

Tratamiento y manejo de los trastornos neuroinmunológicos poco frecuentes

Puede ver esta presentación en: youtu.be/-Pj3nduQBL0

[00:00:00] **Dra. María Isabel Reyes-Mantilla:** Gracias, Carlos, por la invitación, y también a Roberta y a GG, y a Jesús por toda la logística del simposio. Estoy muy feliz de estarlos acompañando. Entonces, a pesar de que ya se han mencionado algunos de estos temas en las charlas, especialmente Carlos nos contaba algo de tratamiento. Después también Jorge, en el apartado de tratamiento para neuromielitis óptica, nos contó algunas cosas sobre el manejo agudo y crónico de la enfermedad. Y la doctora Tenenbaum hace el énfasis de por qué es tan importante tener el fenotipo de enfermedad de esos pacientes, porque cada una de ellas va a tener un tratamiento diferente. Es por eso que les traigo un resumen de cuáles son los medicamentos o el estado del arte en cuanto a tratamiento de estas enfermedades neuroinmunológicas raras.

[00:00:59] Y quería mostrarles, o empezar con un caso clínico, de estos casos clínicos que probablemente yo veo con mucha frecuencia en mi práctica clínica. Tenemos una mujer colombiana de cincuenta y seis años. Ella provenía de área rural. Venía con una clínica de doce días. Se había instaurado no tan rápidamente, pero sí en las últimas dos semanas, de una debilidad progresiva. Primero sentía débil la pierna derecha. Luego la izquierda. Luego empezó a sentir adormecimiento en ambas piernas, que ascendieron hasta el ombligo y refería que tenía dificultad para orinar. Y tal vez muchos de ustedes se sienten identificados con la evolución de estos síntomas. Dentro de los estudios adicionales, tomamos un anticuerpo en sangre que sale positivo a acuaporina 4. Y la pregunta ahí es: ¿cuál sería el siguiente paso? Tenemos acá las resonancias, que también han mostrado varios de los invitados, donde se aprecia, si han puesto atención, dónde está la anomalía.

[00:02:04] En estos cortes vemos cómo, si aquí está la nariz y aquí está la parte de atrás, aquí, en el tallo cerebral ya empezamos a ver esta mancha blanca que, si lo estamos viendo así de lado, en estas secuencias sagitales vemos como es larga y se extiende por más de tres segmentos vertebrales. Y es lo que la doctora Tenenbaum les mencionaba que era una mielopatía longitudinalmente extensa. Cuando aplicábamos medio de contraste, podíamos ver que brillaba. Por lo tanto lo clasificamos como una mielitis y, como teníamos el

anticuerpo acuaporina 4, estábamos enfrente de una mielitis longitudinalmente extensa secundaria a una enfermedad, una neuromielitis óptica seropositiva.

[00:02:47] Entonces, en cuanto a generalidades, ¿qué tratamientos tenemos disponibles? Tenemos disponibles, si ustedes-- Podemos dividirlo en dos. En qué vamos a utilizar en esa fase aguda y qué vamos a utilizar de manejo a largo plazo. En fase aguda, ustedes han escuchado o han recibido medicamentos como los esteroides. Esos esteroides pueden ser endovenosos o pueden ser también orales. Hay terapias de aféresis, que en un par de diapositivas les voy a contar por qué hablo de terapia de aféresis y no simplemente pongo plano aféresis. Y la inmunoglobulina, no para este caso de esta paciente donde tenemos una NMO seropositiva, pero sí, por ejemplo, los casos de MOGAD, donde probablemente la inmunoglobulina es uno de los medicamentos de elección.

