

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MÉDICINA

“ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LAS CITOSINAS EN LA PELÍCULA
LAGRIMAL DE PACIENTES CON PTERIGIÓN
PRIMARIO, PTERIGIÓN RECIDIVANTE Y SUJETOS SANOS”

ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DALIA NAYELY RANGEL ACOSTA

ASESOR:

VICTOR MANUEL BAUTISTA DE LUCIO



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.

**USO DE GAMMAGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON
MIASTENIA GRAVIS.**

REVISION CUALITATIVA DE LA LITERATURA

Dr. José N. Reynés Manzur

Director General de Enseñanza

Dra. Mirella Vázquez Rivera

Jefe del Departamento de Enseñanza de Pre y Posgrado

Dr. José Guadalupe Huerta López

Profesor Titular del Curso Alergia e Inmunología Pediátrica

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Médico adscrito al Servicio de Inmunología

Tutor del Trabajo de Tesis

INDICE

Resumen	3
Antecedentes	7
Tratamiento con gamaglobulina intravenosa	20
Uso de gamaglobulina intravenosa en miastenia gravis	23
Planteamiento del problema y justificación	24
Objetivos	25
Material y métodos	25
Estrategia de búsqueda	25
Descripción de los estudios	26
Resultados	35
Discusión	37
Conclusiones	39
Bibliografía	40
Anexo 1	43

USO DE GAMMAGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MIASTENIA GRAVIS.

BAUTISTA GARCIA SANDRA GUADALUPE*
ESPINOSA PADILLA SARA ELVA**

*Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del I.N.P.

**Alergóloga e Inmunóloga Clínica adscrita al servicio de Inmunología del I.N.P. y Maestra en Ciencias con especialidad en Inmunología.

RESUMEN

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por presentar debilidad muscular fluctuante y fatiga de distintos grupos musculares. La miastenia gravis afecta a individuos de todas las edades, con una predilección por mujeres entre los 20 y 40 años.

La MG neonatal afecta a un 15% de los niños de madres miasténicas.

Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente afectados por la enfermedad. Los pacientes con miastenia gravis manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular, con infecciones intercurrentes, fiebre y agotamiento físico o emocional.

La infección respiratoria (bacteriana o vírica) es la causa más frecuente de provocación. La presencia de anticuerpos contra receptores de acetilcolina en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con la miastenia gravis confirma el diagnóstico .

El tratamiento de esta entidad es controvertido y debe ser individualizado, ya que no existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes. Entre los

tratamientos disponibles destacan los fármacos anticolinesterásicos, los corticosteroides, la plasmaféresis, la gammaglobulina, los inmunosupresores y la timectomía.

Como en otras enfermedades autoinmunes, se espera que los pacientes con miastenia gravis se beneficien con el uso de la gammaglobulina intravenosa, debido a su mecanismo de acción que incluye:

- Bloqueo de receptores Fc
- Inhibición de los componentes del complemento
- Neutralización de autoanticuerpos
- Disminución de la vida media de los autoanticuerpos

Existen 5 estudios aleatorizados de pacientes en los cuales se investiga la efectividad de la GGIV en pacientes con MG, y algunos reportes de casos.

Se requiere mejorar la metodología de los estudios incluyendo el poder de la muestra ya que no son comparables los diferentes estudios entre si por diferentes diseños. En los estudios por separado no se aprecian diferencias entre el uso de IgGIV y plasmaféresis en pacientes con crisis miasténica, tampoco en el uso de esteroides y IgGIV en la evolución de miastenia gravis moderada. Lo que es notorio es la diferencia en efectos secundarios de la IgGIV con respecto a la plasmaféresis en donde en el primer caso son leves y autolimitados en cambio en el segundo son serios.

USO DE GAMMAGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON MIASTENIA GRAVIS.

