



El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica: integración de nuevas estrategias de tratamiento

Transcripción de un touchSATELLITE SYMPOSIUM

*Financiado por una solicitud de formación médica independiente de Alexion.
Esta actividad está impartida por touchIME.*

Los expertos



PROF. JACKIE PALACE (presidenta)

Departamento Nuffield de Neurociencias Clínicas, Universidad de Oxford, Oxford (Reino Unido)



PROF. KAZUO FUJIHARA

Departamento de Terapéutica de la Esclerosis Múltiple, Facultad de Medicina de la Universidad Médica de Fukushima, Fukushima (Japón)



PROF. SEAN PITTOCK

Centro de Esclerosis Múltiple y Neurología Autoinmune, y Laboratorio de Investigación de Neuroinmunología, Clínica Mayo, Rochester (MN, EE. UU.)

Financiado por una solicitud de formación médica independiente de Alexion. Esta actividad está impartida por touchIME.

Fecha de publicación original:

21 de octubre de 2020.

Fecha de vencimiento de los créditos:

20 de octubre de 2021.

Introducción

Únase a la profesora Jackie Palace (presidenta), el profesor Kazuo Fujihara y el profesor Sean Pittock mientras analizan los fundamentos y los datos más recientes sobre nuevas terapias para el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica y su integración en la atención a los pacientes.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Después de ver este touchSATELLITE SYMPOSIUM, debería ser capaz de:

- Resumir las estrategias para el diagnóstico temprano y preciso del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)
- Describir cómo las nuevas opciones de tratamiento se centran en la fisiopatología del TENMO para prevenir la recaída
- Evaluar los resultados recientes de la fase III de las nuevas terapias y cómo pueden afectar a las decisiones de tratamiento del TENMO

TEMAS ABORDADOS:

- ¿Reduce la detección temprana la carga del TENMO?
- ¿Cómo funcionan las nuevas terapias para reducir la recaída?
- En la clínica del TENMO: ¿Cómo podemos trasladar los datos recientes a la atención de los pacientes? (Discusión de casos)
- Preguntas y respuestas de los participantes

Introducción

En los pacientes con la enfermedad autoinmune rara del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO), se produce un daño acumulativo en el sistema nervioso central debido a episodios recurrentes de inflamación del nervio óptico, la médula espinal o el cerebro que, en última instancia, pueden provocar ceguera y parálisis, lo que a su vez provoca una discapacidad importante. El tratamiento temprano para prevenir la discapacidad relacionada con ataques recurrentes es fundamental, pero el diagnóstico se puede retrasar, puesto que a veces resulta complicado distinguir los síntomas del TENMO de los de la esclerosis múltiple. El uso de inmunodepresores sistémicos está generalizado para evitar las recaídas pero, en 2019, tres nuevos fármacos dirigidos a la fisiopatología del TENMO demostraron su eficacia para la reducción de los ataques. La pregunta que se plantea ahora es: ¿cómo deberíamos integrar los fármacos más nuevos en la atención a los pacientes con TENMO?

Prof. Jackie Palace: Bienvenido al simposio titulado «El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica». Hoy vamos a centrarnos en cómo influyen los tratamientos nuevos y novedosos en nuestros tratamientos ya disponibles en la consulta.

Los ponentes de este simposio seremos yo misma, la profesora Jackie Palace, el profesor Kazuo Fujihara y el profesor Sean Pittock.

Programa		
Hora	Presentación	Ponente
8:00	Introducción y bienvenida	Prof. Jackie Palace
8:05	¿Reduce la detección temprana la carga del TENMO?	Prof. Kazuo Fujihara
8:15	¿Cómo funcionan las nuevas terapias para reducir la recaída?	Prof. Sean Pittock
8:30	En la clínica del TENMO: ¿Cómo podemos trasladar los datos recientes a la atención de los pacientes? Discusión de casos	Ponente: Prof. Jackie Palace Comentaristas: Prof. Sean Pittock y Kazuo Fujihara
8:45	Preguntas y respuestas en vivo	Todos los ponentes
8:55	Resumen y despedida	Prof. Jackie Palace

TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica.

Bien, este es nuestro programa de hoy. El profesor Kazuo Fujihara nos explicará por qué es importante realizar un diagnóstico temprano del TENMO. El profesor Pittock analizará los datos sobre estos tratamientos nuevos y novedosos, así como su reducción de las recaídas. A continuación, mantendremos una discusión de casos sobre cómo estos nuevos tratamientos están cambiando la estrategia en los centros de salud cuando tenemos que decidir un tratamiento y, después, acabaremos con una sesión de preguntas y respuestas en la que les animo a participar activamente.

Objetivos de aprendizaje

Resumen de las estrategias para el diagnóstico temprano y preciso del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)

Descripción de cómo las nuevas opciones de tratamiento se centran en la fisiopatología del TENMO para prevenir la recaída

Evaluación de los resultados recientes de la fase III de las nuevas terapias y cómo pueden afectar a las decisiones de tratamiento del TENMO

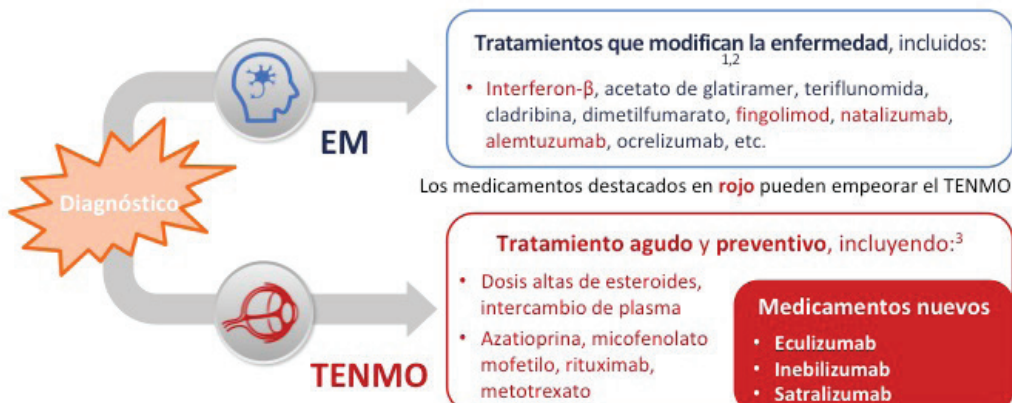
Estos son nuestros objetivos de aprendizaje para hoy. Definiremos las estrategias para realizar un diagnóstico temprano y preciso del TENMO. Describiremos cómo estos nuevos tratamientos van dirigidos a las recaídas del TENMO desde un punto de vista patofisiológico. Escucharemos los resultados del estudio de fase III de estos nuevos tratamientos y, posteriormente, comentaremos cómo estos nuevos tratamientos influyen en nuestro algoritmo.

¿Reduce la detección temprana la carga del tenmo?

Ahora vamos a escuchar al profesor Fujihara, que nos explicará cómo la detección temprana reduce la carga del TENMO.

Prof. Kazuo Fujihara: Muchas gracias por la presentación, Jackie. Estoy muy contento de estar hoy aquí. El objetivo de mi charla es abordar esta pregunta: «¿Reduce la detección temprana la carga del TENMO?» Mi respuesta es: por supuesto que sí; pero para lograr el objetivo, deberíamos conocer las manifestaciones clínicas, las RM y los datos de laboratorio, así como los criterios de diagnóstico, la fisiopatología y los tratamientos disponibles para esta enfermedad.

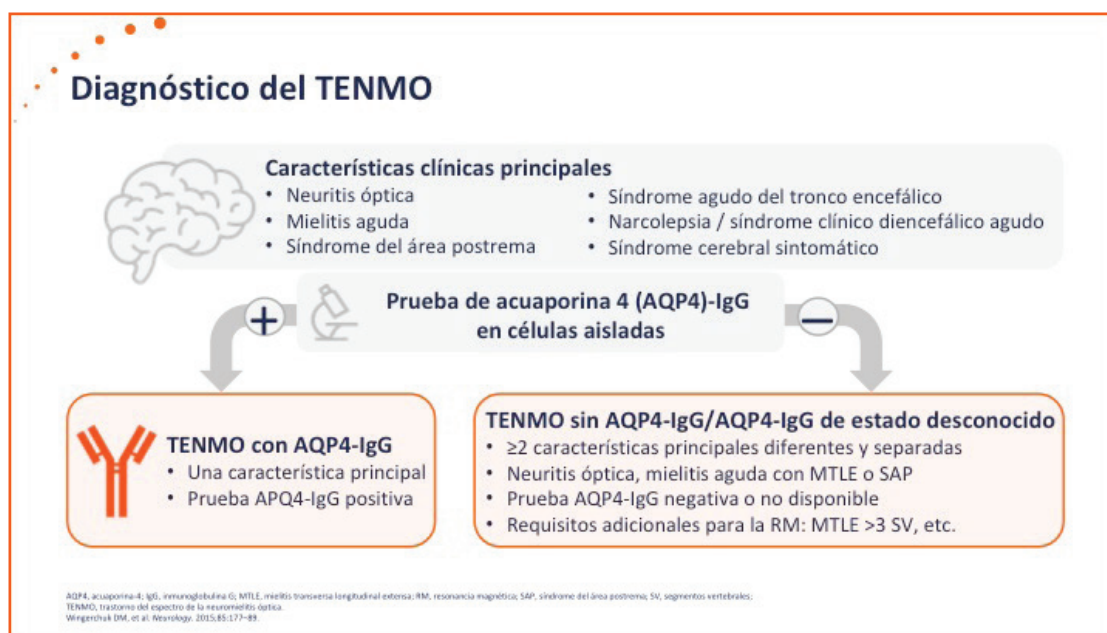
Plan de tratamiento para EM versus TENMO



EM, esclerosis múltiple; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica.
1. Hwang JH, et al. *Neurol Sci*. 2018;39:109-120. 2. AAN Practice Guideline Recommendations. Disponible en www.aan.com/Neurology/PracticeGuidelines/PracticeGuidelines (consultado en julio de 2016).
3. Kissler RA, et al. *Curr Treat Optic Neurol*. 2015;18:2.

