

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**“RESPUESTA TERAPEUTICA AL RITUXIMAB EN PACIENTES
CON NEUROMIELITIS OPTICA EN EL CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI”**

R-2011-3601-65

T E S I S

QUE PRESENTA

**DRA LAURA ELENA HERNANDEZ VANEGAS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGIA**

**ASESORES:
DR RAUL CARRERA PINEDA
DR ELI SKROMNE EISENBERG**

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA NORMA CLAUDIA ARECHIGA RAMOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR RAUL CARRERA PINEDA
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, 3 SUROESTE DEL D.F.

FECHA 07/06/2011

DRA. ANA LILIA OSNAYA RUBIO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**RESPUESTA TERAPEUTICA AL RITUXIMAB EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS
OPTICA EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3601-65

ATENTAMENTE

DR. CARLOS PREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1. DATOS DEL ALUMNO

HERNANDEZ
VANEGAS
LAURA ELENA
55 28 43 48 38
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD DE NEUROLOGIA
509222037

2. DATOS DE LOS ASESORES

CARRERA
PINEDA
RAUL

SKROMNE
EISENBERG
ELI

3. DATOS DE LA TESIS

RESPUESTA TERAPEUTICA AL RITUXIMAB EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS OPTICA EN EL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
25
2012

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR PERMITIRME TERMINAR LA ESPECIALIDAD Y CONCLUIR OTRA ETAPA DE MI VIDA.

A MI PAPA POR ENSEÑARME QUE LOS METAS SE CUMPLEN CON LA DEDICACION CONSTANTE

A MI MAMA POR SU APOYO, SUS CONSEJOS Y SU CARIÑO EN TODO MOMENTO

A MI HERMANA POR DEMOSTRARME QUE TODOS LOS SUEÑOS SON POSIBLES

A MIS MAESTROS DE LA ESPECIALIDAD POR ENSEÑARME QUE SIEMPRE HAY ALGO QUE APRENDER

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

INDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
MARCO TEORICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACION	8
OBJETIVOS	9
HIPOTESIS	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	16
DISCUSION.....	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	24

RESUMEN

“RESPUESTA TERAPEUTICA AL RITUXIMAB EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS OPTICA EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

Tesis que presenta: Dra. Laura Elena Hernández Vanegas para obtener el diploma en la Especialidad de Neurología

Asesores: Dr. Raúl Carrera Pineda. Dr. Eli Skromne Eisenberg

Servicio de Neurología. UMAE Hospital de Especialidades CMNSXXI. Distrito Federal.

Introducción: La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad crónica autoinmune desmielinizante que afecta al nervio óptico y la medula espinal. El curso clínico de la enfermedad se caracteriza por la presencia de recaídas en el 90% de los pacientes, las cuales presentan recuperación incompleta y suelen asociar al incremento en la discapacidad. No existe un tratamiento establecido para el manejo de la NMO. Las opciones de tratamiento se basan en reportes de casos donde se utilizan medicamentos inmunosupresores incluyendo la azatioprina, mitoxantrona, y el micofenolato de mofetilo. Actualmente se está empleando el rituximab (anticuerpo monoclonal selectivo para la supresión de linfocitos B CD20), con el fundamento de la participación de las células B en la patogénesis de la neuromielitis óptica mediante la presentación de antígenos y por medio de la producción de anticuerpos. Se ha demostrado que el uso de rituximab en pacientes con neuromielitis óptica es un tratamiento bien tolerado que reduce la tasa de recaídas.

Material y métodos: Estudio descriptivo, bidireccional, longitudinal, observacional, abierto. En el periodo de mayo del 2008 a mayo del 2010 se administro rituximab a pacientes con neuromielitis óptica que habían presentado falla terapéutica con un tratamiento previo. Se documentaron las recaídas y el índice de discapacidad previas al tratamiento, y se dio seguimiento por un año. Se utilizo el SSPS versión 16 para el análisis estadístico.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en este estudio. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 37.8 años. La mediana de recaídas en el año previo a la infusión de rituximab fue de 2.5 (1.75-4) y en el año posterior al tratamiento fue de 0 (0 -1.75) ($p=0.009$). La mediana de EDSS previo a la infusión de rituximab fue de 6.75 (4 – 8.62, $P=0.10$) y a los 12 meses después del tratamiento fue de 5.75 (3.87- 8.5, $p=0.06$).

Conclusión: El tratamiento con rituximab es aceptable como segunda línea terapéutica en los pacientes con neuromielitis óptica. Disminuyendo la presencia de recaídas y se observa mejoría en la evaluación de la discapacidad.

ANTECEDENTES.

Las enfermedades inflamatorias desmielinizantes son la causa más frecuente de discapacidad en personas jóvenes después de los traumatismos craneoencefálicos.(1)

La asociación inicial de neuritis óptica y mielitis fue realizada por Sir Clifford Albutt en 1870. (2) La neuromielitis óptica (NMO) fue descrita por Devic y Gault en 1894, quienes detallaron las características *sine qua non* de la enfermedad: neuritis óptica y mielitis aguda transversa.(3)(4) La neuromielitis óptica o enfermedad de Devic es una enfermedad crónica autoinmune de carácter desmielinizante que afecta de manera predominante al nervio óptico y la medula espinal. Se caracteriza por la presencia de neuritis óptica y mielitis transversa recurrente que a diferencia de la esclerosis múltiple suele respetar al encéfalo (1). Desde su descripción inicial ha existido controversia sobre su relación con la esclerosis múltiple.

