

# Entendiendo los ensayos clínicos en NMOSD y MOGAD

Puede ver esta presentación en: [youtu.be/nHd\\_ERxo2lg](https://youtu.be/nHd_ERxo2lg)

[00:00:05] **Dra. Silvia N. Tenenbaum:** Como les explicaron recién en las nuevas moléculas, una de ellas es el satralizumab específica, bloquea el receptor de interleuquina seis. Está aprobada para los pacientes adultos con neuromielitis óptica de acuaporina cuatro positivo. Hay un estudio en curso de fármaco kinesia y eficacia y también para ver el perfil de seguridad, el satralizumab en pacientes pediátricos.

[00:00:32] Es interesante porque este monoclonal humanizado, que vuelvo a repetir se dirige a bloquear el receptor de interleuquina seis, en el estudio original en adultos reclutó a algunos adolescentes con neuromielitis óptica acuaporina cuatro positivo. Eran por lo menos siete adolescentes tanto para la rama placebo como para la rama tratada. Entonces, con ese resultado positivo y la buena tolerabilidad que observaron, directamente, por lo menos creo que en Latinoamérica y en Argentina satralizumab está aprobado para el paciente pediátrico mayor de doce años.

[00:01:11] Por lo tanto, el objetivo de ahora del laboratorio Roche es evaluar la eficacia y tolerabilidad de satralizumab en el niño menor de once años. Así que el protocolo reclutaría pacientes de dos a once con un peso corporal de por lo menos diez kilos. Tienen que ser acuaporina cuatro positivo y el objetivo fundamental es ver cómo toleran la medicación, porque no dudamos que va a ser eficaz. El punto es que si la edad de este grupo etario pediátrico es el que menos frecuentemente vemos pacientes con neuromielitis que sean seropositivos con acuaporina cuatro.

[00:01:48] Nuestro hospital está como Centro de Estudios, yo soy investigadora principal y estamos reclutando. El segundo estudio evalúa la tolerabilidad de fármaco kinesia y fármaco Dinamia de inebilizumab e neuromielitis óptica. Inebilizumab también está aprobado en el paciente adulto acuaporina cuatro positivo. En este estudio no fue probado ningún protocolo para paciente menor de dieciocho años.

[00:02:15] Por lo tanto, Horizon está evaluado en este ensayo clínico, recluta pacientes de dos a dieciocho años con un diagnóstico reciente y de enfermedad activa de neuromielitis óptica acuaporina cuatro positivo. Es abierto. No va a haber un segundo brazo placebo. Todos los pacientes van a ser tratados y al menos se espera poder reclutar un paciente muy pequeño menor de seis años.

[00:02:44] Al menos tres pacientes de seis a doce y por lo menos cinco pacientes entre doce y dieciocho años. Nuestro hospital también está realizando este estudio. Y finalmente el tercer estudio se hace con ravulizumab porque eculizumab, es sumamente efectivo el eculizumab, inhibidor del factor cinco de complemento, pero dado que requiere infusiones cada quince días, era técnicamente bastante difícil implementarlo, si en adultos es incómodo, en pacientes pediátricos iba a ser muy difícil.

[00:03:20] Por eso se evaluó si la eficacia de ravulizumab era equiparable. Ya se demostró en miastenia grave, que el efecto es muy positivo y también lo es en neuromielitis óptica. Por lo tanto, directamente este estudio de Alexion evalúa el impacto de ravulizumab en pacientes pediátricos con formas de neuromielitis óptica seropositivas para acuaporina cuatro.

[00:03:45] También el grupo debe incluir pacientes menores de dieciocho porque no se ha probado en ningún otro estudio clínico, que pesen por lo menos diez kilos de peso corporal que tengan confirmada la seropositividad para acuaporina cuatro y se estima enrolar al menos doce pacientes pediátricos. Imaginen que sabemos que es baja la prevalencia de seropositividad en pacientes pediátricos para acuaporina cuatro. Por eso, en todo el mundo, estos son estudios multicéntricos, esperamos realmente poder reclutar ese número de pacientes. Lleva poco tiempo el protocolo porque recién ha comenzado a reclutar entre abril y mayo del dos mil veintitrés. Eso era todo. Yo quería presentar los tres protocolos que están en curso.

[00:04:30] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** La primera pregunta que tengo ese para la doctora Tenenbaum, ¿cuál es el significado de los trabajos clínicos en pediatría? Obviamente como padre, siempre tenemos nuestra ansiedad de tener la mejor selección y escogencia de tratamientos, pero, ¿cuál es el significado de trabajos clínicos, sobre todo para enfermedades raras y sobre todo para enfermedades tan complicadas como las que estamos manejando en el área de pediatría?

