los anticuerpos circulantes (TRAb), estimulando la adipogénesis y la deposición de Ácido Hialurónico dentro del músculo orbitario y la grasa, que es el sello histológico de la OAT.

Dos autoantígenos parecen ser críticos para la activación aberrante de los fibrocitos tiroideos en la OG, el TSHR y el IGF-1R. Estos dos receptores tienen una estrecha relación física y funcional. (6) Las uniones entre el TSHR y el IGF-1R han demostrado atraer y activar linfocitos y macrófagos a través de mediadores inflamatorios que pueden ser el mecanismo de inicio y propagación de la cascada inflamatoria autoinmune. (8)

Las quimiocinas, proteínas pequeñas de señalización secretadas por las células, agrupadas en cuatro subfamilias principales (CXC, CC, CX3C y XC), interactúan con las proteínas G receptores transmembrana en la superficie de las células objetivo. Varios tipos de células expresan CXCR3, tales como las células Asesinas Naturales activadas, los linfocitos T, ciertas células epiteliales y

endoteliales, y muy fuertemente en las células Th1, que son atraídas a los tejidos por las quimiocinas liberadas durante la inflamación en la Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETAI). (Fig. 1) (2)

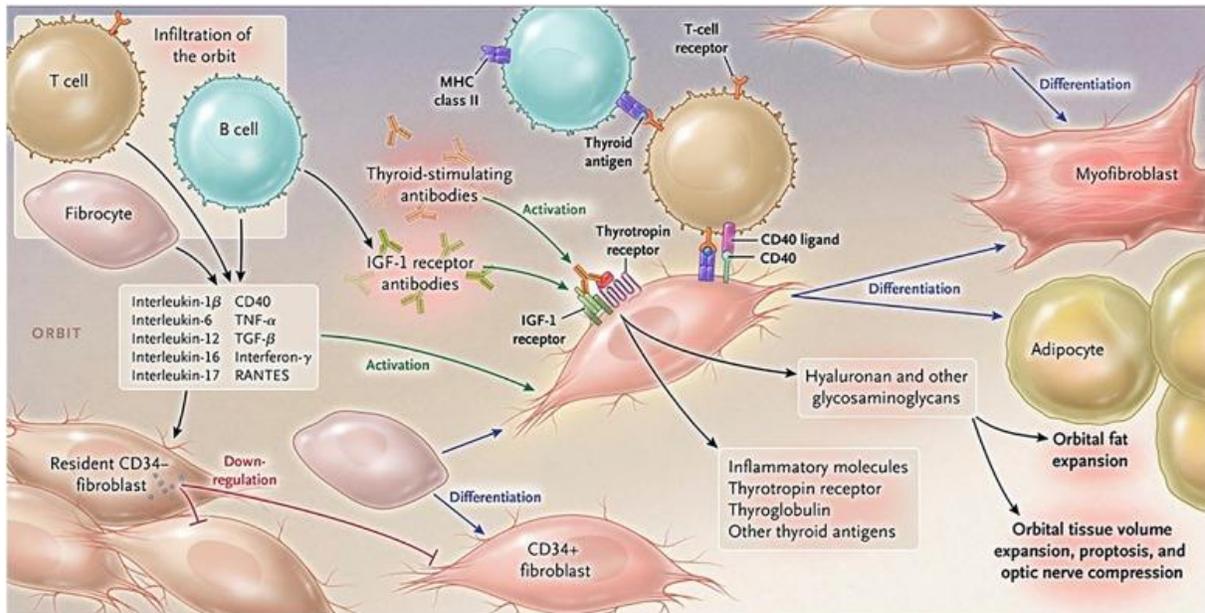


Fig. 1 Modelo teórico de la Patogénesis de la OAT Tomado de Smith and Hegedus (1). Copyright © (2016) Massachusetts Medical Society.

### 5.3 SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Los mecanismos subyacentes a la reacción autoinmune contra el tejido tiroideo dependen tanto de la susceptibilidad genética como de factores ambientales, que causan el fracaso de la tolerancia inmune.

Dado que la ETAI es más frecuente en mujeres, los cambios inmunológicos asociados con el embarazo, el posparto, y los estrógenos juegan un papel clave en el inicio de la OAT. Se ha supuesto que, durante el embarazo, el microquimerismo podría ser un factor endógeno determinante en la base de la OG.

Predisposición genética:

La evidencia de susceptibilidad genética a la ETAI incluye:

- A) La agrupación familiar de la enfermedad un 25% de la OG en hermanos de pacientes con la OAT.
- B) Relación de riesgo de hermanos de padecer una ETAI de aproximadamente 17%.
- C) Un Anticuerpo antitiroideo (AAT) elevado prevalente en hermanos de pacientes con una ETAI.

Además, los estudios de gemelos han reportado una heredabilidad de Enfermedad de Graves de aproximadamente 80%, y del AAT de aproximadamente 70%, y una tasa de concordancia para la ETAI de 0.5 para monogigótico.

Aproximadamente el 70% de los genes asociados con el riesgo de la ETAI participan en las funciones de las células T. De hecho, la Tiroiditis Autoinmune (TA) crónica puede estar presente incluso en ausencia de los AAT circulantes.

Los pacientes con trastornos reumatológicos sistémicos (Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjogren, Esclerosis Sistémica, Artritis Reumatoidea, sarcoidosis, etc.) muestran con frecuencia la presencia de los AAT y disfunciones tiroideas, y tienen una susceptibilidad genética común con la ETAI. (2,5)

#### **5.4 FACTORES AMBIENTALES**

Varios factores de riesgo ambiental (fumar, radiación, virus, yodo, estrés, drogas y otros) se consideran desencadenantes de la ETAI en individuos susceptibles. Fumar es un factor de riesgo para el hipertiroidismo de Graves y un factor de riesgo aún más importante para la OG, mientras que disminuye el riesgo de hipotiroidismo manifiesto. Fumar es un factor de riesgo bien conocido tanto para la progresión de la OAT como para el agravamiento de la enfermedad. Se ha demostrado en condiciones del cultivo celular que la hipoxia induce una mayor adipogénesis en los fibroblastos orbitarios, lo que sugiere un posible mecanismo por el cual fumar puede conducir a progresión de la enfermedad y manifestaciones más graves. Dado que la nicotina induce la liberación de citocinas proinflamatorias se sugiere abandonar el tabaquismo. (8)

El tejido tiroideo expresa proteínas selenio específicas, y la falta de selenio está involucrada en la aparición de autoinmunidad tiroidea, mientras que su suplementación protege contra la OG.

La importancia de los virus ha sido investigada en la aparición de la OAT, con resultados contrastantes.

La asociación entre la ETAI y la infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) se ha demostrado en niños y en adultos. Las mujeres con infección por el VHC tienen una mayor prevalencia de la OG e hipotiroidismo, con alto nivel de anti-tiroperoxidasa (AbTPO). Se ha documentado la presencia del VHC en los tejidos tiroideos humanos. Durante la terapia con interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), el 40% de los pacientes con VHC muestran trastornos de la tiroides (AAT, ETAI, hipotiroidismo, EG o tiroiditis destructiva). La tiroiditis puede ser inducida por IFN- $\alpha$  a través de toxicidad directa, o por la estimulación del sistema inmune.

La deficiencia de vitamina D es otro posible factor de riesgo ambiental. (5)

#### **5.5 CURSO DE LA ENFERMEDAD**

Al igual que con otros desordenes autoinmunes como la Artritis Reumatoidea o la Enfermedad de Sjögren, la OAT tiene típicamente una fase inflamatoria progresiva (activa) seguida de una fase estable no inflamatoria (inactiva). Este curso típico de la OG fue descrito inicialmente por Rundle, por lo que el Gráfico de severidad de la enfermedad contra el tiempo ha sido llamado Curva de Rundle. La inclinación del gráfico refleja la agudeza de la progresión cuanto más pronunciada, secuelas más serias.

La fase activa puede tener una duración de 6 a 18 meses durante los cuales la terapia va encaminada a reducir o modular la respuesta inflamatoria autoinmune con el uso de esteroides, radioterapia o agentes inmunosupresores que limiten las consecuencias de esta etapa. En un estudio de 59 pacientes con enfermedad leve, no tratados y observados en el transcurso de un año, el 13.5% de los pacientes tenían un curso clínico que empeoró progresivamente. Además, se sabe que los pacientes más jóvenes son más propensos a tener expansión de grasa orbitaria, mientras que los pacientes mayores tienen más probabilidades de desarrollar agrandamiento de los músculos extraoculares.

Una vez la enfermedad inicia una fase inactiva se pueden empezar a analizar posibles opciones quirúrgicas si las secuelas lo ameritan, por ejemplo, reducción de la proptosis, correcciones de la motilidad ocular que produzcan diplopia, reducción de apertura palpebral por retracción o del volumen de los párpados, etc. (9-14)

La reactivación de la enfermedad es poco frecuente, menor al 5%, y generalmente asociada a factores estresores. (3,15)

## 5.6 CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Uno de los retos en el abordaje integral de la OAT es su clasificación. Debido a la compleja patogénesis de la OG, tanto la función ocular como la apariencia visual cosmética pueden verse afectadas; por lo tanto, se utilizan varias puntuaciones validadas para diferentes componentes de la enfermedad. Las dos clasificaciones principales actuales de la EOT son las del Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO) y la denominada VISA, que evalúa Visión, Inflamación, Estrabismo y Apariencia. EUGOGO es la clasificación más común utilizada en Europa, mientras que VISA es la más común en los Estados Unidos y Canadá. Otras puntuaciones incluyen el Clinical Activity Score (CAS), que se enfoca en el grado de inflamación; (15). La clasificación NO SPECS de Werner, que toma su nombre de un recurso nemotécnico que hace referencia a la presencia o no de signos y a su combinación o no con los síntomas. Establece 6 clases con diferentes puntuaciones de gravedad según el compromiso de los tejidos blandos:

Clase 0: No signos ni síntomas.

Clase 1: Sólo signos.

Clase 2: Afectación de tejidos con signos y síntomas (0 puntos: ausencia; 1 punto: mínima; 2 puntos: moderado; 3 puntos: severo).

Clase 3: Proptosis (0 puntos: <23 mm; 1 punto: 23-24 mm, 2 puntos: 25-27 mm, 3 puntos: >28 mm).