BAUTISTA GARCIA SANDRA GUADALUPE *

ESPINOSA PADILLA SARA ELVA**

*Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

** Médico adscrito al Servicio de Inmunología Pediátrica.

ANTECEDENTES

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune. En hasta el 90% de los casos generalizados y en aproximadamente la mitad de los casos oculares, se detectan autoanticuerpos IgG contra los receptores de acetilcolina nicotínica (RAC) que median el trastorno de transmisión neuromuscular. También es posible que otros autoanticuerpos estén activos¹ Esta enfermedad se caracteriza por la debilidad y fatigabilidad de los músculos voluntarios, que puede variar de períodos más cortos a más prolongados. Las exacerbaciones graves constituyen una amenaza de vida debido a las dificultades para la deglución o a los fallos respiratorios. Numerosos estudios observacionales y un ensayo controlado aleatorio sugieren que con un tratamiento óptimo, que incluye timectomía, corticosteroides, fármacos inmunosupresores y plasmaféresis, la mayoría de los pacientes logran la remisión o mejoran.²

La MG es una de las enfermedades autoinmunes más estudiadas y mejor entendida. Fue por primera vez descrita en 1685 en relación a una paciente con sintomatología

bulbar que se catalogó como alteración psiquiátrica. Entre 1800 y 1900 se describe el síndrome por completo y se denomina "miastenia grave seudoparalítica"³⁻⁴. A mediados de 1935 se publica la naturaleza química de la transmisión neuromuscular y en 1941 se resumen los trastornos electrofisiológicos característicos de la MG2. En la década del 60 se sugiere el origen autoinmune de la enfermedad y se logra el primer modelo experimental de MG que demuestra que los anticuerpos son los responsables del bloqueo de los receptores de ACh2. Posteriormente, se constata una reducción del número de receptores de ACh en biopsias musculares de pacientes miasténicos y en 1980 se demuestra la transmisión pasiva de la enfermedad mediante la administración de suero de estos pacientes³⁻⁴. Luego se han realizado hasta la fecha, múltiples modelos experimentales que han logrado describir la etiopatogenia de la enfermedad desde sus mecanismos más básicos hasta el detalle biomolecular conocido actualmente. Además, se han investigado las distintas alternativas terapéuticas efectuándose inicialmente manejo médico, luego quirúrgico y actualmente en investigación el tratamiento inmunológico⁴⁻⁵.

En adultos se han logrado variadas descripciones de series clínicas e investigaciones en torno a esta patología, sin embargo, en niños existe menos experiencia dado que la población infantil representa de un 10 a 20% del total de pacientes miasténicos⁶⁻⁷.

Epidemiología

La MG tiene una prevalencia en Europa y USA de 10-22/100.000 habitantes³. En todas las edades y razas es más frecuente en mujeres entre 20-40 años, y su frecuencia aumenta en hombres mayores de 60 años. Aproximadamente entre un 10-20% de los pacientes miasténicos son niños, sin diferencias por sexo hasta después de los 10 años, en que es mayor en mujeres^{6,7,8,9}. No existen datos de prevalencia en la edad pediátrica en México.

ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E INMUNOPATOGENESIS.

El receptor de acetilcolina (R-ACh) es una glicoproteína con un peso molecular de 290 000 daltons compuesta por cinco subunidades: 2 α , 1 β , 1 γ y 1 δ (g sustituida por e en los receptores embrionarios), con un canal iónico central. Como respuesta al estímulo nervioso, la terminación nerviosa de la placa neuromuscular libera moléculas de ACh. Ésta atraviesa el espacio intersináptico y va a unirse a las subunidades α de los R-ACh (adultos o embrionarios) situados en las vellosidades musculares de la placa neuromuscular.

Como resultado de la unión, se abre el canal iónico y permite el flujo de los iones de sodio que producen un potencial de depolarización. La acetilcolinesterasa, enzima situada en el espacio intersináptico, rompe la ACh para luego resintetizarla en la terminación nerviosa. La cantidad de ACh liberada y el número de R-ACh que se necesitan para la contracción de la fibra muscular son superiores a los necesarios, fenómeno conocido como “margen de seguridad”.

En la MG existe una reducción del número de receptores funcionantes en la placa neuromuscular debido a la presencia de anticuerpos anti RAC. El mecanismo de daño final provocado por la presencia de estos anticuerpos incluye varios procesos como la aceleración de la degradación de receptores, la endocitosis, el bloqueo funcional y la lisis de las vellosidades de la placa neuromuscular mediada por el complemento^{10,11}.

