



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” I.S.S.S.T.E

**“ EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES
CONTRA CD20 EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIASTENIA GRAVIS
REFRACTARIA A TRATAMIENTO CONVENCIONAL ”**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

PRESENTA:
DR. GUIDO GUENTHER MANZANO

DIRECTORA DE TESIS
DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO

MÉXICO D.F. 2011



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. Aura Erazo Valle
Subdirectora de Enseñanza e Investigación del Centro Médico Nacional “20 De
Noviembre” I.S.S.S.T.E

Dra. Lilia Núñez Orozco
Asesora de Tesis y Jefa del Servicio de Neurología del Centro Médico Nacional “20 De
Noviembre” I.S.S.S.T.E

Dr. Guido Guenther Manzano
Autor de Tesis

**Número de registro:
056.2001**

Agradecimientos

A mi familia, maestros y amigos

Índice

1. Introducción	6
a. Aspectos históricos de inmunología	6
b. Rituximab	7
i. Farmacocinética	9
ii. Mecanismos de acción	9
iii. Efectos adversos	12
iv. Indicaciones	15
c. Miastenia gravis	15
i. Historia de la enfermedad	16
d. Epidemiología de la miastenia gravis	18
i. Tasas de incidencia	19
ii. Tasas de incidencia de acuerdo a edad y sexo	20
iii. Tasas de prevalencia	21
e. Tratamiento	23
f. Pronóstico	25
2. Materiales y métodos	25
a. Descripción breve de casos clínicos	26
3. Resultados	27
4. Discusión	29
5. Conclusiones	30
6. Anexos	31
7. Bibliografía	33

1. Introducción

a. Aspectos históricos de inmunología

A principios del siglo XX la inmunología nacía como una nueva disciplina científica, los sueros inmunes y la inmunidad humoral comenzaron a ser estudiados desde que Nuttall observó que el suero animal poseía capacidad bactericida (Nuttall, 1888). La observación de Nuttall, sentó las bases para que surgieran los primeros experimentos con sueros específicos contra difteria y tétanos.

En 1890 por ejemplo, Emil von Behring (Figura 1) y Shibasaburo Kitasato del Instituto Koch de Berlín reportaron por primera vez que la administración del suero de un animal inmunizado activamente contra difteria prevenía de la muerte por difteria a un animal no inmunizado al que se le aplicaba una dosis letal de la toxina (Behring, 1890).



Figura 1. Emil von Behring (1894-1917)

Lo anterior, sirvió de antecedente para que un año más tarde, Paul Ehrlich, primero en utilizar el término anticuerpo en su artículo titulado “*Experimentelle Untersuchungen über Immunität II.*”, propusiera la teoría de la cadena lateral en la que planteaba la existencia de proteínas adheridas a la membrana celular de los eritrocitos cuya función al ser secretadas consistía en neutralizar las toxinas de microorganismos específicos (Ehrlich, 1891).

El proceso de aislamiento de los distintos componentes proteicos del plasma, entre ellos las inmunoglobulinas, fue posible iniciarlo alrededor de 1930 mediante las mejoras introducidas por Tiselius a la técnica descrita por Karl Landsteiner para electroforesis de proteínas plasmáticas (Landsteiner, 1908).

En 1966 fue descubierta la inmunoglobulina E, última de las cinco principales clases de inmunoglobulinas en ser descubierta y sólo 9 años más tarde, George J.F. Köhler y César Milstein describieron el método para producir anticuerpos monoclonales. El método original consistía en inmunizar a un ratón con antígenos eritrocitarios de oveja y posteriormente extirpar el bazo rico en células B proliferantes. Las células B, que normalmente no sobrevivían en cultivo, eran immortalizadas mediante la fusión con una célula de mieloma no secretor. El hibridoma, la célula resultante, era capaz de producir grandes cantidades de anticuerpos contra el antígeno eritrocitario (Köhler, 1975).

Muy pronto se descubrió que los anticuerpos monoclonales de origen murino eran poco efectivos para ser utilizados en humanos con fines terapéuticos ya que éstos eran sujetos de una respuesta inmune neutralizante.

Con el surgimiento de técnicas de ingeniería molecular, fue posible unir los sitios de reconocimiento antigénico provenientes de anticuerpos murinos con inmunoglobulinas G humanas, lo que se conoce actualmente como anticuerpos quiméricos, y de esta manera reducir la antigenicidad de los anticuerpos monoclonales (Neuberger, 1985).

El primer anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano para el tratamiento de enfermedades humanas fue producido por la compañía Biogen-IDEC y Genentech con sede en San Francisco, CA y aprobado en Estado Unidos en 1997. Se comercializa hasta la fecha bajo el nombre Rituxan® en Estados Unidos o Mab Thera® en Europa (Rituximab) y posee actividad contra el receptor CD20 linfocitario.

b. Rituximab

La proteína CD20 (antígeno de diferenciación Bp35 restringido a linfocitos B humanos) es una proteína hidrofóbica transmembrana con un peso molecular de 135kD presente en los linfocitos pre B y linfocitos B maduros. No se encuentra de forma circulante ni se expresa en las células madre hematopoyéticas o en las células plasmáticas. Se cree que el CD20 actúa como un canal de calcio que regula las etapas iniciales de activación y diferenciación de los linfocitos B (Figura 2).

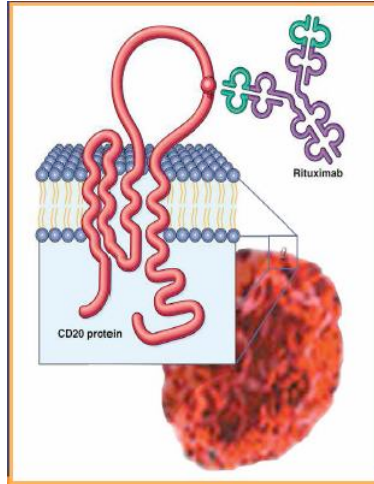


Figura 2. (Tomado de Pescovitz, 2006) **Estructura del receptor CD20 y su unión con rituximab.**

El rituximab es una proteína quimérica de 145kD formada por una región murina con actividad anti-CD20 (2B8) y por otra región humana conformada por una cadena kappa y por una secuencia de la porción constante de la cadena pesada de IgG1 (Reff, 1994). Los estudios clínicos en los que se ha utilizado rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes han ido en aumento desde su aparición (Eisenberg, 2004) como se puede apreciar en la figura 3.

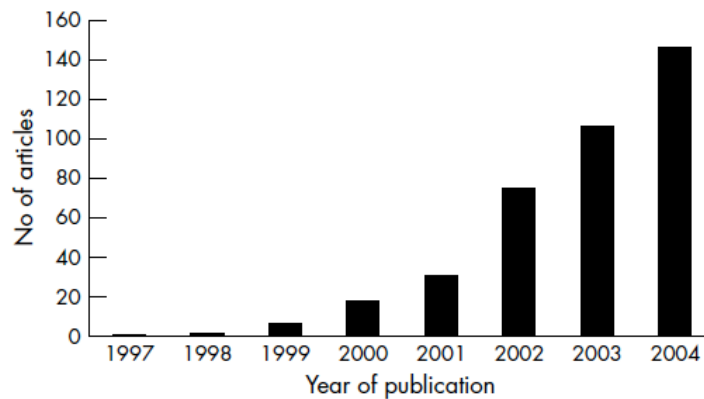


Figura 3. (Tomada de Eisenberg, 2004) **Publicaciones en la literatura médica con rituximab y enfermedades autoinmunes por año hasta 2004.**

i. Farmacocinética

La mayor parte de los estudios hechos con rituximab sobre su farmacocinética y farmacodinamia provienen de pacientes diagnosticados con linfoma de células B a los que se les administró una dosis de 375mg/m² por semana por cuatro semanas en infusión i.v. Tras su administración intravenosa tiene una farmacocinética bicompartmental, con una fase de distribución intravascular, seguida de otra extravascular. El promedio de vida media del fármaco posterior a la primera infusión fue de 59.8hrs (rango de 11.1 a 104.6hrs) y de 174hrs (rango 26 a 442hrs) posterior a la cuarta infusión. Los rangos de vida media tan amplios se han fundamentado en la diferencia del tamaño tumoral entre los distintos pacientes y las diferencias en el promedio de la vida media tras la infusión repetitiva se explican por la disminución del tumor. El rituximab puede ser detectado en suero varios meses posteriores a su aplicación lo cuál tiene implicaciones importantes para la persistencia del efecto a través de otros mecanismos que se describirán a continuación (Maloney, 1994 y Tobinai, 1998). En todos los casos en los que se ha utilizado rituximab para el tratamiento de enfermedades humanas, se ha confirmado que produce una eliminación rápida de los linfocitos B circulantes (Genberg, 2005). La ausencia de linfocitos B circulantes perdura hasta nueve meses después de la administración de cuatro dosis de 375mg/m² y regresan a límites normales después de un año. A pesar de la eliminación tan eficiente de células B, los niveles de inmunoglobulina M e inmunoglobulina G disminuyen por debajo de límites normales en el 14% de los pacientes (McLaughlin, 1998).

ii. Mecanismos de acción

Han sido propuestos tres mecanismos de acción distintos para explicar la eliminación de células B por rituximab: citotoxicidad mediada por complemento (CMC), citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (CCMA) y estimulación de apoptosis (Reff, 1994). Los estudios in vitro permiten una evaluación rápida, rigurosa y enfocada de los mecanismos de acción específicos. Desgraciadamente, las condiciones de las que se dispone en el laboratorio varían de forma significativa y distan de la realidad de la práctica clínica. Los estudios sobre los mecanismos de acción de rituximab hacen uso de líneas celulares tumorales con división rápida y relativamente susceptibles al tratamiento. Las células efectoras, cuando se encuentran presentes en las investigaciones, no comparten la misma información genética que las células investigadas y con frecuencia provienen de donadores sin enfermedades malignas. En vivo por ejemplo, la función linfocitaria cambia al cabo de algunos segundos de condiciones hipóxicas (Egeblad, 2008). En el laboratorio son necesarios varios minutos para cosechar, lavar y posteriormente manipular a las células para su análisis in vitro.