Clase 4: Afectación de los movimientos extraoculares (0 puntos: ausencia; 1 punto: Limitación de movimientos en posición extrema; 2 puntos: Evidente restricción de movimientos; 3 puntos: Ningún movimiento).

Clase 5: Afectación corneal (0 puntos: ausencia; 1 punto: queratitis; 2 puntos: úlcera; 3 puntos: necrosis, perforación)

Clase 6: Agudeza visual (0 puntos: >0,67; 1 punto: 0,33-0,66; 2 puntos: 0,10-0,33; 3 puntos: <0,10)

En 1989 los Doctores Mourist y Cols. (15) introdujeron La denominada Escala de Actividad Clínica (**CAS** por sus siglas en inglés) para estadificar en grados la actividad inflamatoria de la enfermedad, el que posteriormente fue ratificado por el grupo de Orbitopatía en Ámsterdam. Esta escala incluye 10 parámetros a los que asigna un puntaje de uno: quemosis, edema caruncular, hiperemia conjuntival, hiperemia palpebral, edema palpebral, dolor retrobulbar y tres parámetros que se utilizan para medir progresión en visitas sucesivas proptosis, motilidad (asociada a diplopia o estrabismo) y cambios en la agudeza visual.

La clasificación denominada VISA es un formulario de registro clínico que separa las diversas características clínicas de la OAT en cuatro parámetros:

- **V** (visión): asociada a la presencia o no de neuropatía óptica: se explora la agudeza visual y la percepción del color mediante las cartas de Ishihara. Si es necesario se realizan exploraciones perimétricas y estructurales por tomografía o Resonancia que documenten el estrechamiento del ápex orbitario. (12)
- **I** (inflamación o congestión): edema palpebral y conjuntival.
- **S** (estrabismo por restricción de la motilidad): los síntomas para estrabismo incluyen la progresión o no de la diplopía, con mirada horizontal o vertical, intermitente o constante en posición primaria. El estrabismo se puede medir objetivamente con prismas.
- **A** (apariciencia): en esta categoría se incluyen la percepción subjetiva del paciente, asociada a signos como proptosis, retracción y edema de párpados; síntomas como sensación de cuerpo extraño, fotofobia, sequedad o dolor por erosiones corneales y medidas objetivas como tinción corneal, grado de retracción palpebral, documentación de piel redundante, prolapso de grasa y proptosis (exoftalmometría de Hertel). (15)

La clasificación VISA modifica la CAS ligeramente, graduando la quemosis y el edema palpebral con una puntuación de 0-2. La quemosis se califica como 1 si la conjuntiva se encuentra detrás de la línea gris del párpado y como 2 si se extiende anterior a la línea gris. Por su parte, el edema palpebral se clasifica como 1 si está presente sin causar abultamiento de los tejidos, y 2 si causa un evidente abultamiento en la piel del párpado, incluidos los pliegues en el párpado inferior. Esta calificación adicional para quemosis y edema del párpado permite documentar cambios más sutiles del proceso inflamatorio entre visitas. Un punto adicional se asigna a la variación diurna de los síntomas, para reflejar la variabilidad en la congestión, típicamente vista durante la fase activa. (Fig. 2)



Figura 2 Síntomas y signos en la OG. Tomada de: Manual of Oculoplasty Orbitopathies and Dacryology-cp 17

La puntuación del dolor se basa en la opinión del paciente, diferenciando si reporta molestias en la órbita profunda del globo ocular o irritación de la superficie (0 = sin dolor, 1 = dolor con movimiento, 2 = dolor en reposo).

El formulario registra una parte subjetiva en relación a cómo el paciente percibe sus síntomas y signos iniciales, así como su progresión (igual, mejor o peor), y una parte objetiva que desarrolla el médico examinador en la cual asigna un grado según los parámetros registrados desde 1 de 10 hasta 10 de 10, lo que permite clasificar la actividad en leve, moderada o grave y en posteriores visitas en igual, mejor o peor, todo enfocado al abordaje terapéutico según el estado clínico y la respuesta al tratamiento previo. Estas escalas son importantes en la práctica clínica diaria, pero son también utilizadas en los estudios clínicos farmacológicos para valorar las respuestas terapéuticas a los diferentes fármacos, estableciendo su eficacia e innovación en relación a terapias ya conocidas de una forma que sea objetivamente medible y reproducible. (15)

En la primera visita se registra también la fecha de inicio de síntomas tanto sistémicos como orbitarios, ya que esto puede ayudar a establecer el inicio de la fase inflamatoria.

El tratamiento de inflamación activa en la OAT depende de su puntaje inflamatorio y evidencia de progresión. Si el puntaje es inferior a 4 de 10 y no hay deterioro basado en la historia o examen clínico secuencial, el tratamiento deberá ser conservador. En general, si el grado inflamatorio es 5 o más, o si hay evidencia subjetiva u objetiva de progresión de la actividad inflamatoria, se considera la terapia farmacológica, radioterapia y, en casos refractarios, agentes inmunosupresores y la terapia combinada según evolución y respuesta terapéutica. (15)

Estas clasificaciones fueron revisadas y ratificadas por el EUGOGO, estratificando la gravedad de la enfermedad como OG que amenaza la vista, moderada a severa y leve. Es importante recordar que los objetivos de EUGOGO son investigar los efectos de los medicamentos en estudio o en camino de ser aprobados sobre la gravedad de los signos y síntomas, así como sobre la actividad clínica. Además, elaboró el cuestionario validado de calidad de vida (Graves Ophthalmopathy Quality of Life GOQOL), otro pilar relevante para evaluar la eficacia de un fármaco. Introdujo también, una puntuación para cada uno de los parámetros del CAS y su gravedad, denominada Escala de Severidad Clínica (CSS por sus siglas en inglés Clinical Severity Score) (Fig. 3) (15)

El componente CAS abarca síntomas subjetivos (dolor) y signos inflamatorios (hinchazón y enrojecimiento). En comparación, la CSS evalúa la magnitud de los valores de exoftalmometría o proptosis, retracción del párpado, grados de diplopía y afectación corneal. La clasificación VISA más simplista usa solo cuatro signos (agudeza visual, inflamación, estrabismo o alteraciones de la motilidad y la apariencia) y, por lo tanto, no se correlaciona directamente con EUGOGO, CAS y CSS. Una comparación directa uno a uno de ambas clasificaciones está pendiente. Por lo tanto, vale la pena señalar que EUGOGO y VISA no son intercambiables. Esta distinción es particularmente importante al interpretar su evaluación de las respuestas al tratamiento en ensayos clínicos. (1) A diferencia del CAS, la puntuación VISA no se ha utilizado en ensayos aleatorios prospectivos.

El EUGOGO clasifica la OG en función del peligro para la visión; grave (requiere intervención inmediata): neuropatía óptica distiroidea y / o colapso corneal, de moderada a grave (requiere inmunosupresión si está activa o intervención quirúrgica si está inactivo): los pacientes generalmente tienen retracción de uno o ambos párpados superior a 2 mm, afectación moderada o grave de los tejidos blandos, exoftalmos mayor de 3 mm y diplopía constante o intermitente; y leve (donde es difícil justificar la terapia inmunosupresora o quirúrgica): retracción del párpado

inferior a 2 mm, afectación leve de los tejidos blandos, exoftalmos menor de 3 mm, diplopía transitoria o nula y exposición corneal sensible a los lubricantes. (3,7)

Una característica especial del cuestionario de calidad de vida GOQOL reconocido internacionalmente, es que introduce la valoración tanto para la función visual como para la apariencia estética. La evidencia hasta ahora recopilada muestra que la apariencia tiene un mayor efecto negativo sobre la ansiedad y la depresión que la función visual.

La OTA se ha asociado con aumento de las tasas de ansiedad y depresión, que es parcialmente atribuible a la apariencia cosmética alterada. Particularmente en pacientes más jóvenes, principalmente mujeres, las que refieren pérdida de confianza y mayor aislamiento social. (8)

VISA FOLLOW-UP FORM		Patient Label:	
Date:	Visit #:		
<b>ORBITOPATHY</b> Symptoms:	<b>THYROID</b> Symptoms:		
Progress:	Status:	GENERAL Smoking:	
Therapy:	Therapy:	Meds:	
		Self-image: ☺ ----- ☹	
SUBJECTIVE	OBJECTIVE	OD	OS
<b>VISION</b>			
Vision: n / abn	Central vision: sc / cc / ph with manifest	20/___ 20/___	20/___ 20/___
Color vis: n / abn	Color vision plates (HRR) / 14 Pupils (afferent defect)	y / n y / n	y / n y / n
Progress: s / b / w	Optic nerve: Edema Pallor Macular/ lens pathology	y / n y / n y / n	y / n y / n y / n
<b>INFLAMM<sup>n</sup> CONGESTION</b>			
Retrolubar ache At rest (0-1) With gaze (0-1) Lid swelling: y / n Diurnal variation: (0-1)	Canuncular edema (0-1) Chemosis (0-2) Conjunctival injection (0-1) Lid injection (0-1) Lid edema Upper (0-2) Lower (0-2)		
Progress: s / b / w			<b>Inflammatory Index (worst eye/eyelid)</b> Canuncular edema (0-1); Chemosis (0-2); Conj injection (0-1); Lid injection (0-1); Lid edema (0-2); Retrolubar ache (0-2); Diurnal Variation (0-1); <b>Total: (10);</b>
<b>STRABISMUS/ MOTILITY</b>			
Diplopia: None (0) With gaze (1) Intermittent (2) Constant (3) Head turn/ tilt: y / n	Ductions (degrees):  Restriction > 45° 30-45° 15-30° < 15°	+ 0 1 2 3	+ 0 1 2 3
Progress: s / b / w			Prism Measure: ? ? ?
<b>APPEARANCE/EXPOSURE</b>			
Lid stare y / n Light sensitivity y / n Bulging eyes y / n Tearing y / n Ocular irritation y / n	Upper lid position: MRD Scleral show (upper) (lower) Levator function Lagophthalmos Exophthalmometry (base mm) Corneal erosions Corneal ulcers IOP -straight -up	mm mm mm mm mm y / n y / n mm/mmg mm/mmg	mm mm mm mm mm y / n y / n mm/mmg mm/mmg
Progress: s / b / w			Fat prolapse and eyelid position: 
<b>DISEASE GRADE</b>		<b>Grade</b>	<b>Progress / Response</b>
V (optic neuropathy)		y / n	s / b / w
I (inflammation/congestion)	0-10	/ 10	s / b / w
S (diplopia)	0-3	/ 3	s / b / w
(restriction)	0-3	/ 3	s / b / w
A (appearance/exposure): normal - severe		/ 3	s / b / w
			<b>DISEASE ACTIVITY</b> Active Quiescent

Fig.3 Formulario Clasificación VISA. Tomado de: Surgical Atlas of Orbital Diseases CAP 6

## 6. HIPÓTESIS

“Las terapias biológicas en el caso de la OG superarán en especificidad, eficacia y seguridad a los tratamientos actualmente protocolizados hasta convertirse en fármacos de primera elección”

## 7. OBJETIVOS

- Analizar cómo influye las clasificaciones de la actividad clínica de OG en la selección y posterior evaluación de los resultados de la efectividad de las nuevas terapias biológicas.
- Conocer el estado actual de las terapias biológicas en el contexto del tratamiento de la OG y los avances que se han producido en relación a la patogénesis de esta enfermedad.
- Analizar las perspectivas de los fármacos biológicos de convertirse en terapia de primera elección en el tratamiento de la EOT, al superar en eficacia y seguridad a los tratamientos hasta ahora protocolizados.