[00:05:04] **Dra. Silvia N. Tenenbaum:** La pregunta es absolutamente acertada porque para algunas enfermedades particulares, como las asociadas al espectro anti-MOG. Aún no tenemos un monoclonal o una molécula que sea ideal como tratamiento preventivo de recaída. Mayoritariamente usamos en los chicos rituximab porque es la que también mejor funciona aún en el paciente pediátrico con NMO acuaporina cuatro positivo.

[00:05:31] Pero sabemos que el mecanismo de acción es distinto en una y otra, y no es la misma tasa de éxito que tenemos para MOGAD la que logramos con rituximab. No sólo porque no tenemos buen éxito, sino porque también tenemos dificultad para que aprueben las agencias regulatorias el tratamiento. Como no hay ningún ensayo que formalmente haya aprobado una molécula de tratamiento para MOGAD, es difícil.

[00:05:57] Entonces, hay que pelearse con quienes son pagadores de estas terapias para que autoricen los tratamientos. En eso es absolutamente importante contar con la aprobación de moléculas determinadas a partir de estudios clínicos bien hechos que incluyan pacientes pediátricos, o sea, menores de dieciocho para tener el aval de la investigación médica, apoyando una formulación de una molécula específica. Y además, porque nos va a dar más seguridad como para probar algunas de estos nuevos tratamientos en el paciente con anticuerpos anti-MOG.

[00:06:30] Y para el caso de las patologías NMO con o sin anticuerpos, rituximab sigue funcionando y económicamente es una ventaja, como acabó de explicar la doctora para toda Latinoamérica, y Argentina particularmente que tenemos una crisis económica seria y aún sigue siendo accesible como terapia de mantenimiento preventiva de recaídas. En los casos en que no hay respuesta adecuada y el paciente recaerá igual, es bastante complicado conseguir que nos aprueben alguna de las tres moléculas aprobadas en adultos en un paciente menor de dieciocho.

[00:07:08] Hay que convencerlos de que no tenemos otra opción porque el paciente finalmente se muestra como refractario, pero para esto va a servir el ensayo que se va a hacer en NMO acuaporina cuatro positivo en pacientes menores de dieciocho. Nuevamente para tener el aval de la investigación científica, aprobando estas mismas moléculas no por eficacia, sino para ver cómo la tolera el paciente pediátrico.

[00:07:30] Si hay algún evento adverso, no esperado que el niño presente y no ha presentado porque en eficacia el paciente pediátrico responde mejor que el adulto para esclerosis múltiple, para neuromielitis óptica es el paciente ideal. La duda siempre la doy como madre y entiendo a los papás de los pacientes, y como médicos no quiero que desarrollen ningún efecto adverso que no esperaba o que el paciente no necesitaba tener.

[00:07:58] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Muchas gracias, doctora Tenembaum. La próxima pregunta es para el doctor Jiménez y también después del doctor Jiménez, la doctora Reyes. Ustedes están en áreas del mundo donde hay una frecuencia alta de problemas infecciosos, enfermedades tropicales. Muchas de estas medicaciones exponen a los pacientes a reacciones adversas y complicaciones con infecciones. ¿Cuál es la recomendación que ustedes les darían a pacientes que están expuestos a estas drogas, sobre todo las infusiones para inhibidores de complemento, o aún con rituximab? ¿Doctor Jiménez?

[00:08:39] **Dr. Jorge Andres Jimenez:** Gracias. Sí, básicamente tú lo has dicho. En el trópico, en Colombia, hay una serie extensa de infecciones que no se encuentran en otras latitudes. Colombia es un país endémico para tuberculosis, para la malaria, para dengue, entre otros. Cada medicamento tiene un perfil de estratificación de riesgo distinto. No vemos mucha infección oportunista con el rituximab. Rituximab básicamente lo único que tiene es que descartar uno es la infección por hepatitis B porque hay alto riesgo de reactivación.

[00:09:19] No vemos con frecuencia reactivación de tuberculosis. Y yo de hecho no estratifico pacientes para tuberculosis cuando viene de rituximab pero sí sucede con los demás, con la micofenolato, con la azatioprina, entre otros. El eculizumab creo que ya ha sido mencionado también. Es un medicamento altamente costoso. Yo solo tengo dos pacientes con eculizumab. Uno tiene neuromielitis óptica, otro de los pacientes de miastenia grave. Ambos están muy bien, obviamente bajo la vacunación previa. Eso sería lo que tendría que aportar. Básicamente tuberculosis es lo que hacemos en la cotidianidad, pero haciendo la salvedad de que no lo he notado necesario en rituximab.