Los modelos animales tienen también limitaciones significativas pero se acercan un poco más a la representación de la realidad clínica. Los modelos mencionados emplean ratones inoculados con líneas celulares tumorales que difieren en cuanto a la cinética de crecimiento, fenotipo, patrón de infiltración y heterogeneidad. Aún más, las condiciones experimentales muchas veces son dirigidas hacia la detección de una respuesta terapéutica más que hacia la comprensión de los mecanismos responsables de dicha respuesta.

Es importante tener en mente que las condiciones bajo las que se realizan las investigaciones influyen contundentemente en los resultados por lo que la interpretación de éstos debe realizarse cautelosamente.

Rituximab por sí mismo, sin la ayuda de mecanismos inmunológicos efectores es capaz de inducir la apoptosis de células B malignas *in vitro*. La potencia de éste efecto varía considerablemente de acuerdo a las diferentes líneas celulares estudiadas (Bonavida, 2007). Los mecanismos apoptóticos parecen estar mediados por la unión del anticuerpo con el receptor CD20 y su reorganización funcional. Los cambios funcionales que se han observado incluyen la inhibición del mitógeno p38, NF- κ B, ERK1/2 y las vías antiapoptóticas AKT (Figura 4a).

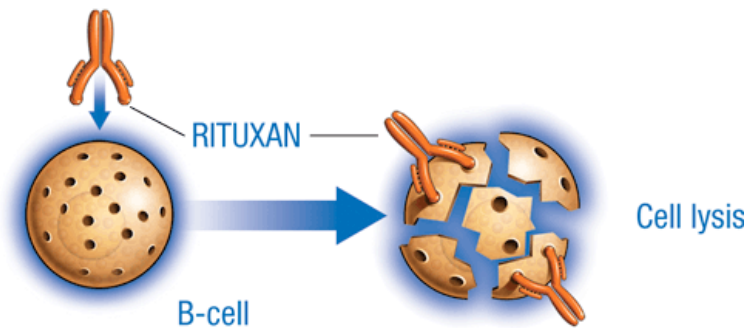


Figura 4a. (Tomada de Maloney, 2002) **Apoptosis.** La unión del anticuerpo señala a la célula para su autodestrucción lo que resulta en lisis de membrana.

La CMC (Figura 4b) se basa en la acción de los anticuerpos monoclonales contra el receptor CD20 sobre las células B malignas que expresan en su superficie proteínas inhibitorias del complemento como la CD55 y CD59. En diversos estudios clínicos se ha observado que las reacciones durante la infusión del fármaco se encuentran mediadas en gran parte por las proteínas del complemento (Weng, 2001). La CMC claramente determina la muerte celular rápida de las células cubiertas con el anticuerpo y parece ser uno de los principales mecanismos de acción en algunos modelos animales. El desarrollo de los

anticuerpos monoclonales de segunda generación contra CD20 se basan en una mayor capacidad para fijar el complemento.

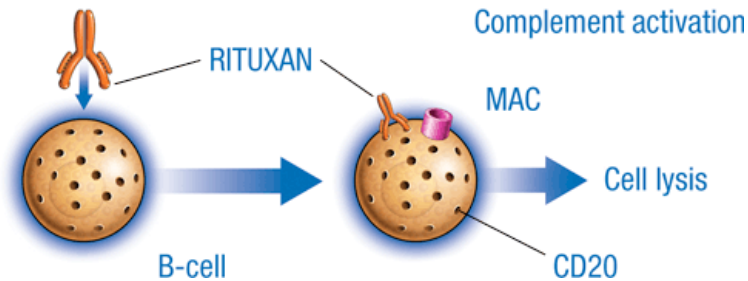


Figura 4b. (Tomada de Maloney, 2002) **CMC** (Citotoxicidad mediada por complemento). La unión del anticuerpo recluta proteínas del complemento que lisan la membrana celular mediante complejos de ataque a la membrana (CAM o MAC).

Los anticuerpos monoclonales pueden inducir una CCMA mediante una gran variedad de efectores como las células NK, granulocitos y macrófagos (Dall'Ozzo, 2004). Éstos procesos requieren que la fracción cristalizable (Fc) del anticuerpo se una a la célula blanco mediante su receptor FcγRs y así activar la respuesta inmunológica que culmina en la muerte de la célula blanco (Bowles, 2006). La mayor parte de la investigación en cuanto a la CCMA se ha enfocado en las interacciones del rituximab con el receptor CD16 de las células NK aunque también otros receptores parecen estar involucrados (Figura 4c). La expresión de éstos receptores se ve aumentada bajo la presencia de un gran número de citoquinas como el INF-γ que es producido por las células NK activadas (Weiner, 2010).

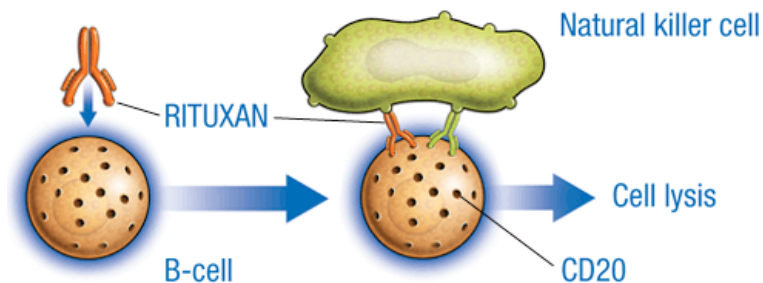


Figura 4c. (Tomada de Maloney, 2002) **CCMA** (citotoxicidad celular mediada por anticuerpos). Las células asesinas naturales (NK), células T y macrófagos reconocen y eliminan a las células marcadas con anticuerpos.

iii. Efectos adversos

Los principales efectos adversos relacionados con la administración de rituximab han sido estudiados en pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica y artritis reumatoide. En la población de pacientes con linfoma no Hodgkin, la severidad de los efectos secundarios aumenta de acuerdo al número de células CD20 circulantes. A diferencia de estos últimos, los efectos adversos disminuyen en los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide que reciben corticoesteroides concomitantes.

La mayor parte de las reacciones adversas se registran durante la primera infusión y van disminuyendo con las infusiones subsecuentes. Las reacciones leves reportadas durante la primera infusión se presentan hasta en el 50% de los casos y consisten en fiebre, escalofríos y rigor. En ocasiones se presenta cefalea, fatiga, náusea, prurito y angioedema. La hipotensión y el broncoespasmo se presentan en el 10% de los casos por lo que los fármacos antihipertensivos deben ser suspendidos cuando menos doce horas antes de la aplicación de rituximab (Leandro, 2002).

En lo que concierne a las infecciones, la candidiasis localizada y el herpes zóster son los que muestran una mayor incidencia bajo tratamiento con rituximab. Se han reportado algunos casos de reactivación de virus de hepatitis B (VHB) y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (Pei, 2010 y Carson, 2009).

El virus JC es bien conocido por ser el causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una enfermedad en ocasiones mortal que resulta de la infección glial en pacientes inmunosuprimidos (Koralnik, 2006). Antes de la aparición del VIH, la LMP permanecía como una enfermedad rara vista en algunos pacientes inmunosuprimidos que incluían aquellos con enfermedades neoplásicas malignas hematológicas, recipientes de órganos transplantados y personas con enfermedades inflamatorias crónicas. La incidencia de LMP en la población general era estimada en 4.4 casos por 100,000 habitantes (Eng, 2006). Sin embargo, la incidencia aumentó enormemente con la aparición de la epidemia por VIH en la que alrededor del 5% de todos los pacientes, desarrollaron la enfermedad. La mortalidad relacionada con la LMP aumentó de 1.5 por 10 millones en la era anterior al VIH a 6.1 muertes por 10 millones de habitantes en la era posterior (Holman, 1991). De un total de 9,675 casos de LMP diagnosticados entre 1998 y 2005, 82% tenían infección por VIH, 8.4% neoplasias hematológicas malignas, 2.8% neoplasias malignas de órganos sólidos y 0.44% enfermedades reumatológicas. Existen diversos medicamentos nuevos pertenecientes a la clase de los biológicos que deprimen la respuesta inmunológica celular del huésped y se han asociado a LMP.

La infección por el virus JC es especie específica y solo afecta a los humanos. Es por esto que los estudios de investigación en su patogénesis se han visto influenciados de forma negativa por carecer de

modelos animales de utilidad. La infección glial principal se da en los oligodendrocitos aunque algunos astrocitos también se ven afectados en fases finales de la enfermedad. Los receptores celulares para el virus JC son las glucoproteínas unidas aun ácido siálico. En cultivos celulares se ha observado que el virus JC es también capaz de unirse a las células gliales mediante el receptor 5HT_{2A} (Elphick, 2004). El virus JC es un ADN poliomavirus ubicuo de doble cadena (Figura 5). La infección primaria ocurre durante la niñez, es asintomática y mientras tanto el virus permanece silente en el tejido renal, en la médula ósea y en el tejido linfoide. Puede ser detectado mediante PCR en una tercera parte de la población normal o inmunosuprimida sin evidencia de infección clínica (Monaco, 1996).

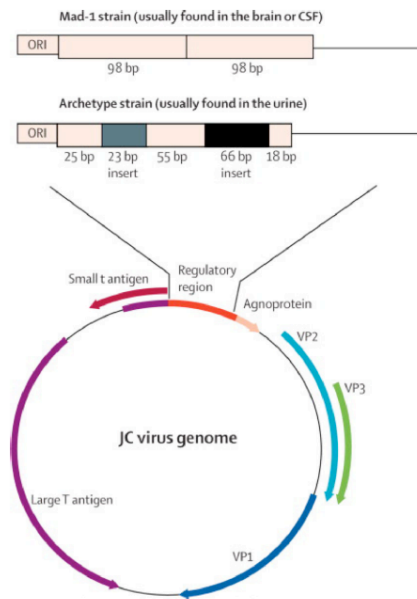


Figura 5. (Tomada de Tan, 2011) **Genoma del virus JC.** El genoma del virus JC se compone de 5kb de un ADN circular de doble cadena. La región codificadora incluye a las proteína antigénica pequeña t y grande T, las proteínas de la cápside VP1, VP2 y VP3 y la agnoproteína. La región reguladora no codificadora (RR) es la que se detecta en el LCR o en el tejido cerebral de pacientes con LMP y contiene repeticiones de 98 pares de bases.