## 8. METODOLOGÍA

Realizamos una revisión bibliográfica sistemática que incluyó libros de texto, guías clínicas y artículos científicos de los buscadores y la base de datos PubMed, Web of Science, The National Center for Biotechnology Information (NCBI), Cochrane, Google Académico, etc. Términos de búsqueda: autoimmune thyroid disorders, Rituximab, Teprotumumab, Tocilizumab, antigen-specific immunotherapy, autoimmunity, thyroid function, hyperthyroidism, Insulin-like growth factor, etc. Centrándonos en los estudios y ensayos clínicos aleatorizados y sus respectivos análisis posteriores, en un periodo de aproximadamente 11 años. Se incluyeron artículos que analizan la patogenia autoinmune de la OG desde la perspectiva de la búsqueda de innovaciones en las estrategias de tratamiento y principalmente los relacionados con las nuevas terapias biológicas. A esta información se agregó la obtenida de textos que proporcionaron generalidades sobre las características clínicas, clasificación y factores epidemiológicos.

## 9. RESULTADOS

Resumimos en las siguientes tablas resultados bibliométricos según nivel de evidencia y recomendación.

### ARTICULOS Y TEXTOS CLASIFICADOS SEGÚN NIVELES DE \*EVIDENCIA CIENTÍFICA

Nivel	Tipo de Evidencia científica	Citas bibliográficas
Ia	EC obtenida de meta-análisis de estudios clínicos randomizados	(8)(17)(23)
Ib	EC obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorizado	(28)(30)
Ila	EC obtenida de al menos un estudio prospectivo controlado no aleatorizado bien diseñado	(21)(31)(32)
Ilb	EC obtenida de al menos un estudio cuasiexperimental bien diseñado	(29)
III	EC obtenida de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.	(6)(33)(34)
IV	EC obtenida de documentos u opiniones de expertos, comités y / o experiencias clínicas de reconocidos líderes de opinión.	(1)(2)(3)(4)(5)(7)(9-12,15 libros de Texto) (13)(14)(16)(18)(19)(20) (22)(24)(25)(26)(27)

Tabla 2 \* EC

### ARTICULOS Y TEXTOS CLASIFICADOS SEGÚN GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Grado	Recomendación	Citas Bibliográficas
A (Nivel de EC Ia, Ib)	Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de la evidencia científica con buena calidad general y consistencia en términos de la recomendación específica.	(8)(17)(23) (28)(30)
B (Nivel de EC Ila, Ilb, III)	Requiere ensayos clínicos metodológicamente correctos que no sean Ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de recomendación. Eso incluye estudios que no cumplen con los criterios A o C.	(6) (21) (31)(29) (32) (33)(34)
C (Nivel de EC IV)	Requiere documentos u opiniones de comités de expertos, y / o experiencias clínicas de reconocidos líderes de opinión. Eso indica la ausencia de alta calidad, directamente aplicable a estudios clínicos.	(1)(2)(3)(4)(5)(7) (9-12,15 libros de Texto) (13)(14)(16)(18)(19)(20) (22)(24)(25)(26)(27)

Tabla 3

## 9.1 MANEJO MÉDICO DE LA ORBITOPATIA TIROIDEA

El objetivo del tratamiento de la OG es suprimir la inflamación orbitaria y reducir la consiguiente remodelación de los tejidos en los músculos extraoculares, la grasa orbitaria y otros tejidos blandos perioculares y, por tanto, las complicaciones asociadas a estos cambios. (Fig.4)

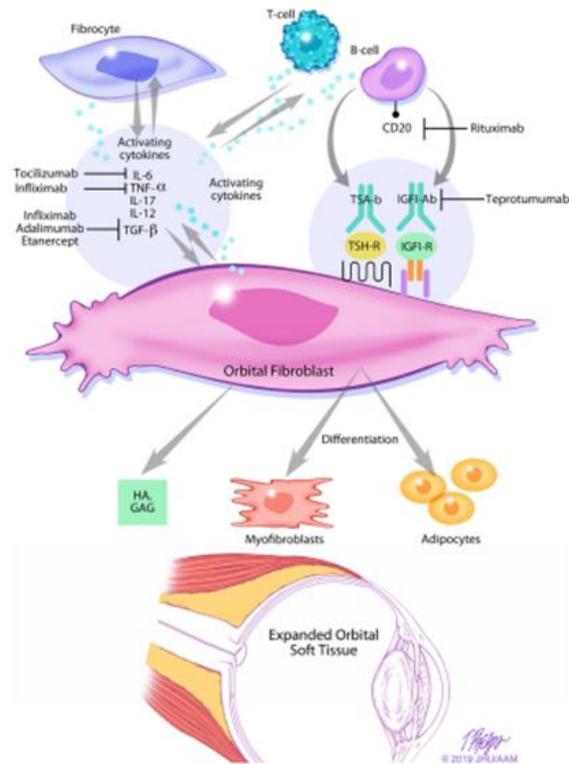


Fig. 4. Esquema de la interacción entre sistema inmune, las citocinas proinflamatorias y los anticuerpos, en los fibroblastos orbitarios, asociado a las características clínicas de la ETAI. Imagen pertenece al Depto. de Artes Universidad J. Hopkins.

De las tres estrategias clásicas de manejo para el hipertiroidismo (fármacos antitiroideos, yodo radioactivo y cirugía), los fármacos antitiroideos y la cirugía no influyen en el curso natural de la OG (más allá de la restauración del eutiroidismo en el caso de los fármacos), mientras que el tratamiento con yodo radioactivo confiere un aumento en el riesgo de desarrollar o exacerbar la OAT, aunque este riesgo puede mitigarse con la terapia concomitante con esteroides.

## 9.2 GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son inmunosupresores inespecíficos que interrumpen la autoinmunidad en varias vías intracelulares. (Fig.6) (13) Aunque se usan desde hace mucho tiempo, los mecanismos de acción continúan en estudio. Más allá de sus posibles limitaciones terapéuticas, siguen siendo el tratamiento de primera línea (desde 1960) en la OAT de moderada a severa, principalmente por la cantidad de tiempo que llevan siendo utilizados, lo que ha permitido verificar su rango de seguridad, así como por la falta de opciones que superen su eficacia; pero la búsqueda de nuevos fármacos no se detiene, ya que el mecanismo de acción de las dosis altas sigue sin explicarse en gran medida y,

por lo tanto, debe equilibrarse con sus efectos adversos. La metilprednisolona inhibe factores patológicos claves, como la secreción de prostaglandinas, la actividad de los fibroblastos y la producción de Antígeno específico de grupo (GAG), así como la expresión de proteínas proinflamatorias en el tejido orbitario. Además, las dosis altas de metilprednisolona reducen el número de células dendríticas circulantes y disminuyen los niveles de TSHRAb, que tienen un papel clave en la actividad y gravedad de la EOT. Aunque se sabe que los glucocorticoides reducen la acción proinflamatoria de los leucocitos, es posible una acción directa sobre los adipocitos, ya que los estudios (13) indican que la expresión de la 11 $\beta$ -hidroxiestero- deshidrogenasa también podría tener un papel en el desarrollo de la OG, posiblemente por la inducción local de adipogénesis.

Ensayos clínicos aleatorizados (14) indican que la metilprednisolona intravenosa administrada semanalmente a dosis iniciales de 0.5 g por semana durante 6 semanas y luego 0.25 g por semana durante otras 6 semanas (dosis acumulativa de 4.5 g) parece optimizar el equilibrio entre eficacia y efectos secundarios, estando asociado con menos eventos adversos que los glucocorticoides en dosis altas orales. Las dosis de Metilprednisolona superiores a 4.5 gr. acumulativas podrían ser necesarias en enfermedades graves o que amenazan la visión. La reducción de las tasas de recaída y la optimización de los resultados finales parecen requerir combinaciones de las terapias actuales, dado que la enfermedad activa puede durar de 1 a 2 años, y la recurrencia en el momento de la abstinencia de glucocorticoides ocurre muy a menudo. En 2018, el ensayo combinado de inmunosupresión y radioterapia en la enfermedad ocular tiroidea (CIRTED; (n = 126)) y el micofenolato más metilprednisolona en comparación con metilprednisolona sola en la OG activa, moderada a severa (MINGO; (n = 164) identificó que los tratamientos antiproliferativos (azatioprina y micofenolato) desempeñan un papel en la mejora de los resultados, aunque el micofenolato se asocia notablemente con menos eventos adversos. (14)

Un ensayo muy informativo sobre glucocorticoides en oftalmopatía, un ECA realizado por el EUGOGO, comparó tres dosis acumulativas diferentes (2.25, 4.98 y 7.47 g) de metilprednisolona intravenosa concluyendo que la dosis acumulativa más alta (7.47 g) produjo reducciones medias de 2.7 puntos desde el inicio en el Puntaje de Actividad Clínica y 0.6 mm en proptosis, con un aumento de los efectos adversos. (14)

El gran ensayo MINGO, dirigido por el EUGOGO, (14) sugiere que existe una ventaja potencial de combinar esteroides intravenosos con un fármaco antiproliferativo no esteroideo con respecto a una respuesta mejorada y sostenida. Los hallazgos fueron confirmados por un gran ensayo aleatorizado (n = 174) de China (14), que también informó el efecto beneficioso del micofenolato. Sin embargo, en ambos estudios, el micofenolato no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la proptosis y / o la diplopia. Además, a menudo se requirió cirugía de rehabilitación después de que se detuviera la terapia inmunosupresora.