Empecemos con el tratamiento. Como todos sabrán, el tratamiento del TENMO es diferente del de la esclerosis múltiple (EM). Entre las alrededor de 20 terapias modificadoras de la enfermedad aprobadas para la EM en los Estados Unidos, algunos fármacos como interferón beta, fingolimod, natalizumab y alemtuzumab pueden empeorar el TENMO, por lo que se debería evitar tratar a los pacientes con TENMO con estos fármacos para la EM. Por tanto, es muy importante diferenciar el TENMO de la EM en la fase inicial del estudio diagnóstico.

En el caso del tratamiento inmunológico del TENMO, los tratamientos se dividen en dos fases: la fase aguda y la fase crónica para evitar las recaídas. En el caso de la prevención de las recaídas, se han utilizado varios inmunodepresores, entre ellos azatioprina, micofenolato de mofetilo y rituximab. Sin embargo, el año pasado se publicaron los primeros ensayos controlados y aleatorizados de anticuerpos monoclonales en el TENMO. Los tres anticuerpos monoclonales demostraron ser muy eficaces en la prevención de las recaídas y resultaron relativamente seguros. Estos tres anticuerpos monoclonales son eculizumab (monoclonal anticomplemento), inebilizumab (monoclonal anti-CD19) y satralizumab (monoclonal receptor anti-IL-6). Así pues, tenemos más opciones de tratamiento para esta enfermedad.



El siguiente aspecto es el diagnóstico del TENMO. Como pueden ver en esta diapositiva, existen seis características clínicas principales: neuritis óptica, mielitis aguda, síndrome del área postrema que se manifiesta en hipo resistente al tratamiento, náuseas y vómitos, así como algunos síndromes cerebrales y del tronco encefálico. En lo que respecta a las pruebas de acuaporina 4 (AQP4)-IgG, lo ideal sería utilizar un análisis en células aisladas porque es el más sensible y más específico.

Para realizar un diagnóstico del TENMO con AQP4-IgG, sus pacientes deberían tener una de esas seis características clínicas principales y haber dado positivo en AQP4-IgG. Siempre y cuando se pueda excluir un diagnóstico alternativo, puede realizar un diagnóstico del TENMO con AQP4-IgG. El TENMO sin AQP4-IgG o con estado serológico de AQP4-IgG desconocido es más complicado y los criterios son más estrictos. Por ejemplo, se necesitan dos o más características clínicas principales independientes y una de ellas debería ser la neuritis óptica, la mielitis aguda o el síndrome del área postrema. Además, el paciente debería cumplir otros criterios de RM, como lesiones en la médula espinal que se extiendan en más de tres segmentos vertebrales. El TENMO positivo en anticuerpos MOG se puede incluir en esta categoría, pero puede ser de naturaleza heterogénea.

Diferenciación del TENMO frente a la EM

La gravedad de los síntomas y los antecedentes de la enfermedad pueden ayudar a diferenciar el TENMO de la EM



• El diagnóstico correcto es importante para la elección terapéutica, así como para reducir el fracaso terapéutico y la incapacidad a largo plazo.

AQP4, acuopina-4; EM, esclerosis múltiple; MT, mielitis transversa; MTLE, mielitis transversa longitudinal extensa; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica. Marrodan N, et al. *Biomédicines*. 2020;8:130.

Algunos resultados de RM y características clínicas pueden resultar útiles para diferenciar el TENMO de la EM. Las lesiones de la médula espinal pueden estar localizadas en sitios de elevada expresión de AQP4, como las regiones periventriculares y la sustancia gris central de la médula espinal. En el TENMO se suelen observar lesiones moteadas brillantes y la atrofia de la médula espinal es más grave en el TENMO que en la EM pero, en cambio, la atrofia cerebral es menos grave en el TENMO. La mielitis transversa es más grave y completa en el TENMO, pero la mielitis transversa longitudinal extensa es relativamente poco frecuente en la EM. Así pues, estos resultados son útiles para el diagnóstico diferencial.

Signos de alerta: hallazgos atípicos en TENMO

Datos clínicos / de laboratorio

- Evolución clínica general progresiva
- <4 horas o >4 semanas hasta el punto mínimo del ataque
- Mielitis transversa parcial
- Bandas oligoclonales en LCR

Características de la imagen

Lesiones cerebrales

- Perpendicular a la superficie ventricular lateral
- Adyacente al ventrículo lateral en el lóbulo temporal inferior
- Yuxtacortical con fibras subcorticales en U
- Lesiones corticales
- Aumento del gadolinio constante

Lesiones de la médula espinal

- <3 segmentos vertebrales completos
- Predominantemente en la médula espinal periférica
- Cambio de señal indistinto en las secuencias T2

LCR, líquido cefalorraquídeo; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica. Wingerchik DM, et al. *Neurology*. 2015;85:177-89.

Existen varios signos de alerta que representan hallazgos atípicos en el TENMO.

Una evolución clínica progresiva es poco frecuente en el TENMO. Como he comentado, la mielitis transversa parcial es frecuente en la EM, pero poco frecuente en el TENMO. Si las bandas oligoclonales en LCR son positivas, no se puede excluir el TENMO, pero solo un 10 % de los pacientes con TENMO dan positivo en bandas oligoclonales. Se debería tener precaución si los pacientes tienen comorbilidades. La sarcoidosis puede imitar el TENMO y en algunos pacientes con cáncer, y las lesiones de la médula espinal se pueden extender en más de tres segmentos vertebrales. Algunas lesiones cerebrales mostradas en esta diapositiva son relativamente normales en la EM, por lo que si observa estas lesiones en sus pacientes, debería dudar del diagnóstico de TENMO.

Las lesiones de la médula espinal se suelen extender en más de tres segmentos vertebrales, por lo que las lesiones cortas en la médula espinal son relativamente poco frecuentes en el TENMO. Sin embargo, un estudio reciente de Mayo Clinic indicó que las lesiones de la médula espinal en hasta el 15 % de los pacientes con mielitis TENMO en fase inicial no se extendían en más de tres segmentos vertebrales. Así pues, las lesiones cortas en la médula espinal no necesariamente excluyen el diagnóstico de TENMO y las lesiones en la médula espinal periférica son poco frecuentes en el TENMO.

AQP4 en el cerebro adulto sano^{1,2}

- AQP4 es un canal de agua en los pies terminales de los astrocitos
- Mantiene la homeostasis del agua
- Ayuda a mediar en la eliminación de proteínas de desecho
- Antígeno objetivo en el TENMO

AQP4, acuaporina-4; LCR, líquido cefalorraquídeo; TENMO, trastorno del espectro de la neurorrelitis óptica.
1. Desai B, et al. *Neurology Focus*. 2016;41:E8. 2. Mader S, Brimberg L. *Cell*. 2019;6:90.

¿Qué es la AQP4, dónde se encuentra y cuáles son sus funciones? La AQP4 es un canal de agua en los pies terminales de los astrocitos y mantiene la homeostasis del agua. Además, ayuda a mediar en la eliminación de proteínas de desecho y, por supuesto, es un antígeno objetivo en el TENMO.

Patogenia de TENMO con AQP4-IgG positivo^{1,2}

- La IL-6 admite plasmoblastos para promover la liberación de AQP4-IgG
- El AQP4-IgG se une al AQP4 y activa la secuencia de complementos
- Daño lítico a los astrocitos e inflamación asociada

AQP4, acuaporina-4; IgG, inmunoglobulina G; IL-6, interleucina-6; TENMO, trastorno del espectro de la neurorrelitis óptica.
1. Volkmann AS, et al. *Brain Pathol*. 2015;23:684-695. 2. Weischenberg BG, Wajsbach DM. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:663-679.

¿Qué deberíamos saber sobre la patogénesis de TENMO con AQP4-IgG positivo? Los plasmoblastos circulantes pueden liberar AQP4-IgG y se ven reforzados principalmente por la interleucina (IL)-6. La AQP4-IgG se une a la AQP4, que se expresan en los pies terminales de los astrocitos y, dado que la AQP4-IgG es principalmente IgG-1, puede activar la secuencia de complementos de forma eficiente. Como consecuencia de la citotoxicidad mediada por complemento, los astrocitos presentan lesiones pero la mielina y las neuronas también presentan lesiones en el TENMO. Además de esta inmunidad humoral, la inmunidad celular en la que participan linfocitos, macrófagos y granulocitos también contribuye a la formación de las lesiones.

Otros candidatos a biomarcadores en TENMO



Citocinas relacionadas con el Th17¹

- Los niveles de linfocitos Th17 aumentaron en TENMO
- Valores de IL-6 e IL-17 más altos en TENMO que en EM
- Los linfocitos Th17 y las citocinas pueden ser objetivos terapéuticos



CXCL1, CXCL5 y CXCL7 en LCR³

- Las quimiocinas relacionadas con los neutrófilos se elevan en TENMO pero no en EM
- No se correlaciona con la gravedad clínica
- Potencial de uso diagnóstico



PAFG y NFL²

- Aumento en TENMO
- Niveles de LCR correlacionados con la concentración sérica
- Es probable que sean biomarcadores de la actividad de la enfermedad
- Suero PAFG: NFL más alto en TENMO que en EM



Micro-ARN exosomal⁴

- Hsa-miR-122-3p y hsa-miR-200a-5p correlacionados con la gravedad de la enfermedad en TENMO
- Potencial como biomarcadores para el TENMO recurrente

ARN, ácido ribonucleico; CXCL, quimiocina; EM, esclerosis múltiple; E, interférence; LCR, líquido cefalorraquídeo; NFL, cadena ligera de neurofilamentos; PAFG, proteína ácida fibrilar glial; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; Th, linfocito T cooperador.
1. Hou MM, et al. *Int Immunopharmacol*. 2019;75:205793. 2. Watanabe M, et al. *Neurology*. 2019;93:e1299-1311. 3. Liu Z, et al. *Ann Clin Neurosci* 2020; doi: 10.1002/acns.51094. 4. Chen C, et al. *Front Immunol*. 2020;11:5064.