La neuromielitis óptica fue descrita inicialmente como una variante de la esclerosis múltiple, sin embargo por sus características clínicas, de neuroimagen y exámenes de laboratorio actualmente se acepta como una entidad separada. Esta distinción es crucial porque el pronóstico y tratamiento son diferentes en ambas patologías.

La prevalencia de la neuromielitis óptica es desconocida en la población general y es relativamente común en pacientes no caucásicos donde la esclerosis múltiple es infrecuente, como en la población afrobrasileña donde se considera ocupa el 15% de las enfermedades desmielinizantes, o en la población japonesa donde representa el 20-30%. No existen reportes de su prevalencia en Latinoamérica. La edad de inicio es a los 39 años y tiene predominancia por el género femenino.(1) En el año 2008 se publicó un estudio realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en México, donde se reporta una serie de 34 pacientes con diagnóstico de neuromielitis óptica en el periodo de 1993-2005, con una edad promedio al inicio de la enfermedad de 34 años. (5).

Los criterios diagnósticos propuestos para la neuromielitis óptica son la presencia de neuritis óptica y mielitis transversa, así como al menos 2 de los siguientes: lesión espinal de por lo menos 3 segmentos, resonancia magnética (IRM) cerebral sin lesiones que cumplan criterios diagnósticos para esclerosis múltiple o la presencia de anticuerpos anti-NMO. (6)

La causa de la enfermedad sigue siendo desconocida, aunque se han descrito varios antecedentes o alteraciones coexistentes en la enfermedad, como la presencia de infecciones, vacunaciones y enfermedades sistémicas autoinmunes.(1) Los hallazgos de depósito de inmunoglobulinas (IgG) y complemento en el 100% de las lesiones han sugerido una participación de las células B en el proceso de autoinmunidad. El reconocimiento de auto-anticuerpos específicos (Anti-NMO) ha distinguido esta enfermedad de otros procesos desmielinizantes. Estos se presentan en el 75% al 90% de los pacientes, tienen una sensibilidad de 73% y una especificidad de 91%.(7) La neuromielitis óptica es considerada actualmente una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos lo que la ubica dentro de la categoría de las enfermedades de las células B y desde un punto de vista fisiopatológico se podría considerar una vasculitis.

La identificación de este autoanticuerpo ha ampliado el espectro clínico de la NMO. Actualmente se incluyen casos monofocales previamente denominados como neuritis óptica recurrente o mielitis transversa extensa recurrente, y a la variante japonesa de esclerosis múltiple opticoespinal.(8) Los Anti-NMO son indicadores de recurrencia después de un episodio de mielitis transversa o neuritis óptica. Entre los pacientes con anticuerpos anti-NMO positivos que cursaron con mielitis transversa longitudinal extensa o neuritis óptica se han reportado recaídas en el 62.5% dentro del primer año posterior al primer episodio, mientras que los pacientes seronegativos no las presentan. (9)(10)

Se ha reconocido que el objetivo de los anti-NMO son los AQP4, los cuales son proteínas que pertenecen a la familia de las acuaporinas. Los AQP4 son proteínas de membrana que mantienen la homeostasis del agua en el sistema nervioso central. Forman parte de la barrera hematoencefálica al expresarse en los astrocitos. No se observan en los oligodendrocitos. La mayor concentración de AQP4 se encuentra en el nervio óptico y la medula espinal, los cuales corresponden a los sitios principales de lesión en la NMO, seguido por el tallo cerebral, el cerebro y la corteza cerebelosa.(11) En los astrocitos, los AQP4 se encuentran relacionados con el transportador de glutamato tipo 1 (GLT1) y en el canal de K Kir 4.1. Este último forma parte de un complejo de proteínas que están relacionadas con el control del K⁺ extracelular, en la transmisión neuronal y en la excitabilidad. El depósito del anticuerpo puede ocasionar daño directo al reconocer epítopos en células normales o indirectamente por activación del complemento. La desmielinización ocurre como consecuencia del daño de los astrocitos y su función.(8) En la neuromielitis óptica se ha observado que el proceso de inflamación se asocia con necrosis y cavitación en la medula

espinal y el nervio óptico. Existe depósito de inmunoglobulina y complemento en un patrón vasculocéntrico.

(1)

Las otras características que distinguen a la enfermedad de Devic de la esclerosis múltiple se encuentran: la presencia de IRM de encéfalo normal al inicio de la enfermedad o con la presencia de lesiones en la sustancia blanca que no cumplen criterios para esclerosis múltiple; la presencia de mielitis longitudinal que comprometa más de 3 segmentos; y líquido cefalorraquídeo con pleocitosis prominente con una alta proporción de neutrófilos. Las bandas oligoclonales solo se encuentran en el 15-30% de los pacientes. (1)

Los ataques de neuritis óptica suelen ser más severos que los que se presentan en la esclerosis múltiple y con menor recuperación. El curso clínico de la enfermedad se caracteriza por la presencia de recaídas en el 90% de los pacientes. Los ataques de neuritis óptica y mielitis suelen ocurrir de forma secuencial más que simultánea. El intervalo entre los ataques pueden ser de meses a décadas y ocurren en el 60% de los pacientes al año y en el 90% a los 3 años. (12) No se ha encontrado una fase progresiva de la enfermedad. Dentro de los 5 años del inicio de la enfermedad, el 62% de los pacientes son funcionalmente ciegos, y el 50% requerirá de asistencia para deambular. (1)