Con respecto al ensayo CIRTED (14), el análisis post-hoc mostró un posible efecto beneficioso de la combinación de esteroides y azatioprina, las conclusiones fueron limitadas por el alto número de personas que no completaron el ensayo. Aunque 103 de los 126 participantes en el ensayo (81,2%) proporcionaron datos útiles para el estudio, 84 (66,6%) completaron el tratamiento asignado de radioterapia o radioterapia simulada y solo 57 (45,2%) continuaron tomando azatioprina o placebo

hasta 48 semanas (por lo tanto, los abandonos tuvieron menos efecto sobre la radioterapia que la azatioprina, ya que la mayoría había recibido radioterapia antes de la abstinencia). Los estudios de la década de 1980 (14) sugirieron que se pueden observar beneficios similares a la azatioprina con la ciclosporina, la cual ha sido utilizada posteriormente para la enfermedad moderada a grave.

El estudio CIRTED (14) hizo un esfuerzo particular para centrarse en los participantes con enfermedad activa, incluyendo un ensayo de 2 semanas de respuesta a esteroides. Este ensayo no mostró ningún beneficio adicional cuando se agregaba radioterapia orbitaria a las dosis altas de glucocorticoides orales.

Un factor que motiva la búsqueda de nuevas terapias son las recaídas que ocurren con frecuencia una vez que se retiran los glucocorticoides. Además, aproximadamente más de un 60% de los casos requerirá cirugía de rehabilitación para recuperar la anatomía orbitaria, por lo que estos estudios concluyeron que los esteroides aun combinados o a grandes dosis no son un tratamiento ideal para la OG. (5)

El siguiente cuadro resume el manejo propuesto para la Orbitopatía de Graves por la Asociación Europea de Tiroides (AET), antes de analizar otras terapias y nuestro objeto de la revisión bibliográfica que en este caso son las terapias biológicas. (Fig.5)

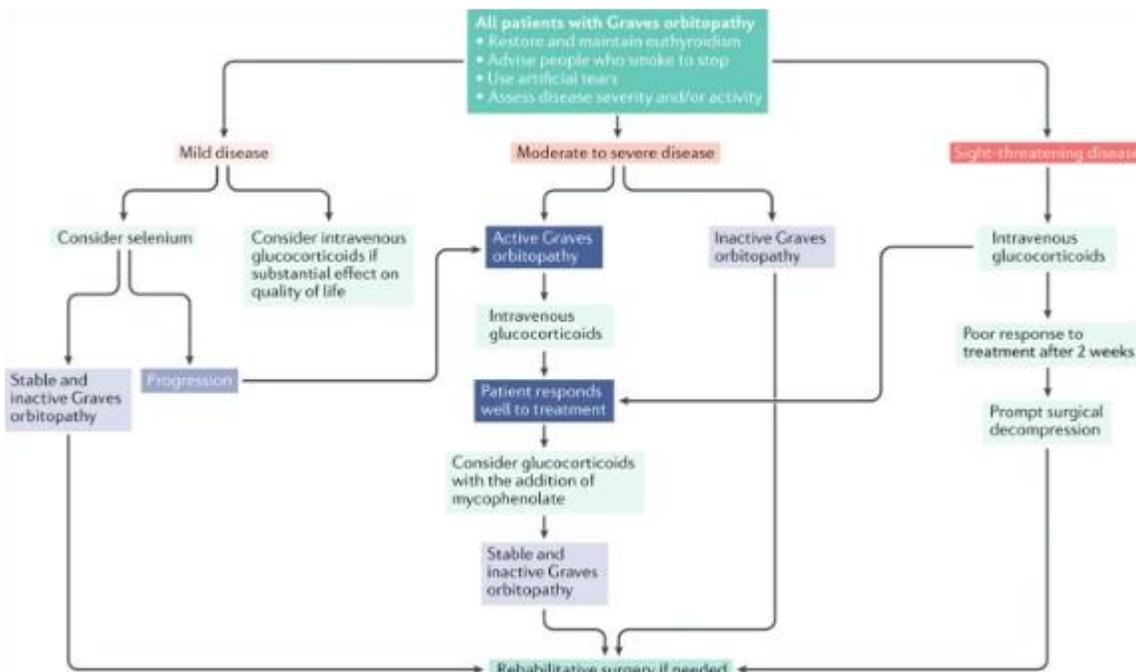


Fig.5 Tomado de Actualización en Orbitopatía de Graves Salomé Abenza Baeza, Thea Superficie ocular 2017-III 058

### 9.3 OTRAS TERAPIAS

#### 9.3.1 Micofenolato de Mofetilo

El Micofenolato Mofetilo (MMF) es un inmunosupresor selectivo utilizado ampliamente en muchas enfermedades autoinmunes. Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la Inosina

Monofosfato Deshidrogenasa, agotando así los nucleótidos de guanosina de las células diana, preferentemente las células T y B. Esto conduce a la supresión inmune deseada. Este enfoque se probó en pacientes con OG activos de moderados a severos en un ECA (16) donde se informó sobre una mejoría clínica general en el 93% de los tratados con MMF comparado con el 71% en el grupo tratado con GC. Además, el grupo MMF tuvo una tasa y una magnitud de mejoría significativamente más altas en la tasa de diplopía y el grado de proptosis que los pacientes tratados con glucocorticoides en la semana 24 (un 90,4% contra un 68,8% respectivamente), lo que sugiere que en comparación con GC el tratamiento con MMF puede ser más eficaz y más seguro para pacientes con OG activa de moderada a severa. Posteriormente, un segundo ensayo probó el posible efecto aditivo entre MMF y glucocorticoides. En este ensayo, Kahaly y col. (16) compararon MMF más GC EV comparado con GC EV solo y encontraron que a las 12 semanas los dos tratamientos no eran diferentes en su tasa de respuesta general, ni tampoco la tasa de recaída a las 24 y 36 semanas. Sin embargo, en el análisis post-hoc detectó un beneficio para la terapia combinada (MMF más GC EV) a las 24 y 36 semanas. Los efectos secundarios fueron más numerosos en el grupo de combinación, pero ninguno condujo a la interrupción del ensayo.

En general, estos datos son algo desconcertantes puesto que presentan una tasa de respuesta significativamente diferente entre los grupos de MMF, siendo mucho más alta en el ensayo de intervención de MMF solo. Ninguno de los ensayos fue doble ciego. El ensayo de intervención única no incluyó ningún enmascaramiento, mientras que en el ensayo combinado MMF + GC los pacientes y los endocrinólogos eran conscientes de la asignación, estando el oftalmólogo evaluador enmascarado para la aleatorización. Idealmente, en el futuro se debería llevar a cabo un ensayo multicéntrico que evaluara el impacto de MMF en comparación con placebo con un método de doble ciego para comprender el potencial de eficacia de este agente. (16)

### 9.3.2 Selenio

El selenio juega un papel en el mantenimiento del redox celular, reduciendo la formación de especies de oxígeno reactivo, que incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos tanto inorgánicos como orgánicos, los cuales se forman de manera natural como subproducto del metabolismo normal del oxígeno y tienen un importante papel en la señalización celular inhibiendo la sobreproducción de agentes oxidantes inducidos por diferentes mecanismos tanto endógenos como exógenos. Un gran ensayo multicéntrico (16), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se realizó comparando dosis de 100 mg dos veces al día de selenio con placebo, en pacientes con la OTA leve. El resultado primario fue mejoría ocular general y de la calidad de vida medida a 6 meses de tratamiento, que continuó a los 12 meses tras la interrupción del selenio. Se observó un claro beneficio sin eventos adversos asociados con el tratamiento de selenio, Una limitación en este estudio fue que se realizó en zonas de Europa selenio deficientes. Estudios adicionales en áreas no deficientes en selenio determinarán su papel en el tratamiento de la enfermedad leve. Dado su bajo perfil de efectos secundarios, muchos médicos recomiendan suplementos de selenio en pacientes con la OG leve. (7,16)

### 9.3.3 Radioterapia orbitaria

La radioterapia orbitaria es un tratamiento bien establecido para la OTA. Los linfocitos orbitarios y los fibroblastos son sensibles al tratamiento de radiación. La dosis estándar es un total de 20 G bilateralmente durante dos semanas, aunque algunos estudios (16-17) indican que una dosis más baja puede ser efectiva. Estudios previos (17) han demostrado que la radioterapia orbitaria es tan efectiva como el tratamiento con corticosteroides. Prummel y col. (16-17) realizaron un estudio combinando la radioterapia con la metilprednisolona EV en 40 pacientes con enfermedad de moderada a grave resistente a altas dosis de corticosteroides. Los pacientes recibieron 20 G en 10 fracciones más 500 mg de metilprednisolona semanalmente. El 32,5% de los pacientes tuvo una regresión en diplopía y una reducción media de dos puntos en la puntuación del CAS. El tratamiento fue bien tolerado, pero un 7,5% de pacientes desarrollaron catarata y un 12.5% ojo seco (16-17)

## 9.4 TERAPIAS BIOLÓGICAS

Una terapia biológica implica el uso de organismos vivos, moléculas procedentes de organismos vivos o versiones producidas en el laboratorio de tales moléculas para tratar enfermedades. Actúan para estimular el sistema inmunitario mientras otras lo hacen inhibiéndolo o regulándolo para lograr lo que se denomina un estado de inmunotolerancia. Su uso en la OAT estaba restringido hasta hace poco a los ensayos clínicos y en los casos refractarios al tratamiento convencional, el denominado uso compasivo. Aun así, el uso de las terapias biológicas en la OG se ha ido ampliando en los últimos años, debido a la observación de una buena respuesta en determinados pacientes, y a que se ha autorizado su uso como tratamiento de rescate en determinadas situaciones clínicas. (18)

El desarrollo de agentes profilácticos y terapéuticos para infecciones o enfermedades es un proceso lento y costoso que requiere de un sustancial conocimiento y experiencia en una amplia variedad de áreas, incluyendo vías biológicas relevantes, creación y caracterización de moléculas de fármacos, fabricación, estudios clínicos y legislación. Sin embargo, es crítico que este conocimiento y experiencia se expanda y mejore con el tiempo, incorporando nuevas técnicas y enfoques a medida que se vayan volviendo disponibles y que se presenten nuevos desafíos". (19)