La presentación clínica clásica de infección por virus JC corresponde a áreas de desmielinización cerebral debido a su tropismo oligodendrocítico. Los síntomas iniciales de presentación incluyen debilidad, déficits sensoriales, hemianopsia, disfunción cognitiva, afasia o trastornos de la coordinación y de la marcha. Por lo general, la enfermedad no afecta a los nervios ópticos ni a la médula espinal. Aproximadamente el 18% de los pacientes presentan crisis epilépticas (Lima, 2006).

Los hallazgos radiológicos de la infección por virus JC se pueden observar mediante TC o RMN aunque la RMN es el método de elección para diagnóstico por imagen. Las lesiones son identificadas por lo general en la sustancia blanca y no corresponden a territorios vasculares. En la RMN se aprecian hiperintensas en T2 y en la secuencia FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) e hipointensas en T1. En muchas ocasiones las lesiones son múltiples y localizadas en la sustancia blanca subcortical o los pedúnculos cerebelosos. Las lesiones pueden ser también observadas en los núcleos basales o en el tálamo. De forma clásica, las lesiones no presentan edema, tampoco desplazan la línea media y no refuerzan tras la administración de contraste (Figura 6).

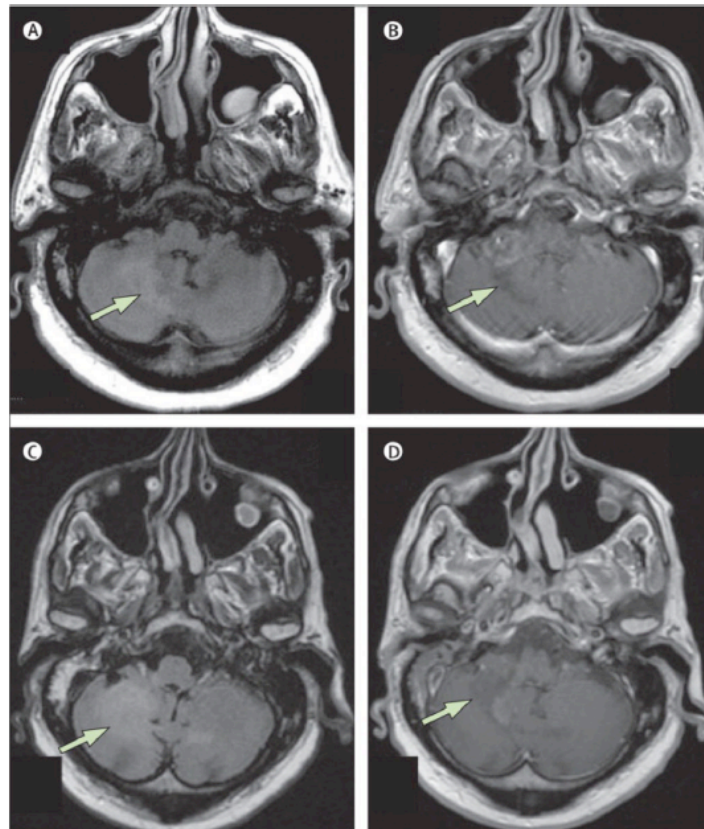


Figura 6. (Tomada de Tan, 2011) **Lesiones cerebelosas en un paciente con LMP clásica.**

Hombre de 69 años con diagnóstico de leucemia linfocítica tratado de manera continua con quimioterapia y rituximab que se presenta con una historia de 6 semanas de disminución en la coordinación del hemisfero derecho y vértigo con vómito. A. La RMN con secuencia FLAIR muestra un área hiperintensa en hemisferio y pedúnculo cerebeloso derecho. B. La lesión se observa hipointensa en la secuencia T1. La PCR resultó positiva para virus JC en el LCR. Se interrumpió el tratamiento con rituximab y se inició mirtazapina 15mg/d. C. RMN con secuencia FLAIR realizada 10 días después con extensión de las lesiones hacia el hemisfero cerebeloso izquierdo. D. Ausencia de reforzamiento con medio de contraste. El paciente falleció tres meses después del diagnóstico de LMP.

Los efectos cardiovasculares durante la infusión se han reportado hasta en el 11% de los pacientes y constituyen por lo general hipo o hipertensión arterial sistémica. En ocasiones se pueden presentar trastornos del ritmo como fibrilación auricular o alteraciones de la irrigación miocárdica.

iv. Indicaciones

Para pacientes con artritis reumatoide, la dosis recomendada es de dos infusiones de 1000mg cada una separadas por un periodo de dos semanas. La velocidad de infusión inicial en la primera aplicación no debe rebasar los 50mg/h y puede aumentarse en 50mg cada 30 minutos hasta llegar a una velocidad máxima de 400mg/h. En caso de presentar alguno de los efectos adversos mencionados, la velocidad de infusión debe disminuirse en 50% o suspenderse si lo requiere. Los pacientes con artritis reumatoide reciben una dosis de 100mg de metilprednisolona 30 minutos antes de la infusión para disminuir la presentación de reacciones adversas y se puede agregar un antiinflamatorio no esteroideo como paracetamol a dosis de 1gr y un antihistamínico como difenhidramina. En la segunda aplicación, la velocidad de infusión se inicia a 100mg/h y se puede aumentar en 100mg/h cada 30 minutos hasta llegar a 400mg/h.

En el año 2000, Zaja y cols. utilizaron por primera vez rituximab (276mg/m² de superficie corporal por semana durante 4 semanas) para el tratamiento de miastenia gravis en un paciente italiano que desarrolló la enfermedad 46 meses después de un trasplante de médula ósea (Zaja, 2000). Tres años después, Wylam y cols. lo utilizaron con éxito en un paciente pediátrico de 9 años con miastenia refractaria (Wylam, 2003). Desde entonces se han propuesto distintos esquemas terapéuticos basados en dosis efectivas contra el linfoma de Hodgkin. En las series y reportes revisados, se han empleado diferentes esquemas de dosificación pero con resultados similares. En el reporte de Hain y cols. se trató con rituximab a una paciente diagnosticada con miastenia gravis que había recibido tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) e inmunosupresores: prednisona, azatioprina y micofenolato de mofetilo sin buenos resultados. Los efectos se apreciaron dos meses posteriores al inicio del tratamiento y el efecto benéfico se mantuvo por doce meses. Los inmunosupresores se suspendieron y se redujo la dosis de piridostigmina (Hain, 2006).

Illa y cols. reportaron los efectos benéficos del tratamiento con rituximab en todos los pacientes estudiados con miastenia gravis refractaria (n=6) Illa I. En el resto de las series analizadas se obtuvieron resultados benéficos similares (Nelson, 2009 y Lebrun, 2009).

c. Miastenia gravis

i. Historia de la enfermedad

En la historia moderna contamos con el registro de la enfermedad a través de Thomas Willis quien en su libro *De Anime Brutorum* o sobre la función del cerebro, describió bajo el título de parálisis el caso de una persona que por las mañanas era capaz de caminar firmemente y levantar objetos pesados así como movilizar sus extremidades pero conforme avanzaba el día era incapaz de ello ya que los espíritus animales se encontraban depletados (Willis, 1971).

Pasaron alrededor de doscientos años para contar con una nueva descripción de miastenia gravis, fue en 1877 cuando Samuel Wilks describió el caso de una niña con “parálisis bulbar” cuya debilidad fluctuante la llevó a la muerte. En el examen anatómico-patológico el bulbo tenía un aspecto normal tanto macro como microscópicamente. Finalmente concluyó que se trataba de un caso de histeria (Wilks, 1955).

Mientras tanto, en Francia y en Alemania se profundizaba el conocimiento sobre las enfermedades neuromusculares. Los pioneros en Francia fueron Amand Duchenne (1806–1875) y Francois Aran (1817–1861) seguidos por Jean Charcot (1825–1893), Pierre Marie (1853–1940) y Joseph Déjérine (1849– 1917). Estos médicos describieron algunas distrofias musculares y enfermedades de la neurona motora además son considerados como los fundadores de la neurología en Francia. En Alemania, el campo de la neuropatología se desarrollaba rápidamente y para la segunda mitad del siglo XIX se habían logrado grandes avances con Heinrich Romberg (1795-1873) a la cabeza del departamento de patología en Berlín. Después de su retiro, Carl Friedrich Westphal continúa con las investigaciones neurológicas (Dubowitz, 1982). En Heidelberg se encontraba Nikolaus Friedrich (1825-1882) quien contaba con Wilhelm Erb (1840-1921) como discípulo (Figura 7), este último es considerado como uno de los fundadores de la neurología moderna en Alemania (Haymaker, 1970). En 1879 Erb describió tres casos de miastenia gravis en lo que hoy es considerado como el primer artículo médico que se ocupa por completa de la enfermedad (Erb, 1889). Le siguieron muchas descripciones de casos reportadas desde toda Europa.



Figura 7. (Tomada de Hughes, 2005) **Wilhelm Erb.**

El nombre de la enfermedad fue utilizado por primera vez en 1895 por Friedrich Jolly en una reunión de la Sociedad Médica de Berlín en la que se describieron dos casos bajo el nombre de *myasthenia gravis pseudo-paralytica* (Jolly, 1895). La palabra *myasthenia* proviene de las palabras griegas músculo y debilidad mientras que *gravis* proviene del latín y significa severa.

Los reportes iniciales de hallazgos patológicos no reportaban ninguna anomalía a diferencia de los casos de parálisis bulbar por lo que la atención se concentró en los músculos. En 1905 Edward Farquhar Buzzard (1871-1945) del Hospital de Queens Square encontró pequeños infiltrados linfocitarios a lo largo de las fibras musculares de pacientes fallecidos con diagnóstico de miastenia gravis (Buzzard, 1905). Buzzard también examinó el timo y encontró un aumento en el número de linfocitos lo que dirigió la atención hacia el sistema linfático.