Un diagnóstico y tratamiento adecuado en una etapa temprana de la enfermedad darán como resultado una mejor pronóstico. No se han realizado estudios controlados sobre el tratamiento, tanto para la fase aguda como para la prevención de las recaídas. Las recomendaciones terapéuticas se encuentran basadas solo en reportes de series de casos y en opinión de expertos. En la fase aguda se acepta el uso de corticoesteroides (13) para reducir los mecanismos de inflamación, aunque también se ha encontrado al uso de plasmaferesis como un manejo adecuado para misma. (14)

Para la prevención de recaídas se encuentra mejor respuesta terapéutica con los fármacos inmunosupresores (micofenolato de mofetilo, la azatioprina y la mitoxantrona) que con los inmunomoduladores como el interferón beta (IFN β) y el acetato de glatiramer.(15) El IFN β es un inductor de la activación de las células B por lo que se relaciona con efectos deletéreos en la enfermedad.(16)

Actualmente la primera línea terapéutica recomendada es el uso de azatioprina a dosis de 2.5-3 mg/kg al día en combinación con prednisona oral en una dosis de 1mg/kg al día, con posterior reducción de la

prednisona. Como alternativa también se propone el uso de rituximab (RTX), sin embargo aun no se establecen los intervalos del tratamiento y la duración del mismo. (13)

El tratamiento con rituximab se basa en el fundamento de la participación de las células B en la patogénesis de la neuromielitis óptica mediante la presentación de antígenos y por medio de la producción de anticuerpos. El RTX es un anticuerpo monoclonal selectivo para la supresión de linfocitos B CD20. Este antígeno se expresa en las membranas de los linfocitos pre-B y linfocitos B maduros, no se expresa en células madre ni en células plasmáticas. Su mecanismo de acción produce la apoptosis de las células B. RTX tiene una vida media de 120 horas y pueden persistir su acción terapéutica hasta por 6 a 9 meses después de la infusión del tratamiento. Se ha demostrado que el uso de rituximab en pacientes con neuromielitis óptica es un tratamiento bien tolerado que reduce la tasa de recaídas. Se han usado dos regímenes de infusión, basados en los protocolos de linfoma y de artritis reumatoide, con dosis de 375 mg/m² con infusiones semanales por 4 semanas o 1000 mg con 2 semanas de diferencia, sin embargo aun no existen ensayos clínicos controlados en la neuromielitis óptica. (17)(18)(19)(8)(15)

MARCO TEORICO:

Las recomendaciones para el tratamiento de la neuromielitis óptica actualmente se encuentran basadas en reportes de series de casos y en opinión de expertos. El tratamiento con rituximab fundamenta en la participación de las células B en la patogénesis de la neuromielitis óptica.

Un estudio realizado en San Francisco, California reporto una serie de casos de 8 pacientes con diagnostico de NMO a quienes se les dio tratamiento con rituximab como segunda línea terapéutica tras el fallo con una primera línea. Se encontró que el tratamiento era bien tolerado, y que 6 pacientes se encontraban libres de recaídas de la enfermedad tras la infusión del medicamento. La tasa de recaídas declino de 2.6 a 0 ataques por paciente por año ($p=0.0078$), con una mejoría en la escala de discapacidad de 7.5 a 5.5 ($p=0.013$). (17)

En el año 2008 se publico un análisis retrospectivo de 25 pacientes, donde se evaluó la eficacia terapéutica del rituximab, realizando infusiones con un intervalo aproximado de 8 meses. La tasa de recaídas disminuyo notablemente de 1.7 a 0 ($p < 0.001$) con una mejoría en la discapacidad en el 80% de los pacientes.(18)

No se han realizado estudios similares en México.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el curso clínico de la neuromielitis óptica recurrente después del uso de rituximab?

JUSTIFICACION:

No existen estudios en México sobre la respuesta terapéutica al rituximab en pacientes con neuromielitis óptica recurrente que hayan presentado falla terapéutica con otros medicamentos inmunosupresores.

En el Centro Médico Nacional Siglo XXI contamos con 20 pacientes con el diagnóstico de neuromielitis óptica. En algunos de nuestros pacientes se encuentran recaídas frecuentes a pesar de los tratamientos previamente establecidos.

Existen reportes de series de casos donde el rituximab ha demostrado ser un medicamento que disminuye la tasa de recaídas en pacientes con neuromielitis óptica. (18)(17)

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar la tasa anualizada de recaídas en pacientes con neuromielitis óptica previo y posterior al uso de rituximab.

ESPECIFICOS:

Determinar la tasa anual de recaídas en pacientes con neuromielitis óptica recurrente con el uso de otros tratamientos.

Determinar la tasa anual de recaídas en pacientes con neuromielitis óptica en pacientes después del tratamiento con rituximab.

Determinar la dosis recomendada de rituximab para el manejo de la neuromielitis óptica.

Investigar las características clínicas de los pacientes con neuromielitis óptica en el CMNSXXI.

Determinar el índice de discapacidad previo y posterior al uso de rituximab.

HIPOTESIS:

El uso de rituximab disminuye la tasa anual de recaídas en los pacientes con neuromielitis óptica.

MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO:

Estudio descriptivo, bidireccional, longitudinal, observacional, abierto.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes del servicio de neurología del Centro Médico Nacional Siglo XXI mayores de 18 años, que cumplan criterios para diagnóstico de neuromielitis óptica(6), con falla terapéutica a uno o más tratamientos previos con inmunosupresor o inmunomodulador. Quienes hayan recibido al menos un ciclo con rituximab en el periodo comprendido entre mayo del 2008 y mayo del 2011, y que cumplan al menos un año de seguimiento tras la infusión del medicamento.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

En base a la población de pacientes que asisten a la consulta de enfermedades desmielinizantes y que cumplan con los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Paciente con diagnóstico de neuromielitis óptica que acudan a la consulta de enfermedades desmielinizantes del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de mayo del 2008 a mayo del 2011.
- Edad mayor de 18 años
- Ambos sexos
- Con falla terapéutica previa a uno o más tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores.