[00:03:35] En cuanto a largo plazo, tenemos varias opciones. Yo creo que si tuvimos un boom previo en medicamentos de esclerosis múltiple, creo que en los últimos cinco años hemos tenido el boom de los medicamentos para la acuaporina 4, entonces es muy probable que en nuestra práctica clínica estemos dejando atrás esos medicamentos orales que utilizábamos, como la aziatropina o el micofenolato mofetil o incluso el methotrexate, y estemos más en contacto con medicamentos que llamamos anticuerpos monoclonales, como el rituximab, el eculizumab, el tocilizumab, el satralizumab, y en aquellos pacientes, por ejemplo, con neurosarcoidosis, hablaríamos de los inhibidores de TNF. Tenemos aquí, entonces, ese algoritmo terapéutico de la neuromielitis óptica. Antes se hablaba de hacer escalonamiento.

[00:04:32] Probablemente hemos aprendido que esto es una enfermedad que el pronóstico depende de cuántas recaídas estén haciendo, cuántos de esos episodios agudos tengamos, y por eso empezamos a preferir empezar a tener una aproximación que sea mucho más agresiva. Y probablemente estamos haciendo esto al pie. Estamos empezando una dosis alta de esteroides, de metilprednisolona, y al mismo tiempo estamos empezando ya sea la plasmaféresis o, aquellos centros en los cuales tienen esta capacidad, hacer la inmunoadsorción. Esto al tiempo, como les mencionaba, de la plasmaféresis.

[00:05:10] Hay un segundo paso que es también muy importante, que es cómo se hace el destete de esos corticoides. Reciben ustedes un medicamento por la vena y con mucha frecuencia se van ustedes a casa tomando una dosis que va disminuyendo paulatinamente de esos esteroides que, dependiendo de la enfermedad que se tenga, porque algunas de estas son muy sensibles a los cambios de dosis, vamos a hacer usualmente ese escalonamiento, ese taper de los corticoides de una forma muy lenta, diferente, por lo menos, en la esclerosis múltiple, donde usualmente los pacientes no necesitan irse a casa con esteroides orales. Y ahí tomamos la determinación de si nos vamos a ir con terapia [inaudible]. Los esteroides, un poquito ampliando en cómo es su presentación, entonces tenemos que la metilprednisolona se va a dar en infusión, se va a preparar para dar en infusión. Esto lo podemos poner tanto en el hospital como en una sala de infusión, porque tiene que hacerse bajo unas precauciones.

[00:06:14] Una dosis de mil miligramos, esos son datos extrapolados de los diferentes estudios en esclerosis múltiple y, a pesar de que ponemos de tres a cinco, a veces incluso podemos extendernos hasta siete días. Agudamente, ¿qué puede suceder con la infusión de metilprednisolona? Pueden haber cambios en la tensión arterial. La persona se puede poner hipertensa. Puede haber psicosis, que, digamos, sería como uno de los efectos adversos más temidos. Y por eso a veces, a pesar de que es raro, hospitalizamos el paciente para poder manejar esa psicosis por esteroides.

[00:06:45] A veces síntomas molestos, pero no tan graves, como las náuseas. En pacientes diabéticos tenemos que tener mucho cuidado porque también hay elevación de la glucosa, entonces podríamos empeorar la diabetes e incluso así esté controlada de base. A largo plazo, y la razón por la cual pensamos siempre cuál

va a ser nuestro plan para iniciar estos ahorradores de esteroides, porque no queremos que ese efecto hormonal que tiene el esteroide empiece a afectar a los diferentes órganos. Vemos que puede haber aumento de riesgo de infecciones, retención de líquido, aparición de úlceras gástricas, Cushing, que es esta foto que les estoy mostrando acá, donde la persona empieza a estar con las mejillas, los cachetes, más grandes.

[00:07:30] Vemos cómo se desarrolla acné aquí. Yo espero que ustedes estén viendo bien la foto donde hay aumento en ese vello facial, ¿sí? También se ve aquí en la frente. A eso llamamos hirsutismo, y pueden haber más complicaciones metabólicas y esto, pues, asociado a la exposición prolongada a dosis altas del esteroide. Aquellos pacientes también con glaucoma pueden empeorarse.