[00:10:12] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Muchas gracias, doctor Jiménez. ¿Doctora Reyes?

[00:10:15] **Dr. Maria Isabel Reyes-Mantilla:** Yo le daría el punto de vacunación. Yo creo que cuando estamos preparando al paciente para iniciar alguno de estos monoclonal es muy importante hacer preguntas sobre si han recibido vacunación, no solamente contra COVID, sino influenza y todas las infecciones que llegan a ser prevenibles, zóster, hepatitis B porque esto hace parte del plan de tecnificación y recordando que dependiendo del monoclonal que vayamos a utilizar, hay unos tiempos para vacunar a estos pacientes. Porque la respuesta después de iniciado el medicamento puede verse afectada, atenuada o incluso algunas personas puede que no exista. Y lo otro es ser muy juiciosos con los seguimientos de laboratorios. Jorge

mencionaba que en el caso de la tuberculosis, a mí aún me da un poco de de temor, porque tenemos mucha tuberculosis multidrogo resistente y esos pacientes, desafortunadamente, les va muy mal.

[00:11:10] Entonces, si sigo haciendo optimización, incluso cuando tienen tuberculosis latente, empiezo el rituximab solamente que el primer mes de tratamiento que se le da para la tuberculosis latente, se da ese espacio para que no haya interacción con la insoniacida y la rifampicina aumente el riesgo de falla hepática y eventualmente uno tenga que suspender la medicación.

[00:11:30] Pero incluso con el grupo de infectólogos hablábamos que ellos se sentirían cómodos empezando los dos medicamentos a la vez, si solamente tenemos el riesgo de infección, pero es más por el perfil de hepatotoxicidad de los medicamentos para que no haya un efecto sumatorio. Entonces si sigo haciendo Optimización para tuberculosis, pero es vigilar que no hagan linfopenias, que no hagan hipogammaglobulinemias, que serían puntos intervenidos, o sea, mitigación de riesgos y en este caso, para mí, sería vacunación y laboratorios.

[00:12:04] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Muchas gracias. Doctora Barreras, en la práctica clínica frecuentemente encontramos situaciones muy difíciles, sobre todo cuando estamos buscando biomarcadores y el resultado de los biomarcadores son negativos, particularmente en problemas de mielitis o de neuromielitis óptica o de encéfalomiélitis y obviamente cuando buscamos por anticuerpos como acuaporina o como MOG y son negativos quedamos entonces en la incertidumbre de cuál es el mejor manejo. ¿Cuál es la opinión que tiene acerca del tratamiento empírico con inmunosupresores y las escogencia de inmunosupresores o de estrategias para tratar pacientes donde no tenemos una idea clara de cuál es la causa de la enfermedad neuroinflamatoria?

[00:12:56] **Dra. Paula Barreras:** Bueno, es la pregunta más difícil en la que creo que tenemos que hacer más investigación para seleccionar mejor que pacientes se van a beneficiar de inmunosupresión y quienes no. En la práctica, en realidad lo que hacemos es intentar identificar si la persona tiene factores de riesgo para recurrencia de la mielitis o de la neuritis óptica, porque se han descrito en la literatura, como mencionábamos algo en las lecturas que vimos hoy, algunos factores de riesgo para recurrencia.

[00:13:24] Es decir, por ejemplo, alguien puede tener una mielitis que tiene negativos biomarcadores, pero para neuromielitis o para MOG, pero tiene bandas oligoclonales. Eso nos dice que probablemente esa persona podría tener un riesgo mayor de convertirse en una esclerosis múltiple, aunque no cumple criterios. La literatura se ha movido más hacia tratar este tipo de pacientes con inmunosupresión, con la idea de prevenir la conversión a esclerosis múltiple, pero eso aún no es necesariamente lo que hacen todas las personas.

[00:14:00] En mi caso particular, yo creo que si uno tiene un paciente que no tiene esos factores de riesgo descritos para recurrencia, en general no los ponemos en inmunosupresión a largo plazo y los observamos. O sea, de todas maneras, esa persona necesita un seguimiento cercano con neurología, repetir las resonancias, asegurarnos de que no haya nada más pasando, pero en la gran mayoría de casos, cuando no hay estos biomarcadores.

