



Artículo de investigación

Vol. 73 • Núm. 2
Marzo-Abril • 2019
pp 126-130

Respuesta clínica a tratamiento inmunosupresor de pacientes con neuromielitis óptica en un hospital de referencia

Clinical response to immunosuppressive treatment of patients with neuromyelitis optica in a reference hospital

Omar Isaac Castillo García*

* Curso Alta Especialidad en Esclerosis Múltiple. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: La neuromielitis óptica es un espectro de desórdenes autoinmunes, inflamatorios y desmielinizantes del Sistema Nervioso Central. Se recomienda instituir la terapia inmunosupresora después del primer ataque como tratamiento preventivo de recaídas. **Objetivo:** Analizar las variables clínicas y demográficas así como la respuesta clínica a tratamiento inmunosupresor recibido, medida por índice anualizado de recaídas y la progresión de la discapacidad medida por EDSS (escala expandida del estado de discapacidad) en los sujetos con neuromielitis óptica (NMO IgG+) en la población de un hospital de referencia. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se obtuvieron del expediente clínico las variables clínicas y demográficas; así como el índice de recaídas y puntaje de discapacidad medido EDSS, de los pacientes que hayan recibido al menos un año de tratamiento con inmunosupresor como tratamiento preventivo de recaídas, de enero de 2010 a junio de 2017. **Resultados:** Se lograron reclutar a 60 pacientes. Con una edad media al diagnóstico de 38.2 años, 88.3% femeninos y 11.7% masculinos. Trece pacientes recibieron tratamiento con azatioprina, 19 con ciclofosfamida y 28 con rituximab. El grupo azatioprina presentó un índice de recaídas de 1.2 y EDSS de 4, en el de ciclofosfamida de 1.6 con EDSS de 2.8, y en el de rituximab de 1 con EDSS de 2.8. **Conclusiones:** Los pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica con IgG+ en tratamiento inmunosupresor preventivo de recaídas, presentan respuesta significativamente mayor a tratamiento con rituximab, demostrado por un menor índice anualizado de recaídas y menor EDSS.

Palabras clave: Neuromielitis óptica, azatioprina, ciclofosfamida, rituximab, índice de recaídas, EDSS.

ABSTRACT

Introduction: Neuromyelitis optica is a spectrum of autoimmune, inflammatory and demyelinating disorders of the central nervous system. It is recommended to institute immunosuppressive therapy after the first attack as a preventive relapse treatment. **Objective:** Analyze the clinical response to treatment measured by the annualized relapse rate and progression of disability with EDSS (Expanded Disability Status Scale), as well as clinical and demographic variables in subjects with NMO in the population of a reference hospital. **Material and methods:** An observational, retrospective, cross-sectional and descriptive study was conducted. Clinical and demographic variables were obtained from the clinical record; as well as the EDSS relapse index and disability score of patients who have received at least one year of immunosuppressant treatment as a preventive relapse treatment, from January 2010 to June 2017. **Results:** 60 patients were included. With an average age at diagnosis of 38.2 years, 88.3% female and 11.7% male. 13 patients received treatment with azathioprine, 19 with cyclophosphamide and 28 with rituximab. The azatioprina group presented a relapse index of 1.2 and EDSS of 4, in the cyclophosphamide of 1.6 with EDSS of 2.8, and in that of rituximab of 1 with EDSS of 2.8. **Conclusions:** Patients diagnosed with optic neuromyelitis with IgG + in immunosuppressive treatment preventive relapse, present significantly higher response to treatment with rituximab, demonstrated by a lower rate of relapse and lower EDSS.

Keywords: Optic neuromyelitis, azathioprine, cyclophosphamide, rituximab, relapse index, EDSS.