[00:07:52] Y la razón por la cual les voy a hablar en la siguiente diapositiva de la terapia de aféresis es porque, a pesar de que empezamos rápidamente estas infusiones de metilprednisolona, no todos los pacientes van a responder de forma rápida a ese tratamiento, incluso solamente prácticamente que veinte por ciento no responde nada, y el sesenta y cinco por ciento todavía van a tener síntomas que pueden ser muy discapacitantes a pesar del uso de metilprednisolona. Por eso pensamos en mezclarlas y previo a hablarles de las terapias de aféresis, quería hacer unas consideraciones especiales en esos esteroides. Uno, aprendimos muchas cosas durante Covid y, a pesar de que creemos que ahorita ya la pandemia no está tanto en auge, lo que sí sabemos es que ahorita hay un pico respiratorio. Tenemos nuevamente aparición de casos.

[00:08:40] ¿Cuál es el problema? Es que el uso reciente de metilprednisolona, esto extrapolado a pacientes con esclerosis múltiple, se asoció a que los pacientes pueden llegar a tener un Covid mucho más severo. Hay personas que hacen alergia a los esteroides, que de alguna forma suena algo irónico porque es el medicamento de elección ante cualquier reacción alérgica. Lo bueno de esto es que es muy rara esa reactividad cruzada entre esteroides. Entonces, si por alguna razón se hizo alergia en metilprednisolona, podría intentarse el uso, por ejemplo, de dexametasona. A veces se puede utilizar la ACTH, que es un medicamento que viene en gel, que usamos ya muy poco en este momento, porque no es superior a la metaprednisolona y además es muy costoso.

[00:09:25] Hay algo conocido como la pseudoalergia, ya sea en aquellas instancias en que la infusión se hace muy rápida y es la razón por la cual la infusión de metilprednisolona no debe hacerse en menos de treinta minutos, porque no solamente puede aparecer el cushing o la hipotensión, o la bradicardia la tensión arterial está muy baja, sino al contrario, también nos puede llegar a dar una arritmia cardíaca y pues esto podría conllevar a un paro cardiorrespiratorio. En neuromielitis, probablemente por el compromiso neurológico severo, vamos a hospitalizar al paciente. En otras instancias donde el paciente tenga un cuadro leve, hablo de una neuritis óptica como primera manifestación de esclerosis múltiple, a veces podemos dar esos medicamentos orales y lo damos en casa con unas dosis muy altas de prednisona. De eso es aparte de tener una enfermedad muy grave quiénes hospitalizaríamos, aquellos pacientes que tienen una historia psicosis o que tengan una diabetes que no esté controlada.

[00:10:29] En embarazo, recordar que al momento no tenemos autorización para utilizar gadolinio en una resonancia. Solamente quería mencionar esto, pero con el uso de los esteroides en los diferentes trimestres, tal vez la precaución principal es en el primer trimestre, porque estas dosis altas de esteroides han estado asociadas a la presencia de paladar hendido. En tercer trimestre, se habla de tener algo de precaución porque puede haber una inmunosupresión neonatal que va a ser afortunadamente transitoria. Se sugiere durante el embarazo evitar el uso de dexametasona. Esto porque la dexametasona sí va a pasar la placenta, entonces podría llegar a tener un efecto directo en el feto.

[00:11:12] Y durante la lactancia, aquellas que somos mamás y sabemos lo difícil que es esperar ocho horas para dar esa leche, de alguna forma sería botar la leche que tuvimos previa en esas ocho horas después

de la infusión. Pero lo recomendado en este momento es, a pesar de que la excreción por leche materna es mínima, debe esperarse ocho horas para poderla dar al bebé y que no haya ningún problema, aunque algunos estudios dependiendo de la enfermedad, por lo menos en esclerosis múltiple, en MOGAD, han avalado el uso de inmunoglobulina en posparto, que esto sí no afectaría al bebé. Y les hablaba de las terapias de aféresis.

