



Sección V: capítulo 4

Tratamiento agudo de NMOSD Acute treatment of NMOSD

Dra. Lucía Magaña Zamora

Hospital Regional Querétaro, ISSSTE. México.

Citar como: Magaña ZL. Tratamiento agudo de NMOSD. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (2): 114-117. <https://dx.doi.org/10.35366/113432>

Los tratamientos usados durante la fase aguda son: metilprednisolona, plasmaféresis, inmunoglobulina humana e inmunoadsorción (*Tabla 1*).¹

Esteroides: se emplea metilprednisolona intravenosa a razón de 1 g por día por tres a cinco días consecutivos. Su mecanismo de acción es reducir la producción de citoquinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión y regulación de la actividad de células T. Efectos adversos: hipertensión, hiperglicemia, psicosis, arritmias, úlcera péptica, osteoporosis, desequilibrio electrolítico, anomalía en lípidos y necrosis avascular de la cabeza femoral. Mejoría aproximada del paciente de 16%.

Plasmaféresis: su eficacia en NMOSD es de 44 a 75%. Este método utiliza su propiedad de adsorción que elimina selectivamente algunas sustancias específicas mediante la unión del segmento Fc de la inmunoglobulina o la especificidad antígeno-anticuerpo. Se considera segura y efectiva en mujeres embarazadas o en lactancia. El régimen típico utilizado es de cinco a siete sesiones en días alternos. Los efectos adversos incluyen infecciones por catéter, hipotensión, coagulopatías y desequilibrio electrolítico. Se asocia con el uso previo de esteroides.

La inmunoadsorción es una terapia de aféresis alternativa. Se eliminan rápidamente inmunoglobulinas y se conservan proteínas y factores de coagulación.

La inmunoglobulina: la dosis indicada es de 0.4 g/kg/d por cinco días. Su mecanismo de acción incluye el bloqueo de receptores celulares, la neutralización de citoquinas,

autoanticuerpos y complemento, así como la modulación de células efectoras. Los efectos adversos incluyen alergias, fiebre y rash. Existen otros fármacos que aún se encuentran en estudio para el tratamiento de recaídas agudas como: bevacizumab, ublituximab y batoclimab.

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR PARA PREVENIR RECAÍDAS

Los tratamientos para NMOSD que se emplean son los de primera línea: rituximab, ácido micofenólico y azatioprina.² En segunda línea se encuentra metotrexato y ciclofosfamida. Existen las nuevas líneas de tratamiento como anticuerpos anti-CD19 y CD20 como inebilizumab y ocrelizumab; finalmente los fármacos que se conocen como los anticuerpos antirreceptor anti-IL-6 como tocilizumab y satralizumab. Estudios previos han encontrado que los anticuerpos antiacuaporina 4 pueden activar la vía del complemento e inducir inflamación, además de destruir la membrana hematoencefálica; sin embargo, existen pacientes que no tienen presentes los anticuerpos (AQP4-IgG), lo que sugiere que existen otros mecanismos patógenos que provoquen el padecimiento; las células T-helper 17 (Th-17) podrían ser un factor crucial en dicho mecanismo, también se encontraron niveles altos de IL-17 y sus citrinas relacionadas: IL-6, IL-21 e IL-23.³

Azatioprina: es un análogo de 6-mercaptopurina que suprime la proliferación de linfocitos. En los estudios de

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: **Dra. Lucía Magaña Zamora**
E-mail: luciamz2013@gmail.com



Tabla 1: Tratamiento actual y esquemas para trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.