Introducción

La neuromielitis óptica (NMO), definida anteriormente por la ocurrencia de neuritis óptica y mielitis transversa longitudinalmente extensa, se considera, actualmente, como un espectro de desórdenes autoinmunes, inflamatorios y desmielinizantes del Sistema Nervioso Central (SNC), que puede afectar, además del nervio óptico y médula espinal, al área postrema, otras regiones de tronco cerebral, diencéfalo y áreas cerebrales típicas (superficies periependimarias del tercer y cuarto ventrículo, cuerpo calloso, cápsula interna y sustancia blanca subcortical).¹

La primera descripción fue realizada por Sir Clifford Albutt en 1870, pero Eugene Devic y Fernand Gault fueron quienes en 1894 caracterizaron tanto la clínica como los procesos patológicos de esta entidad cuando publicaron los casos de 17 pacientes con asociación de neuritis óptica y mielitis transversa aguda en forma simultánea o separadas en tiempo.²

Por muchos años esta enfermedad fue confundida como una variante de la esclerosis múltiple, pero en el año 2004, se publicó la asociación de NMO con un anticuerpo contra el canal de agua acuaporina 4 (AQP4 IgG+), estableciéndose la enfermedad como una patología diferente.³

Las acuaporinas (AQP) son proteínas transmembrana que constituyen una familia de canales, que interviene su regulación del flujo de agua, solutos e incluso iones, con amplia representación en todo el organismo. La AQP4 se halla en máximas concentraciones en el sistema nervioso central (donde se ha determinado su presencia en la corteza cerebral y cerebelosa, en porción posterior del nervio óptico y en las células de Müller de la retina; en el epéndimo, hipocampo y médula espinal), y en concentraciones similares en la médula renal.⁴

En el SNC, la AQP4 se expresa en los astrocitos, principalmente en los procesos astrocíticos en contacto con los vasos sanguíneos, y se halla concentrada de forma particular en las superficies piales y ependimarias en contacto con el líquido cefalorraquídeo.⁵

Los anticuerpos anti-AQP4 son sintetizados principalmente fuera del SNC, con una concentración en plasma 500 veces superior a la del líquido cefalorraquídeo. Estos se unen con alta afinidad al tercer dominio extracelular de la AQP4. Al producirse la unión a su antígeno, se produce una disfunción de la AQP, su internalización, activación del complemento y activación de células efectoras (principalmente linfocitos *Natural Killers*). Noventa y ocho por ciento de

estos anticuerpos son del subtipo IgG1, con notable capacidad para activar el complemento; es por esto que los anticuerpos anti-AQP4 ejercen su efecto astrocitotóxico de manera primordial mediante la activación de complemento.⁶

Una vez activadas las citocinas (IL17, interleucina B, factor estimulante de colonias de granulocitos) se reclutan neutrófilos y eosinófilos cuya degranulación induce muerte astrocitaria. El paso final de la cascada es la infiltración de macrófagos. Toda esta secuencia inflamatoria aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, facilitando el paso de anticuerpos anti-AQP4 y profundizando el proceso inflamatorio.⁷

La NMO es una enfermedad que afecta a mujeres que van desde los tres a los 80 años de edad. Las mujeres de edad media son las más afectadas comúnmente, la edad promedio de inicio es de 40 años. Antes de la adolescencia no se diferencia un sexo en especial, pero después de la adolescencia, las mujeres predominan y constituyen de 70% a 90% de las personas afectadas. Hay una predilección por los no blancos, aunque se ven afectados individuos de todas las razas y etnias. Tiene una prevalencia que va desde 0.3 a 4.4 casos por 100,000 individuos.⁸

El tratamiento de la NMO comprende dos fases, el tratamiento agudo de los brotes y el tratamiento inmunosupresor destinado a reducir la frecuencia de brotes y la progresión de la discapacidad. Como tratamiento agudo, la intervención inicial más difundida es la administración de metilprednisolona intravenosa 1 g/día por cinco días consecutivos. En aquellos casos severos en los que no se observe mejoría clínica con esteroide se recomienda de cinco a siete sesiones de recambio plasmático.⁹