[00:11:54] Entonces el doctor Pardo nos hablaba inicialmente que estas terapias de aféresis es básicamente hacer un recambio plasmático donde hay un filtro que va a limpiar de alguna forma esa sangre, que nos limpia, nos va a limpiar anticuerpos, pero de forma muy importante. Y la razón por la cual actúa de forma rápida es que también nos ayuda a limpiar citoquinas y eso ayuda a que la inflamación baje. Esto es uno de los ejemplos de una de estas máquinas de aféresis, pero pues hay muchas. En muchas instancias se parece mucho a una máquina con la cual hacen diálisis en los pacientes que tienen enfermedad del riñón. A pesar de que no hay un ensayo clínico que me compare uno a uno qué es superior, si metilprednisolona o terapia de aféresis, sí tenemos estudios transversales, donde se ha visto que aquellos pacientes en los que se les hacen estas terapias de aféresis llegan a tener una recuperación más temprana y más significativa.

[00:12:53] Entonces vean el término de qué es plasmaféresis y qué es inmunoadsorción. Los dos son terapias de aféresis. La plasmaféresis, entonces vamos a hacer ese recambio con plasma. Se puede hacer con plasma fresco congelado o con albúmina, dependiendo de la disponibilidad y también del costo. Usualmente hacerla con albúmina es un poco más costoso.

[00:13:13] La inmunoadsorción, que es una técnica que es un poco más tecnológica, ¿qué es lo que garantiza? Que se puedan reinfundir nuevamente esos factores de coagulación y de albúmina, y de esa forma van a haber menos fenómenos de sangrado, porque al extraer o hacer ese recambio de sangre, a veces también baja una proteína que se llama el fibrinógeno, que nos ayuda a la coagulación y que tenemos que estar muy pendientes cuando hacemos estas terapias de estar midiendo ese fibrinógeno, porque si se baja mucho, nos toca ponerle fibrinógeno. Usualmente aquí en el hospital lo hacemos a través de algo que se llama los crioprecipitados. Y este es uno de los estudios recientes donde muestra el impacto que tiene el hacer una aféresis, una terapia de aféresis temprana en aquellos pacientes con neuromielitis óptica seropositiva.

[00:14:03] Ustedes pueden ver que cuando ven los cuadrados en gris son aquellas personas que tuvieron una recuperación completa, y que este gris va desapareciendo en la medida en que ellos cojan series aféresis en segunda, tercera, cuarta o hasta quinta línea de tratamiento agudo. Aquí también ponían hombro a hombro cuáles eran, digamos, el beneficio de hacer una plasmaféresis, la usual comparado con la inmunoadsorción, que es esta que les mencionaba que es un poco más tecnológica, y realmente no hay diferencia en cuanto a recuperación con los dos métodos. Lo importante es hacerlo de forma temprana. E igualmente el EDSS después de la terapia no difirió entre los dos grupos, entre plasmaféresis e inmunoadsorción.

[00:14:53] El cuarenta por ciento de los pacientes que recibieron terapia de aféresis, dentro de los tres días retornaron a su estado basal. Esto comparado sólo con cuatro por ciento en quienes se inició después de siete días. ¿Y esto por qué es importante? Porque en nuestra práctica antes empezábamos o hacíamos escalonamiento. ¿Qué quiere decir esto? Poníamos los esteroides y si la persona no estaba mejorando, ahí sí decidíamos poner la terapia de aféresis. ¿Qué pasaba?

[00:15:19] Ustedes recuerdan que en las diapositivas previas les dije que esteroides hacíamos de tres, cinco, hasta siete días. Entonces no era solo hasta la primera semana que se estaba tomando esta decisión. Inmunoglobulina, muy importante para MOGAD. Vamos a tener que-- De forma histórica, utilizábamos inmunoglobulina endovenosa. Esa también puede ser puesta en el hospital, también puede ser puesta en salas de infusión. La dosis usual es dos gramos por kilogramo; esto lo dividimos en cinco días.