- Haber completado al menos un ciclo de infusión de rituximab y al menos 1 año de seguimiento.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple u otra enfermedad desmielinizante.
- Mantener tratamiento inmunosupresor tras la administración de rituximab.
- Menos de 1 año de seguimiento de la primera aplicación de rituximab.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES:

Variable independiente:

Administración de rituximab.

Variable dependiente:

Recaídas

Escala de discapacidad expandida

Variable confusoria:

Sexo

Edad

Dosis administrada de rituximab

Medicamentos previamente utilizados

Comorbilidades

DESCRIPCION DE VARIABLES

1. Recaída- disfunción neurológica de inicio súbito que tiene una duración de más de 1 hora en caso de afección ocular o más de 24 horas en otro sitio anatómico,

- Escala Expandida de Discapacidad de Kurtzke

0 Examen neurológico normal

1.0 Sin incapacidad, mínimos signos en un sistema funcional (SF)

1.5 Sin incapacidad, mínimos signos en más de un SF.

2.0 Mínima incapacidad en un SF

2.5 Mínima incapacidad en dos SF

3.0 Moderada incapacidad en un SF o leve incapacidad en 3 ó 4 SF

3.5 Totalmente ambulante, pero con moderada incapacidad en un SF y leve incapacidad en uno o dos SF; o moderada en dos SF, o leve en cinco SF

4.0 Completamente ambulante, autosuficiente, a pesar de compromiso grave de un SF o moderado de varios, camina sin ayuda 500 metros

4.5 Completamente ambulante, autosuficiente, puede tener alguna limitación laboral, con compromiso grave de un SF o moderado de varios, camina sin ayuda 300 metros

5.0 Ambulante, capaz de caminar sin ayuda ni apoyo 200 metros; impedido de trabajar jornada completa sin medidas especiales, con acumulación de varios déficit, generalmente con compromiso muy grave de un SF

5.5 Capaz de caminar 100 metros sin ayuda, impedido en parte de las actividades cotidianas

6.0 Ayuda intermitente o constante (bastón, muletas) requeridas para caminar 100 metros

6.5 Ayuda bilateral constante para caminar 20 metros

7.0 Incapaz de caminar 5 metros aún con ayuda, principalmente en silla de ruedas, capaz de trasladarse en silla de ruedas 12 horas al día

7.5 Incapaz de subir pocos peldaños, en silla de ruedas, tiene dificultades para trasladarse sin ayuda en ella

8.0 En cama o silla de ruedas, puede encargarse de su cuidado personal, generalmente conserva el uso efectivo de brazos

8.5 En cama o silla, conserva algo de uso efectivo de brazos, conserva algunas funciones de cuidado personal

9.0 Paciente postrado en cama, puede comunicarse o comer

9.5 Paciente totalmente imposibilitado, incapaz de comunicarse efectivamente o deglutir.

DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS:

Los pacientes candidatos a la aplicación de rituximab fueron sometidos a estudios clínicos y de laboratorio para descartar la presencia de infecciones crónicas concomitantes. Se revisó el expediente clínico de los pacientes y sus estudios de neuroimagen para documentar sus recaídas previas. Se le explicó al paciente el mecanismo de acción del rituximab, su vía de administración y sus probables efectos secundarios previos a la administración del mismo, y se le dio el consentimiento informado.

Para cada administración de rituximab se hospitalizaron a los pacientes en un periodo aproximado de 24 horas, donde se les realizó la recolección de datos inicial que comprendían la historia clínica, exploración física neurológica, tratamientos previas, documentación de recaídas previas y resultado de estudios complementarios. Se realizó la evaluación de la escala de discapacidad y se tomaron muestras de sangre y orina para descartar la presencia de infecciones.

El día previo a la infusión del medicamento se premedicó con loratadina 10 mg a los pacientes. Una hora previa a la administración de rituximab se realizó premedicación con difenhidramina 50 mg intravenoso dosis única, paracetamol 1 gr vía oral dosis única e hidrocortisona 100 mg intravenoso dosis única.

El medicamento se preparó en un área estéril por personal capacitado del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La administración del medicamento se inicio a 50 ml/hora en cada infusión y se incremento hasta una velocidad máxima 200 ml/hora administrando el medicamento en un periodo de 4 a 6 horas según la tolerancia del paciente. El personal de enfermería realizo la toma de signos vitales y búsqueda de efectos secundarios durante la administración del medicamento cada 15 minutos durante la primera hora, y posteriormente cada 30 minutos durante el tiempo de infusión del medicamento. Se administro el medicamento con un intervalo de 15 días en 2 dosis en cada ciclo.

Se realizaron citas de seguimiento en la consulta externa cada 3 meses donde se documentaron los efectos secundarios posterior al medicamento, las recaídas y se realizo la evaluación de la escala de discapacidad.

Los pacientes debían acudir al servicio de admisión continua del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en caso de presentar una recaída.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizo el programa SPSS versión 16. Para el análisis de los resultados se realizo la prueba de Wilcoxon para comparar la mediana de las recaídas del año previo a la aplicación y la mediana a los 12 meses posterior a la primera aplicación. Se utilizo la misma prueba para valorar el grado de discapacidad a los 6 y 12 meses de la aplicación del medicamento.