Debido a la alta morbilidad asociada con las exacerbaciones de la NMO, se recomienda instituir la terapia inmunosupresora después del primer ataque como tratamiento preventivo de recaídas. Desafortunadamente, no hay estudios con evidencia de nivel I o II; por lo tanto, las decisiones de tratamiento por lo regular se toman con base en datos disponibles sobre la eficacia clínica, los efectos adversos a corto y largo plazo, las condiciones comórbidas, los factores de riesgo asociados a la enfermedad, el estado funcional y el tratamiento previo. Está considerado el uso de azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato, ciclosporina, mitoxantrona, ciclofosfamida y rituximab.¹⁰ Con lo cual se busca reducir el número de recaídas así como su severidad y disminuir la progresión de la discapacidad.

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes por grupo de tratamiento farmacológico.

Características	Azatioprina n = 13	Ciclofosfamida n = 19	Rituximab n = 28	Total n = 60
Edad media al diagnóstico	35.9 (20-55)	41.4 (17-55)	37.1 (18-53)	38.2 (17-55)
Femeninos (%)	11 (84.6)	17 (89.5)	25 (89.3)	53 (88.3)
Masculinos (%)	2 (15.4)	2 (10.5)	3 (10.7)	7 (11.7)

No hay datos publicados sobre la respuesta clínica a los diversos tratamientos inmunosupresores para disminuir el riesgo de recaídas de pacientes con NMO en la población mexicana. Por lo que se realizará el presente estudio para conocer la respuesta clínica, medida por índice de recaídas, a los diferentes tratamientos inmunosupresores en la población del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con la finalidad de conocer cuál de ellos es el de mayor eficacia.

Actualmente, con una mejor compresión de la presentación clínica y radiológica de esta entidad, se ha propuesto el término de trastornos del espectro NMO, debido a que las manifestaciones de la enfermedad pueden ser más extensas y, además, se aplica a los pacientes que cumplen los criterios de neuromielitis óptica y son negativos para AQP4-IgG. La definición actual del espectro de la NMO engloba a los pacientes seropositivos para AQP4-IgG, con formas limitadas de NMO y alto riesgo de futuros brotes, pacientes con afectación de otros sitios del SNC, fuera de la médula espinal y/o nervio óptico, como aquéllos con lesiones cerebrales específicas, diencefálicas y de tronco, y pacientes seronegativos para AQP4-IgG o con estado serológico desconocido, que han presentado al menos dos eventos clínicos esenciales de los seis descritos por los criterios diagnósticos actuales según el Consenso Internacional de los Criterios diagnósticos de los trastornos del espectro neuromielitis óptica 2015.¹

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se buscó a los pacientes con diagnóstico de NMO en la base de datos de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del INNN. Se realizó una revisión del expediente clínico para confirmar que cumplen o cumplieron con los criterios diagnósticos de NMO con AQP4 (+) según el Consen-

so Internacional de los Criterios diagnósticos de los trastornos del espectro de neuromielitis óptica 2015, para ser incluido en el estudio.

Se obtuvieron del expediente clínico las variables clínicas y demográficas; así como el índice de recaídas y puntaje de discapacidad medido mediante la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés *Expanded Disability Status Scale*), de los pacientes que hayan recibido al menos un año de tratamiento con inmunosupresor como tratamiento preventivo de recaídas, de enero de 2010 a junio de 2017.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, con utilización de medias, porcentajes y tasas, para obtener las variables numéricas y categóricas, se utilizó software Excel 2016 para Windows 10 para el análisis de los datos.

Resultados

Se lograron reclutar a 60 pacientes con diagnóstico de NMO que cumplieron los criterios de inclusión del estudio.

La población estudiada presentó una edad media al diagnóstico de 38.2 años con un rango de edad de 17 a 55 años. De los cuales 53 pacientes son femeninos y siete masculinos, representando 88.3% y 11.7%, respectivamente.