Se ha correlacionado la importancia del timo en la fisiopatología de la MG. El timo contiene células epiteliales, linfocitos y células mioideas; estas últimas poseen en su superficie R-ACh iguales a los de la placa neuromuscular, que son vulnerables al daño inmunológico y liberarían una proteína sensibilizante que serviría de estímulo antigénico. Los linfocitos del timo (linfocitos T) estimularían tras el mensaje de los CD4

a los linfocitos B, que a su vez iniciarían la producción de anticuerpos contra los R-ACh. Por tanto, el inicio de la producción de anticuerpos antirreceptor de ACh (Anti RAC) se deberá a la activación de los linfocitos T en un complejo trimolecular compuesto por las moléculas de histocompatibilidad mayor clase II (MHC II), los R-ACh de las células mioideas y las células de presentación antigénica (APC). No obstante, el factor etiológico desencadenante de la miastenia, con pérdida de la autotolerancia, es todavía desconocido^{4,10,12,13}.

CUADRO CLINICO.

La MG se caracteriza por debilidad de la musculatura esquelética y fatiga fácil que puede afectar a cualquier grupo muscular. La debilidad muscular empeora con el ejercicio y mejora con el reposo, existiendo variaciones horarias así como estacionales, pudiendo cursar con brotes de agravación. Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente comprometidos por la enfermedad, produciendo síntomas como ptosis palpebral, diplopía, fascie amímic, disartria, dificultad para la masticación y deglución, falta de fuerza en extremidades y, en los casos más graves, afección de la musculatura respiratoria con disnea y falla respiratoria.

Los pacientes manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular con infecciones intercurrentes, fiebre, agotamiento físico, pueden presentar alteraciones en la menstruación en mujeres y cambios emocionales. La debilidad muscular puede mejorar con el frío y empeorar con el calor por lo que cambios térmicos pueden utilizarse como prueba diagnóstica tanto clínica como electromiográfica. Ciertos medicamentos, como antibióticos del grupo de los aminoglicósidos, tetraciclinas y quinolonas, así como antiarrítmicos, betabloqueadores, sedantes o antidepresivos, entre otros, pueden empeorar la evolución del paciente miasténico y deteriorar su fuerza muscular.

Además de la característica clínica oscilante y la presentación de brotes de agravación, la debilidad de la fuerza muscular puede precipitarse de forma aguda con compromiso muscular generalizado, pero afectando especialmente a la musculatura bulbar y respiratoria, constituyendo la crisis miasténica. Ésta se caracteriza por insuficiencia respiratoria que requiere intubación y ventilación mecánica. La incidencia de crisis ocurre en un 15 a un 20% de los pacientes y a pesar de los avances terapéuticos sigue teniendo una alta mortalidad. La infección respiratoria, bacteriana o viral, es la causa que más frecuentemente provoca una crisis miasténica^{3,4,8,9}.

Existe una clasificación descrita por Osserman⁴, que divide a los pacientes miasténicos según su forma de presentación clínica en 5 grupos, con distinto pronóstico y evolución. La frecuencia de cada una de estas presentaciones es diferente y se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación Clínica de Osserman

Grado	Afección	Pronóstico	% de prevalencia
I	Ocular	Buena	5
II a	General	Buena	21
II b	General bulbar	Regular	3
III	Agudo respiratorio	Mala	28
IV	Respiratorio	Mala	3

Referencia: Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994; 330: 1797-810

DIAGNÓSTICO .

1) Pruebas farmacológicas: Inhibidores de Acetilcolinesterasa.

- Cloruro de edrofonio intravenoso: permite confirmar el diagnóstico de forma inequívoca y reproducible. Corresponde a un fármaco que inhibe la acetilcolinesterasa permitiendo aumento de la ACh en la unión neuromuscular mejorando la

sintomatología del paciente. Se recomienda realizar la prueba en condiciones de doble ciego con la administración de suero fisiológico como placebo.

La acción es rápida, intensa y de corta duración, por lo que deberemos monitorizar su resultado antes de los 3 minutos de su administración. Debe realizarse en ambiente hospitalario en pacientes con antecedentes de asma o de arritmias cardíacas, dada la posibilidad de poder agravarlas. Es de gran utilidad incluso en los pacientes que presentan sólo sintomatología ocular y tiene una sensibilidad superior al 95%. Se puede efectuar también con Bromuro de edrofonio, pero con resultados no tan precisos^{3,4,11}.