FACTIBILIDAD Y CONSIDERACIONES ETICAS:

En el Hospital de Especialidades se cuenta con el medicamento que se utilizara durante el estudio, así mismo en la clínica de esclerosis múltiple se encuentra actualmente registro de 20 pacientes con diagnostico de enfermedad de Devic. El fármaco pertenece al cuadro básico institucional. Se les dio a los pacientes información verbal y escrita para su consentimiento en la participación del estudio. En caso de que el paciente no aceptara ingresar al estudio, esto no repercutió en su atención habitual. No hubo remuneración económica para los participantes. Todo paciente incluido debía firmar el consentimiento informado.

Los procedimientos se realizarán con respecto a los estatutos internos del comité de ética del hospital, así como apoyados en las recomendaciones de las guías propuestas en la Declaración de Helsinki,

donde se involucren seres humanos en la investigación biomédica. Anteponiendo sobre todo las garantías del paciente, de su confidencialidad del padecimiento y decisión del manejo y tratamiento. Todos los procedimientos se realizarán en apego a las normas del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, del Título Segundo con aspectos éticos de investigación en seres humanos.

MEDIDAS DE SEGURIDAD

A todos los pacientes se les proporciono un número telefónico al cual llamar en caso de emergencia o dudas.

La infusión del medicamento se realizo en el área de hospitalización donde se mantuvo en observación al paciente durante 24 horas. La preparación del medicamento se realizo en un área estéril con personal capacitado. Previo a la administración del medicamento se realizo premeditación para evitar efectos secundarios y se descarto la presencia de infecciones crónicas.

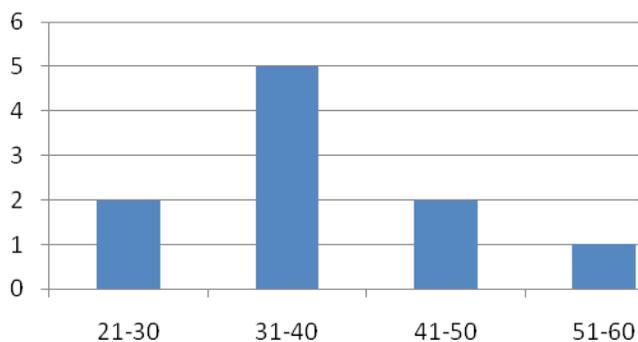
RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- 2 investigadores: un medico de base adscrito al servicio de neurología y un médico residente del servicio de neurología
- Hoja de recolección de datos.
- Expedientes clínicos.
- Hojas para el registro.
- Una computadora para el procesamiento de la información.
- Fármaco disponible en la farmacia de la unidad.

RESULTADOS:

En el mes de octubre del 2010, se contaba con un total de 463 pacientes en la clínica de enfermedades desmielinizantes del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Entre los cuales, se había diagnosticado a 20 pacientes con neuromielitis óptica. Con una proporción de 19 mujeres y 1 hombre. Durante el periodo de mayo del 2008 a mayo del 2010 se les dio tratamiento con rituximab a 10 pacientes con neuromielitis óptica. Todas las pacientes son mujeres y con una edad promedio del inicio de la enfermedad de 37.8 años (grafica 1). Entre las enfermedades coexistentes, dos de las pacientes habían sido diagnosticadas con síndrome de Sjögren y otra paciente con lupus eritematoso sistémico.

Grafica 1. Edad de las pacientes al inicio de la enfermedad por grupos



Todas las pacientes habían presentando falla terapéutica con un tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador. Entre los cuales 7 pacientes utilizaban azatioprina, 3 pacientes habían utilizado interferon, dos pacientes utilizaban prednisona y una había sido tratada con ciclofosfamida. Las pacientes tenían una mediana de recaídas durante el año previo al tratamiento con rituximab de 2.5 (1.75- 6). (Tabla1)

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con NMO previo al tratamiento con RTX.

Paciente	Sexo	Edad al inicio de la enfermedad	Duración de la enfermedad (años)	AQP4	LCR	Enfermedades concomitantes	EDSS al momento de la infusión	Tratamiento Previo	Recaídas en los 12 meses previos	Total de recaídas en el transcurso de la
----------	------	---------------------------------	----------------------------------	------	-----	----------------------------	--------------------------------	--------------------	----------------------------------	--