Nombre	Ruta	Régimen	Mecanismo de acción
Tratamiento agudo			
Metilprednisolona	IV	1,000 mg de 3-5 días	Antiinflamatoria
Plasmaféresis	IV	5 a 7 ciclos	Remueve los autoanticuerpos y las citocinas inflamatorias
Inmunoadsorción	IV		Remueve los autoanticuerpos y las citocinas inflamatorias
Inmunoglobulina	IV	0.4 ng/kg/día por 5 días	Antiinflamatoria
Tratamiento preventivo			
Azatioprina	VO	2 a 3 mg/kg/día	Inmunosupresor, disminuye las células T y B
Mitoxantrona	IV	12 mg/m ² cada 3 meses (dosis máxima de 140 mg/m ²)	Antineoplásico, intercala ADN
Metotrexate	VO	7.5-25 mg semanalmente	Inhibidor de folatos, modulación de actividad de células T
Ciclofosfamida	IV	2 g diariamente por 4 días	Disminuye la cuenta de células blancas
Ciclosporina A	VO	2-5 mg diariamente	Inhibidor de calcineurina, inhibe células T
Micofenolato de mofetil	VO	750-300 mg diariamente	Inmunosupresor, inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa, disminuye y suprime la proliferación de células B y T
Rituximab	IV	1 g en los días 1 y 14, repetir cada 6 meses	Anticuerpo monoclonal anti-CD20
Inebilizumab	IV	300 mg en los días 1 y 15	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD-19
Tocilizumab	IV	8 mg/kg cada 4-6 semanas	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado antirreceptor de IL-6
Satralizumab	SC	120 mg en semanas 0, 2 y 4 y luego cada 4 semanas	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-6
Eculizumab	IV	900 mg semanalmente por 4 semanas	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-C5

IV = vía intravenosa. VO = vía oral. SC = vía subcutánea.

seguimiento se ha visto una disminución considerable del índice de recaída a dosis mayores de 2 mg/kg/día. El esquema de inicio es de 25 a 50 mg que gradualmente se aumentan a 2-3 mg/kg diariamente, pueden pasar seis meses hasta que la azatioprina sea efectiva, por lo que al inicio se requieren corticosteroides orales como coadyuvantes. Se debe monitorear de forma regular a los pacientes con biometría hemática, función hepática y renal. Se asocia a hepatitis, pancitopenia, además aumenta el riesgo de infección por herpes zóster, puede haber intolerancia gastrointestinal (por lo que es poco tolerable en ocasiones), pancreatitis severa y aumenta el riesgo de malignidad, sobre todo, en trastornos linfoproliferativos.

Micofenolato de mofetil: es un inhibidor reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa que envuelve la síntesis de nucleótido de guanosina, así como la proliferación de linfocitos T y B. Se considera más efectivo en la prevención de recaídas y con mejor tolerancia que la azatioprina, pero menos efectivo que el rituximab. Requiere uso coadyuvante de anticoncepción en mujeres dada su teratogenicidad y podría aumentar el riesgo de malignidad. Aumenta el riesgo de infección por herpes y *Mycobacterium tuberculosis*. Se administra vía oral, la dosis objetivo es 750-1,500 mg dos veces al día; mientras la dosis promedio es 1 g dos veces al día.

Mitoxantrona: es un inhibidor potente que impide la proliferación de células T y B, al igual que de los macró-

fagos. Puede provocar cardiotoxicidad, mielotoxicidad y oncogenicidad, su uso en NMOSD es raro y excepcional.

Metotrexate: inhibe el dihidrofolato reductasa con lo que se disminuye la respuesta inmune. Hay reportes de mejora de EDSS y disminución de recaídas con metotrexate; sin embargo, la existencia de fármacos más eficientes lo ha hecho de uso excepcional. Puede provocar pancitopenia, neumonitis y hepatotoxicidad.

Ciclosporina A: es un inhibidor de la calcineurina por lo que reduce las células T y citoquinas inflamatorias.

Ciclofosfamida: agente alquilante, se ha observado utilidad de la misma en la fase aguda y como preventivo, reduce las recaídas; sin embargo, es poco tolerado.