- Neostigmina-Piridostigmina: Su administración oral o intramuscular provoca un aumento de la ACh en el espacio intersináptico, mejorando la sintomatología. Sin embargo, debido a su tiempo de acción más prolongado, puede desencadenar clínica de sobredosis, con presentación de síntomas muscarínicos o nicotínicos de difícil control^{3,4,11}.

Se han descrito muy pocos casos de resultado falso positivo tanto al edrofonio como a los otros anticolinesterásicos en pacientes con enfermedad de neurona motora, síndrome de Guillain-Barré, miastenia congénita, así como falsos negativos en algunas formas miasténicas oculares puras. Pese a que la fiabilidad del diagnóstico no ha sido nunca estudiada, no hay otras enfermedades que presenten una combinación similar de sintomatología clínica, positividad de la prueba de edrofonio y presencia de Anti R-Ach^{5,11}

2) Títulos de Anticuerpos: El título de Anti R-ACh es altamente específico y puede establecer con seguridad el diagnóstico y la etiología autoinmune. Sólo en casos excepcionales de pacientes con lupus eritematoso sistémico se han dado resultados falsos positivos. El radioinmunoanálisis (RIA) es el método que se utiliza actualmente

en la detección de anticuerpos^{3,4}. Empleando esta técnica se encuentran títulos positivos entre un 85 y un 90% de los pacientes con miastenia generalizada y en el 50% de los pacientes con formas oculares. Aproximadamente en el 15% de los pacientes con miastenia generalizada no se puede demostrar la existencia de anticuerpos, son los llamados miasténicos seronegativos, los cuales no se diferencian clínicamente de los que tienen títulos elevados.

Existen diferentes formas de explicar la falla en la detección de los anticuerpos por los métodos convencionales: título de anticuerpos bajo, gran número de anticuerpos unidos a los receptores de la placa muscular, baja afinidad o excesiva variabilidad de los anticuerpos reactivos hacia los epítopes del antígeno utilizado en RIA, mayor parte de anticuerpos dirigidos a R-ACh de forma embrionaria (con subunidades γ en vez de ϵ), y en casos de tiempo corto de evolución de la enfermedad. El número de receptores disponible en los pacientes seronegativos está también reducido y se puede transmitir la enfermedad de forma pasiva desde el suero de pacientes seronegativos a animales de experimentación, igual como ocurre con el suero de los pacientes seropositivos.

Recientemente se han aislado anticuerpos antikinasa muscular específica (MuSK) en la mitad de los pacientes seronegativos clásicos, lo que permite establecer el diagnóstico en este subgrupo¹⁴. Los anticuerpos antimúsculo estriado son positivos en casi el 100% de los pacientes con timoma y en pocos pacientes con timo hiperplásico.

3) Electromiografía: La electrofisiología del paciente con miastenia incluye la estimulación repetitiva y la electromiografía de fibra simple. La estimulación repetitiva en distintos nervios es el método electrofisiológico más frecuentemente utilizado para detectar una alteración de la transmisión neuromuscular¹⁵. Se aplican de cuatro a seis estímulos a una frecuencia de 3 Hertz, antes y después de 30 segundos de ejercicio. Se repiten estos estímulos a intervalos de uno hasta 5 minutos después de finalizado

el ejercicio. La prueba se considera positiva cuando existe una diferencia de amplitud de más del 10% entre el primero y el quinto potencial evocado. Es una prueba con gran sensibilidad pero no específica, pudiéndose mejorar los resultados aumentando la temperatura del miembro estudiado. El electromiograma de fibra aislada es una prueba más sensible que la estimulación repetitiva para el estudio de la transmisión neuromuscular, con presentación de jitter y fenómenos de bloqueo. En más de un 95% de los casos el estudio es positivo, incluso en las formas exclusivamente oculares¹¹.

4) Otros: Existen estudios complementarios, entre los que destacan los exámenes de imágenes, entre ellos la radiografía de tórax, y la TAC y/o RMN de tórax, con el objetivo de descartar el timoma como probable causante de miastenia.