La industria biofarmacéutica ha hecho avances fundamentales en el desarrollo de terapias de anticuerpos durante el periodo de 2010 a 2019, casi triplicando el número de terapias de anticuerpos en el mercado, con al menos 550 en las Fases 1 o 2. (19)

En la entrega de 2020 de la serie anual "Antibodies to Watch" (19) se documenta la terapia de anticuerpos aprobada en 2019 y en revisión para su comercialización en los Estados Unidos y la Unión Europea, así como varios productos primero aprobados en Rusia e India. Se proporcionan también aquellos en estudios clínicos en etapa tardía, a partir de noviembre de 2019. Hasta esta publicación, se le había otorgado una primera aprobación en los Estados Unidos o la Unión Europea a un total de 5 anticuerpos como nuevos tratamientos, y se había autorizado las solicitudes de comercialización para otras 13 innovaciones, entre las que se encuentra Teprotumumab, las cuales continúan siendo revisadas en algunas de estas regiones que representan los principales mercados para la terapéutica de anticuerpos. También, a fecha de noviembre de 2019, 79 nuevos anticuerpos fueron sometidos a evaluación en estudios clínicos en etapa tardía. De los 79 anticuerpos que se

sometieron a evaluación en estudios de etapa tardía, 39 son para indicaciones no oncológicas. (Gráfico 1) (19)

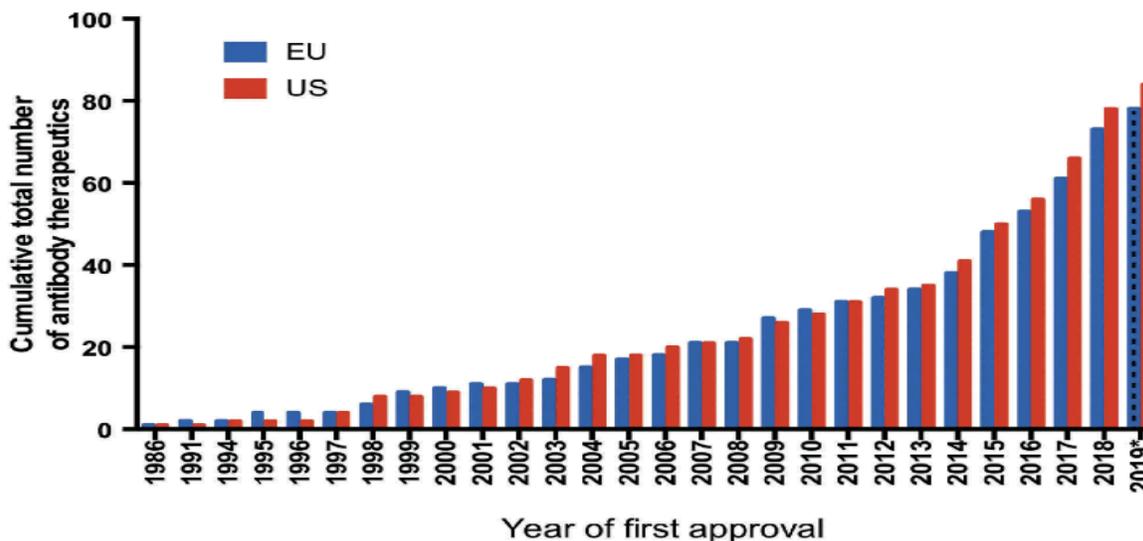


Gráfico 1 Número acumulado de terapias de anticuerpos aprobadas por primera vez en Estados Unidos y la Comunidad Europea, 1986-2019 Tomado de: Antibodies to watch in 2020. Kaplon, Hélène y Col. mAbs, (2020) 12:1.

#### 9.4.1 Teprotumumab

El Teprotumumab, es un inhibidor de anticuerpos monoclonales de los IGF-1R recombinante totalmente humano de la subclase IgG1. Este anticuerpo monoclonal se une al receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF1R) con alta afinidad, comportándose como un inhibidor farmacológico funcional, bloqueando la activación de IGF1R por sus ligandos endógenos (IGF1 e IGF2) y provocando la internalización del receptor. El Teprotumumab produce un apagado completo de la señalización de los IGF1R y lo que es más importante no muestra actividad agonista funcional. (19-21)

En agosto de 2016, después de una revisión de los datos de su ensayo, (22) recibió la designación de “terapia innovadora” de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) por la vía rápida (Fast Track, Breakthrough Therapy) y de medicamento huérfano para la Orbitopatía de Graves en pacientes con oftalmopatía activa de moderada a grave. Fue desarrollado como un tratamiento para enfermedad ocular tiroidea activa (EOTA) que conduce a proptosis estrabismo, diplopía y ceguera en algunos casos. (20) Horizon Pharma presentó un BLA a la FDA para Teprotumumab como un tratamiento para EOTA, el cual recibió una revisión prioritaria en una reunión del comité asesor público sobre medicamentos oftálmicas el 13 de diciembre de 2019. (19)

El bloqueo del IGF1R tiene beneficios sustanciales en la OG activa inflamatoria, ya que esta se desencadena y es impulsada por la activación autoinmune de fibroblastos orbitarios por autoanticuerpos con propiedades agonistas de receptores dependientes de IGF1R. En particular, la activación de fibroblastos orbitarios por autoanticuerpos estimula la liberación de citoquinas

quimioatrayentes, promoviendo la infiltración de células T en los tejidos orbitarios. Esta infiltración desencadena una respuesta inflamatoria local que combinada con el controlador autoinmune da como resultado la proliferación y diferenciación de fibroblastos, la expansión de tejidos, el aumento de la matriz extracelular, el edema y la remodelación extensa de los tejidos orbitarios. El Teprotumumab bloqueará entonces esta vía de respuesta fisiopatológica. (Fig.5) (15,13,19)

La eficacia, tolerabilidad y seguridad de Teprotumumab fueron estudiados en el Estudio OPTIC Fase 3 (NCT03298867) aleatorizado y controlado con placebo. (19,22) Los pacientes recibieron ocho infusiones intravenosas, una cada 3 semanas, comenzando con una dosis inicial de 10 mg por kilogramo de peso corporal, seguida de 20 mg por kilogramo para las siete infusiones restantes. (22,23)

La respuesta terapéutica se definió como una reducción de 2 puntos o más en la escala de actividad clínica (valoración de 0 a 7, con una puntuación base  $\geq 3$  que indica oftalmopatía activa asociada a la tiroides) y una reducción de 2 mm o más en proptosis a la semana 24. Se agregaron como puntos secundarios la valoración de los resultados del cuestionario de calidad de vida específico de oftalmopatía de Graves y efectos adversos.

Ya que la elección del paciente parece ser un factor que influye sobre los resultados terapéuticos en el estudio clínico de Teprotumumab, debemos mencionar que los principales criterios de inclusión fueron sujetos con edades entre 18 y 75 años, diagnosticados de oftalmopatía, como máximo 9 meses después del inicio de los síntomas, una puntuación de 4 o más en una escala de 7 puntos de la actividad clínica de 4 o más en una escala de 7 puntos (con una puntuación  $\geq 3$  se consideró oftalmopatía activa asociada a la tiroides) en el ojo más gravemente afectado (al inicio del estudio), y que no hubieran recibido tratamiento quirúrgico, radiación o terapia médica con Rituximab o Tocilizumab, con la excepción de los glucocorticoides (una dosis acumulativa  $\leq 1$  g de metilprednisolona o equivalente, con un período sin tratamiento de 6 semanas). (22)

Los niveles de glucosa en suero en pacientes con diabetes estaban bien controlados, pacientes femeninas con pruebas de embarazo negativas y durante el estudio usaron anticoncepción.

Se excluyeron los pacientes con neuropatía óptica, daño severo de la superficie ocular o un puntaje de actividad clínica con una mejoría de 2 puntos o más entre el cribado y las visitas basales, lo cual podría reflejar una estabilización en el proceso natural de su enfermedad.

El 26% de la muestra que recibió el Teprotumumab eran pacientes fumadores.

La proptosis, la escala de actividad clínica y la puntuación obtenida del cuestionario GOQOL fueron casi idénticos al inicio en los dos grupos (Teprotumumab/placebo). Hubo un desequilibrio inicial con respecto a la diplopía, con una mayor incidencia en el grupo de Teprotumumab. Respuesta en la semana 24 ( $P < 0.001$ ).

Los efectos terapéuticos fueron rápidos; en la semana 6, un total de 18 de 42 pacientes en el grupo de Teprotumumab (43%) y 2 de 45 pacientes en el grupo de placebo (4%) tuvieron una respuesta ( $P < 0.001$ ). Las diferencias entre los grupos aumentaron en los puntos de tiempo posteriores.

En la semana 24, un 40% de los que recibieron Teprotumumab tuvieron una reducción de 4 mm o más en proptosis, en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron placebo. (24) La imagen orbitaria realizada a los pacientes en el grupo de Teprotumumab mostró que la reducción en la proptosis se asoció con una reducción en volumen muscular extraocular, volumen de grasa orbitaria, o ambos. (22)

La puntuación de actividad clínica basal promedio en el grupo de Teprotumumab fue de 5.1 puntos, y la reducción media en la semana 24 fue de 4 puntos; un efecto terapéutico casi máximo. Este hallazgo que fue confirmado por un análisis post hoc que mostró que el 69% de los pacientes que recibieron Teprotumumab tenían un puntaje de actividad clínica de 0 ó 1 en la semana 24, en comparación con el 21% de los pacientes que recibieron placebo ( $P < 0.001$ ). En 6 pacientes en el grupo de Teprotumumab que se sometieron a imágenes orbitarias se observaron reducciones en el músculo extraocular, el volumen de grasa orbitaria, o en ambos. (Gráficos 2) (22,25)

El puntaje de funcionamiento visual obtenido del cuestionario GOQOL aumentó significativamente en el grupo de Teprotumumab en todos los puntos de tiempo. En la subescala de apariencia del cuestionario GOQOL surgió una tendencia constante hacia la mejoría, pero no alcanzó significación clínica. Cuando se combinaron las dos escalas (visual y apariencia), se observó significancia en las semanas 6, 12 y 24 ( $P = 0.003$ ,  $P = 0.007$  y  $P = 0.012$ , respectivamente).