¿Cuáles son los otros candidatos a biomarcadores en TENMO? Las citocinas relacionadas con el linfocito Th-17, como IL-6, IL-8, GM-CSF, aparecen mucho más aumentadas en el TENMO y pueden ser los objetivos terapéuticos en esta enfermedad. La GFAP es una proteína de los astrocitos y una cadena ligera de neurofilamentos es una proteína específica de las neuronas. Si se detectan estas proteínas en la sangre y en el LCR, se sugieren lesiones astrocíticas y lesiones neuronales, y sus niveles en el suero y el LCR son muy elevados en el TENMO en comparación con la EM y otras enfermedades. Algunas quimiocinas también aparecen aumentadas en el TENMO. Por ejemplo, la CXCL1 es un factor quimiotáctico neutrófilo y la CXCL5 se expresa en los eosinófilos. Las quimiocinas relacionadas con los neutrófilos son elevadas en el TENMO pero no en la EM. Los estudios recientes sugieren que los micro-ARN exosomales también pueden ser biomarcadores emergentes en TENMO.

Subgrupos fenotípicos de AQP4-IgG-negativo en TENMO



Análisis de los componentes principales de 36 parámetros clínico radiológicos de 41 pacientes, validados en 45 pacientes

3 subgrupos fenotípicos

Subgrupo de posible EM

- Dedos de Dawson
- Lesión que toca el cuerpo del ventrículo lateral
- ≥ 4 lesiones cerebrales
- Lesión temporal inferior
- Bandas oligoclonales en LCR diferentes
- El mioinositol y el formiato son significativamente más altos que el subgrupo de posible TENMO

Subgrupo de posible TENMO

- Cumple los criterios de TENMO 2015
- Afectación predominante de la médula espinal central
- Neuritis óptica y mielitis transversal simultáneas
- Lesión cerebral tumefacta
- EDSS ≥ 6 durante el ataque

Subgrupo de pocas lesiones cerebrales

- ≤ 3 lesiones cerebrales

EDSS, escala ampliada del estado de discapacidad; EM, esclerosis múltiple; LCR, líquido cefalorraquídeo; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica.
Yeo T, et al. *Neuro Neuromuscul Neuroimmunol*. 2019;31:e228.

Recientemente, los investigadores han empezado a centrarse en el TENMO con AQP4-IgG negativo. Un grupo de Oxford liderado por Jackie [Palace] realizó recientemente un análisis de los componentes principales de 36 parámetros clínicos de RM en pacientes con esta enfermedad, y concluyó que existen tres subgrupos fenotípicos en esta categoría: el subgrupo de posible EM, el subgrupo de posible TENMO y el subgrupo de pocas lesiones cerebrales. El subgrupo de posible EM presenta lesiones en la RM que se suelen observar en la EM y su estudio metabólico demostró que había un nivel significativamente mayor de mioinositol y formiato en este grupo que en el subgrupo de posible TENMO. Así pues, estos dos grupos pueden ser diferentes desde el punto de vista de la patología. El subgrupo de posible TENMO tiene características coherentes con el diagnóstico de TENMO. El subgrupo de pocas lesiones cerebrales se caracteriza por tres o menos lesiones cerebrales. Así pues, el TENMO seronegativo puede ser de naturaleza heterogénea.






Por último, en un estudio reciente se analizó la calidad de vida en más de 190 pacientes con TENMO. Conviene destacar que la mayoría de los pacientes habían recibido un diagnóstico inicial distinto de TENMO, lo que significa que el diagnóstico de TENMO se retrasó. En estos pacientes se observó un fuerte impacto negativo en la salud física. Otros síntomas molestos fueron el dolor y la disfunción vesical e intestinal. Pero, en cambio, se observó un bienestar emocional relativamente normal, aunque los principales factores negativos fueron la incapacidad para trabajar, la reducción de la calidad de vida y la función sexual y el aumento del dolor. La calidad de vida de los pacientes es bastante baja y no están satisfechos con las opciones de tratamiento y la carga económica. Así pues, el diagnóstico precoz es de vital importancia para iniciar un tratamiento temprano con los fármacos adecuados; por tanto, deberíamos utilizar biomarcadores para poder realizar dicho diagnóstico temprano y controlar la actividad de la enfermedad.

Muchas gracias por su atención.

¿Cómo funcionan las nuevas terapias Para reducir la recaída?

Prof. Sean Pittock: Hola, me gustaría agradecer a la profesora Jackie Palace la invitación para participar en este simposio de hoy. Como continuación a lo que ha mencionado el profesor Fujihara, hablaremos del funcionamiento de las terapias novedosas para reducir la recaída. Abordaré algunos de los mecanismos que se comentaron en la charla del profesor Fujihara y, posteriormente, comentaré los ensayos de fase III que se han realizado en TENMO. Hablaremos sobre los resultados de estos ensayos y de algunos de los posibles efectos secundarios de estos medicamentos.

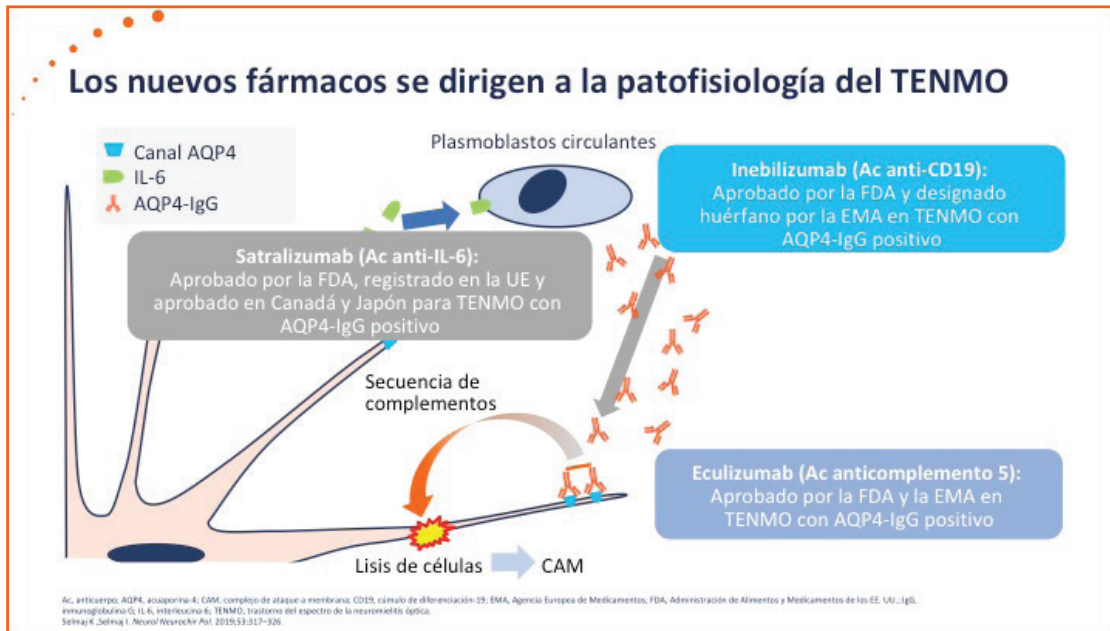
Objetivos del tratamiento en el TENMO^{1,2}

-  Los ataques de TENMO requieren una terapia inmunodepresora agresiva
-  La prevención de los ataques y recaídas de TENMO es crucial para limitar la acumulación de daños, PERO la concentración de recaídas y los ataques intermitentes son difíciles de predecir
-  El enfoque tradicional del tratamiento se basaba en:
 - Inmunodepresión: esteroides, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo
 - Terapia dirigida a los linfocitos B con rituximab

TENMO, trastorno del espectro de la esclerosis múltiple.
1. Waacki T, et al. *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e640. 2. Witschenker BG, Wingerchuk DM. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:663-679.

Así pues, ¿cuáles son los objetivos de tratamiento en el TENMO? Sabemos que los ataques de TENMO requieren una terapia inmunodepresora agresiva. Como ha señalado el profesor Fujihara, el motivo por el cual requieren una terapia agresiva es que los ataques de TENMO pueden ser graves e incapacitantes, y pueden provocar ceguera y paraplejia. La prevención de los ataques y recaídas de TENMO es crucial para limitar la acumulación de daños. La concentración de recaídas y los ataques intermitentes son difíciles de predecir.

Los enfoques tradicionales han confiado en las terapias inmunosupresoras: esteroides a menudo crónicos, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo y, más recientemente, terapias dirigidas a los linfocitos B con rituximab. El problema de estos tratamientos es que tienen posibles efectos secundarios significativos a más largo plazo, además de una eficacia limitada. Sabemos por estudios retrospectivos que aproximadamente entre el 40 % y el 80 % de los pacientes tendrán una recaída al final del seguimiento si toman estos fármacos. Por tanto, se identificó que existía una gran necesidad de disponer de mejores terapias, así como de terapias demostradas, ya que no se ha demostrado ninguna de las terapias en un ensayo de fase III. Por encima de todo, entender el mecanismo del TENMO y la inmunopatología del trastorno nos ha permitido identificar posibles objetivos terapéuticos novedosos.