En 1901 Lacquer y Weigert (Lacquer, 1901) reportaron un caso de timoma asociado a miastenia gravis de evolución fatal en el que se encontró infiltración linfocítica en los músculos del diafragma, desde ese entonces comenzaron a reportarse cada vez más casos en los que se hallaban alteraciones en el timo de pacientes con miastenia gravis. Se llegó a concluir en 1936 que la mayor parte de los pacientes con miastenia gravis tenían hiperplasia tímica (Norris, 1936). Los descubrimientos anteriores llevaron a deducir que la timectomía podría llegar a ser de utilidad en el tratamiento de la enfermedad. Desde entonces se practica de forma rutinaria la timectomía en pacientes menores de 60 años que cursan con remisión parcial de los síntomas con la finalidad de mejorar su pronóstico postoperatorio.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la enfermedad, éste se desarrolló desde que Jolly en 1894 discutió el beneficio de fisostigmina para el tratamiento de la miastenia gravis aunque él mismo lo

consideró un medicamento muy peligroso. Posteriormente Laser Remen de Muenster reportó también el beneficio obtenido en una paciente tras la inyección de prostigmina. Su uso no se extendió sino hasta que en 1934 Mary Walker supo de las similitudes entre los síntomas de la miastenia gravis y el efecto muscular del curare. Al leer que los efectos del curare podían ser revertidos mediante la inyección de fisostigmina, decidió tratar el medicamento con uno de sus pacientes. El beneficio fue evidente y reportó su experiencia en una carta enviada al Lancet en el mismo año. Más tarde, a partir de 1947 se comenzó a utilizar con éxito piridostigmina como alternativa a prostigmina.

d. Epidemiología

En el mundo, en los últimos 60 años se han realizado un sinnúmero de estudios epidemiológicos sobre miastenia gravis (Figura 8). Estos estudios muestran una gran variabilidad en la prevalencia e incidencia. Existen revisiones epidemiológicas extensas como la de Phillips de 2003 y más recientemente la de Carr en 2010. En esta última revisión, se analizaron y resumieron todos los estudios epidemiológicos publicados hasta entonces sobre MG y se puso énfasis en los subtipos serológicos así como en la incidencia por edad y por sexo. En el meta-análisis de Carr y cols. se excluyeron todas las series de casos en las que no se encontró un denominador poblacional bien definido. Los criterios de inclusión para los casos de MG en los estudios revisados se basaban principalmente en los criterios clínicos de Osserman (Osserman, 1971), la respuesta clínica al tratamiento con inhibidores de la acetilcolina (IACh) así como los estudios neurofisiológicos y serológicos. Los estudios revisados fueron clasificados de acuerdo a su calidad en altos, intermedios y bajos de acuerdo su grado de certeza y al número de personas-años estudiados. El meta-análisis se realizó utilizando el modelo de efecto aleatorizado con intervalos de confianza del 95% de acuerdo a la distribución de Poisson. La heterogeneidad fue probada mediante chi-cuadrada y mediada mediante la estadística I^2 . Un valor de $I^2 < 25\%$ fue escogido para representar un nivel apropiado de heterogeneidad en la distribución.

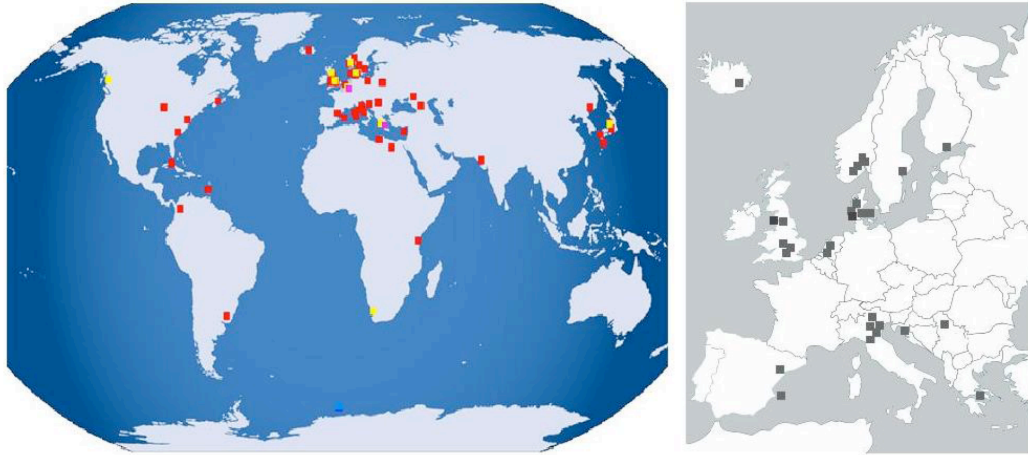


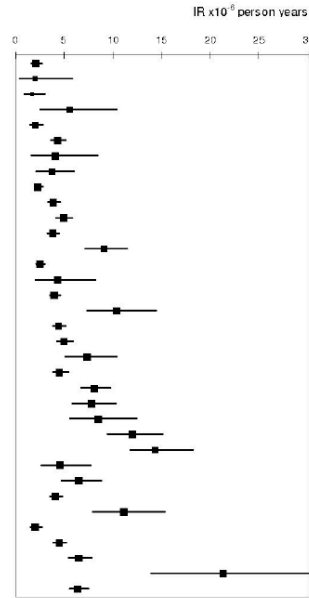
Figura 8. (Tomada de Carr, 2010) **Distribución geográfica de los estudios epidemiológicos sobre miastenia gravis.** En rojo: estudios de todos los paciente con miastenia gravis autoinmune. En amarillo: estudios específicos de pacientes con diagnóstico serológico de miastenia gravis con anticuerpos anti-RACH. En rosa: estudios específicos de pacientes con diagnóstico serológico de miastenia gravis con anticuerpos anti MuSK (muscle specific kinase).

i. Tasas de incidencia

De todos los estudios, en 35 se analizó la incidencia. Las tasas de incidencia (TI) variaron entre 1.7 y 21.3 casos por millón de años-persona (Figura 9). El forest plot ilustra una marcada variación en las TI entre un estudio y otro. La heterogeneidad observada puede ser explicada por un número de factores tanto biológicos como técnicos. Se investigaron los efectos de los años estudiados, el área geográfica de estudio y las frecuencias observadas. En 1976 fue descrita por primera vez la técnica para identificar los anticuerpos contra AChR y a pesar de ello no se encontró una reducción de la heterogeneidad cuando los estudios fueron agrupados antes y después de dicha fecha (Lindstrom, 1976). La heterogeneidad tampoco se vio reducida al agrupar los estudios de forma geográfica.

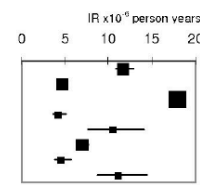
Figure 2a Incidence of MG from ALL MG studies

YEAR	COUNTRY	Years studied	Incident cases
1951	Norway [9]	31,000,000	65
1954	Halifax, Canada [4]	1,500,000	3
1955	Leeds, UK [11]	7,500,000	13
1956	Charleston, USA [12]	1,636,364	9
1958	Merseyside, UK [13]	16,500,000	33
1961	Norway [9]	34,634,146	149
1963	Iceland [14]	1,724,138	7
1965	Amsterdam, Holland [15]	4,200,000	16
1968	Finland [17]	44,933,920	102
1971	Norway [9]	37,948,717	148
1975	Uruguay [18]	27,000,000	132
1981	Norway [9]	41,079,630	155
1984	Virginia, USA [20]	8,021,985	73
1986	Sardinia, Italy [23]	43,999,989	110
1986	Benghazi, Libya [24]	2,076,000	9
1987	Hong Kong, China [26]	50,160,000	202
1987	Viborg, Denmark [27]	3,461,400	36
1988	Eastern Denmark [28]	41,363,636	182
1990	Western Denmark [29]	28,011,150	140
1990	Trento, Italy [30]	4,469,140	33
1991	Cuba [32]	28,911,545	131
1992	Belgrade, Yugoslavia [34]	15,308,640	124
1994	Reggio Emilia, Italy [36]	6,260,390	49
1994	Northwestern Sardinia, Italy [35]	3,179,472	27
1994	Cyprus [38]	6,000,000	72
1994	Emilia Romagna, Italy [37]	5,849,420	86
1995	Dutch Antilles [40]	3,232,815	15
1996	Gorski kotar, Croatia [42]	6,585,579	43
1997	Estonia [45]	39,214,890	162
1997	Cambridgeshire, England [43]	3,420,000	38
1998	Dar Es Salaam, Tanzania [47]	23,000,000	47
2000	Nagano, Japan [50]	47,000,000	213
2000	Southern Holland [49]	17,253,170	112
2000	Barcelona, Spain [51]	1,229,230	26
2004	Southern Holland [54]	23926703	154



Incidence of MG from AChR MG studies

YEAR	COUNTRY	Years studied	Incident cases
1990	British Columbia [56]	32,000,000	614
1997	Greece [57]	192,713,695	733
1998	UK [58]	176,166,666	2171
2000	Nagano, Japan [50]	41,400,000	178
2001	Tayside, Scotland [59]	4,200,000	44
2001	Norway [60]	64,714,284	433
2004	Southern Holland [54]	23926703	111
2005	Cape Town, South Africa [61]	5,786,502	65



Incidence of MG from MuSK MG studies

YEAR	COUNTRY	Years studied	Incident cases
2004	Southern Holland [54]	23,926,703	4
2004	Holland [54]	218,054,242	22
2006	Greece [62]	107286179	33

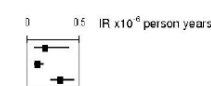


Figura 9. (Tomada de Carr, 2010) **Tasas de incidencia de miastenia gravis.** La tasa de incidencia (TI) se muestra en casos por millón de años-persona con intervalos de confianza del 95% de acuerdo a la distribución de Poisson y al modelo de efectos aleatorizados. Debido a la variación entre tasas o heterogeneidad, se dificulta resumir las tasas de incidencia obtenidas por lo que éstas se expresan utilizando rangos. La TI estimada para todos los casos de miastenia gravis = 5.3 casos por millón de años-persona (IC 4.41 – 6.1), rango = 1.7 a 21.3; La tasa de incidencia estimada para los casos de miastenia gravis AChR = 7.3 (IC 5.5 – 7.7), rango = 4.3 a 18.0; La tasa de incidencia estimada para los casos de miastenia gravis MuSK presentó un rango de 0.1 a 0.32.

ii. Tasas de incidencia de acuerdo a edad y sexo

14 estudios aportaron información suficiente para permitir el análisis de las tasa de incidencia por edad y por sexo (Figura 10). Se observó una distribución bimodal en las tasas de incidencia en mujeres en 5 de los 14 estudios. Las tasas de incidencia aumentaron de acuerdo a la edad en ambos sexos alcanzando un máximo entre los 60 a los 80 años en dos estudios con un aparente predominio del sexo masculino

en el grupo de edad más avanzado. El inicio de MG antes de los 15 años parece tener una mayor incidencia en el grupo de población asiática.