Rituximab: es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, se considera el principal agente dependiente de células B que se usa para NMOSD, genera una disminución rápida de células B, la cual sucede al cabo de seis a nueve meses. Con su uso se ha mostrado una disminución del índice de recaídas, estabilidad clínica sostenida y disminución de la discapacidad con reducción de EDSS. Se concluyó que en general es bien tolerado hasta después de dar cinco ciclos; como eventos adversos se encontraron: efectos relacionados a la infusión, infección, leucopenia persistente, encefalopatía posterior reversible, eventos adversos hematológicos. Se recomienda como el tratamiento de primera línea en NMOSD, según la Federación Europea

y el grupo de estudio de NMOSD. No existe régimen de dosis específica. Existe un consenso general de que se debe dar una dosis de inducción de 2 g, separadas en un gramo cada dos semanas o bien 375 mg/m² semanalmente por cuatro semanas. Para las dosis de mantenimiento no existe un consenso específico, por lo que se ha recomendado monitorear las células B CD19 por citometría de flujo cada tres meses e infundir nuevamente el rituximab cuando se encuentren detectables. En ausencia de la posibilidad de monitoreo, se ha administrado como dosis de mantenimiento 1 g de rituximab cada seis meses para lograr resultados óptimos.

Inebilizumab: anticuerpo monoclonal contra CD19, el cual tiene una función supresora de las células B y efectos antiinflamatorios. Ha mostrado utilidad para prevenir recaídas. Se utiliza esquema de esteroide de 20 mg diarios del día 1 al día 21 para reducir el riesgo de recaída tras el inicio de tratamiento. Se asocia al aumento de riesgo de infección y malignidad incluyendo leucopatía multifocal progresiva (PML). La administración es intravenosa 300 mg en dos dosis y posteriormente 300 mg a los seis meses. Se requieren estudios más prolongados.

Tocilizumab: bloqueador de la vía IL-6, se considera una alternativa en el tratamiento de pacientes con NMO resistente o refractaria, incluso a rituximab. Se observó disminución de índice de recaídas anual, así como de mediana de EDSS, además de disminución de lesiones activadas por MRI. Los efectos adversos con su uso son un aumento de colesterol, trombosis venosa profunda y neutropenia. Se le considera un tratamiento efectivo para NMOSD altamente activo. La dosis usual es de 8 mg/kg cada tres semanas, también tiene presentación subcutánea, además mejora el dolor y la fatiga.

Satralizumab: es un anticuerpo de la subclase IgG2 monoclonal humanizado que se une al receptor de la IL-6 (IL-6R) humano, tanto en su forma soluble como unido a la membrana y, por lo tanto, impide la transducción de señales de la IL-6 a través de estos receptores. La IL-6 es una citocina pleotrópica que es producida por varios tipos de células e interviene en diversos procesos inflamatorios, como la activación de los linfocitos B, la diferenciación de los linfocitos B en plasmoblastos y la producción de autoanticuerpos, así como en la activación y diferenciación de los linfocitos Th17, la inhibición de los linfocitos T reguladores, además de las variaciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

En el primer estudio (Sakura-Sky), los pacientes con AQP4-ab positivo mostraron una reducción de 79% en el riesgo de recaída y los pacientes con AQP4-ab negativo 34%. A las 96 semanas, 78% de los pacientes que recibieron satralizumab estaban libres de recaídas, en comparación con 59% que recibieron placebo. A las 48 y 96 semanas, 92% de los pacientes positivos para AQP4-ab tratados

con satralizumab estaban libres de recaídas. Satralizumab también se estudió como monoterapia (ensayo SAKuraStar). Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para satralizumab o placebo. De los pacientes que recibieron satralizumab como monoterapia a las 96 semanas, 72% estaban libres de recaídas, en comparación con 51% de los pacientes que recibieron placebo.

Satralizumab mostró un perfil de seguridad favorable en ambos estudios. No se observaron muertes ni reacciones anafilácticas. Sólo un paciente en el ensayo SAKuraStar interrumpió el tratamiento debido a neumonía. Se utiliza subcutáneo 120 mg en las semanas cero, dos y cuatro, luego cada cuatro semanas.