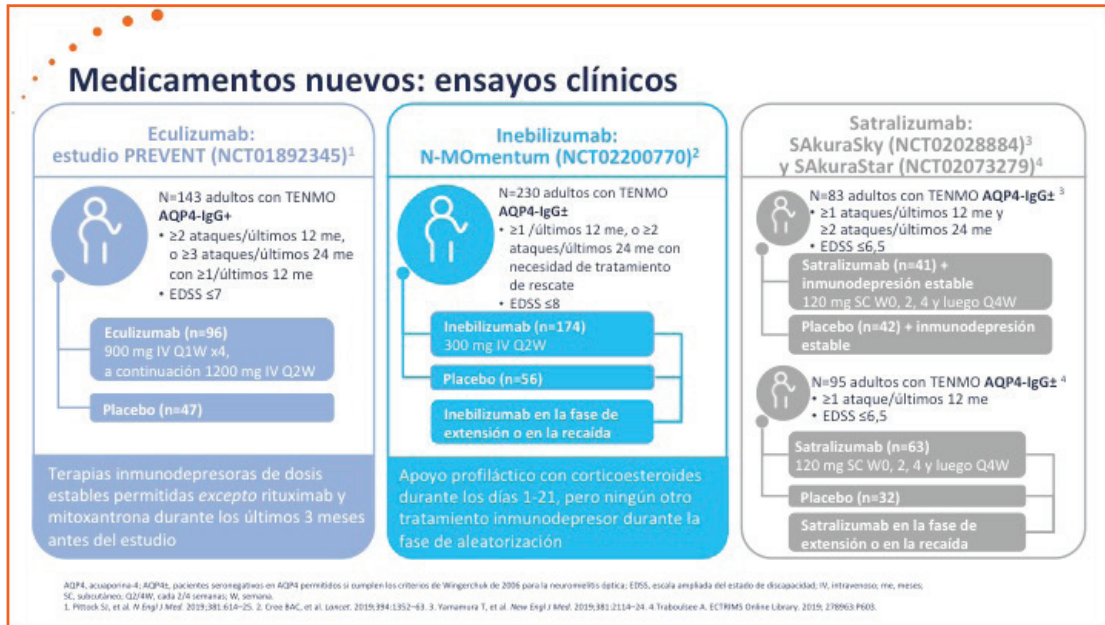


En esta diapositiva pueden observar tres objetivos novedosos. En primer lugar, se sabe que la IL-6 aumenta en el líquido cefalorraquídeo y en el suero de los pacientes durante los ataques. La IL-6 impulsa los plasmoblastos, estimula la producción de anticuerpos y, por tanto, es un objetivo ideal en esta enfermedad. Las células que producen anticuerpos, los plasmoblastos, también son un posible objetivo. Los linfocitos B también impulsan los linfocitos T y estos también pueden tener su cometido en esta enfermedad, por lo que sí tiene sentido dirigirse a estas células. Cuando los anticuerpos se unen a la célula objetivo, es decir, cuando los anticuerpos se unen al canal de agua del astrocito, activan el complemento y, una vez activado, se genera la división de C5 en C5A y C5B. Evitar que esto ocurra evitará la formación del complejo de ataque a la membrana y evitará los efectos inflamatorios de C5A y, por tanto, también representa un objetivo novedoso.

Desde la perspectiva de IL-6, se han estudiado los anticuerpos anti-IL-6 de satralizumab en dos ensayos que comentaremos posteriormente. Inebilizumab es un anticuerpo anti-CD19 y también analizaremos este ensayo. Se ha estudiado eculizumab, un anticuerpo anticomplemento 5, en un ensayo de fase III que también comentaremos este ensayo.



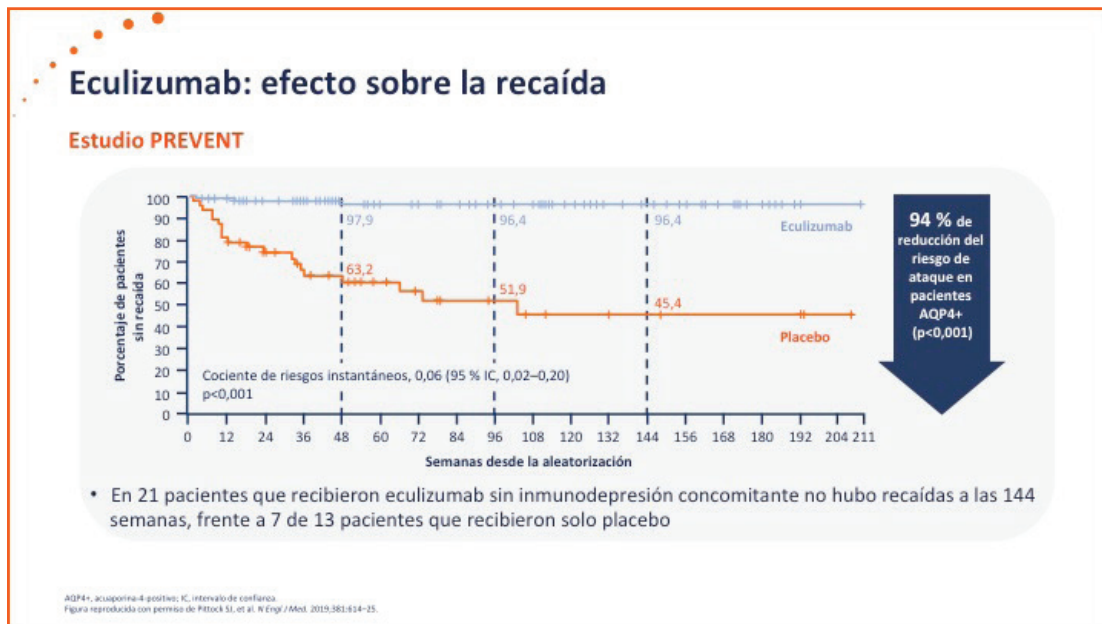
Así pues, les ofreceré una visión general. Sabemos que los niveles altos de IL-6 están asociados con la recaída del TENMO y la gravedad de la discapacidad neurológica. La IL-6 mejora la supervivencia del plasmoblasto y estimula la producción de IgG-AQP4. Los linfocitos Th-17 liberan IL-6, IL-17 y IL-21 y estas citocinas promueven la producción de AQP4-IgG, la inflamación periférica y del SNC y daños en la barrera hematoencefálica y los astrocitos. Bloquear la IL-6 o dirigirse al CD19 podría reducir este proceso y posiblemente influir en esta enfermedad.



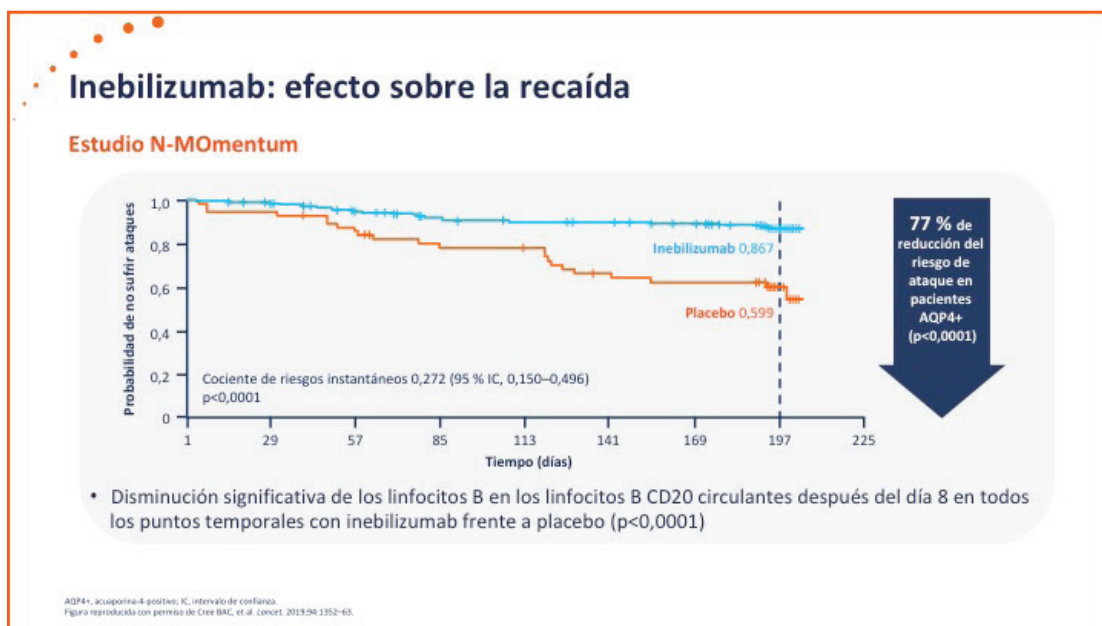
Ahora analizaré los cuatro ensayos clínicos que se han realizado hasta la fecha. En el ensayo de eculizumab o estudio PREVENT participaron 143 pacientes adultos con enfermedad positiva en anticuerpos AQP4-IgG. Estos son los requisitos de inclusión: los pacientes debían haber sufrido ≥2 ataques en los últimos 12 meses o ≥ 3 ataques en los últimos 24 meses. Estos pacientes padecían una forma grave de la enfermedad y ataques muy frecuentes. Se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y aquí pueden observar la posología de los medicamentos que recibieron y el modo de administración y frecuencia de dicha administración. Se permitió que los pacientes recibiesen una dosis estable de terapias inmunosupresoras, salvo que los pacientes no podían tomar rituximab ni mitoxantrona durante los tres meses previos al estudio. Durante este ensayo, los pacientes pudieron recibir terapias inmunosupresoras concomitantes.

En el ensayo de inebilizumab, también conocido como ensayo N-MOMentum, participaron 230 pacientes. Para este ensayo y para los ensayos de satralizumab, los pacientes podían dar positivo en anticuerpos AQP4, pero también TENMO seronegativo en anticuerpos AQP4. Tanto los ensayos de inebilizumab como de satralizumab permitieron la participación de pacientes si habían sufrido ≥1 ataque en los últimos 12 meses o ≥ 2 ataques en los últimos 24 meses. En el ensayo de inebilizumab, los pacientes debían tener una EDSS de ≤8. Inebilizumab se dosificó en 300 mg por vía intravenosa cada dos semanas y, posteriormente, se repitió cada seis meses, aleatorizando a los pacientes en una proporción de 3:1. Si sufrían un ataque, se incluían en un estudio de extensión abierto. En ese estudio, se permitió el apoyo de corticoesteroides profilácticos durante los días 1 a 21, pero no se permitió ninguna otra terapia inmunosupresora durante la fase aleatorizada.