[00:14:26] A veces la enfermedad es monofásica, ocurre una vez y no vuelve a ocurrir y por lo tanto no vale la pena inmunosuprimir esta persona de por vida. Hay algunos casos donde hay mielitis o casos neuritis óptica que se ven cómo se vería una persona con anticuerpos con acuaporina, pero no tienen los marcadores y tienen recurrencias. Eso es lo que llamamos el neuromielitis óptica seronegativa. Y en esos casos, igual si usamos inmunosupresión, inclusive en la ausencia de biomarcadores. Como los nuevos medicamentos están aprobados y estudiados en pacientes seropositivos, terminamos usualmente usando el rituximab en esos casos.

[00:15:11] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Gracias doctora Barreras. Doctora Tenenbaum, la práctica pediatría es muy importante y, sobre todo, el trabajo de equipo. Nosotros hemos hablado de todas estas medicaciones que son muy buenas para intervenir en el sistema inmune y todo eso, pero no hemos hecho mucho énfasis en el papel tan importante de los programas de rehabilitación. ¿Nos podría dar su opinión acerca de la importancia de los procesos de rehabilitación en el futuro para después, sobre todo cuando pasa la fase aguda de la neuroinflamación?

[00:15:50] **Dra. Silvia N. Tenenbaum:** Por suerte, trabajo con una población de pacientes, el pediátrico, que tiene una capacidad de reparación increíble. Mucho más si uno le suma que somos muy agresivos en el tratamiento agudo y como explicaron las colegas, rápidamente empezamos recambio plasmático, porque el chico tiene que egresar del primer evento de esa internación funcionalmente como estaba antes de tener el evento. Así que si tenía una mielitis no se va del hospital hasta que no camine de nuevo.

[00:16:18] Si tenía una neuritis óptica, no paro de seguir los recambios hasta que no recupere la mejor agudeza visual posible y lo mismo con el control de esfínter. Es gravísimo dejar en riesgo un chico con vejiga neurogénica para toda su vida. Entonces sumamos que somos muy agresivos y que los chicos recuperan, logramos finalmente una muy buena recuperación. Es que cada vez hago menos derivación a centros de rehabilitación.

[00:16:47] Sigue habiendo un porcentaje de chicos de parcial recuperación que requieren evidentemente rehabilitación neuromotora. Para eso, en mi hospitales de agudos. Es un hospital abierto a la comunidad, pero no tenemos centro de rehabilitación. Sería imposible para nosotros, un hospital que hace trasplantes de diferentes órganos, tiene cinco terapias intensivas. Es un hospital de agudos. Entonces tratamos de derivar afuera del hospital dentro del domicilio o de la localidad donde vive el paciente a centros de rehabilitación de neuromotora, para que sean por lo menos transitorios hasta que recupere finalmente el resto de su capacidad funcional.

[00:17:24] Y trabajamos por eso muy de cerca con neuroortopedia, por si el servicio que tenemos en el hospital para también indicarles, digamos, cuál sería el programa de rehabilitación a realizar en su comunidad y ver si es necesario aplicar otras técnicas, como puedes ver botox, etcétera, con diferentes otras herramientas neuromotoras. Y también trabajamos con el equipo de Oftalmología del hospital para el seguimiento de los chicos que quedan con algún grado de reducción visual para seguimiento con OCT y para ver qué herramientas pueden administrarles para mejorar el desempeño visual en etapa escolar.

[00:17:59] Todos los pacientes que seguimos están en etapa escolar. Así que es fundamental que puedan aprovechar esta etapa de su capacitación con todas sus funciones mentales, visuales y motoras óptimas. Claro que es un capítulo importantísimo y sé que muchas comunidades de Latino América no tenemos este recurso. No tenemos centros capacitados para hacer rehabilitación con las diferentes subespecialidades para el paciente pediátrico, lo cual es una pena.

[00:18:28] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Muchas gracias. Antes que concluyamos la discusión, hablando de sueños para el futuro y de pensar qué podemos hacer en el futuro, digamos que, los grandes contribuyentes de una fundación ideal sería que Elon Musk y Bezos proveyeran millones de dólares a investigación. Digamos que nos van a dar quinientos mil dólares. ¿Cuál sería o cómo escribiría la idea para investigar con esos quinientos mil dólares para hacer en Buenos Aires?

[00:19:15] **Dra. Silvia N. Tenenbaum:** Bueno, primero pondría en todos los hospitales públicos la posibilidad del recurso de laboratorio de alta tecnología, que no lo tengo en este momento, para poder hacer el self based assay para acuaporina cuatro, para MOG, para NMDA y para todo el panel de anticuerpos de superficies

neuróticas, que es lo que conoce. Pondría otro tanto para equipar algunos centros de rehabilitación en provincia de Buenos Aires y en algunas provincias del Interior para desarrollar grupos de rehabilitación.