Eculizumab: anticuerpo monoclonal que inhibe el componente C5e complemento y previene su paso a C5b, éste a su vez coordina la formación del complejo de ataque de membrana o MAC, el cual es citotóxico a los astrocitos en NMOSD.⁴ Se recomienda vacunar a los pacientes que lo recibirán contra *Neisseria meningitidis*. Se observó en los estudios con eculizumab disminución del EDSS en pacientes seropositivos. Como efectos adversos se observaron cefalea, infecciones del tracto respiratorio, nasofaringitis, infección del tracto urinario, artralgias, dolor de espalda, náusea y diarrea. Se encuentra aprobado en EUA, Europa y Japón para NMOSD seronegativo a IgG AQP4. Su monitoreo requiere la detección de CH50 y puede ser un biomarcador en el tratamiento con eculizumab. Se aplican de manera intravenosa 900 mg semanales durante las primeras cuatro dosis a partir del día uno, seguidas de 1,200 mg cada dos semanas a partir de la semana cuatro.

Ocrelizumab: se empleó en algunas mujeres embarazadas, se observó mantenimiento sin recaída de las pacientes, pero requiere más estudios al respecto.

Pacientes seronegativos: en pacientes en donde los anticuerpos antiacuaporina 4 salen negativos se considera prudente repetirlos de seis a nueve meses después y dos o tres veces; en quienes salen aún negativos se recomienda realizar anticuerpos anti-MOG IgG, los cuales se presentan en enfermedad asociada a anticuerpos antiglicoproteína de la mielina del oligodendrocito. Se les considera seronegativos a los pacientes que también dan negatividad a estos últimos. El tratamiento de elección para estos pacientes es mofetil micofenolato y rituximab.

Tratamiento en el embarazo: los pacientes con NMOSD tienen más riesgo de aborto espontáneo que individuos sanos. La tasa de recaída es mayor en el periodo postparto y probablemente durante del embarazo. Los pacientes con NMOSD seropositivos tienen alto riesgo de complicaciones especialmente con la enfermedad activa o si no tienen tratamiento modificador de la enfermedad. Se debe evaluar la lactancia materna riesgo/beneficio. Se recomienda reiniciar el tratamiento modulador lo antes

posible y si existe recaída se puede recurrir a los esteroides, plasmaféresis o inmunoadsorción.

Algunos otros tratamientos se sugieren como terapias útiles en NMOSD como bortezumib que podría ser efectiva en enfermedad altamente activa o bien ante la intolerancia de los previamente descritos. Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (AHSCT), se ha mostrado efectivo en la disminución de la actividad de la enfermedad y la discapacidad a cinco años de seguimiento, sin ningún otro tipo de inmunosupresión. Algunos pacientes seropositivos después del trasplante se convirtieron a seronegativos sin recaídas.^{5,6}

Durante los últimos seis años se han hecho varios estudios en donde se evidenciaron nuevos fármacos con efectos benéficos en NMOSD con buena seguridad y tolerancia, sobre todo, en pacientes seropositivos, por lo que se consideran intervenciones terapéuticas efectivas y prometedoras con nuevas líneas de investigación.⁷

REFERENCIAS

1. Ma X, Kermode AG, Hu X, Qiu W. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J Neuroimmunol.* 2020; 348: 577387.
2. Chan KH, Lee CY. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 8638.
3. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation.* 2021; 18 (1): 208.
4. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD. *Ann Neurol.* 2021; 89 (6): 1088-1098.
5. Shi M, Chu F, Jin T, Zhu J. Progress in treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Novel insights into therapeutic possibilities in NMOSD. *CNS Neurosci Ther.* 2022; 28 (7): 981-991.
6. Waliszewska-Proszól M, Chojdak-Lukasiewicz J, Budrewicz S, Pokryszko-Dragan A. Neuromyelitis optica spectrum disorder treatment-current and future prospects. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (6): 2801.
7. Holmoy T, Hoglund RA, Illes Z, Myhr KM, Torkildsen O. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol.* 2021; 268 (12): 4522-4536.