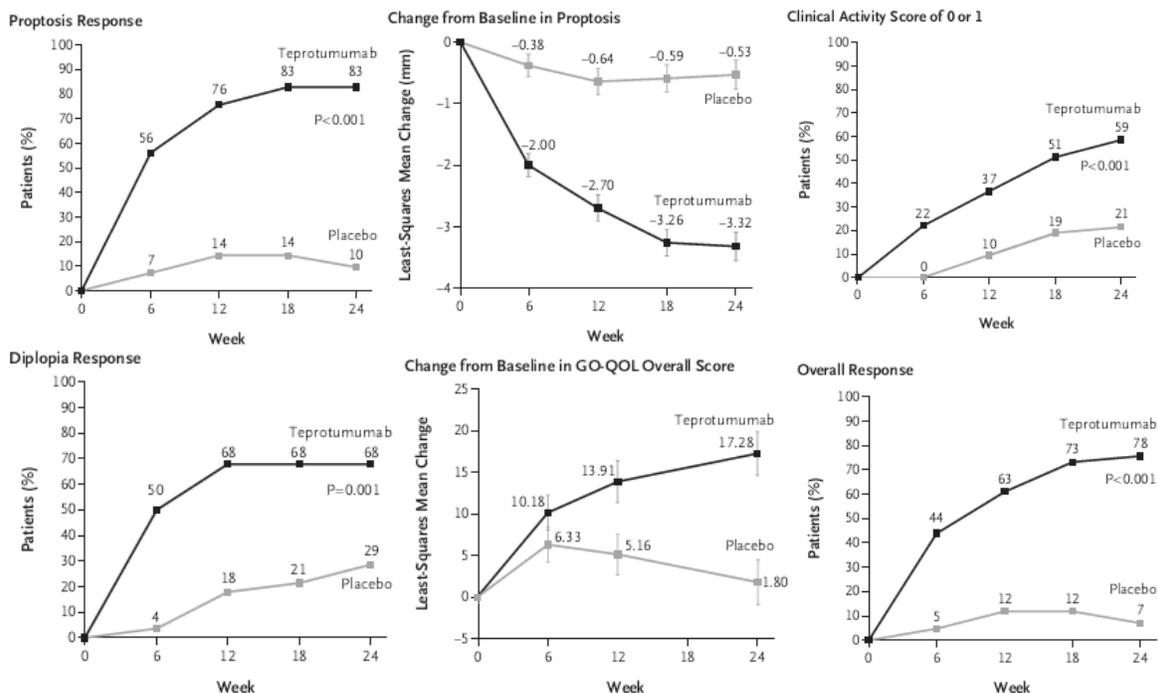
Las tasas de respuesta con respecto a la diplopía subjetiva también fueron significativamente mayores en el grupo de Teprotumumab respecto al grupo de placebo. Un análisis posterior indicó que la mejor respuesta de la diplopía en el grupo de Teprotumumab ocurrió independientemente de la gravedad de la diplopía de base. (Gráficos 2) (22)

La eficacia se reevaluó en la semana 28 (7 semanas después de que se administrara la dosis final), y no hubo evidencia de disminución en los valores obtenidos al finalizar el tratamiento. Por el contrario, la proptosis y el puntaje de actividad clínica se redujeron aún más en la semana 28 en comparación con la semana 24.

La eficacia de Teprotumumab en el ojo no estudiado también fue similar a la eficacia en el ojo en estudio con respecto a tasas de respuesta en relación a disminución de la proptosis y puntuación de actividad clínica.

La mayoría de los eventos adversos fueron leves, no requirieron tratamiento y se resolvieron mientras los pacientes continuaban recibiendo Teprotumumab. No hubo muertes durante el estudio. Un total de 6 pacientes en cada grupo interrumpieron su participación. Se produjeron efectos adversos graves en 5 de 43 pacientes en el grupo de Teprotumumab (12%) y en 1 de 45 pacientes en el grupo de placebo. Los investigadores clasificaron dos efectos adversos graves (diarrea y confusión mental) en pacientes que recibieron Teprotumumab como “posiblemente relacionados” con el medicamento. Otros efectos adversos graves se clasificaron como “no relacionados”. Aunque se designó como un fracaso del tratamiento sin respuesta en los análisis, estos 5 pacientes cumplieron con los criterios de respuesta en su visita de retiro temprano. El único evento adverso claramente identificado como relacionado con el fármaco fue la hiperglucemia en pacientes con diabetes; este evento se controló ajustando la medicación para la diabetes.

Se detectaron anticuerpos antidroga en 1 paciente en el grupo de Teprotumumab al inicio del estudio y en 1 paciente durante la fase de intervención (semana 3). Ambos pacientes dieron negativo en visitas posteriores (en las semanas 9 y 24), y ninguno de los pacientes tenía anticuerpos neutralizantes. Cuatro pacientes en el grupo placebo dieron positivo para anticuerpos antidroga al inicio del estudio; todos fueron calificados como respuestas de anticuerpos de bajo nivel. Los análisis de suero no mostraron cambios inducidos por el fármaco en los niveles de interleucina-6, interleucina-16 y regulación en la activación de células T. Durante la fase de intervención, los niveles de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides e inmunoglobulinas inhibitoras de la unión a la tirotrópina disminuyeron progresivamente (de un 15 a un 30%) en los dos grupos. (21-22,26)



Gráficos 2 Resultados de eficacia en el transcurso del ensayo. Tomados de: Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. N Engl J Med May 4, 2020. 382;4

En conclusión, en los pacientes con oftalmopatía activa, Teprotumumab fue más efectivo que el placebo para reducir la proptosis, disminuir la puntuación obtenida del cuestionario GOQOL (tanto para la subescala de funcionamiento visual como para las escalas combinadas) al igual que la diplopia subjetiva. Todos los valores obtenidos clínicamente significativos ( $P \leq 0.001$  para todas las comparaciones con placebo). (14,5) Particularmente significativo, fue el hallazgo de que los pacientes con valores basales más altos de la proptosis tuvieron una mayor respuesta al Teprotumumab que los pacientes con valores basales más bajos de la proptosis (reducción media de 3.7 frente a 2.6 mm) (7,27)

Los autores refieren como posibles limitaciones el haber seleccionado solo pacientes con enfermedad activa de inicio reciente, con un puntaje de actividad clínica de 4 o más. Por lo tanto, no se evaluó el potencial de Teprotumumab para beneficiar a pacientes con enfermedad más leve, menos activa o estable. (21-22)

#### 9.4.2 *Rituximab*

El Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal dirigido a CD20, que solo se expresa por las células B, y está presente desde la etapa de las células pre-B hasta las células B maduras y de memoria, pero no en las células plasmáticas que finalmente producen anticuerpos. En 2015, dos ensayos clínicos (28-29) informaron de resultados contradictorios: ningún beneficio en un ensayo en comparación con placebo realizado por Stan y col. (28-29) Fue un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con 21 pacientes asignados al azar a los que se les aplicó dos infusiones de Rituximab de 1000 mg o dos infusiones salinas cada dos semanas de diferencia. El resultado primario fue una reducción en la puntuación de CAS a las 24 semanas. Este estudio no cumplió con su objetivo por el tamaño de la muestra, y demostró que el beneficio de Rituximab no fue significativo en comparación con el placebo (28-29). Mientras se describió una mejoría significativa ( $P = 0.006$ ) en CAS en comparación con los esteroides intravenosos en el otro ensayo aleatorio doble ciego realizado por Salvi y col. (28-29) en el que 32 pacientes fueron aleatorizados para recibir Rituximab (1000 mg) o metilprednisolona EV (7,5 g dosis total). A las 24 semanas todos los pacientes con Rituximab tenían una mejoría, en comparación con el 69% de los pacientes con Metilprednisolona. Cada uno de los pacientes incluidos recibió todas las infusiones, excepto uno en el grupo de RTX que no recibió la segunda infusión debido a una reacción vasculítica severa después de la primera aplicación. (30) Un nuevo análisis de los datos concluyó que el RTX es más efectivo cuando se administra temprano a pacientes con enfermedad activa. (7) Aunque el RTX agota las células B, no necesariamente reduce los niveles de TSHRAb, lo que sugiere otras vías de acción, como una reducción en la presentación del antígeno y la activación de las células T. Además, se reportaron efectos adversos de moderados a severos en algunas series de casos, incluyendo una muerte súbita, infecciones menores y varios casos de neuropatía óptica distiroidea (NOD). Se concluyó entonces que Rituximab podría tener una propensión a conducir a NOD. El mecanismo sugerido para este proceso podría ser un rápido aumento del edema orbitario debido a la lisis masiva de las células B intraorbitarias. Según los datos disponibles, es mejor considerar volver a realizar la prueba de RTX en un ECA multicéntrico dirigido a pacientes con enfermedad activa y refractarios a terapia convencional, con OG moderada a severa, que tenga menos de 12 meses de duración desde el inicio de síntomas y un riesgo relativamente bajo de NOD para definir el papel que este fármaco puede jugar en la gestión de OG (13,16,24)

#### 9.4.3 *Tocilizumab*

Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6, mostró en un estudio preliminar, (31-32) eficacia en términos de reducción de la actividad cuando se usó fuera de protocolo en la Orbitopatía de Graves refractaria a los glucocorticoides intravenosos. Además, se reportó un informe de dos casos aislados que confirmó su eficacia. En 2018, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble enmascarado en España (31-32) mostró que el uso de Tocilizumab en la OG resistente a glucocorticoides, ECA controlado placebo contra Tocilizumab (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01297699) aumentaba la probabilidad casi en diez veces de tener una reducción en

el CAS de al menos 2 puntos, una mayor probabilidad de tener un CAS inferior a 3, mejoría en la puntuación del examen oftálmico según valores estandarizados por el EUGOGO y una mayor reducción de exoftalmos que en el placebo (31-32). El ensayo incluyó 32 pacientes asignados al azar a Tocilizumab intravenoso 8 mg / kg a 0, 4, 8 y 12 semanas versus placebo. Los pacientes tenían enfermedad de moderada a grave que no respondía a corticosteroides. Se obtuvo una diferencia significativa en el número de pacientes con respuesta primaria al tratamiento con Tocilizumab evidenciado por un cambio en la puntuación CAS de al menos 2 puntos, con mejoría significativa en un 93,3% de los pacientes en el grupo de Tocilizumab en comparación con un 58.8% de los controles. Se reportó una reducción de 1.5 mm en la proptosis entre los pacientes que recibieron Tocilizumab en comparación con ningún cambio para el grupo control. Estos hallazgos iniciales necesitarán confirmación en un ensayo clínico más amplio, ya que se han planteado preocupaciones sobre este estudio, como la pequeña cantidad de pacientes incluidos (n = 32), la heterogeneidad con respecto a la gravedad de la Orbitopatía de Graves de los participantes, el pretratamiento con una variedad de fármacos inmunosupresores de muchos de los sujetos de estudio y el hecho de que no todos los datos oftálmicos requeridos se describieron claramente. Entre los efectos adversos más importantes durante el estudio se reportó un paciente que experimentó un aumento moderado de transaminasas en la semana 8 y otro al que se le diagnosticó pielonefritis aguda en la semana 32 en el grupo tratado con Tocilizumab. (13,16,31-32)

#### 9.4.4 Otras terapias biológicas

**Belimumab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido hacia el factor de activación de células B y similar al Rituximab. Actualmente tiene licencia para el lupus eritematoso sistémico y los ensayos clínicos para probar su eficacia en la OG están actualmente en planificación. Se ha utilizado fuera de protocolos para la Orbitopatía de Graves, pero se necesitan ensayos controlados aleatorizados bien diseñados y enfocados antes de llegar a una conclusión definitiva sobre su eficacia en el tratamiento de la enfermedad.