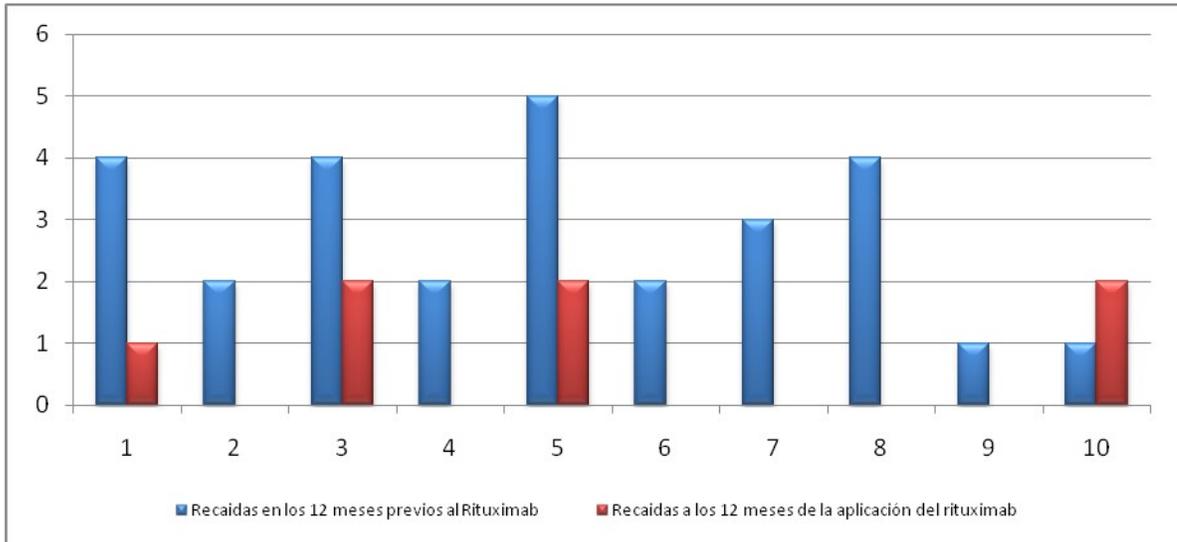
									enfermedad
1	Femenino	28	5.5		LES	4	AZT e IFN6	4	9
2	Femenino	27	4.25		Ninguna	1	AZT	2	6
3	Femenino	36	0.7		Ninguna	7	AZT	4	4
4	Femenino	35	7.7		BOC neg	9	IFN12	2	10
5	Femenino	44	1		BOC neg	Sjogren	6	Prednisona	5
6	Femenino	35	5.08	positivo	Ninguna	6.5	AZT	2	6
7	Femenino	51	3		Ninguna	8	AZT	3	4
8	Femenino	44	5	positivo	BOC neg	Ninguna	4	Ciclofosfamida	4
9	Femenino	40	2.6		BOC neg	Sjogren	8.5	AZT y Prednisona	1
10	Femenino	38	4.3		Ninguna	9.5	AZT e IFN8	1	6

Abreviaciones: NMO: neuromielitis óptica; RTX rituximab, AQP4= anticuerpos antiacuaporina4; LCR: liquido cefalorraquídeo; EDSS: Escala expandida de discapacidad; LES: lupus eritematoso sistémico, AZT: azatioprina; IFN: Interferon 6 millones; IFN 12: interferon 12 millones; INF 8: interferon 8 millones.

Se realizó determinación de anticuerpos antiacuaporina 4 en suero a todas las pacientes, sin embargo al momento de la impresión solo se tiene el reporte del resultado de dos pacientes, los cuales resultaron positivos.

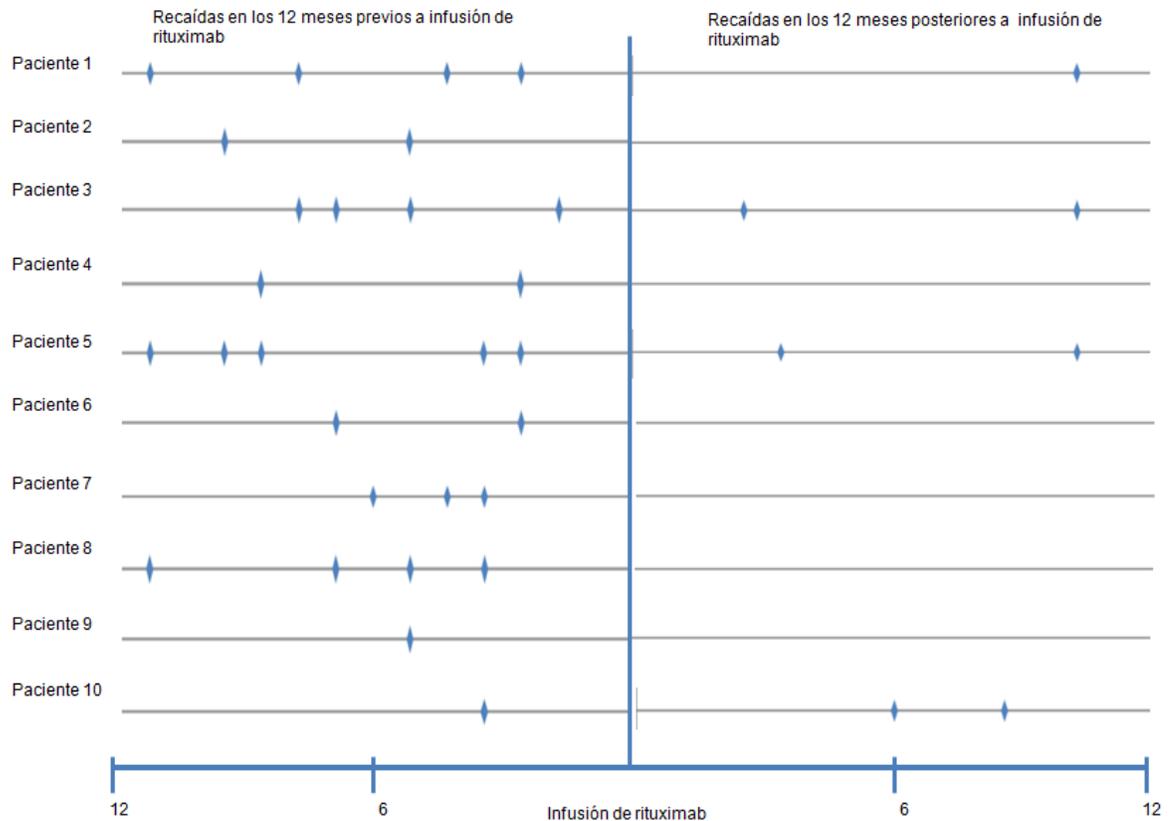
Cuatro pacientes experimentaron recaídas en el transcurso del año después de la primera dosis de rituximab (Grafica 2). Las recaídas se observaron en dos pacientes en el periodo entre 0 a 6 meses después de la infusión de rituximab con una dosis total de 1000 mg. Las dos pacientes que presentaron recaídas en los primeros 6 meses, presentaron una recaída tras la administración del segundo ciclo a los 6 meses. Una de ellas tiene diagnóstico de síndrome de Sjögren con un curso clínico de la enfermedad con gran actividad, el año previo a la infusión del rituximab presentó 5 recaídas y 2 en el año de seguimiento posterior al uso de rituximab.