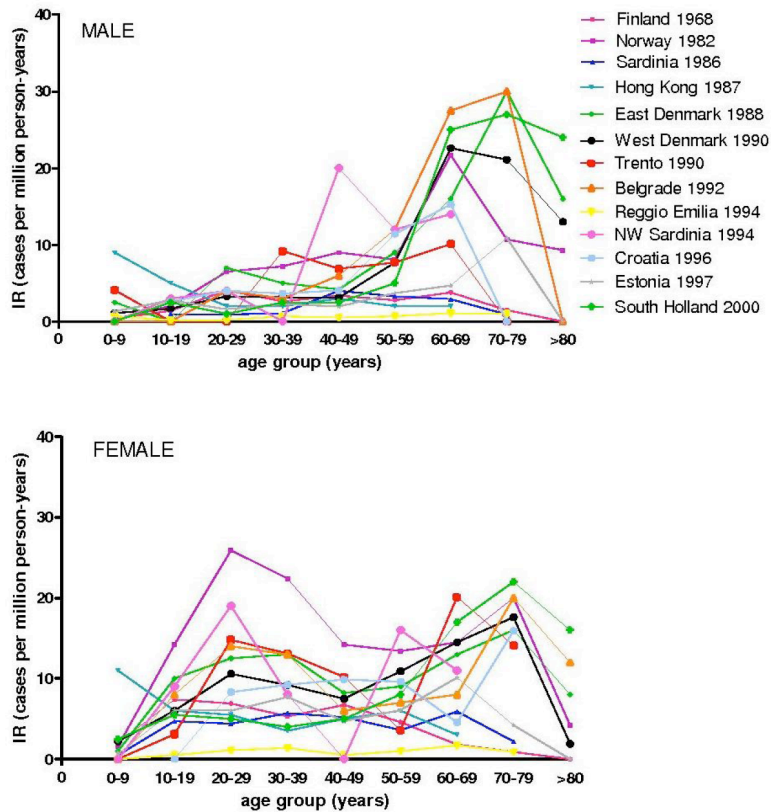


Figura 10. (Tomada de Carr, 2010) **Tasas de incidencia específicas por edad y sexo.** Las tasas de incidencia por edad y sexo se muestran de acuerdo a casos por millón de años-persona. Se observa un incremento de la frecuencia de la enfermedad de acuerdo a la edad en todas las poblaciones estudiadas. Únicamente 5 de 14 estudios mostraron una distribución bimodal de las tasas de incidencia en el sexo femenino.

iii. Tasas de prevalencia

Para todos los 44 estudios de MG analizados, la tasa de prevalencia (TP) varió entre 15 a 179 por millón de habitantes (Figura 11). La TP estimada fue de 77.7 casos por millón (IC 63.9 – 94.3) pero al igual que para la TI, la heterogeneidad fue marcada lo que dificulta su interpretación. El rango de prevalencia de MG AChR varió entre 70.6 y 163.5 casos por millón mientras que el de la MG MuSK se situó entre 1.9 y 2.9 casos por millón.

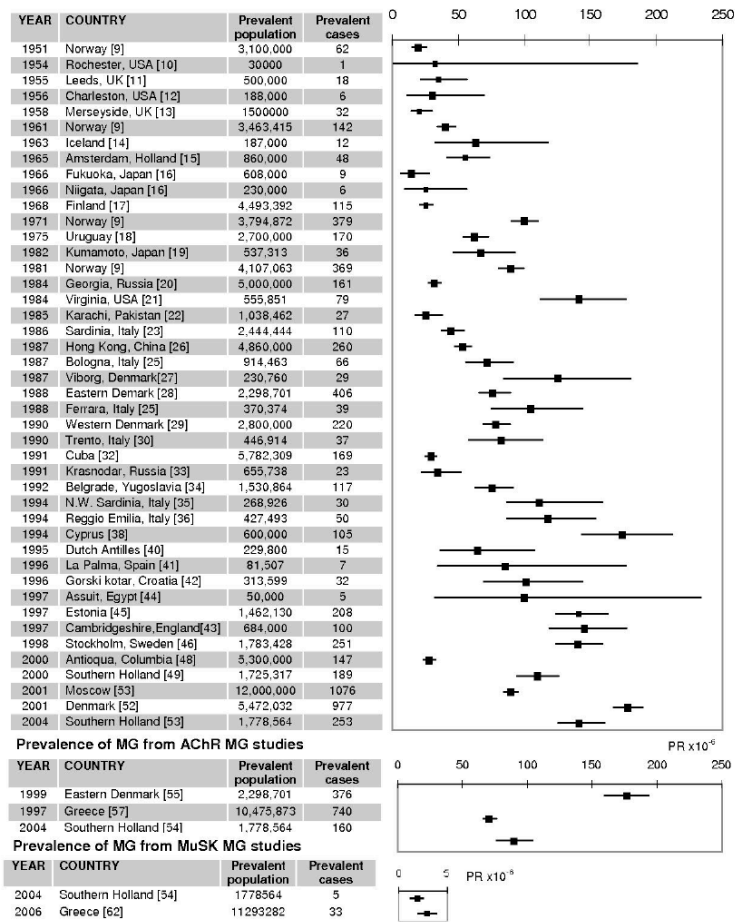


Figura 11. (Tomada de Carr, 2010) **Tasas de prevalencia de miastenia gravis.** La tasa de prevalencia (TP) se muestra en casos por millón de habitantes con un intervalo de confianza del 95% de acuerdo a la distribución de Poisson y al modelo de efecto aleatorizado. La TP estimada para todos los casos de miastenia gravis = 77.6 casos por millón (IC 63.9 – 94.3), rango = 15 a 179 casos por millón de habitantes. Casos de miastenia gravis AChR, rango = 70.6 a 163.5, casos de miastenia gravis con anticuerpos contra MuSK, rango = 1.9 a 2.9.

De acuerdo a las observaciones de Phillips, se observa una tendencia al incremento en las TI y TP ya que a partir de mediados de 1980 se han duplicado las cifras. Lo anterior puede ser explicado debido a la influencia que ha ejercido la prueba para detectar los anticuerpos contra AChR y a los mejores métodos epidemiológicos con los que contamos hoy en día.

e. Tratamiento

El inhibidor de la acetilcolinesterasa piridostigmina es el tratamiento de elección hoy en día. Las dosis iniciales recomendadas de piridostigmina se sitúan entre 30 y 60mg cada 3 a 6h. La dosis se ajusta de acuerdo a la respuesta de cada paciente y a los efectos adversos observados. La efectividad máxima se observa en etapas iniciales de la enfermedad y conforme pasa el tiempo se presenta tolerancia a los efectos de la piridostigmina que puede responder a aumentos en la dosis. Las dosis mayores a 120mg en raras ocasiones son benéficas y por lo general únicamente producen efectos adversos indeseados. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden suspenderse en el caso en el que se presente una remisión espontánea de la enfermedad o por medio del uso de inmunosupresores. La piridostigmina es generalmente bien tolerada aunque algunos pacientes pueden experimentar efectos muscarínicos como náusea, dolor abdominal o diarrea a dosis comunes (60mg cada 4h). Raramente se puede presentar bradicardia que condiciona hipotensión ortostática por lo que la dosis debe ser ajustada. La sobreproducción de salivación y secreciones de la vía aérea pueden confundirse con enfermedad pulmonar secundaria a MG. En pacientes con ventilación mecánica suelen suspenderse los inhibidores de la acetilcolinesterasa debido a la propensión de generar aumento en las secreciones respiratorias. Las crisis colinérgicas no se presentan a las dosis utilizadas en la práctica clínica pero si se sospecha su presencia, pueden discontinuarse los inhibidores de la acetilcolinesterasa (Kumar, 2011).

Prednisona es el tratamiento inmunosupresor de primera línea y constituye la terapia con efectividad mas consistente. La gran mayoría de los pacientes no alcanzan una función adecuada con monoterapia anticolinesterásica por lo que deben recibir un medicamento coadyuvante. Las dosis recomendadas de prednisona se sitúan entre 60 y 80mg/d pero es importante señalar que los síntomas se incrementan después de 7 a 14 días de uso en el 50% de los pacientes (Bae, 2006). Por el motivo anterior suele iniciarse una dosis de 20mg al día con aumento progresivo de 5mg al día cada tres días hasta que se alcanza la dosis deseada. Independientemente del régimen de inicio utilizado, se recomienda mantener un esquema de un día sí y un día no para minimizar los efectos corticoesteroides. La mejoría en la fuerza se observa al cabo de dos semanas aproximadamente. Mas del 90% de los pacientes mejoran después de un mes de tratamiento y el efecto máximo se alcanza al cabo de 6 a 8 semanas. La resolución de los síntomas se alcanza en 50 a 80% de los pacientes y la dosis efectiva se debe mantener hasta desaparecer por completo la debilidad. Posteriormente se debe disminuir la dosis gradualmente hasta encontrar la dosis efectiva mínima (Palace, 1998). El uso de esteroides como inductores de la remisión se ve limitado por los múltiples efectos adversos originados por los corticoesteroides. La miopatía por esteroides debe ser diferenciada de la debilidad miasténica. Tanto calcio como vitamina D y bifosfonatos deben iniciarse conjuntamente de acuerdo al consenso clínico.