[00:19:44] Y el resto lo pondría para desarrollar la búsqueda de nuevos autoanticuerpos. Así que para eso incitaría a todos los colegas de todo el país, neuropediatras, a tomar muestras de líquido y suero de cuanto paciente ingrese con un evento agudo para mandarlo a un centro unificado, un laboratorio, que pagaría Elon Musk, por ejemplo, donde tendría todo un panel de investigadores trabajando en la búsqueda de nuevos anticuerpos.

[00:20:12] Porque estoy segura que hace unos años no teníamos ninguno. Hace menos años apareció acuaporina cuatro. Gracias a Vanda Lennon. Después aparece el MOG y tenemos todavía más un subgrupo enorme de doble seronegativo para todo, [inaudible], neuropatía óptica, para mielitis. Probablemente en diez años estemos hablando de otros subtipos de enfermedades, porque hemos encontrado el biomarcador específico, pero esa es mi ilusión, digamos, tener un laboratorio para mí, que pague Elon Musk, en el que podamos encontrar anticuerpos o que banque por lo menos el envío de muestras a un centro, a un laboratorio especializado que esté trabajando en esto. Le mandamos muestras de todo el mundo, que centralice las muestras de todo primer evento en paciente prepuberal, el paciente adolescente y en el adulto joven. Y estoy segura que vamos a encontrar marcadores.

[00:21:11] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Muchas gracias doctora Temembaum. Doctora Reyes, ¿qué haría con quinientos mil dólares en el proyecto de investigación donde usted está?

[00:21:22] **Dra. María Isabel Reyes-Mantilla:** El repositorio primero, para capturar esas muestras. Porque también tú me hacías la pregunta sobre cómo va esa [inaudible] de riesgo de infecciones. Y yo creo que tenemos la oportunidad aquí de investigar esa interacción entre nuestros factores infecciosos locales con ese desarrollo de autoinmunidad. Entonces creo que sería para esos dos proyectos.

[00:21:47] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Doctora Barreras.

[00:21:49] **Dra. María Isabel Reyes-Mantilla:** Ella ya los tiene.

[00:21:52] **Dra. Paula Barreras:** Tengo bastante menos que esa cantidad. Y no fue Elon Musk. Bueno, yo creo que es importante intentar contestar esa pregunta después del momento inicial, quién se beneficia, quién va a recurrir y tener una presentación que se beneficie de inmunosupresión. Y cuál es esa mejora de inmunosupresión en esos escenarios donde no tenemos biomarcadores. Y aunque ha habido estudios, la mayoría retrospectivos o pequeños, que sugieren ciertos factores clínicos, en realidad lo que hay es distintos grupos de investigación, estudiando una cosa pequeña en pocos pacientes que de pronto puede o no aumentar el riesgo.

[00:22:31] Sería bueno integrar todos esos esfuerzos para entender mejor la enfermedad como un todo. Entonces, quizás sería un estudio longitudinal de todos los pacientes que lleguen con un evento agudo con muestras, no sólo de líquido cefalorraquídeo, pero de sangre, de pronto de materia fecal, de orina y establecer algo que integre los parámetros genéticos de exposiciones previas a patógenos y de los factores clínicos y que al final tengamos un mejor entendimiento de quién va a ser ese paciente en el tiempo al que le va bien, al que le va mal, y al que se beneficia de inmunosupresión.

[00:23:11] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Usted me van a hacer la misma pregunta a mí. Entonces yo voy a ayudar a eso, pero también ayudaría invertir en educar a la nueva generación de clínicos que estén interesados en

enfermedades raras. Desafortunadamente, es importante tener en cuenta, o afortunadamente es importante tener en cuenta que la nueva generación tiene que ser educada.

[00:23:39] Desafortunadamente, el impacto de los problemas de salud pública ha sido tan grande que hay una gran desilusión en la nueva generación de clínicos y de investigadores para enfocarse a problemas raros por la falta de soporte económico financiero para educación, entrenamiento y, sobre todo, para poder educar y tener más material en el futuro, para resolver estos problemas y sobre todo, para poder ayudarle a los pacientes y las familias. Educación es una parte que yo pienso que es importante.

[00:24:19] Esperemos que los sueños y las ilusiones funcionen en el futuro. De todas maneras, muchas gracias a todos ustedes por participar y doctora Tenenbaum, muchas gracias. Doctora Reyes, Barreras, Doctor Jiménez, muchas gracias por participar. Y a la doctora Valencia en Arizona también. Muchas gracias por participar en la reunión.