Estos pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor para disminuir el riesgo de recaídas, con alguno de tres fármacos; por lo que se dividieron en tres grupos con base en el tratamiento recibido. En 13 pacientes recibieron tratamiento con azatioprina, 19 con ciclofosfamida y 28 con rituximab (*Tabla 1*).

El primer grupo recibió tratamiento con azatioprina oral a una dosis de 2-3 mg/kg/día. El segundo grupo, recibió tratamiento con ciclofosfamida a dosis de 1 g intravenoso cada mes por seis meses, y posteriormente 1 g intravenoso cada dos meses. Y el tercer grupo recibió tratamiento con rituximab, a una dosis de 1 g intravenoso, seguida de una segunda aplicación de

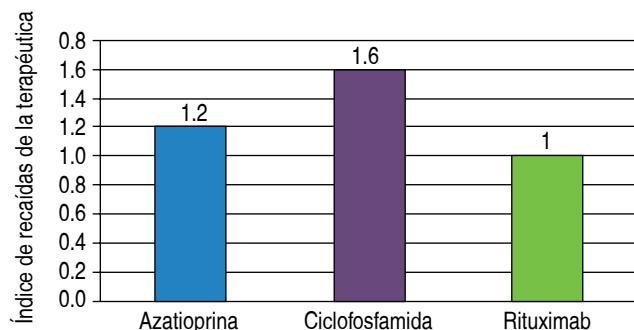


Figura 1: Índice anualizado de recaídas por grupo de tratamiento.

la misma dosis a los 15 días, y posteriormente cada seis a ocho meses.

Se obtiene el índice de recaídas de los pacientes en cada grupo de tratamiento, calculado mediante el número de recaídas entre años de evolución de la enfermedad (*Figura 1*).

Se calculó el número de pacientes libres de recaída durante el tratamiento en cada uno de los grupos, los porcentajes obtenidos se muestran en la *Figura 2*.

En cuanto a la discapacidad medida por EDSS para los distintos grupos de tratamiento, los resultados se muestran en la *Figura 3*.

Discusión

Se observa en los resultados del estudio un predominio de pacientes femeninos en una proporción de 5:1 frente a género masculino, esto coincide con lo reportado en la literatura, así como una edad media de diagnóstico de 38.2 años lo cual es similar a la epidemiología descrita.⁸

De acuerdo con el índice de recaídas el grupo de pacientes que recibió tratamiento con rituximab mostró la mejor respuesta por presentar el menor de los tres, siendo éste de 1.0. Seguido del grupo tratado con azatioprina con un índice de recaídas de 1.2. El grupo de ciclofosfamida mostró el mayor, ya que fue de 1.6.

De los tres grupos del estudio, se observa una remisión mayor de la enfermedad en el que recibió rituximab por tener un porcentaje de pacientes libre de recaídas durante el tratamiento de 82%, seguido del grupo tratado con ciclofosfamida presentado durante el tratamiento (68% de pacientes que no presentaron recaídas durante el mismo) y por último, los que recibieron tratamiento con azatioprina (53% estuvieron sin recaídas durante el mismo). En cuanto a respuesta a tratamiento con azatioprina y rituximab estos resulta-

dos son similares a los descritos en la literatura, en la cual se reporta una respuesta de 50% y de poco más de 80%, respectivamente.^{9,10}

Por último en lo referente a la discapacidad, se observa que la enfermedad tuvo un menor impacto en los pacientes tratados con rituximab al presentar el menor EDSS medio, el cual es de 2.8, en una revisión de evidencia respecto a la respuesta a tratamiento con este fármaco, los resultados descritos son variables con una media de EDSS con tratamiento desde 3.0 hasta 6.5.¹¹ Seguido por el grupo tratado con azatioprina con una media de EDSS de 4.2 comparable con lo reportado en la literatura, en la cual es de EDSS de 4.0.¹¹ Al final, con una mayor escala de discapacidad media de 5.5 los pacientes que recibieron tratamiento con ciclofosfamida, la cual también se observa similar a lo reportado en otras publicaciones donde es de 5.75.¹⁰

Conclusiones

Los pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica con IgG+ en tratamiento inmunosupresor preventivo de recaídas, presentan una respuesta significativamente mayor a tratamiento con rituximab, demostrado por un menor índice de recaídas, mayor porcentaje de remisión y menor EDSS.