Los inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, metotrexato y tacrolimus ha sido utilizados como medidas terapéuticas en combinación con prednisona. La azatioprina actúa mediante la inhibición de la síntesis de purinas en los linfocitos T y B. Se administra a una dosis de 2 a 3mg/kg dividida en dos a tres dosis en el día. Un incremento el volumen corpuscular y una disminución en la cuenta total de glóbulos blancos es de esperarse y constituye la evidencia de respuesta biológica al fármaco. La cuenta de células blancas debe mantenerse por arriba de $3\ 500/\text{mm}^3$ y debe discontinuarse si la cantidad de células blancas es menor a $1000\ \text{mm}^3$. La respuesta al tratamiento toma alrededor de 12 meses para poder ser apreciada (Juel, 2005).

La efectividad del tratamiento con ciclosporina no ha podido ser demostrada de manera consistente y su uso se limita debido a nefrotoxicidad. Su efecto disminuye la producción de IL-2 mediada por calcineurina en los linfocitos T. La dosis inicial utilizada es de 5mg/kg administrada de forma dividida durante el día. La mejoría clínica puede esperarse después de seis meses de tratamiento. Los efectos adversos son dosis dependientes e incluyen nefrotoxicidad, hipertensión, temblor, hirsutismo, hiperplasia gingival, mialgias, síntomas gripales e incremento en el riesgo de neoplasia (Ciafaloni, 2000).

El micofenolato de mofetilo inhibe la síntesis de novo de purinas específicamente en linfocitos y se emplea a dosis de 1g dos veces al día. Los efectos adversos consisten en diarrea, anemia, leucopenia, aumento en la tasa de infecciones y probablemente aumento en el riesgo de linfoma. Cabe esperar sus efectos después de seis meses de uso. La LMP se ha asociado al uso de micofenolato (Ciafaloni, 2001).

La inmunoterapia de acción rápida consiste en la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) o en la realización plasmaféresis. Ambas tienen un inicio de acción mas rápida que los tratamientos descritos anteriormente pero sus efectos se limitan a 4 a 6 semanas. Es por esto que ambos tratamientos se reservan para pacientes que cursan con exacerbaciones de la enfermedad que requieren de hospitalización o para pacientes cuyo estado necesita estabilizarse antes de un cirugía. La efectividad de ambos tratamientos es similar por lo que la decisión de aplicar uno u otro se basa en la disponibilidad y el costo de cada uno (Ronager, 2001).

La timectomía continúa siendo uno de los pilares del tratamiento aunque existen estudios que dicen que su utilidad puede ser de beneficio. No existe hasta la fecha evidencia sólida que apoye su realización. Existen dudas sobre quienes son los pacientes a los que se les debe realizar el procedimiento. En general se recomienda para pacientes menores de 65 años e idealmente dentro de los primeros tres años de diagnóstico. La timectomía debe realizarse en cualquier paciente con timoma, lo que representa alrededor de 10% de los pacientes con MG. La extirpación del timo no siempre conduce a la remisión y se ha observado que éstos pacientes tienen un curso más agresivo (Newsom-Davis, 2008).

f. Pronóstico

Los avances en el tratamiento de la MG durante el último siglo han logrado reducir la mortalidad y la morbilidad por lo que la enfermedad ya no se considera tan grave (gravis) como en un inicio. A principios del siglo XX la mortalidad de los pacientes diagnosticados era del 70% aproximadamente, principalmente debido a insuficiencia ventilatoria o neumonía. La tasa de mortalidad disminuyó drásticamente a 15% a partir de 1965 con el uso del tratamiento con los inhibidores de la acetilcolinesterasa, los antibióticos, la ventilación mecánica y los avances el cuidado intensivo. Los esteroides, inmunosupresores e inmunomoduladores mejoraron aún mas la sobrevida. En la actualidad, la mortalidad se sitúa entre el 3 y 5%. (Kumar, 2011).

2. Materiales y métodos

Cuatro pacientes de nuestro servicio con diagnóstico de MG refractaria fueron tratados con rituximab a dosis de un gramo al día una vez por semana durante dos semanas cada 6 meses. Los expedientes fueron revisados para determinar las características epidemiológicas y los tratamientos farmacológicos recibidos previamente o al momento del tratamiento. La MG refractaria la definimos como la falta de respuesta a tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa y de inmunosupresores como prednisona, azatioprina, micofenolato, ciclosporina y ciclofosfamida así como a la administración de inmunoglobulina intravenosa y a la realización de plasmaféresis y/o timectomía. El estado clínico de los pacientes previo al tratamiento, se determinó mediante la escala de la *MGFA* (Myasthenia Gravis Foundation of America) (Anexo 1) (Jaretzki, 2000). De 376 pacientes en nuestro servicio, 6 cumplieron con criterios para MG refractaria y se logró contactar a 4 de ellos. De acuerdo a la revisión de sus expedientes o al interrogatorio, los cuatro contaban con anticuerpos contra receptor de ACh. El diagnóstico de MG se basó en la historia clínica y el examen físico, así como la evidencia electrofisiológica y serológica por medio de anticuerpos. Previo a la administración de rituximab y a los tres, seis y nueve meses, los pacientes fueron evaluados mediante la escala cuantitativa para la medición de severidad de MG (*QMGS*) (Anexo 2). La mejoría del estado clínico se define como una disminución en la puntuación de la escala validada *QMGS* (quantitative myasthenia Gravis foundation score) en la que se evalúan 13 parámetros relacionados con la fuerza en distintos grupos musculares. Las unidades de medición se asignaron de manera arbitraria desde su diseño inicial. La escala se encuentra validada por la Academia Americana de Neurología (AAN). A cada uno de los 13 parámetros se les asigna una calificación que va del 0 al 3 y finalmente se suman los resultados. La puntuación mínima que se puede obtener es 0 y la máxima 39. La máxima calificación indica el grado más severo de afectación y la mínima la ausencia de síntomas (Jaretzki, 2000).

a. Descripción breve de casos clínicos

Caso 1

Se trata de mujer de 19 años con diagnóstico de MG desde los 15 años con disminución generalizada de la fuerza de predominio vespertino y fluctuante que condicionaba caídas relacionadas con el esfuerzo físico intenso.

Presenta además visión doble, ptosis bilateral y debilidad de los músculos del cuello y masticatorios. Es hospitalizada para diagnóstico y durante su internamiento se realizan exámenes generales de laboratorio y anti-AChR, prueba de estimulación repetitiva (PER) y TC de tórax. Los anti-AChR resultaron positivos así como la prueba de estimulación repetitiva, en la TC de tórax no se hallaron alteraciones. Se realizó timectomía y el resultado de la biopsia reportó hiperplasia tímica. En noviembre de 2008, mayo y agosto de 2009 presentó crisis miasténicas que requirieron internamiento y cuidados en terapia intensiva con apoyo mecánico ventilatorio. La paciente ha recibido tratamiento con piridostigmina, prednisona, azatioprina, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa sin mejoría por lo que en junio de 2010 se inició tratamiento con rituximab, desde entonces no ha presentado nuevas crisis miasténicas y ha recuperado funcionalidad que le permite realizar labores cotidianas y continuar con sus estudios.

Caso 2

Hombre de 80 años con diagnóstico de MG que inicia su padecimiento en 2005 con debilidad generalizada fluctuante que se exacerba con la actividad física. Después de algunos meses presenta visión doble y ptosis de predominio derecho. En 2008 inicia con debilidad de los músculos del cuello con flexión persistente. En 2009, se realiza PER con resultado positivo y anti-AChR con resultado positivo. Se inicia piridostigmina a dosis de 60mg vo c 4h con pobre respuesta clínica por lo que se agrega azatioprina e inmunoglobulina sin buen efecto. En julio de 2010 se aplica primera dosis de rituximab sin modificarse evolución. No cuenta con ninguna exacerbación de los síntomas que haya requerido de internamientos en la UTI. Se realizó como parte del protocolo diagnóstico TC de tórax sin evidencia de timoma, además, se realizaron marcadores tumorales siendo estos también negativos.

Caso 3

Hombre de 56 años con diagnóstico de MG diagnosticada desde 1992. Inició su padecimiento con diplopía fluctuante, ptosis derecha y debilidad generalizada de predominio vespertino. Se realizó prueba terapéutica con piridostigmina a la que tuvo buena respuesta clínica. Se confirma diagnóstico con PER y se solicitan anti- AChR los cuales resultan positivos. En 1993 se realiza timectomía por la presencia de masa mediastinal detectada mediante TC de tórax pero requiere de una segunda intervención en 2002

por remanente tímico. No contamos con el resultado de la biopsia. En la segunda cirugía, se dificulta su extubación por lo que se realiza traqueostomía. Se mantuvo estable hasta 2010 cuando ingresa de nuevo a la UTI por insuficiencia ventilatoria lo que hace necesaria la colocación de sonda de gastrostomía y apoyo ventilatorio mecánico. Permanece alrededor de un mes en la UTI de donde egresa con CPAP (continuous positive airway pressure). Se aplica rituximab por primera ocasión el 31 de diciembre de 2010. Es posible su egreso el primero de marzo de 2011 sin ventilación asistida. Se realizaron marcadores tumorales siendo todos negativos. Tratamientos previos: piridostigmina, prednisona, azatioprina, inmunoglobulina, plasmaferésis, micofenolato y ciclosporina. Actualmente con mejoría aproximada del 40%, es capaz de deglutir líquidos, se moviliza por si mismo, refiere diplopía a la mirada extrema y el cuello presenta fuerza normal. Se encuentra actualmente en tratamiento con micofenolato, ciclosporina y piridostigmina.