**Infliximab, Etanercept y Adalimumab:** bloqueadores del receptor del TNF- $\alpha$ . Lograron una mejoría significativa en el puntaje de actividad clínica en pacientes que sufren de la EOT leve a moderada. 6 de 10 sujetos respondieron a Etanercept y 5 de 10 respondieron a Adalimumab, pero el 30% tuvo recurrencia de la actividad después del cese del tratamiento. No se observaron beneficios consistentes en la gravedad de la enfermedad. Esto es interesante ya que la expresión de ARNm del TNF $\alpha$  es bastante similar entre los casos OG activos e inactivos. Actualmente no hay ningún ensayo aleatorizado de los bloqueadores del TNF $\alpha$ , pero si reportes de casos únicos donde han demostrado ser beneficiosos. Infliximab reportó el uso con éxito en un paciente resistente a la descompresión orbitaria con esteroides con ETO grave y compresión del nervio óptico (33). La eficacia del Infliximab se informó posteriormente en 3 casos más, con una resolución completa después de 3 dosis, con 1 mes de diferencia, de 5 mg por kg de peso corporal. (34) Es difícil de interpretar la utilidad de la terapia anti-TNF con estudios limitados a pequeña escala. Adalimumab (ADA), un anticuerpo monoclonal completamente humano contra el TNF $\alpha$ , puede controlar los síntomas inflamatorios, como se observó en una pequeña muestra doble ciego. La serie de casos mostró una mejoría en la puntuación inflamatoria en el 50% de los pacientes que recibieron Adalimumab, de hecho, se

observaron más en pacientes con puntajes basales altos de inflamación. No se observó mejoría de la proptosis o la motilidad. (7,13)

**CFZ533:** Este agente es un anticuerpo monoclonal CD40 completamente humano silenciado, incapaz del agotamiento de células B, pero si un inhibidor potente de la activación de la vía CD40. Al afectar las interacciones CD40-CD154 que ocurren entre las células presentadoras de antígeno y las células T, se supone que modula la inmunidad humoral, la formación del centro germinal, la maduración de la afinidad y el desarrollo de células B de memoria. El ensayo registrado (ClinicalTrials.gov: NCT02713256) fue un ensayo de fase 2 cuyos resultados iniciales reportaban la normalización de TSH a los 3 meses de tratamiento. Este agente también se está probando en la supervivencia del injerto de trasplante renal, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren y la Miastenia Gravis. (16)

**ATX-GD-59, Terapia Treg:** El objetivo de este tipo de terapia es entrenar a las células T reguladoras (Tregs) que son activadas por antígenos, al igual que el resto de las células T, pero cuya función principal es suprimir una respuesta inmune contra el antígeno que ha reconocido como extraño. Los investigadores que probaron ATX-GD-59 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02973802) han seguido este enfoque. Se espera que funcione de manera similar a una vacuna tolerogénica para ETAI. En este tipo de terapia se pretende enseñar al sistema inmunitario (células T reguladoras) a tolerar aquellos tejidos que reconoce como extraños en este caso el TSH R y luego volver a administrar las células al paciente con la expectativa de que supriman la respuesta inmune contra el autoantígeno al que acaban de exponerse. El ensayo del estudio de fase 1 para evaluar la seguridad y la actividad biológica de este agente en pacientes con la ETAI que no reciben tratamiento antitiroideo comenzó en septiembre de 2016 y se completó en febrero de 2018 pero aún no se han publicado los resultados. (16)

**K1-70:** Parecería que bloquear los TSH R de la actividad estimulante de los anticuerpos sería la forma más efectiva de controlar el hipertiroidismo causado por la EG. Para ello, se ha desarrollado un antagonista de TSH R llamado K1-70. Este es un autoanticuerpo IgG monoclonal humano que cuando se administró a ratas causó una disminución dependiente de la dosis en los niveles de hormona tiroidea y también fue capaz de cancelar el efecto estimulante del autoanticuerpo monoclonal estimulante IgG M22 sobre la función tiroidea de las ratas. Actualmente se encuentra en evaluación clínica en un ensayo multicéntrico de fase 1 en el Reino Unido (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02904330), que se espera que se complete en la primera mitad de 2020. (16)

## 9.5 OTRAS TERAPIAS NO INMUNES

**Bimatoprost:** Se han considerado terapias alternativas no inmunes para el tratamiento de la Orbitopatía de Graves. Se ha informado que el Bimatoprost, un tratamiento para el glaucoma, causa enoftalmos y la evidencia de laboratorio sugiere que inhibe la proliferación y diferenciación de los precursores de células grasas orbitarios. Aunque un ensayo clínico de 2019 en Orbitopatía de Graves estable, tardía e inactiva no reveló evidencia de beneficio, los ensayos de enfermedad activa temprana están garantizados. (16)

## 10. DISCUSIÓN

Dada la naturaleza autoinmune de la OAT, la orientación científica lógica de la búsqueda de nuevas terapias que aumenten la efectividad y especificidad de los fármacos ha sido en estas últimas décadas dirigida hacia el bloqueo de diferentes mediadores de procesos inflamatorios, cuya intervención en la patogénesis de la OG se ha ido dilucidando a medida que se exploran nuevas opciones terapéuticas, no solo para esta patología, sino para otras de carácter igualmente autoinmune o neoplásico.

Descubriendo los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a la patogénesis de OG nos acercamos al desarrollo de opciones de tratamiento más eficaces. La evidencia actual apunta a TSHR e IGF-1R como dos autoantígenos que desempeñan un papel central en la patogénesis de OG. La justificación para examinar el beneficio clínico de inhibir la vía IGF-IR en pacientes con oftalmopatía deriva de estudios previos realizados *in vitro*. Estos estudios mostraron la presencia de autoanticuerpos que reconocen IGF-IR y activan la señalización de IGF-IR en pacientes con enfermedad de Graves y una sobreexpresión generalizada de IGF-IR. También mostraron que el receptor de tirotropina y el IGF-IR funcionan de manera interdependiente. La presencia de anticuerpos anti-IGF-IR específicos en pacientes con enfermedad de Graves sigue siendo controvertida. Algunos estudios han demostrado su detección mientras que otros no. Dada la evidencia de que las acciones de la tirotropina y las inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides dependen en parte de la actividad de IGF-IR, los beneficios clínicos obtenidos por el uso del Teprotumumab pueden ser el resultado de la atenuación de la señalización patogénica mediada por IGF-IR y el receptor de tirotropina.

Diferentes revisiones de ECA y análisis de los mismos sobre las distintas terapias disponibles actualmente para el tratamiento de la OTA coinciden en concluir que el Teprotumumab fue el más efectivo para reducir la actividad clínica y complicaciones residuales de la Orbitopatía de Graves. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la inhibición de IGF-IR en pacientes con oftalmopatía puede resultar en una reducción que modifica la enfermedad en el volumen de grasa orbital, músculo o ambos. Faltan datos de estudios para determinar los mecanismos subyacentes a la acción del fármaco.

Las reducciones observadas en todos los componentes de la puntuación de actividad clínica con el uso de Teprotumumab sugieren un mecanismo terapéutico más allá de la inflamación en los tejidos orbitarios. La reducción marcada en la proptosis es similar a la reportada después de la cirugía de descompresión e incluso superior, siendo un factor a tomar en cuenta para valorar los beneficios contra costo del medicamento, teniendo en cuenta que está reportado que la cirugía orbitaria puede provocar la reactivación de la oftalmopatía y dar origen o exacerbar el estrabismo, por tanto, en algunos casos podría valorarse la utilidad de Teprotumumab como tratamiento farmacológico de primera elección cuando un procedimiento quirúrgico no sea una opción viable por diferentes razones.

Sin embargo, el efecto clínico sostenido en el tiempo de terapias como el Teprotumumab debe aún ser analizado dada su novedad en el mercado terapéutico, pero también limitado por la

accesibilidad del tratamiento a grandes grupos poblacionales por su costo. Asimismo, también es necesario valorar su relación con los tratamientos de base antitiroideos y los posibles beneficios de administrarse asociados.

Dado el curso habitual de la enfermedad hacia una etapa de inactividad, queda aún por determinar su beneficio en pacientes con reactivación del proceso inflamatorio, valorando su efectividad clínica final en estos casos.

Un perfil de seguridad alentador de Teprotumumab en pacientes con oftalmopatía tiroidea, coinciden con estudios de otros anticuerpos anti-IGF-IR utilizados en otras enfermedades autoinmunes, reportando que Teprotumumab no muestra afinidad detectable por el receptor de insulina; así, la hiperglucemia que se observó en algunos pacientes con diabetes probablemente resultó de la inhibición de IGF-IR. No hubo evidencia de empeoramiento residual del control glucémico después de concluido el tratamiento. Estos hallazgos indican que los pacientes con diabetes que reciben Teprotumumab simplemente deberán monitorizar continuamente sus niveles de glucosa, por lo que podrían requerir un posible ajuste de la medicación.

Los datos sobre Rituximab fueron contradictorios, y no existen actualmente nuevos estudios clínicos para determinar su eficacia, pero la ruta de los CD20 sigue siendo una vía farmacológica a explorar.