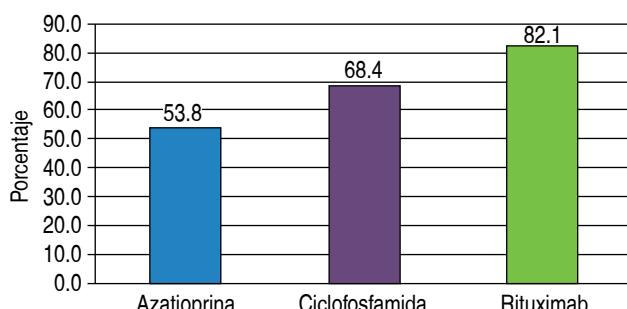


Figura 2: Porcentaje de pacientes libres de recaídas durante el tratamiento recibido.

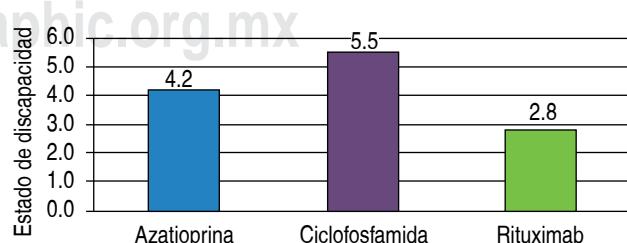


Figura 3: Discapacidad media por grupo de tratamiento medida por escala expandida del estado de discapacidad.

El grupo de pacientes en tratamiento con ciclofosfamida mostraron el mayor porcentaje de remisión, seguido del de rituximab; sin embargo, se observa en este grupo un mayor índice de recaídas y mayor EDSS que el grupo tratado con azatioprina, esto puede deberse a la preferencia del clínico de tratar a pacientes con enfermedad más agresiva con ciclofosfamida sobre azatioprina, dado si se observa mayor disminución de recaídas durante el tratamiento.

Se observa que en nuestra población con diagnóstico de NMO IgG+ la respuesta a tratamiento con los tres fármacos utilizados son similares a lo reportado en la literatura, pudiendo tomar entonces como referencia lo reportado en otras poblaciones para el tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85: 177-189.
2. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013; 10: 8.
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106-2112.
4. Wakayama Y. Aquaporin expression in normal and pathological skeletal muscles: A brief review with focus on AQP4. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010, Article ID 731569, 9 pages.
5. Verkman AS, Ratelade J, Rossi A, Zhang H, Tradrantly L. Aquaporin-4: orthogonal array assembly CNS functions, and role in neuromyelitis optica. *Acta Pharmacologica Sin.* 2011; 32: 702-710.
6. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012; 44: 1519-1530.
7. Gruber DJ, Levy M, Kerr D, Wade WF. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation*. 2008; 5: 2094.
8. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Int*. 2015; 2015: 174720.
9. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92 (4): 663-679.
10. Papadopoulos MC, Bennet JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 493-506.
11. Etemadifar M, Salari M, Mirmosayeb O et al. Efficacy and safety of rituximab in neuromyelitis optica: review of evidence. *J Res Med Sci*. 2017; 22: 18.

Dirección para correspondencia:

Dr. Omar Isaac Castillo-García

Curso de Especialidad en Esclerosis Múltiple,
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
«Manuel Velasco Suárez».
Avenida Insurgentes Sur, Núm. 3877,
Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan, 14269,
Ciudad de México, México.
Tel.: 55 5606 3822.
E-mail: isaac.castillo.md@gmail.com