Se realizaron dos ensayos de satralizumab. Los pacientes de SAkuraSky fueron aleatorizados en una proporción de 1:1. También se permitió que los pacientes recibiesen una inmunosupresión estable. En el estudio SAkuraStar, se aleatorizó a 95 pacientes en una proporción de 2:1, que recibieron 120 mg de satralizumab subcutáneo durante las semanas 0-4 y, posteriormente, cada 4 semanas. En el estudio SAkuraStar, los pacientes con recaída continuaron o fueron trasladados a la fase de extensión de satralizumab.



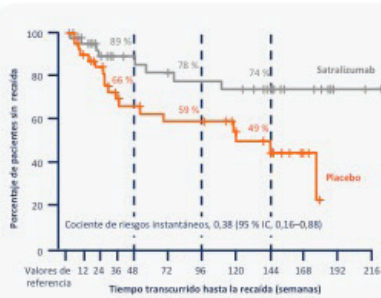
Así pues, ¿cuáles fueron los resultados de estos ensayos? En el caso de eculizumab, podemos observar la curva de supervivencia que muestra que a las 96 semanas, el 96,4 % de los pacientes que fueron tratados con eculizumab no habían recaído, en comparación con el 51,9 % de los pacientes que recibieron placebo. Se trata de una reducción del 94 % del riesgo de ataque en los pacientes que dieron positivo en anticuerpos AQP4. En 21 pacientes que recibieron eculizumab sin inmunosupresión concomitante no hubo recaídas a las 144 semanas, frente a 7 de 13 pacientes que recibieron solo placebo y sufrieron una recaída.



En el caso de inebilizumab, se observó una reducción del 77 % del riesgo de ataque en los pacientes que dieron positivo en anticuerpos AQP4. Se produjo una disminución significativa de los linfocitos B en los linfocitos B CD20 circulantes después del día 8 en todos los puntos temporales con inebilizumab frente a placebo.

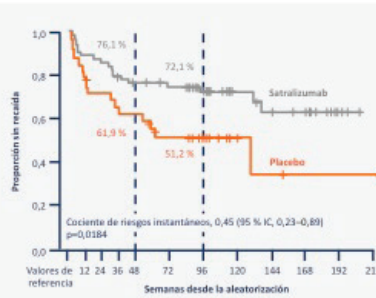
Satralizumab: efecto sobre la recaída

Estudio SAKuraSky¹



- No hay diferencia significativa frente al placebo en la población AQP4 IgG-negativo (n=14)

Estudio SAKuraStar²



- 55 % de reducción de recaída frente al placebo

Análisis global³

75 % de reducción del riesgo de ataque en pacientes AQP4+

AQP4+, anticuerpo- μ positivo; IC, intervalo de confianza; IgG, inmunoglobulina G.
Figuras reproducidas con permiso de: 1. Yamamura T, et al. *New Engl J Med* 2019;381:2114-24; 2. Traboulssi A. *ECTRIMS Online Library*. 2019; 2789G3-P603; 3. Harkova Z, et al. *Invert Ophthalmod Vis Sci* 2020;61:3173.

En el caso de satralizumab, podemos revisar tanto el estudio SAKuraSky como el estudio SAKuraStar. En el estudio SAKuraSky, se puede observar que a las 96 semanas, el 78 % de los pacientes tratados no había sufrido recaídas frente al 59 % de los pacientes en el grupo de placebo. En el estudio SAKuraStar, el 72,1 % de los pacientes no sufrió recaídas en el grupo de tratamiento, frente a un 51,2 % de los pacientes en el grupo de placebo y que no sufrió ninguna recaída. En general, si combinamos ambos estudios, se observa una reducción del 75 % del riesgo de ataque en los pacientes que dieron positivo en anticuerpos AQP4.

Medicamentos nuevos: seguridad

Eculizumab: Estudio PREVENT¹

AA más habituales	Eculizumab (n=96), n (%)	Placebo (n=47), n (%)
Infección del tracto respiratorio superior	28 (29)	6 (13)
Dolor de cabeza	22 (23)	11 (23)
Nasofaringitis	20 (21)	9 (19)
Náuseas	16 (17)	12 (26)
Infección del tracto urinario	13 (14)	10 (21)
Dolor en las extremidades	11 (11)	10 (21)

- AAG: 26 % (eculizumab) frente a 28 % (placebo)
- 1 muerte relacionada (eculizumab) debido a infección respiratoria
- 2 interrupciones por los AA (ambos placebo)
- Sin casos de infección meningocócica

Inebilizumab: Estudio N-MOmentum²

AA más habituales	Inebilizumab (n=174), n (%)	Placebo (n=56), n (%)
Infección del tracto urinario	20 (11)	5 (9)
Artralgia	17 (10)	2 (4)
IRR	16 (9)	6 (11)
Dolor de espalda	13 (7)	2 (4)
Dolor de cabeza	13 (7)	4 (7)
Nasofaringitis	13 (7)	6 (11)

- AAG: 5 % (inebilizumab) frente a 9 % (placebo)
- Ninguna muerte durante el período controlado aleatorizado; 2 muertes durante la fase de extensión (1 potencialmente relacionada con el tratamiento)
- 2 interrupciones por los AA (inebilizumab)

Satralizumab: Estudio SAKuraSky³

AA más habituales	Satralizumab (n=41), n (%)	Placebo (n=42), n (%)
Nasofaringitis	10 (24)	7 (17)
Infección del tracto respiratorio superior	10 (24)	6 (14)
Dolor de cabeza	10 (24)	4 (10)
Infección del tracto urinario	7 (17)	7 (17)
Estreñimiento	2 (5)	7 (17)

- AAG: 17 % (satralizumab) frente a 21 % (placebo)
- Sin muertes ni reacciones anafilácticas
- 8 interrupciones por los AA (3 satralizumab y 5 placebo)
- Las IRR son más frecuentes con satralizumab que en el grupo de placebo (12 % frente a 5 %)

AA, acontecimiento adverso; AAG, acontecimiento adverso grave; IRR, reacción relacionada con la infusión.
1. Pittock SJ, et al. *N Engl J Med* 2019;381:614-25; 2. Cree BAC, et al. *Lancet* 2019;394:1352-63; 3. Yamamura T, et al. *New Engl J Med* 2019;381:2114-24.


¿Qué grado de seguridad mostraron estos fármacos? En esta diapositiva pueden ver los perfiles de seguridad observados en los tres estudios. En el caso del ensayo con eculizumab, los acontecimientos adversos habituales fueron infección del tracto respiratorio alto y dolor de cabeza. Se produjeron acontecimientos adversos graves en el 26 % de los pacientes del grupo de eculizumab frente al 28 % en el grupo de placebo. Se registró una muerte relacionada por eculizumab debido a infección respiratoria. Se produjeron dos interrupciones del tratamiento por acontecimientos adversos, ambos estaban en el grupo de placebo y no se registraron casos de infección meningocócica.

Se observaron acontecimientos adversos graves en el 5 % de los pacientes del grupo de inebilizumab y en el 9 % del grupo de placebo. No se registró ninguna muerte durante el período controlado aleatorizado en el ensayo de inebilizumab. Se registraron dos muertes durante la fase de extensión y una potencialmente relacionada con el tratamiento. En el ensayo de inebilizumab se registraron dos interrupciones del


tratamiento por acontecimientos adversos. Los acontecimientos adversos más habituales en el ensayo de inebilizumab fueron infección del tracto urinario y artralgia.

En el caso del estudio de satralizumab, si analizamos concretamente el estudio SAKuraSky, podemos observar que los acontecimientos adversos más habituales fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio alto y dolor de cabeza. Se produjeron acontecimientos adversos graves en el 17 % de los pacientes del grupo de satralizumab y en el 21 % del grupo de placebo. No se registraron muertes ni reacciones anafilácticas y se produjeron ocho interrupciones del tratamiento por acontecimientos adversos, tres en el grupo de satralizumab y cinco en el grupo de placebo.


Resumen



La disponibilidad de biomarcadores para el diagnóstico y el seguimiento del estado de la enfermedad permite comprender mejor las necesidades de tratamiento



La prevención de los ataques evita la discapacidad



Los nuevos fármacos proporcionan una forma más selectiva de prevenir los ataques de TENMO que la inmunodepresión relativamente no dirigida

- Los ensayos de fase III con eculizumab, inebilizumab y satralizumab han demostrado la reducción de la probabilidad de recaídas y un buen perfil de seguridad

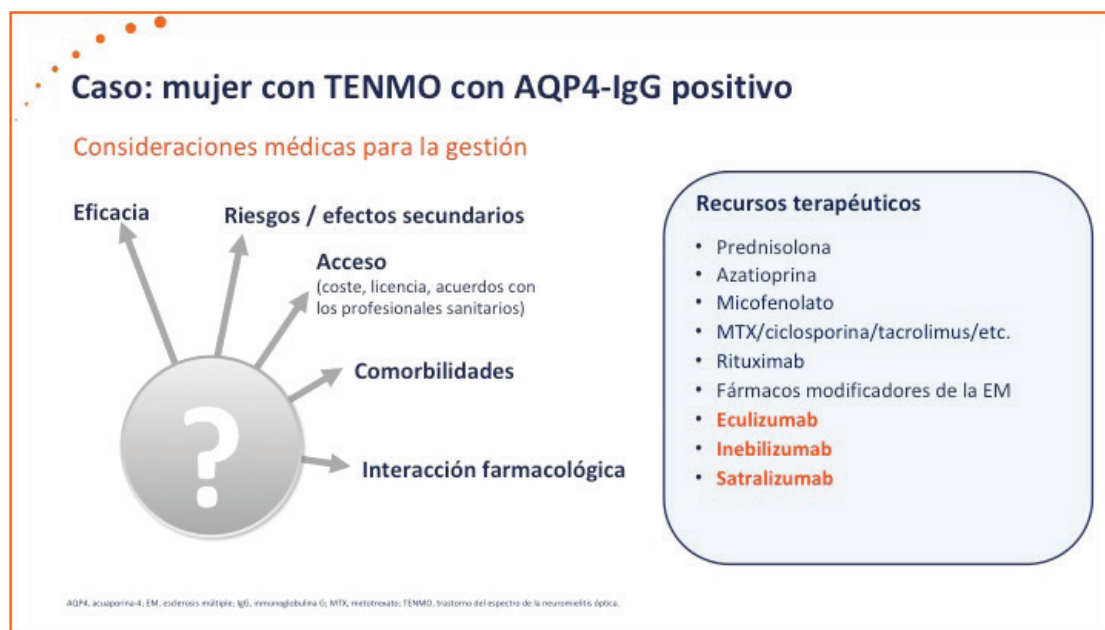
TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica.