Tocilizumab demostró una mejora clínica considerable de la enfermedad y, si se superan las limitaciones de los estudios previos, la vía de la IL6 y, específicamente del mismo Tocilizumab, podría demostrar ser una alternativa útil ya disponible en el tratamiento de la Orbitopatía Tiroidea Autoinmune.

Así mismo, la mayor limitación para analizar la efectividad de las terapias que actúan sobre la vía del TNF $\alpha$ , y que los hace no concluyentes es el número de pacientes involucrados en sus estudios clínicos o reportes de casos, de forma que arroje resultados estadísticamente significativos. Pero del mismo modo que las otras opciones en estudio, no es descartable sus posibles beneficios terapéuticos futuros, puesto que es una vía compartida en muchos procesos inflamatorios autoinmunes ya descrita.

## 11. CONCLUSIONES

- Una de los aspectos que se cuestiona a varios de los estudios clínicos analizados, son los criterios de selección de los sujetos de prueba, que descartan a pacientes con enfermedad activa leve y con reactivación de la enfermedad, por lo que estos deberían ser aspectos a considerar en posteriores estudios clínicos que permitan concluir su utilidad en la enfermedad de comportamiento de leve a moderado y en reactivaciones de la actividad clínica, ya sean estos pacientes con tratamiento previos o no.
- El desarrollo de fármacos biológicos es un proceso lento y costoso, el cual conlleva la necesidad de un avance en el conocimiento de vías biológicas sobre las que se pueda actuar para interrumpir el curso de la patogenia de la OG. Todo este procedimiento implica la creación de nuevas moléculas, procesos de comercialización rentables y equilibrados (coste/beneficio), así como estudios clínicos y exigencias regulatorias. La continuidad y mejoría con el tiempo de las Terapias Biológicas, cuyo objetivo es devolver la tolerancia autoinmune, parece ser la alternativa viable y el camino con mayores perspectivas positivas para el tratamiento de la OG, dado que el objetivo es lograr una mayor especificidad terapéutica. Y aunque los artículos revisados no descartan ninguna vía específica de inhibición del proceso inflamatorio autoinmune, la inhibición del IGF1 R se ve favorecida para continuar la investigación por los resultados positivos de Teprotumumab.
- Podemos afirmar que los resultados terapéuticos de Teprotumumab, única terapia biológica actualmente aprobada por la FDA para el tratamiento de la OAT activa, le posicionan como terapia de primera elección en el tratamiento de la OG. Dado que los resultados de los estudios clínicos indican que superan a los glucocorticoides, inmunomoduladores no específicos, hasta ahora terapia de primera elección en la fase activa de la OG, mejorando efectividad, seguridad y especificidad en la restauración de la tolerancia inmune y, de forma secundaria, la reducción del proceso inflamatorio activo y sus secuelas posteriores.

## 12. BIBLIOGRAFIA

- 1- Terry J Smith and Luigi Bartalena. Will biological agents supplant systemic glucocorticoids as the first-line treatment for thyroid-associated ophthalmopathy? EJE. 2019. 181, D27–D43. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/181/5/EJE-19-0389.xml?rskey=knLZoj&result=1>
- 2- Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, et al. Novel therapies for thyroid autoimmune diseases: An update. Publicado en línea 2019 Nov 28. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;101366. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X19301174>
- 3- Luigi Bartalena, Graves' Disease: Complications. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [NCBI]. Actualizado 2018 Feb 20] 2000-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285551/>
- 4- Amy Patela, Huasheng Yangb, Raymond S. Douglas. A New Era in the Treatment of Thyroid Eye Disease AmJ Ophthalmol 2019; Volume:208: Pags:281–288. Disponible en: [https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(19\)30382-4/fulltext](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(19)30382-4/fulltext)
- 5- Peter N. Taylor y Col. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. Nat Rev Endocrinol (2020).16, 104–116. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0305-4>
- 6- Hong Chen, Shannon J C Shan, Tünde Mester, Yi-Hsuan Wei, Raymond S Douglas. TSH-Mediated TNF $\alpha$  Production in Human Fibrocytes Is Inhibited by Teprotumumab, an IGF-1R Antagonist. PLoS One. 2015 jun 18;10(6) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4472723/>
- 7- Nickisa M Hodgson, Fatemeh Rajaii. Current Understanding of the Progression and Management of Thyroid Associated Orbitopathy: A Systematic Review. Ophthalmol Ther. 2020 Mar; 9(1) Págs.: 21–33. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054489/#\\_ffn\\_sectitle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054489/#_ffn_sectitle)
- 8- Raymond S. Douglas. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. Eye (Lond). 2019 Feb; 33(2): 183–190. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367366/>
- 9- Subhash Goswamy. Endocrinal Exophthalmos. (Cap. 17) Manual of Oculoplasty, Orbitopathies and Dacriology. First Edition. New Delhy, India. Haypee Brothers Medical Publishers (p) Ltd. 2014. Pags: 241-246
- 10- Daniel Wail and Guillermo A. Fridrich. Graves Disease (Cap. 28) Orbital Tumor Diagnosis and Treatment. New York, USA. Springer Science+Business Media Inc. 2005. Pags: 328-336
- 11- Jeffrey A Nerad. Estrategia diagnostica en el paciente con proptosis. Jay H Krachmer. Cirugía Oculoplastica-Los Requisitos en Oftalmología. Madrid España. Mosby Inc.; an Elsevier Science Imprint. 2001. Ediciones Harcourt, S.A. 2002. (Cap. 13) Pags: 361-364
- 12- W. Müller-Forell and S. Pitz. Orbital Pathology (Cap-6.2.3.2) Editors: A. L. Baert, Leuven, K. Sartor, Heidelberg. Imaging of Orbital and Visual Pathway Pathology. Langenbeck Strasse, Germany. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 2002 Pags:213-221.

- 13- Diego Strianese y Francesca Rossi. Interruption of autoimmunity for thyroid eye disease: B-cell and T-cell strategy. *Eye* (2019) 33, 191–199. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41433-018-0315-9>
- 14- Nuo Xu y Col. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Thyroid Eye Disease: A Network Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* (2018 dec 12.) Fujian, China. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311851/#!po=58.6957>
- 15- Peter J. Dolman. Thyroid Associated Orbitopathy (Cap-6) Editors: Subrahmanyam Mallajosyula. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. Surgical Atlas of Orbital Diseases. New Delhi, India. Primera Edición. 2009. Pags:111-119.
- 16- Anupam Kotwal y Marius Stan. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res* 2018; 50(12): 871-886. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-0739-8134>
- 17- Prummel MF, y Col. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet.* (1993). 342(8877):949–954. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736\(93\)92001-A/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(93)92001-A/fulltext)
- 18- L. Pallarés Ferreres, M. Ramos-Casals. Terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas: ¿se cumplen las expectativas? *Rev SEFH* (2009) Vol. 33. Núm. 2. páginas 63-65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-terapias-biologicas-enfermedades-autoinmunes-sistemicas-S1130634309709894>
- 19- Kaplon, Hélène y Col. Antibodies to watch in 2020. *mAbs*, (2020) 12:1. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19420862.2019.1703531>
- 20- Hélène Kaplon & Janice M. Reichert. Antibodies to watch in 2019. *mAbs* (2019), 11:2, 219-238, Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19420862.2018.1556465>
- 21- Sonia Ramos Rivero. Interacción entre hormonas tiroideas y el sistema IGFs/IGFBPs: mecanismos moleculares, Tesis doctoral Universidad Complutense De Madrid Facultad De Farmacia Departamento De Bioquímica Y Biología Molecular. 1999. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/3889/>
- 22- Kanaga Rajan. Teprotumumab shows robust phase 3 efficacy for thyroid eye disease. *ONE Network.* Marzo 2019. Disponible en: <https://www.aao.org/headline/teprotumumab-shows-robust-phase-3-efficacy-thyroid>
- 23- Terry J. Smith y Col. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med* May 4, 2017. 376:1748-1761. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614949>
- 24- Terry J. Smith y Col. Role of IGF-1 pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun; 26 (3): 291–302. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712747/#!po=53.0303>
- 25- Smith TJ. New advances in understanding thyroid-associated ophthalmopathy and the potential role for insulin-like growth factor-I receptor F1000Research Rev:134 Disponible en <https://f1000research.com/articles/7-134>

- 26- Michelle Mohyi, and Terry J. Smith. IGF-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol*. 2018 July; 61(1): T29–T43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561656/>
- 27- Yao Wang, Amy Patel y Raymond S Douglas. Thyroid Eye Disease: How A Novel Therapy May Change the Treatment Paradigm. *The Clin Risk Manag*. 2019; 15: 1305–1318. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858302/#!po=52.7027>
- 28- Marius N. Stan. Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients with Graves' Orbitopathy. *Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb; 100(2): 432–441. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318907/#!po=76.0870>
- 29- Mario Salvi y Col. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *EJE*, Volume 156: Publicación 1 Page(s): 33–40. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/156/1/1560033.xml>
- 30- Mario Salvi y Col. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb; 100(2): 422–431. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318899/#!po=75.0000>
- 31- Pérez-Moreiras, Jose Vicente y Col. Treatment of Active Corticosteroid-Resistant Graves' Orbitopathy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery: March/April 2014 - Volume 30 Publicación 2*. Págs. 162-167. Disponible en: [https://journals.lww.com/op-rs/Abstract/2014/03000/Treatment\\_of\\_Active\\_Corticosteroid\\_Resistant.14.aspx](https://journals.lww.com/op-rs/Abstract/2014/03000/Treatment_of_Active_Corticosteroid_Resistant.14.aspx)
- 32- Jose V. Perez-Moreiras y Col. Efficacy of Tocilizumab in Patients with Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *AmJ Ophthalmol*. November 2018. Volume 195, Pages 181–190. Disponible en: [https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(18\)30431-8/fulltext](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(18)30431-8/fulltext)
- 33- O. M. Durrani, T. Q. Reuser & P. I. Murray. Infliximab: A Novel Treatment for Sight-Threatening Thyroid Associated Ophthalmopathy. *Orbit. The Int J on Orbital Dis, Oculop & Lacrimal Surgery*. Volume 24, 2005 - Issue 2. Pages 117-119 Published online: 08 Jul 2009. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01676830590912562>
- 34- Diego Strianese. Efficacy and Safety of Immunosuppressive Agents for Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. Jul/Aug 2018;34 (4S Suppl 1) S56-S59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923966/>