Caso 4

Mujer de 31 años quien inicia su padecimiento en 1992 con debilidad de miembros pélvicos y dificultad para la deglución y articulación del lenguaje sin presentar disnea. En 1993 se hospitalizó para pruebas diagnósticas, se realizó PER, anticuerpos contra ACh-R y TC. La PER resultó positiva, así como los anticuerpos. Se realizó timentomía en 1993 con la que se observó mejoría clínica al cabo de tres semanas. Posteriormente continuó su tratamiento con piridostigmina a dosis de 30mg vo c 4h. El resultado de la biopsia fue reportado como hiperplasia del timo. Los síntomas se exacerban en mayo de 2005 y presenta visión doble, ptosis bilateral y debilidad generalizada sin requerir de tratamiento en la UTI. No mostró respuesta al tratamiento con inmunoglobulina, ciclosporina, azatioprina ni micofenolato. Se aplicó la primera dosis de rituximab en julio de 2010 y hasta la fecha se mantiene estable, la paciente nos manifiesta su deseo de embarazo.

3. Resultados

En nuestro Servicio de Neurología se atienden a 376 pacientes con diagnóstico de MG, de ellos, seis cumplen con criterios de MG refractaria. Lo anterior representa una prevalencia del 1.5% en nuestro hospital. Cuatro de ellos, dos hombres y dos mujeres recibieron tratamiento con rituximab a dosis de 1g/d en dos aplicaciones cada seis meses separadas por un lapso de una semana. La edad de la mujeres era de 19 y 31 años mientras que la edad de los hombres era de 56 y 80 años. De los cuatro pacientes, tres contaban con timentomía y únicamente en uno de ellos la enfermedad mejoró tras la cirugía de forma transitoria. A pesar del tratamiento recibido, ninguno de los pacientes mostró mejoría evidente con el tratamiento convencional por lo que la administración de rituximab representó para ellos una medida terapéutica de posible beneficio (Tabla 1).

Los cuatro pacientes presentaron reacciones alérgicas leves durante la infusión de rituximab a pesar de haber sido premedicados con paracetamol 1g vo, difenhidramina 10mg iv e hidrocortisona 100mg iv 30 minutos antes de la infusión. Las reacciones no condicionaron la suspensión de la infusión y los síntomas no duraron más de 30 minutos en ninguno de los casos. Las reacciones se caracterizaron por prurito generalizado sin manifestaciones cutáneas o cardiovasculares.

Los exámenes de laboratorio de seguimiento no mostraron disminución en el número total de células blancas o de linfocitos en particular. No se observó tampoco alteración alguna en las pruebas de función hepática u otros parámetros estudiados.

Tabla 1. Clasificación de pacientes de acuerdo a edad, sexo y tratamiento farmacológico recibido.

PACIENTE	SEXO	EDAD	Piridostigmina	Prednisona	Ciclosporina	Azatioprina
1	F	19	x	x		x
2	M	80	x	x		x
3	M	56	x	x	x	x
4	F	31	x	x		x

De los cuatro pacientes estudiados, la categoría de la MGFA (Anexo 1) más frecuente fue la IIIb (2/4 pacientes) que de acuerdo con la clasificación consiste en la afectación de los músculos ventilatorios u orofaríngeos y en igual o menor medida, de las extremidades o de la musculatura axial o ambas (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de pacientes de acuerdo a inmunoterapia de acción rápida, timectomía, ingresos a UTI y clasificación clínica al momento de evaluación.

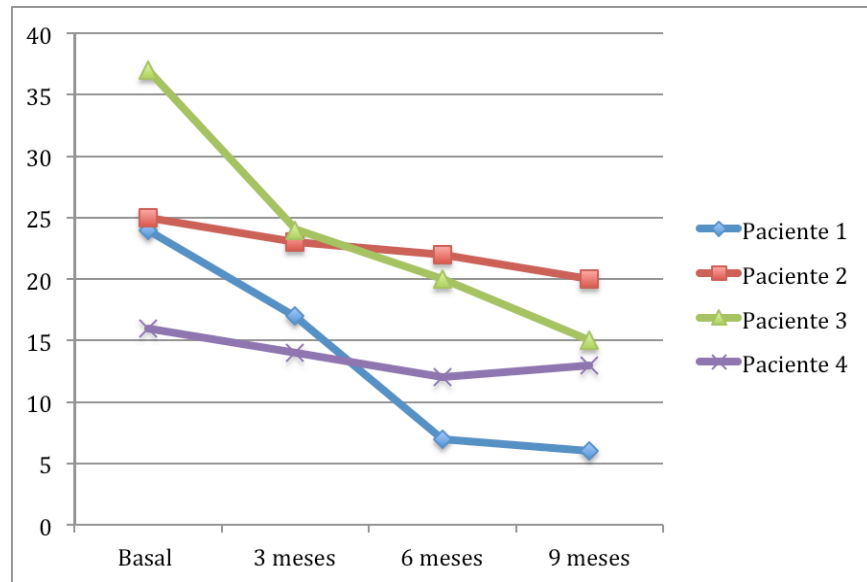
PACIENTE	IGIV	Timectomía	UTI	Clasificación clínica MGFA*
1	x	x	3	IVa
2	x		0	IIIb
3	x	x	3	IVb
4	x	x	0	IIIb

*MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America

Los pacientes con clasificación IIIb tenían antecedente de haber requerido cuidados intensivos durante exacerbaciones de la enfermedad. Los cuatro pacientes recibieron piridostigmina, prednisona, IVIG y

azatioprina antes de recibir rituximab (Tabla 1 y 2). La evolución de la fuerza muscular de acuerdo a la MGFS (Anexo 2) partiendo de una medición basal y posteriormente a los 3, 6 y 9 meses fue de 24, 17, 7 y 6 respectivamente para el caso 1; 25, 23, 22, 20 para el caso 2; 37, 24, 20 y 15 para el caso tres y 16, 12 y 13 para el caso 4 (Figura 12).

Figura 12. Evolución clínica de los pacientes de acuerdo al puntaje en la escala QMGFS* previo al inicio del tratamiento y a los 3, 6 y 9 meses.



*QMGFS: quantitative myasthenia gravis foundation score

4. Discusión

En este reporte de serie de casos, la evolución de los pacientes fue generalmente favorable, dos de ellos mostraron mejoría evidente mientras que dos no mostraron gran mejoría. Los pacientes que mejor respondieron fueron los que habían requerido de ingresos a la unidad de cuidados intensivos en diversas ocasiones por exacerbación de los síntomas ventilatorios. La mejoría observada no sólo consistió en la necesidad de reingreso a la unidad de terapia intensiva para apoyo mecánico ventilatorio sino se vio reflejada en las actividades de la vida cotidiana.

La distribución por edad de estos pacientes se distribuye en dos grupos, por un lado, las mujeres entre 19 y 31 años mientras que los hombres entre 51 y 80 años. El promedio de edad de los cuatro pacientes fue de 45.2 años.

El 100% de los casos que se reportan contó con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. En nuestro hospital no se realizan hasta el momento detecciones para anticuerpos contra MuSK ni determinación cuantitativa de anticuerpos contra receptor de ACh.

En el caso de una paciente con síntomas oculofaríngeos y con antecedente de múltiples ingresos a la unidad de terapia intensiva, fue posible suspender tanto la prednisona como otros inmunosupresores y continuar su tratamiento únicamente con piridostigmina a dosis habituales.

Las reacciones a la infusión aunque todas ellas leves, se presentaron en el 100% de los casos a pesar de la premedicación. En otras series reportadas (Ila, 2008) ninguno de los pacientes presentó dichos efectos.

Desde el inicio de éste estudio hasta la fecha de su finalización han sido publicadas diversas series de casos en las que se reporta mejoría en todos los pacientes a los que se les administró el tratamiento con rituximab a las dosis utilizadas por nosotros (Burusnukul, 2010; Stein, 2011; Lindberg, 2010).

Consideramos muy probable, que un futuro cercano se realicen estudios aleatorizados, doble ciegos, multicéntricos y controlados contra placebo o metaanálisis en los que demuestren los efectos benéficos del uso de anticuerpos monoclonales como rituximab no sólo en las enfermedades autoinmunes de la unión neuromuscular como miastenia gravis sino también para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes del sistema nervioso.

5. Conclusiones

El tratamiento de los casos de miastenia gravis refractaria con rituximab, en especial aquellos con disfunción ventilatoria o de los músculos orofaríngeos, muestra beneficios claros.

Rituximab representa una opción terapéutica segura para pacientes con diagnóstico de miastenia gravis refractaria. En algunos casos es posible disminuir o incluso suspender el tratamiento con inmunosupresores y mantener buena funcionalidad con el uso exclusivo de inhibidores de la acetilcolinesterasa. La prevalencia de miastenia gravis refractaria en nuestro servicio de Neurología es del 1.5%.

6. Anexos

Anexo 1. Clasificación clínica de MG de acuerdo a la MGFA (Myasthenia gravis Foundation of America)

TABLA 1. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA MGFA.