[00:15:50] Pero recientemente también tenemos disponibilidad de inmunoglobulina subcutánea. Entonces ustedes aquí ven ese aparatito que es un infusor. Esto, digamos, en el centro, en Hopkins, lo utilizábamos más en pacientes por lo menos adolescentes, donde se hace la infusión, ellos lo pueden hacer en casa. El beneficio es que a veces puede ser mensual. Y para ellos el no tener que ir, por lo menos iban a la universidad, o estar lejos de casa, puede hacer su infusión controlada y no tener que desplazarse hasta un centro de infusión para recibir el medicamento endovenoso.

[00:16:24] Como todos los medicamentos, hay reacciones adversas. No son muy frecuentes. Tal vez lo más frecuente es que la persona refiere mucho dolor de cabeza. Pero dentro de los más frecuentes, tenemos dolor torácico transitorio. Se puede bajar la tensión, puede haber taquicardia. Pueden hacer alergia y por eso debemos tener un protocolo previo a la infusión, a infundir el medicamento. Fiebre y dolor muscular.

[00:16:51] Raro, pero lo hemos visto, pacientes que hacen meningitis asépticas. ¿Qué quiere decir esto? Que es el medicamento el que va e irrita esa cobertura del cerebro y eso da un dolor de cabeza muy intenso. Esos pacientes no pueden volver a recibir el medicamento. A veces, ansiedad, problemas renales, sobre todo en pacientes que son diabéticos y a veces puede hacer que la sangre se vuelva un poco espesa. Y por eso también debemos estar [inaudible]. Usualmente a estas personas les ponemos transitoriamente anticoagulante profiláctico mientras reciben el medicamento.

[00:17:26] ¿Cuáles son las consideraciones...? Y a mí me parece que esto es muy importante que ustedes lo discutan con el médico que los está tratando. O sea, ustedes como personas, como pacientes que les importa cuando están exponiendo sus tratamientos. Ya hablamos entonces de aquellos medicamentos de fase aguda. Probablemente la siguiente pregunta es ¿yo qué hago después para controlar la enfermedad?

[00:17:46] ¿Qué es importante? Primero, yo quiero un tratamiento que sirva, ¿no es cierto? Entonces la eficacia es importante. Un tratamiento que ojalá sea fácil de administrar y que garantice la adherencia. Eso yo lo voy a llamar oportunidad de tratamiento.

[00:17:59] Un tratamiento también que riesgo-beneficio sea seguro. Tenemos entonces que estar muy pendientes de cuáles son esas estrategias de mitigación de riesgo en aquella población joven, fértil, que aquel tratamiento pueda también ser efectivamente compatible con el embarazo. Ojalá que tuviéramos un tratamiento que yo pudiera decir le pongo a los acuaporina seronegativos y seropositivos. Y este porcentaje no es despreciable.

[00:18:28] Recuerden que muchas veces estas mielitis vienen acompañadas de un segundo diagnóstico de enfermedades, sobre todo reumatológicas, lupus, Sjögren. Entonces, de pronto, en vez de recibir dos tratamientos para dos entidades, de pronto un tratamiento que pueda darse para controlar las dos enfermedades. Por eso vengo y les hablo de un viejo conocido, que es el rituximab. ¿Por qué les hablo del rituximab? Porque es un medicamento que aún es bastante de uso efectivo. Aquí en Colombia tiene un costo aproximado al año de diez millones de pesos. Y les estoy hablando que esos diez millones de pesos son aproximadamente unos dos mil quinientos dólares, entonces es bastante competitivo. Y yo, en este momento que trabajo con el sector público, vamos, no hay resistencia por las aseguradoras para que se garantice la medicación.