En resumen, estos ensayos de fármacos son excelentes noticias para los pacientes con TENMO. En 2019, se publicaron datos de ensayos controlados aleatorizados de tres fármacos diferentes y todos con distintos mecanismos de acción. Estos estudios demostraron la importancia de conocer los mecanismos cuando intentamos entender las enfermedades huérfanas, pero también cuando intentamos identificar terapias novedosas. El tener como objetivo la IL-6, el CD19 y el complemento ha mostrado evidencias de reducción significativa de la probabilidad de sufrir una recaída. Prevenir las recaídas evita la discapacidad en pacientes con TENMO. Además, el perfil de efectos secundarios de los tres fármacos fue muy reconfortante y estos tres fármacos ahora ofrecen grandes esperanzas a los pacientes con TENMO. Actualmente, los médicos disponen de los datos de los ensayos de fase III para ayudarles a tomar decisiones y permitirles recetar fármacos con la seguridad de que tendrán un efecto beneficioso en sus pacientes.

En la clínica del tenmo: ¿Cómo podemos trasladar los datos recientes a la atención de los pacientes?

Prof. Jackie Palace: Ahora pasaremos a la discusión basada en los casos para explorar cómo trasladar lo que hemos aprendido a nuestra práctica clínica.

Me gustaría empezar con el caso de una mujer de 35 años que trabaja a tiempo completo y tiene dos hijos en edad escolar. Hace un año tuvo un ataque de mielitis transversa, dio positivo en anticuerpos AQP4 y sus niveles de TPMT eran bajos. Recibió metilprednisolona intravenosa durante cinco días por este ataque y se recuperó casi por completo, aunque no recuperó del todo sus niveles de referencia. Se le fueron reduciendo las dosis de prednisolona y se ha mantenido en 10 mg de prednisolona desde entonces sin sufrir ninguna recaída. No obstante, la paciente cree que la prednisolona le genera ansiedad y, como no puede tolerarlo, quiere interrumpir el tratamiento.



Así pues, cuando pensemos qué tratamientos utilizar en la práctica clínica, existen muchos factores diferentes que debemos tener en cuenta y las consideraciones médicas incluyen: ¿qué eficacia tiene el fármaco?, ¿cuáles son los riesgos y los efectos secundarios? (suele haber un equilibrio entre estos dos) y ¿disponemos de una licencia en nuestro país y cuál es el acuerdo de los profesionales sanitarios? ¿Pagará el paciente por los fármacos o tiene acceso a ellos? Posteriormente, debemos considerar las comorbilidades de los pacientes que podrían influir en nuestra elección. Y además, ¿está el paciente tomando otros medicamentos que podrían interactuar?

¿Qué tipo de tratamientos podríamos considerar? Pues bien, tenemos prednisolona, que es el fármaco que estaba recibiendo la paciente. Los fármacos ahorradores de corticoides de uso más habitual son azatioprina y micofenolato, pero existen muchos otros, como metotrexato, ciclosporina y tacrolimus. Normalmente utilizamos rituximab. ¿Tienen alguna función las terapias modificadoras de la EM? Por otro lado, tenemos los tres tratamientos nuevos: eculizumab, inebilizumab y satralizumab.

Me preguntaba, Kazuo, si le importaría explicarnos cómo estos factores podrían influir en su elección de tratamiento para esta paciente.

Prof. Kazuo Fujihara: Gracias Jackie. En primer lugar, esta paciente ha dado positivo en anticuerpos AQP4 y sabemos que algunos fármacos modificadores de la EM, como interferón beta, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab y, posiblemente, también dimetilfumarato, pueden empeorar el TENMO. Así pues, deberíamos evitar utilizar fármacos modificadores de la EM en pacientes con TENMO. En segundo lugar, sus niveles de TPMT eran bajos y esta enzima puede predisponer a la paciente a tener un riesgo mayor de toxicidad medular potencialmente mortal, por lo que quizás no deberíamos utilizar azatioprina porque el nivel de TPMT es bajo. Y, en tercer lugar, ha estado recibiendo 10 mg de corticoesteroides y no ha sufrido ninguna recaída desde el inicio. Parece que el tratamiento es satisfactorio; no obstante, la paciente cree que la prednisolona le genera ansiedad. La ansiedad podría ser un efecto secundario psiquiátrico de su tratamiento con corticoesteroides y quiere interrumpirlo, por lo que quizás sería mejor que pensáramos en otro fármaco para tratarla.

Caso: mujer con TENMO con AQP4-IgG positivo

Consideraciones sobre el estilo de vida del paciente para la gestión

Recursos terapéuticos

- Prednisolona
- Azatioprina
- Micofenolato
- MTX/ciclosporina/tacrolimus/etc.
- Rituximab
- Fármacos modificadores de la EM
- **Eculizumab**
- **Inebilizumab**
- **Satralizumab**

AQP4, acuoprina-4; EM, esclerosis múltiple; IgG, inmunoglobulina G; MTX, metotrexato; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica.

Prof. Jackie Palace: Vale, gracias. Si continuamos y pensamos en otras consideraciones, encontramos las consideraciones de estilo de vida que podrían influir en nuestra decisión. ¿La persona trabaja, tiene una vida ajetreada con niños o es estudiante y vive en la universidad? ¿La paciente tiene previsto quedarse embarazada? ¿Vive a kilómetros del centro o cerca? ¿Tiene dificultades para cumplir el tratamiento?

Me gustaría preguntar a Sean si podría hablar de cómo estos factores también pueden influir en su decisión.

Prof. Sean Pittock: Muchas gracias, Jackie. Creo que tiene razón. Se trata de problemas que suelen surgir en la práctica clínica y es muy importante que los abordemos. Voy a centrar mi respuesta en los fármacos nuevos porque, en mi consulta, suelo utilizar estas terapias novedosas, cuyo beneficio está demostrado en ensayos de fase III. Y existen algunas diferencias significativas que se deben tener en cuenta cuando se analizan estos tres fármacos, por lo que los problemas que ha planteado aquí son muy importantes. Lamentablemente, todavía no tenemos buenas respuestas para muchas de estas cuestiones. Si tomamos la primera, un estudiante o padre ocupado que trabaja, evidentemente hay numerosas cuestiones a tener en cuenta en este caso. Como ya saben, por ejemplo, eculizumab es un medicamento con una eficacia excelente, como hemos comentado anteriormente, pero se debe administrar mediante infusión intravenosa cada dos semanas. Satralizumab es un medicamento que debe administrarse por vía subcutánea cada mes y, en el caso de inebilizumab, se administra en dos infusiones, con dos semanas de diferencia, cada seis meses. Como imaginarán, es posible que una persona que tiene un estilo de vida muy ajetreado se sienta atraída por un fármaco que se debe administrar cada seis meses. Pero también debemos incluir el problema de la distancia hasta el centro, las personas que trabajan o pasan largos periodos lejos de casa pueden no ser candidatos ideales a un fármaco que se debe administrar cada mes o cada dos semanas. Asimismo, en el caso de los fármacos que se deben administrar por infusión, el acceso a los servicios de infusión domiciliarios o vivir cerca de un centro de infusión va a ser un dato importante que se deberá tener muy en cuenta.

En lo que respecta al embarazo, lamentablemente no se ha estudiado ninguno de estos fármacos ni su seguridad en el embarazo en caso de sufrir TENMO. Creo que uno de los problemas reside en que, en estos estudios, el embarazo era un criterio de exclusión y todas las pacientes debían tomar anticonceptivos. Se ha analizado eculizumab en la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) y el síndrome urémico hemolítico. Estos trastornos son problemáticos durante el embarazo e interrumpir el uso de eculizumab en el embarazo en esas pacientes supone un problema. Lo que se ha descubierto es que, durante el embarazo, eculizumab parece ser relativamente seguro en el caso de sufrir esas enfermedades, ya que parece que no penetra en la leche materna y, además, parece que no influye en los niveles de complemento en los lactantes. Sin embargo, considero que es complicado determinar cuál sería la recomendación para las pacientes que se quedan embarazadas o tienen previsto quedarse embarazadas. Antes de disponer de estos tres fármacos nuevos para tratar a los pacientes con TENMO, había una variedad de enfoques diferentes y algunos utilizaban prednisona durante el embarazo. Otros seguían usando potencialmente fármacos como azatioprina que, según las publicaciones reumatológicas, puede resultar razonablemente

seguro durante el embarazo. Y otros trataban a los pacientes con rituximab, esperaban aproximadamente un mes y, posteriormente, recomendaban a las pacientes que se quedasen embarazadas y no administraban más dosis a la paciente hasta que hubiese dado a luz. La idea es que rituximab básicamente se utiliza entre las dos y las cuatro primeras semanas y, posteriormente, ya no está presente en el suero y su uso es relativamente seguro durante el embarazo. Pero en última instancia, lamentablemente no podemos hacer recomendaciones claras sobre la seguridad de cualquiera de estos fármacos durante el embarazo y creo que cada paciente se debe analizar de forma individual.

Por otra parte, la importancia del cumplimiento terapéutico es fundamental. Los pacientes que no se toman su medicación en comprimidos, ¿seguirán el tratamiento con medicamentos intravenosos o inyectables? Supongo que, cuanto menor sea la frecuencia con la que se debe administrar un medicamento, posiblemente mayor posibilidad habrá de un paciente siga el tratamiento.