CLASE	CARACTERÍSTICAS
I	Cualquier debilidad muscular ocular . Puede haber debilidad del cierre de los párpados. La fuerza de los otros grupos musculares es normal.
II	Ligera debilidad que afecta a <u>otros músculos distintos de los oculares</u> , que también pueden estar afectados con cualquier grado de severidad
IIa	Predominantemente de la musculatura <u>axial o de las extremidades o ambas</u> . Puede haber afectación, aunque menor, de la m. orofaríngea.
IIb	Predominantemente de la <u>musculatura respiratoria u orofaríngea o de ambas</u> . Puede haber afectación, menor o igual, de las extremidades o de la musculatura axial, o de ambas
III	Debilidad moderada que afecta a otros músculos distintos de los oculares, que también pueden estar afectados con cualquier grado de severidad
IIIa	Predominantemente de la musculatura axial o de las extremidades o ambas. Puede haber afectación, aunque menor, de la m. orofaríngea
IIIb	Predominantemente de la musculatura respiratoria u orofaríngea o de ambas. Puede haber afectación, menor o igual, de las extremidades o de la musculatura axial, o de ambas.
IV	Debilidad severa que afecta a otros músculos distintos de los oculares, que también pueden estar afectados con cualquier grado de severidad
IVa	Predominantemente de la musculatura axial o de las extremidades o ambas. Puede haber afectación, aunque menor, de la m. orofaríngea.
IVb	Predominantemente de la musculatura respiratoria u orofaríngea o de ambas. Puede haber afectación, menor o igual, de las extremidades o de la musculatura axial, o de ambas.
V	Definida por la intubación , con o sin ventilación mecánica, excepto cuando se emplea de forma habitual en un postoperatorio. El uso de sonda de alimentación nasogástrica sin intubación coloca al paciente en la clase IVb

Anexo 2. QMGFS

Escala cuantitativa para medición de severidad de miastenia gravis						
Prueba	Nada	Leve	Moderado	Severo	Puntaje	
Grado	0	1	2	3		
Visión doble en mirada lateral derecha o izquierda, segundos	61	11 a 60	1 a 10	espontáneo		
Ptosis (supraversión mirada), segundos	61	11 a 60	1 a 10	espontáneo		
Músculos faciales	Cierre palpebral normal	completo, con resistencia leve	completo sin resistencia	Incompleto		
Deglución de agua (media taza)	Normal	Mínima tos	Tos severa, regurgitación nasal	No puede		
Lenguaje después de contar en voz alta del 1 al 50 (inicio de disartria)	Normal a 50 s	Disartria a 30 a 49 s	Disartria a 10 a 29 s	Disartria 9 s		
Extensión de brazo derecho (90 grados, sentado), segundos	240	90 a 239	10 a 89	0 a 9		
Extensión de brazo izquierdo (90 grados, sentado), segundos	240	90 a 239	10 a 89	0 a 9		
Capacidad vital, % esperado	? 80	65 a 79	50 a 64	< 50		
Cerrar puño mano derecha	? 45	15 a 44	5 a 14	0 a 4		
Hombres	? 30	10 a 29	5 a 9	0 a 4		
Mujeres						
Cerrar puño mano izquierda	? 35	15 a 34	5 a 14	0 a 4		
Hombres	? 25	10 a 24	5 a 9	0 a 4		
Mujeres						
Levantar cabeza en posición supina (45 grados), segundos	120	30 a 119	1 a 29	0		
Extender pierna derecha en posición supina, segundos	100	31 a 99	1 a 30	0		
Extender pierna izquierda en posición supina, segundos	100	31 a 99	1 a 30	0		
		Puntaje total (rango de 0 a 39 =				

7. Bibliografia:

Bae JS, Go SM, Kim BJ: Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2006, 13:1006–1010.

Behring EA, Kitasato S. Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Dtsch Med Wochenschr* 1890; 49: 1113-4.

Bonavida B. Rituximab-induced inhibition of antiapoptotic cell survival pathways: implications in chemo/immunoresistance, rituximab unresponsiveness, prognostic and novel therapeutic interventions. *Oncogene*. 2007 May 28;26(25):3629-3636.

Bowles JA, Wang SY, Link BK, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody with enhanced affinity for CD16 activates NK cells at lower concentrations and more effectively than rituximab. *Blood*. 2006

Buzzard EF. The clinical history and post-mortem examination of five cases of myasthenia gravis. *Brain* 1905;28:438–83.

Burusnukul P, Brennan TD, Cupler EJ. Prolonged improvement after rituximab: two cases of resistant muscle-specific receptor tyrosine kinase + myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010 Dec;12(2):85-87.

Carson, K. R. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 113, 4834–4840 (2009).

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010;10:46.

Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB: Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* 2000, 55:448–450.

Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB: Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001, 56:97–99.

Dall'Ozzo S, Tartas S, Paintaud G, Cartron G, Colombat P, Bardos P, et al. Rituximab-dependent cytotoxicity by natural killer cells: influence of FCGR3A polymorphism on the concentration-effect relationship. *Cancer Res*. 2004 Jul 1;64(13):4664-4669.

Dubowitz V. In: Clifford Rose F, Bynum WF, editors. *History of muscle disease*. Chapter 23 in historical aspects of the neurosciences. Bynum: Raven Press; 1982. p. 213–22.

Egeblad M, Ewald AJ, Askautrud HA, Truitt ML, Welm BE, Bainbridge E, et al. Visualizing stromal cell dynamics in different tumor microenvironments by spinning disk confocal microscopy. *Dis Model Mech*. 2008 Oct;1(2-3):155-167; discussion 165.

Ehrlich, P. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. II. Über Abrin. *Dtsch. med. Wochenschr*. 17, 1218, 1891.

Eisenberg R. Update on rituximab. *Ann. Rheum. Dis*. 2005 Nov;64 Suppl 4:iv55-57.

Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, Gee GV, Eash S, Manley K, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science*. 2004 Nov 19;306(5700):1380-1383.

Eng PM, Turnbull BR, Cook SF, Davidson JE, Kurth T, Seeger JD. Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology* Sep 12;2006 67 (5):884–6.

Erb W. Zur casuistic der bulbaeren laehmungen, (3) Ueber einen neuen wahrscheinlich bulbaeren symptomcomplex. *Archiv Psychiat Nervenkrank* 1899;9:336–50.

Genberg H, Hansson A, Wernerson A, Tyden G. Effective B-cell depletion in peripheral blood and tissue by single-dose rituximab in kidney transplant recipients: A pilot study. *Am J Transplant* 2005; 5 (Suppl 11): 397.

Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve*. 2006 Apr;33(4):575-80.

Haymaker W, Schiller F. *The founders of neurology*. 2nd ed. Illinois: Charles C Thomas; 1970.

Holman RC, Janssen RS, Buehler JW, Zelasky MT, Hooper WC. Epidemiology of progressive multifocal leukoencephalopathy in the United States: analysis of national mortality and AIDS surveillance data. *Neurology* 1991;41(11):1733–6.

Hughes T. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscul. Disord*. 2005 Dec;15(12):878-886.

Illa I, Diaz-Manera JA, Rojas-Garcia R, et al. Sustained response to rituximab in anti-AChR and MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008;15(201-202):90-4.

Jaretzki III, A., Barohn, R.J., Ernstoff, R.M., Kaminski, H.J., Keeseey, J.C., Penn, A.S., Sanders, D.B. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55, 16–23.

Jolly F. Ueber myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berlin Klin Wochenschr* 1895;32:1–7.

Juel VC, Massey JM: Autoimmune myasthenia gravis: recommendations for treatment and immunologic modulation. *Curr Treat Options Neurol* 2005, 7:3–14.

Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* Aug;2006 60(2):162–73.

Köhler, G. & Milstein, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975; 256: 495-497.

Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Feb;11(1):89-96.

Lacquer L, Weigert C. Beitrage zur Lehre von der Erb'schen Krankheit. *Neurol Centralbl* 1901;20:594–601.

Landsteiner K. Pauli W Elektrische Wanderung der Immunstoffe. *Verhandl. D. XXC Kong. F. innere Med*. 1908: 25:571-4.

Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 883–888.

Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol*. 2009 Feb;16(2):246-50.

Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis—experience from five patients. *Acta Neurol. Scand*. 2010 Oct;122(4):225-228.

Lima MA, Drislane FW, Koralnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* Jan 24;2006 66(2):262–4.

Lindenmann J. Origin of the terms 'antibody' and 'antigen'. *Scand J Immunol*. 1984 Apr;19(4):281-5.

Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976 Nov;26(11):1054-1059.

Llewelyn MB, Hawkins RE, Russell SJ. Discovery of antibodies. *BMJ*. 1992 Nov 21;305(6864):1269-72.

Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8 in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457–2466.

Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Semin Oncol*. 2002; 29(suppl 2):2-9.

McLaughlin P, Grillo-Lopez A, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825–2833.

Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, Tornatore CS, Major EO. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: implications for viral latency. *J Virol* 1996;70(10):7004–12.

Nelson RP Jr, Pascuzzi RM, Kessler K, Walsh LE, Faught PP, Ramanuja S, Pescovitz MD, Loehrer PJ Sr. Rituximab for the treatment of thymoma-associated and de novo myasthenia gravis: 3 cases and review. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009 Jun;10(4):170-7.

Neuberger MS, Williams GT, Mitchell EB, Jouhal SS, Flanagan JG, Rabbitts TH. A hapten-specific chimaeric IgE with human physiological effector function. *Nature*. 1985;314:268-70.

Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, et al.: Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. *Ann N Y Acad Sci* 2008, 1132:344–347.

Norris EH. The thymoma and thymic hyperplasia in myasthenia gravis with observations on the general pathology. *Am J Cancer* 1936; 27:421–33.

Nuttall G. 1888. Experimente über die bakterienfeindlichen Einflüsse des thierischen Körpers. *Z. Hyg. Infectionskr.*4:353-394.

Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt. Sinai J. Med.* 1971 Dec;38(6):497-537.

Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B: A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Study Group. Neurology* 1998, 50:1778–1783.

Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, Kuo CY. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol.* 2010 Mar;89(3):255-62.

Pescovitz MD. Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. *Am J Transplant.* 2006;6(5p1):859-866.

Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003 Sep;998:407-412.

Reff ME, Carner K, Chambers KS et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.*1994; 83: 435.

Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S: Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001, 25:967–973.

Stein B, Bird SJ. Rituximab in the treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2011 Mar;12(3):163-164.

Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):425-437.

Tiselius A. The moving boundary method of studying the electrophoresis of proteins. (Inaugural Dissertation; University of Uppsala. Sweden: 1930.

Tobinai K, Kobahashi Y, Narabayashi M et al. Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, Rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 527–534.

Weiner GJ. Rituximab: Mechanism of Action. *Seminars in Hematology.* 2010;47(2):115-123.

Weng WK, Levy R. Expression of complement inhibitors CD46, CD55, and CD59 on tumor cells does not predict clinical outcome after rituximab treatment in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2001 Sep 1;98(5):1352-1357.

Willis. An English translation of the works of Willis was made by Samuel Pordage and published in 1681. There is a facsimile of the 1683 translation of *The Soul of Brutes*, Gainesville, Florida: Scholars' Facsimilies & Reprints; 1971. p. 167.

Wilks, Sir Samuel, Bart. In: Roll Munk's, editor. Reprinted by RCPs, 1955. p. 86.

Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V: Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003, 143:674-677.

Zaja F, Russo D, Fuga G, Perella G, Baccarani M. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology.* 2000 Oct 10;55(7):1062-3.

Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2010 Mar;41(3):375-8.