[00:19:21] ¿El medicamento cómo funciona? Funciona porque él se pega a un receptor de una de las células que les hablaba Carlos, y este es linfocito B, y hace que entonces ese linfocito B se muera y al morir ese linfocito B, ya no va a poder producir los anticuerpos, en este caso, anticuerpos acuaporina 4. Y en algunos casos, también se utiliza para el manejo de MOGAD. Incluso se utiliza para otras enfermedades en neuroinmunología, como la esclerosis múltiple. Él empieza su papel protagónico en dos mil cinco,

cuando sale la primera experiencia con rituximab en pacientes con neuromielitis óptica, pero piensen que fue prácticamente quince años después de que empezó a haber tratamiento disponible para personas con esclerosis múltiple.

[00:20:06] Entonces, quince años después es que se empieza a utilizar un medicamento que era más efectivo que los orales. Y no es sino hasta quince años después, o sea pasaron treinta años, hasta que se pudo realizar el primer ensayo clínico utilizando el rituximab en neuromielitis óptica. ¿Por qué es bueno el rituximab? Porque sirve para acuaporinas... o se ha probado para acuaporina 4 positiva y seronegativa. Me disminuye el riesgo de recaídas casi en un noventa por ciento. O sea, no es que esté hablando que estos nuevos medicamentos me lo reducen en noventa y cinco y el pobre rituximab me lo reduzca en cincuenta. No, es una reducción del ochenta y nueve por ciento.

[00:20:49] Es fácil de administrar porque se administra cada seis meses, en la mayoría de los casos. Aunque su acción no es inmediata, porque si les estoy mostrando aquí toda esta línea de celulitas, para que yo logre interrumpir el ciclo y esta célula madura, que es la célula plasmática, no me produzca anticuerpos, va a pasar un tiempo, y usualmente se habla que empieza su acción a las ocho semanas de haber puesto la infusión. Planeando embarazo, el rituximab es posible, a pesar de que son experiencias de casos, pero es posible y esto, digamos, se ajusta atendiendo de la vida media. Entonces la vida media es aproximadamente veinticuatro días. Uno espera unas vidas medias para que uno sepa que ya el medicamento no va a estar circulando en sangre y que no vaya a hacer paso, sobre todo en el segundo trimestre, hacia el pecho.

[00:21:44] El perfil de seguridad, desafortunadamente, como lo han mencionado antes, esos medicamentos disminuyen las defensas y si yo... Tal vez este es uno de los estudios más grandes publicados de la experiencia con estos medicamentos monoclonales en el paso del tiempo, el rituximab, que es el que está aquí, el marrón, es el que más riesgo da, sobre todo infecciones. Estas infecciones, afortunadamente, no son severas, son infecciones en piel, sinusitis, infecciones urinarias, pero usualmente se asocian a que después, sobre todo, de cinco años de exposición al medicamento, y el doctor Jiménez les mencionaba que muchas veces este medicamento, por lo menos en el caso de acuaporina 4, neuromielitis positiva, va a ser de forma vitalicia, o sea, va a ser por siempre.

[00:22:29] Vemos que después de cinco años de uso empiezan a caer las inmunoglobulinas, que son nuestros anticuerpos protectores normales, y eso va a hacer lo que va a predisponer a que hagan estas infecciones y es la razón por la cual, de pronto, en ustedes, les han pedido perfil de inmunoglobulinas para ver que estén robustas y que no empiecen a caer. Porque ahí habría indicación, sobre todo si están teniendo infecciones recurrentes, de poner una dosis extra de inmunoglobulina para mejorar ese sistema inmunológico.

[00:22:58] Con Covid, desafortunadamente, estos medicamentos que nos matan las células B sí se asociaron a un riesgo mayor de enfermedad severa y nos tocaba planear muy bien cuándo íbamos a vacunar a estas personas, porque como estamos matando estas células que producen anticuerpos, pues tampoco producían suficientes anticuerpos después de la vacunación. Nos vamos entonces al otro espectro, y la doctora Tenenbaum, en la siguiente charla, también les va a hablar sobre los ensayos clínicos. Y lo que yo les mencionaba previamente, en estos últimos años la cantidad de medicamentos nuevos monoclonales para manejo de la enfermedad se ha disparado, y les pongo en azul, digamos, el antiguo rituximab.