Resumen: mujer con TENMO con AQP4-IgG positivo



- Mujer de 35 años con empleo a tiempo completo
- 2 niños en edad escolar
- Niveles bajos de TPMT
- Quiere interrumpir el tratamiento con prednisolona

Recursos terapéuticos

- Prednisolona
- Azatioprina
- Micofenolato
- MTX/ciclosporina/tacrolimus/etc.
- Rituximab
- Fármacos modificadores de la EM
- Eculizumab
- Inebilizumab
- Satralizumab

- ¿Qué le haría considerar el cambio a un fármaco o clase diferente?
- ¿Y si fuera AQP4-IgG-negativo?
- ¿Y si fuera AQP4-IgG-positivo?

AQP4, a suceptina-4; EM, esclerosis múltiple; IgG, inmunoglobulina G; MOG, glicoproteína de oligodendrocitos de mielina; MTX, metotrexato; TENMO, trastorno del espectro de la neurorretinitis óptica; TPMT, tiopurina metiltransferasa

Prof. Jackie Palace: Muchas gracias por su aportación. Empezamos con numerosos y diferentes posibles tratamientos que podríamos utilizar con esta mujer, pero hemos escuchado que las consideraciones médicas y de estilo de vida limitarán las opciones. En mi opinión, es importante que pensemos en los factores que nos llevan a considerar el cambio a otro fármaco o a otro tipo de fármaco. Y hemos escuchado la importancia que esta mujer atribuye a los efectos secundarios y al embarazo. Pero es importante destacar que la recaída es relevante. Me gustaría preguntar a Kazuo si siempre cambia el tratamiento de base de un paciente si este tiene una recaída.

Prof. Kazuo Fujihara: Es una pregunta verdaderamente práctica e importante, Jackie. En primer lugar, me gusta comprobar la dosis del fármaco. Si la dosis del fármaco no es suficientemente elevada, no podemos esperar su eficacia clínica. Por ejemplo, la azatioprina no es el tratamiento de elección para esta paciente, como he mencionado anteriormente, pero si de verdad funciona desde un punto de vista farmacológico, deberíamos pensar en multiplicar el volumen corpuscular medio o MCV por cinco o más. Si es inferior, puede que tengamos que pensar en aumentar la dosis. Y en lo que respecta a los inhibidores de calcineurina, como ciclosporina o tacrolimus, deberíamos medir la concentración mínima. Si es baja, de nuevo tenemos que pensar en aumentar la dosis. Otra opción sería una terapia suplementaria. En el ensayo PREVENT de eculizumab y en el ensayo SakuraSky de satralizumab, se utilizaron estos fármacos como terapias suplementarias. Los pacientes recibían inmunosupresores y, posteriormente, se añadía eculizumab o satralizumab, lo que demostró una mayor eficacia que solo con el tratamiento de base. Así que esa es otra opción. Si los pacientes sufren recaídas y los efectos secundarios no son tolerables, puede que tengamos que pensar en cambiar a otro tratamiento. Por ejemplo, creo que eculizumab demostró sus efectos con gran rapidez, por lo que, aunque se cambiase a eculizumab, creo que cabría esperar que fuese efectivo de inmediato. Estas son mis reflexiones sobre esta cuestión.

Prof. Jackie Palace: Muchas gracias. Hay un par de aspectos más que creo que deberíamos considerar. ¿Cambiaría nuestra decisión si esta paciente hubiese dado negativo en anticuerpos AQP4? ¿Cambiaría nuestra decisión si hubiese dado positivo en anticuerpos MOG? Sean, me pregunto si podrías comentar estas cuestiones concretas.

Prof. Sean Pittock: Muchas gracias, Jackie. Entiendo que la pregunta está relacionada con los pacientes con AQP4-IgG negativo. En realidad, los pacientes con AQP4-IgG negativo no tienen la misma enfermedad, desde un punto de vista inmunopatológico, que los pacientes con AQP4-IgG positivo. No cabe duda de que tienen una enfermedad diferente cuando se trata de pacientes con MOG-IgG o con los trastornos que denominamos MOGAD (Enfermedad de anticuerpos MOG). Es importante destacar que en el ensayo de inebilizumab y en el ensayo de satralizumab, a los pacientes con AQP4-IgG negativo se les permitía participar si cumplían con el criterio de TENMO seronegativo. En el ensayo de inebilizumab, solo hubo 17 pacientes con esas características por lo que no podemos extraer conclusiones sobre la eficacia en ese grupo. En el estudio de satralizumab, parecía que los pacientes con AQP4-IgG negativo no se beneficiaban mucho del fármaco, aunque se trata de cifras reducidas. También sabemos que, al menos en el caso de los pacientes con MOGAD, existen cuestiones importantes que se deben examinar debido a las diferencias significativas entre esa enfermedad y el TENMO. Por ejemplo, numerosos pacientes con MOGAD no sufren recaídas, por lo que muchos tendrán enfermedad monofásica y, evidentemente, no queremos administrar a un paciente que no va a tener otro ataque un medicamento inmunosupresor de mantenimiento a largo plazo y que podría tener efectos secundarios.

Por desgracia, resulta bastante complicado identificar a los pacientes tras su primer ataque de MOGAD y predecir a los que van a seguir teniendo ataques. También parece que los pacientes con MOGAD pueden responder de un modo un tanto diferente a muchos de estos fármacos, en comparación con los pacientes de TENMO que han dado positivo en anticuerpos AQP4. En realidad, algunos profesionales argumentarían que, en el caso de la MOGAD, como los pacientes suelen tener un resultado mucho mejor en lo que respecta a sus ataques (parecen recuperarse mejor de los ataques de neuritis óptica o de los ataques de mielitis transversa, aunque en el peor momento de los ataques estos pueden ser bastante graves), simplemente habría que tratar los ataques de forma agresiva si solo tienen relativamente pocos ataques. Como es obvio, si los pacientes tienen ataques muy frecuentes, hay que hacer algo para prevenirlos, y existen varios tratamientos diferentes que se pueden utilizar, pero eculizumab, inebilizumab y satralizumab no se han investigado en un número suficiente de pacientes para poder realizar comentarios sobre su uso.

Algunos han analizado rituximab y sus beneficios no parecen ser tan sólidos como los observados en los pacientes con TENMO que han dado positivo en anticuerpos AQP4. En lo que respecta a azatioprina y micofenolato, no queda claro cuáles son sus consecuencias. En mi consulta, si veo a un paciente que tiene una enfermedad inflamatoria recurrente —neuritis óptica recurrente, mielitis transversa recurrente o una combinación de ambas— y ha dado negativo en AQP4-IgG o ha dado positivo en anticuerpos MOG, generalmente iniciaré una medicación inmunosupresora; suelo optar por una combinación de prednisona con otro medicamento, como el micofenolato de mofetilo. Más tarde, intento retirar gradualmente la prednisona. Creo que hay algo que conviene mencionar en cuanto al tratamiento de los ataques cuando son muy poco frecuentes, y es que sabemos, por ejemplo, que en el caso de la neuritis óptica de MOGAD, el 95 % de los pacientes sufrirá dolor en la fase inicial. Así pues, el problema se puede abordar muy temprano con un tipo de tratamiento de rescate.

En lo que respecta a los ataques agudos en estas enfermedades, los tratamientos suelen ser los mismos. Por norma general, tratamos a los pacientes con metilprednisolona intravenosa durante cinco días y hay quien utiliza la técnica de la plasmaféresis inmediatamente después o, si no hay respuesta a los esteroides, se recurre en primer lugar a la plasmaféresis. Actualmente se están publicando ciertos datos que sugieren que algunos de estos trastornos, y definitivamente las enfermedades MOGAD, pueden responder bastante bien a la inmunoglobulina intravenosa. De nuevo, no disponemos de ensayos importantes ni de ensayos de fase III sobre estas enfermedades, por lo que creo que aún tenemos mucho que aprender sobre cuál es el enfoque óptimo para el abordaje de estas enfermedades.

Prof. Jackie Palace: Muchas gracias por su aportación. Ahora pasaremos a la sesión de preguntas y respuestas y animamos a todos los participantes a que nos hagan llegar sus preguntas.

Preguntas y respuestas

Prof. Jackie Palace: Voy a repasar algunas de las preguntas que los participantes nos han enviado y trataré de priorizarlas en orden por si no tenemos tiempo. Empecemos con la primera pregunta: «Si un paciente ya ha tenido una recaída con rituximab, ¿cuáles de los nuevos tratamientos seleccionaría?» Kazuo, ¿le gustaría comentar esta pregunta?

Prof. Kazuo Fujihara: Sí, se trata de una pregunta muy importante desde el punto de vista clínico. Lamentablemente, no se ha realizado una comparación directa de los anticuerpos monoclonales, pero en los informes anteriores se sugiere que algunos pacientes que recibieron tratamiento con eculizumab o satralizumab fueron resistentes a rituximab, por lo que eculizumab y satralizumab podría ser una opción para los pacientes que no respondieron a rituximab. Inebilizumab, que es un anticuerpo monoclonal CD19, también destruye los linfocitos B y sabemos que las moléculas de CD19 se expresan en una gama más amplia del linaje de linfocitos B. Así pues, inebilizumab podría tener una mayor actividad para suprimir la actividad de la enfermedad de TENMO, en comparación con rituximab, pero no disponemos de los datos reales para confirmarlo. Esta es mi opinión con respecto al tratamiento de este tipo de paciente.

Prof. Jackie Palace: Así pues, el anti-CD19 no queda totalmente fuera de este ámbito y, en determinadas circunstancias, también se podría probar. Hay otra pregunta sobre la terapia anti-CD19, «¿Se puede tener hipogammaglobulinemia con la terapia anti-CD19?». Sean, ¿le gustaría comentar esta cuestión?

Prof. Sean Pittock: Sí, no cabe duda de que se pueden desarrollar hipogammaglobulinemias en estos casos. Pero como ya saben, desde el punto de vista del perfil de efectos secundarios, esta cuestión no parecía suponer un gran problema. Esto es algo que obviamente superviso en mi consulta. En general, puede aparecer pero no se trata de un problema destacado. Creo que es algo que garantiza la investigación, sin duda si los pacientes sufren una infección. A pesar del efecto más amplio que tiene este fármaco en los linfocitos B, curiosamente, no parece causar hipogammaglobulinemias significativas, aunque podría suponer un problema.