Grafica 2. Recaídas en los 12 meses previos y posteriores al inicio del tratamiento con rituximab



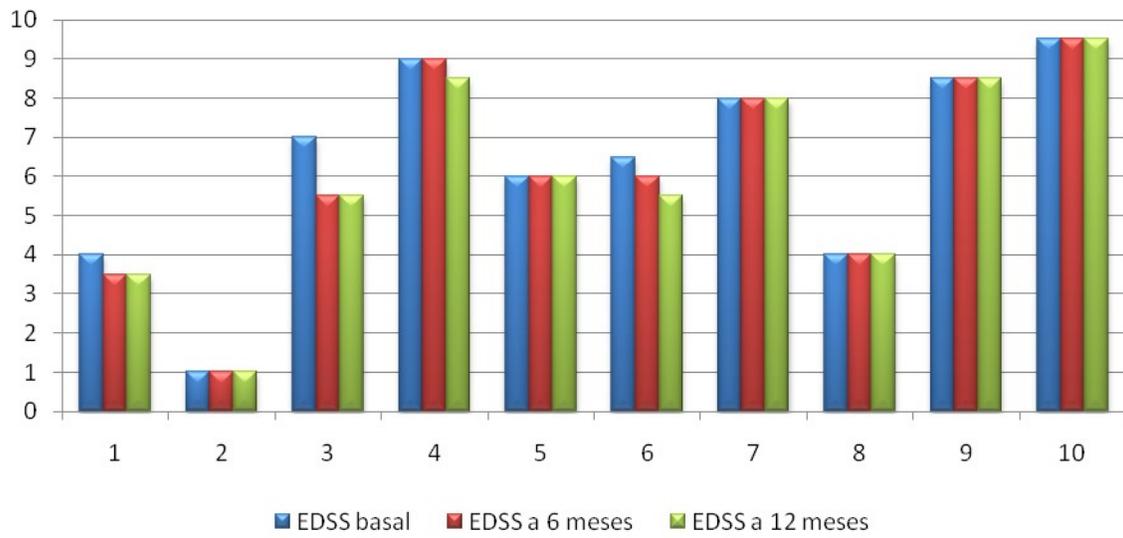
Las otras dos pacientes que presentaron una recaídas entre los 6 y 12 meses no habían recibido un segundo ciclo a los 6 meses por falta de abastecimiento. Las otras 6 pacientes no experimentaron recaídas durante todo el año. La mediana de recaídas en el año previo a la infusión de rituximab fue de 2.5 (1.75-4) y en el año posterior al tratamiento fue de 0 (0 -1.75) ($p=0.009$) (grafica 3).

Grafica 3. Frecuencia de recaídas un año antes y después del inicio del rituximab en todas las pacientes



La discapacidad de las pacientes valorada por la evaluación de sistemas funcionales y el EDSS fue muy variable. Una paciente se encontraba asintomática pero con palidez de papila y agudeza visual 20/30 por lo que correspondía a un EDSS de 1, se incluyó también pacientes con un grado de discapacidad mayor como una paciente que posterior a una recaída 2 meses previos a la primera infusión con nivel medular cervical requiriendo intubación orotraqueal y alimentación por sonda por lo que se encontraba con un EDSS de 9.5. (grafica 4) La mediana de EDSS previo a la infusión de rituximab fue de 6.75 (4 – 8.62), a los 6 meses fue de 6 (3.87- 8.62, $p=0.10$) y a los 12 meses de la primera infusión fue de 5.75 (3.87- 8.5, $p=0.06$).

Grafica 4. EDSS previo al inicio del medicamento, a los 6 y 12 meses.



DISCUSION:

En la neuromielitis óptica, el diagnóstico y tratamiento temprano es importante ya que el curso clínico de la misma suele ser recurrente en la mayoría de las pacientes, lo que lleva a una discapacidad significativa en la mayoría de ellos. De manera que dentro de los 5 años del inicio de la enfermedad más del 50% requerirá asistencia para caminar o son funcionalmente ciegos. (1)

El rituximab se ha utilizado como una terapia de segunda línea en el tratamiento de la misma, y su administración es aceptable debido a la severidad de la enfermedad.(19) Se han reportado series de casos donde tras la infusión del medicamento las recaídas disminuyeron de 2.6 a 0 ataques por pacientes por año (($p=0.0078$) en una serie de 8 pacientes, y en una serie de 25 pacientes de 1.7 a 0 ($p < 0.001$). (17) (18). En nuestro estudio, realizado con 10 pacientes, se encontró una disminución significativa en las recaídas de 2.5 a 0 ($p=0.009$) siendo muy similar a lo reportado a nivel mundial.