[00:23:42] Pero en esta figura, de alguna forma compleja, vemos cómo estas celulitas en el cerebro, estas células de sostén que les hablaba Carlos, el astrocito, el oligodendrocito, tienen muchos receptores y en esos receptores van a estar mediando también la interacción con las células inmunológicas. Entonces hay algunos de esos receptores que se pueden bloquear. ¿Para qué? Para que esta respuesta inmunológica no sea tan exacerbada. Uno de ellos es el que ya les mencionaba con rituximab. Se bloquea el CD20 de esa

célula B. Por eso terminamos matándola. Hay uno muy similar, que es el inebilizumab, en el cual se bloquea el receptor CD19. ¿Y esto por qué podría de alguna forma darle una ventaja por encima del rituximab? Es que ese CD19 está también casi que en la célula plasmática, entonces eventualmente el tiempo de acción del medicamento va a ser más rápido y no las ocho semanas que de pronto sí nos toca esperar con el rituximab.

[00:24:41] Con este complemento también nos mostraban que juega un papel fundamental y es muy destructivo en la enfermedad. Por eso hay medicamentos que me bloquean ese complemento, en este caso el eculizumab. Y el otro es los antagonistas del receptor de la interleuquina 6, digamos, que es un [inaudible] inflamatorio un poco más... no difuso, pero no está como en alguna [inaudible] específica, entonces nos permite hacer como un manejo más robusto de esa inflamación. De estos, incluso en Covid, se utilizaba mucho el tocilizumab para neuromielitis óptica. Estamos hablando del nuevo, que es subcutáneo, que es el satralizumab.

[00:25:26] Van a escuchar ustedes estos nombres, entonces el eculizumab, que es el medicamento que me bloquea ese complemento. Miren las tasas de efectividad, hasta el noventa y seis por ciento. Hablamos del rituximab, del ochenta y nueve por ciento. Tiene un primo un poco más costoso, pero un poco más amigable, el eculizumab. El ravulizumab se pone cada ocho semanas en vez de cada dos semanas. Los anti CD19 el inebilizumab también se pone cada seis meses, como el rituximab. También es un medicamento que es bastante efectivo. Y el satralizumab lo que nos mostraba es que había disminución del uso concomitante de esteroides, porque muchos de ustedes de pronto han tenido la experiencia de que a pesar de que están con un muy buen monoclonal y la enfermedad está muy controlada, deben tener una dosis muy bajita del corticoides, prednisona, cinco o diez miligramos para que la inflamación también esté contenida. Entonces, en los estudios con satralizumab, se mostraba que esos pacientes lograban realmente estar libres de corticoides.

[00:26:29] Hablaba yo de oportunidad de tratamiento, que también es muy importante. Yo puedo tener todas estas herramientas. Algunas de esas son, como los llamamos, los [inaudible]. Pero ¿qué pasa si el seguro no las aprueba, o si son muy costosas? Entonces ustedes acá en la gráfica superior ven cómo está la prescripción en países de bajo, de bajo-mediano, de intermedio-mediano o de alto ingreso per cápita, y se dan cuenta cómo, por lo menos nosotros, o sea, en Colombia que estamos en medio, en bajo-medio, tenemos una super alta prescripción de medicamentos como la azatioprina, probablemente por encima del rituximab, que es el treinta y ocho por ciento. Eso es un estudio que es del dos mil diecinueve; probablemente eso está cambiando un poco. Pero si lo llegamos a tener discriminado por zonas, entonces por lo menos en América, incluido también Estados Unidos, vemos que medicamentos como el rituximab también han subido en prescripción.