Prof. Jackie Palace: Una de las preguntas que se nos plantea es: «De entre estas tres opciones novedosas de tratamiento que tenemos, ¿cómo podemos elegir una?». Sé que ya hemos analizado esta cuestión con detalle anteriormente. Creo que otra pregunta es: «¿Influye el mecanismo de acción en nuestra elección?». Sean, ¿le gustaría empezar con esta pregunta?

Prof. Sean Pittock: Creo que si argumentamos que el mecanismo de acción influye en nuestra elección, nos estaremos fiando demasiado de nosotros en lo que respecta a la comprensión de los mecanismos de la enfermedad. Por ejemplo, si tomas estos tres fármacos, la realidad es que se trata de una enfermedad mediada por anticuerpos y, sin embargo, estos tres fármacos no eliminan los anticuerpos presentes en el suero del paciente. Por tanto, la respuesta es sí, estos fármacos actúan de forma muy favorable, como ya he comentado en mi charla, pero su forma real de actuar probablemente resulte mucho más problemática. Sí, hemos presentado las opiniones y la comprensión actual de cómo actúan estos fármacos, pero considero que es mucho más complejo. Creo que resulta complicado elegir en función del mecanismo y que hay muchas otras cuestiones que se deben considerar. Evidentemente, cuando decides qué fármaco utilizar y tienes tres fármacos a tu disposición, creo que la eficacia es algo que se debe analizar. Como he comentado, los rangos de eficacia van desde una reducción del riesgo del 75% hasta una reducción del riesgo del 96% para eculizumab. Existen otras cuestiones que hay que analizar, como ya hemos comentado anteriormente, relacionadas con el modo y la frecuencia de administración, el acceso a los centros de infusión ambulatorios, el acceso a los medios de infusión en casa y, por último, evidentemente, el coste y la cobertura del seguro. Todos estos aspectos se deben tener en cuenta, Jackie

Prof. Jackie Palace: Nos están entrando muchísimas preguntas y quiero dar las gracias a los participantes que nos las envíen. Kazuo, alguien ha preguntado: «¿Es necesaria la estimulación de IL-6 para que los plasmoblastos produzcan anticuerpos AQP4?». Desconozco si los conocimientos son lo suficientemente sólidos para responder a esta pregunta.

Prof. Kazuo Fujihara: Según tengo entendido, esos plasmoblastos que producen anticuerpos AQP4 se ven reforzados principalmente por la IL-6 y la IL-6 puede aumentar la producción de anticuerpos AQP4. Así pues, sin la estimulación de la IL-6, la actividad de los plasmoblastos puede ser mucho más débil. Eso es lo que sé sobre esta cuestión.

Prof. Jackie Palace: Tenemos un par de preguntas centradas en los niveles de TPMT, en las que se plantea si debemos controlar la actividad enzimática y quizás solo administrar una dosis inferior, si sencillamente la

evitaríamos o, de hecho, por qué la utilizamos. En la práctica general, hay quien afirma que ni siquiera se lo plantea. Sean, ¿cuál es su opinión al respecto?

Prof. Sean Pittock: Creo que es una pregunta muy interesante. Como ya hemos comentado, en lo que respecta a la eficacia de azatioprina, evidentemente, los datos de los que disponemos son muy limitados y retrospectivos. La azatioprina es uno de los fármacos de uso tradicional pero, sinceramente, habrá lugares del mundo donde los pacientes no tendrán acceso a estos tres fármacos más nuevos que hemos comentado. En ese caso, creo que la azatioprina es un buen fármaco que hay que tener en cuenta. Lo que sí sabemos es que quien está genéticamente predispuesto a tener muy poca capacidad para descomponer enzimáticamente ese fármaco, tiene un riesgo mayor de desarrollar efectos secundarios y, por norma general, yo no utilizo el fármaco si los niveles de TPMT son bajos. Algunos especialistas en reumatología y muchos de mis compañeros empezarán con una dosis muy baja y la irán aumentando, evidentemente vigilando más de cerca la posible toxicidad en esa enfermedad. Lo más importante, como Kazuo indicó en su charla, es controlar el MCV (volumen corpuscular medio). En el estudio que Andrew McKeon realizó en 100 pacientes con azatioprina, lo que descubrió fue que si un paciente no tiene un aumento importante de MCV, tendrá una probabilidad mucho más alta de recaída. Así pues, si se va a utilizar el fármaco, debe hacerse en una dosis suficiente que te permita obtener un efecto potente pero que a la vez pueda controlarse midiendo el MCV. En mi consulta, yo no utilizaría ese fármaco porque no se han demostrado sus beneficios y creo que la tasa de recaída, aunque se consiga aumentar el MCV, es bastante elevada. Por tanto, me decantaría por utilizar uno de los fármacos más nuevos.

Prof. Kazuo Fujihara: Una situación especial ocurre en las poblaciones del este asiático, incluidas la coreana y la japonesa, donde algunos pacientes son intolerantes a la azatioprina porque provoca mielodepresión. Pero en las poblaciones del este asiático, según tengo entendido, la variación genética de TPMT es muy poco frecuente. Por otro lado, los investigadores coreanos descubrieron que la variación del gen NUDT15 está asociada a la intolerancia a la azatioprina y el resultado también se confirmó en la población japonesa. Así pues, en el caso de las poblaciones del este asiático, quizás se debería analizar la variación del gen NUDT15 para determinar si existe un riesgo mayor de posible mielodepresión como consecuencia del tratamiento con azatioprina.

Prof. Jackie Palace: Gracias. Además, probablemente convenga señalar, y quizás porque existen otros motivos genéticos por los que las personas no toleran azatioprina incluso cuando el nivel de TPMT es normal, que muchos pacientes no la toleran y esto no descarta que no tengan una reacción alérgica.

Otra pregunta que se plantea es: «¿Por qué rituximab funciona pero ocrelizumab no?». Creo que probablemente ocrelizumab funcionará. No sé si Sean o Kazuo tienen algún comentario al respecto.

Prof. Sean Pittock: Funcionará. Creo que si tenemos en cuenta que el mecanismo de acción es esencialmente el mismo, no hay ningún motivo para pensar que no funcione.

Prof. Jackie Palace: Soy de la misma opinión. Kazuo, ¿usted comparte esta opinión?

Prof. Kazuo Fujihara: Sí

Prof. Jackie Palace: Tenemos varias preguntas relacionadas con el tratamiento para pacientes jóvenes o mayores, ¿se observan diferencias en la forma de elegir? Hemos comentado muchas otras cuestiones, pero no hemos hablado sobre los efectos de la edad a la hora de tratar a personas jóvenes o mayores. Sean, ¿podría comentar alguna cuestión relacionada con la edad en lo que respecta a los niños?

Prof. Sean Pittock: Sinceramente, estos estudios no incluían niños. Sé que existen estudios en curso relacionados con los tres ensayos que posiblemente analicen el caso de los niños, por lo que nos resulta difícil decirlo. Lo que sí sabemos es que hay numerosas publicaciones y experiencia en el uso de eculizumab en niños que padecen hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) y síndrome urémico hemolítico. Llevamos muchos años utilizando este fármaco en niños y es bastante seguro. Evidentemente, existe riesgo de infección meningocócica, pero se sabe que es seguro en niños, al menos cuando sufren esos trastornos. No tenemos experiencia con inebilizumab en niños y no tengo constancia de ningún estudio de satralizumab en niños. Así pues, no cabe más que esperar y deseo que podamos obtener más datos de ensayos sobre niños para tomar esas decisiones.

Prof. Kazuo Fujihara: Creo que en el ensayo de satralizumab algunos pacientes eran adolescentes, por lo que quizás haya datos, pero las cifras son bastante limitadas así que debemos recopilar más datos para conocer los efectos del tratamiento en niños.

Prof. Jackie Palace: Tenemos muchísimas preguntas y me gustaría agradecer a los participantes su increíble interacción y que hayan escuchado las presentaciones. También me gustaría dar las gracias a mis dos compañeros por su fantástica contribución en este simposio. Espero que todos sientan que ha sido una experiencia educativa y útil, principalmente en el tratamiento de la enfermedad con anticuerpos AQP4, aunque también hemos abordado brevemente las demás enfermedades que dan negativo en anticuerpos y MOG. Me gustaría concluir dando las gracias a Alexion por su apoyo. El simposio está acreditado por CME y ha sido facilitado por touchIME y Oakstone Publishing. No olviden dar su opinión para conseguir créditos de CME; también pueden dejar sus comentarios sobre el formulario de evaluación en línea. Encontrarán el enlace en los materiales complementarios de este simposio. De nuevo, muchas gracias a todos y si podemos responder a alguna de sus preguntas por correo electrónico o mensaje de texto, lo haremos, gracias.

Esta actividad ha sido planificada e implementada conforme a los requisitos y políticas de acreditación del Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) mediante el patrocinio conjunto de Oakstone Publishing y touchIME. Oakstone Publishing está acreditado por el ACCME para impartir formación médica continua a médicos.

Oakstone Publishing asigna a este material un máximo de un crédito AMA PRA Category 1 Credits™. Los créditos que reclamen los médicos deben equivaler a su grado de participación en la actividad.

Financiado por una solicitud de formación médica independiente de Eli Lilly.

El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones. El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica. touchIME no avala los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de touchIME. touchIME no acepta responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones.

*Fecha de publicación original:
21 de octubre de 2020.*

*Fecha de vencimiento de los créditos:
20 de octubre de 2021.*

Abreviaturas

AQP4, acuaporina-4; C5, complemento 5; CD19/20, cúmulo de diferenciación 19/20; ES, esclerosis múltiple; FAME, fármacos modificadores de la enfermedad; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna; IgG, inmunoglobulina G; IL, interleucina; LCR, líquido

cefalorraquídeo; MOG, glicoproteína de oligodendrocitos de mielina; RM, resonancia magnética; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; Th, linfocito T cooperador; TPMT, tiopurina metiltransferasa; VPM, volumen corpuscular medio.