La vida media del rituximab es de 120 horas y sus efectos persisten en el cuerpo hasta 6-9 meses después de la administración del medicamento. Su acción provoca la disminución de las células B en la sangre periférica y en el líquido cefalorraquídeo, no altera las células plasmáticas a nivel de la médula ósea, por lo que no tiene efecto sobre los anticuerpos preexistentes. No existe un consenso sobre el tiempo entre cada dosis, sin embargo considerando que el rituximab provoca la depleción de las células B y su restauración requiere de un tiempo de 9 a 12 meses, actualmente se considera que la administración debe ser aproximadamente cada 6 a 9 meses basándose en el conteo de células B en sangre periférica. La administración del medicamento a un intervalo adecuado logra la estabilización de la enfermedad ya que se ha demostrado la presentación de recaídas con la reaparición de las células B. En nuestras pacientes no se realizó conteo de células B, sin embargo en 3 pacientes se observaron recaídas después de 6 meses de la administración del medicamento, cuando según lo reportado se observa la reaparición de las células B. La administración del medicamento se puede realizar con una dosis de 375mg/m² cada semana por 4 semanas (protocolo de linfoma) o con 2 dosis de 1000mg con un intervalo de 2 semanas (protocolo artritis reumatoide). La duración del tratamiento actualmente es desconocido.

En el estudio se observó mejoría en la escala de discapacidad presentando una mediana al inicio del estudio de 6.75 (4 – 8.62, $p=0.10$) y a los 12 meses de 5.75 (3.87- 8.5, $p=0.06$). Dado que la neuromielitis óptica ocasiona gran discapacidad por las secuelas que ocasiona a nivel ocular y en medula espinal, debemos considerar que la escala de discapacidad expandida es poco sensible a la mejoría que se puede encontrar a nivel de la agudeza visual. Además las lesiones a nivel de la medula espinal ocasionan gran discapacidad, sobre todo al presentarse a nivel cervical que pueden producir cuadriparesia en las pacientes provocando un alto grado de discapacidad que las mantiene postradas en cama pero con funciones mentales superiores integrales.

El rituximab es una quimera por lo que puede generar anticuerpos y producirse resistencia a la terapia anti-CD20. Actualmente se encuentran en investigación otros agentes anticelulas B CD20: el ocrelizumab y el ofatumumab. También se encuentra en investigación anticuerpos monoclonales específicamente contra CD19 y CD22.

CONCLUSIONES:

- El tratamiento con rituximab es aceptable como segunda línea terapéutica en los pacientes con neuromielitis óptica que presentan recaídas recurrentes a pesar del tratamiento de primera línea.
- El tratamiento con rituximab disminuye la presencia de recaídas en los pacientes con neuromielitis óptica y se observa mejoría en la evaluación de la discapacidad.
- Si bien existen limitaciones en el estudio por el tamaño de la muestra y la dosis administrada en algunas pacientes, este estudio aporta información inédita en población mexicana sobre el tratamiento de la neuromielitis óptica con rituximab.
- Se requieren estudios para el uso de la terapia con rituximab como medicamento de primera línea en la neuromielitis óptica.

BIBLIOGRAFIA

1. Wingerchuk, D. Vande A. *The spectrum of neuromyelitis optica*. 2007, Lancet neurology, págs. 805-815.
2. Albut T. *On the ophthalmoscopic signs of spinal disease*. 1870, Lancet, págs. 76-78.
3. Devic, Eugene. *Myélite sugaigüe compliquée de nevríte optique*. 1894, Bull Med (Paris), págs. 1033-1034.
4. Gault, F. *De la neuromyéélite optique aigüe*. 1894, France: Thèse Lyon.
5. Flores, J, y otros. *Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico*. 2008, J Neurol, págs. 710-715.
6. Wingerchuk. *Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica*. 2006, Neurology, págs. 1485-1489.
7. Lennon, V A, y otros. *A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica; distinction from multiple sclerosis*. 2004, Lancet, págs. 2106-2112.
8. Marignier, Romain, y otros. *Anti-aquaporin-4 antibodies in Devic's neuromyelitis optica: therapeutic implications*. 2010, Ther Adv Neurol Disord, págs. 311-321.
9. Matiello, M, y otros. *NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis*. 2008, Neurology, págs. 2197-2200.
10. Weinshenker, B.G, y otros. *Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis*. 2006, Ann Neurol, págs. 566-569.
11. Saini, H, y otros. *Differential expression of aquaporin-4 isoforms localizes with neuromyelitis optica disease activity*. 2010, J Neuroimmunol, págs. 68-72.
12. Wingerchuk, DM, y otros. *The clinical course of neuromyelitis optica*. Neurology, 1999, págs. 1107-1114.
13. Sellner, J, y otros. *EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica*. 2010, European Journal of Neurology, págs. 1019-1032.
14. Bonnan, M, y otros. *Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder*. 2009, Mult Scler, págs. 487-492.
15. Collongues, N y de Seze, J. *Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica*. 2011, Ther Adv Neurol Disord, págs. 111-121.
16. Shimizu, J, y otros. *IFNB-1b may severely exacerbate Japanese optical-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum*. 2010, Neurology, págs. 1423-1427.
17. Cree, B, Lamb, S y Morgan, K. *An open label study of the effects of Rituximab in neuromyelitis optica*. 2005, Neurology, págs. 1270-1272.

18. Jacob, A, y otros. *Treatment of Neuromyelitis Optica with Rituximab*. 2008, Arch Neurol, págs. 1443-1448.
19. Pellfoker, HL, y otros. *Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab*. 2011, Neurology, págs. 1310-1315.