[00:27:35] En algunos otros, como África, vemos, miren, el rituximab trece por ciento. Entonces debemos pensar en esa oportunidad de tratamiento. En Estados Unidos es mucho más costoso que acá. El rituximab más o menos al año es treinta mil dólares. Pero comparen ustedes eso con los otros monoclonales nuevos. El eculizumab al año vale quinientos mil dólares. El inebilizumab vale doscientos sesenta y dos mil dólares. El satralizumab vale doscientos cincuenta mil. Entonces no es porque el dinero llegue a ser una variable de las principales, pero si yo tengo un grupo de pacientes y necesito garantizar que me den tratamiento a todos, de pronto debemos también pensar en la costoefectividad. Y ya casi para finalizar, esos otros monoclonales. Porque de los medicamentos que les hablé previamente, los usábamos usualmente más para el manejo de neuromielitis óptica y de MOGAD.

[00:28:31] Recuerden que una de esas otras enfermedades neuroinflamatorias raras es la neurosarcoidosis, que en Baltimore tenemos un muy buen grupo de pacientes con neurosarcoidosis, y para ellos tenemos los monoclonales, a pesar de que previamente utilizábamos también los orales como micofenolato mofetil, aziatropina y methotrexate, nos hemos movido más, sobre todo en estos casos, miren ustedes acá esta

resonancia de muchísima inflamación. Vemos acá como todo el borde de ese tallo cerebral, ese borde de esa parte posterior del cerebro y anterior aquí en la base del cerebro tiene como esos nodulitos, eso es una meningitis nodular, que a veces es resistente al uso de los esteroides, entonces les quería mostrar el [inaudible] de cómo estaba brillando uno de los ganglios linfáticos que llevó a que se le hiciera el diagnóstico a este paciente con neurosarcoidosis.

[00:29:23] Entonces vienen los inhibidores de TNF-alfa. De estos, el que utilizamos en el infliximab. El adalimumab es subcutáneo, entonces no todos disponen de forma endovenosa. Usualmente hacemos esquema de semana cero, dos, seis y después de entre cuatro y ocho semanas, dependiendo del caso. Pueden haber reacciones también, como todos, agudas, o tardías. Usualmente las agudas es reacción a la infusión. Se pueden poner hipertensos, el pulmón se puede cerrar un poco. Puede haber alergia en la piel, enfermedad del suero, que es una enfermedad que nosotros vemos tardíamente y da muchos dolores en las articulaciones, mucha fatiga, pero son realmente raros.

[00:30:08] Probablemente a lo que más le tememos es a las infecciones, porque igual también estamos quitando de la sangre a un mediador muy potente inflamatorio, es el TNF. Entonces enfermedades como la tuberculosis podrían agravarse. Personas expuestas a infliximab han tenido también más casos de neumonía, reactivación de herpes zoster. Algunos casos en la literatura de desarrollo de enfermedades desmielizantes después de la exposición de anti-TNF, y hay que tener mucho cuidado con la falla cardíaca y por eso se realiza una ecocardiograma previo al inicio del medicamento. Nuevos horizontes para neuromielitis óptica en ensayos clínicos con belimumab, que es un medicamento que también se utiliza en el lupus.

[00:30:53] El bevacizumab, que es un medicamento que venía de oncología. Es un medicamento que hace que bloquea células endoteliales, entonces que no puedan crecer tanto estas lesiones. Y aparte el ravulizumab que les mostraba que es un inhibidor de complementos que dura un poco más. Están también estos bloqueadores de receptores FC de inmunoglobulinas, que hacen que esas inmunoglobulinas no puedan replicarse tan rápido. Entonces las contiene, entonces hay menos inflamación, y de eso ya hay buena experiencia en miastenia gravis y se están haciendo los estudios en neuromielitis óptica.

[00:31:25] Quiero entonces darle las gracias a mis colegas del Simón Bolívar, Grupo de Investigación de [inaudible] de las Américas. Aquí estoy con la doctora Barreras, y nuestro equipo cuando estábamos haciendo el fellow en Hopkins. Nuestro mentor querido y éste es nuestro semillero de investigación y mis colegas de infectología. Y con esto acaba mi charla. Muchas gracias.