Se recomienda también el estudio de función pulmonar con espirometría, para evaluar la respuesta a la terapéutica utilizada, aunque no se realiza de regla en todos los pacientes^{3,4}.

TRATAMIENTO.

El manejo de la MG consta de tres elementos fundamentales: educación, tratamiento farmacológico y tratamiento quirúrgico.

1) Educación: Informar sobre eventos de descompensación y desencadenantes de crisis miasténicas: fármacos, infecciones, cambios de temperatura, etc.

2) Manejo farmacológico: Existen diferentes pautas terapéuticas dirigidas a contrarrestar los síntomas de la enfermedad o el mecanismo inmunológico que la dispara. Los fármacos utilizados son:

- Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (Neostigmina, Piridostigmina). Dirigidos al manejo sintomático de la MG, mejorando la fuerza motora pero no la progresión de la

enfermedad. Su mecanismo de acción es la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa, lo cual genera un aumento de ACh en la placa motora.

La dosis a utilizar es variable y debe modificarse en distintas etapas de la enfermedad, incluso siendo frecuente no lograr un efecto uniforme en los diferentes grupos musculares en un mismo paciente. El objetivo por lo tanto será utilizar la dosis mínima con la que se genere la mejor respuesta clínica. El efecto se obtiene de 30 minutos a 2 horas de la administración y tiene una duración de hasta 6 horas. Las dosis recomendadas de Piridostigmina son de 15-60 mg cada 4-6 horas vía oral y de Neostigmina 0,5-2 mg/kg cada 4-6 horas intramuscular. Las reacciones adversas asociadas son: dolor abdominal, hipersalivación, aumento de las secreciones respiratorias y bradicardia y se relacionan con el efecto colinérgico generado, por lo que es necesario administrar concomitantemente atropina^{3,4}.

- Inmunosupresores (Corticoides - Azatioprina - Ciclosporina - Ciclofosfamida - Tacrolimus). El objetivo de estos fármacos es contrarrestar la respuesta inmunológica generada en la MG. Son utilizados en aquellos casos que no han presentado una respuesta adecuada con inhibidores de la acetilcolinesterasa o que tienen una mala evolución clínica, y en los pacientes con formas generalizadas de la enfermedad.

Los corticoides (Prednisona) son los medicamentos más usados de este grupo. Sus acciones son: inhibición de la activación del linfocito T, linfocito B y de la célula presentadora de antígeno, aumento de la síntesis del R-ACh y mejoría de la neurotransmisión en la placa motora. Su máximo beneficio es observado de los 6 a 12 meses de su uso. Un 80% de los niños con MG que requieren tratamiento esteroideal presentan buena respuesta clínica, siendo principalmente evidente en la forma ocular y generalizada de la enfermedad.

Cabe destacar que un 50% de los pacientes tratados manifiestan un incremento de los síntomas las dos primeras semanas de uso de esteroides, por lo que se recomienda comenzar con bajas dosis e incrementos lentos, hospitalización para monitoreo e incluso plasmaféresis previo al inicio de terapia. La dosis de prednisona recomendada es de 1 mg/kg/día, la cual se logra en días o semanas con incrementos progresivos hasta evidenciar una mejoría clínica. Posteriormente, se disminuye hasta una dosis de mantención que mantenga controlados los síntomas. Las reacciones adversas se presentan hasta en un 70% de los pacientes y son: hipertensión arterial, obesidad, hiperglicemia, alteraciones cutáneas, mayor prevalencia de infecciones, entre otras^{3,4,11}.

La Azatioprina se utiliza principalmente en pacientes con mala respuesta, intolerancia o recaída con tratamiento corticoidal, ya que permite reducir la dosis de esteroides. Actúa fundamentalmente a nivel de linfocito T disminuyendo la producción de anticuerpos Anti R-ACh linfocitos T dependiente.

Su efecto se observa clínicamente desde los 6 a 18 meses de iniciado su uso. La dosis utilizada es de 2-3 mg/kg/día. Sus reacciones adversas son: fiebre, náuseas, daño hepático y depresión de la médula ósea, por lo que requiere control periódico con pruebas hepáticas y hemograma. Su uso en niños ha sido escaso en la MG^{4,6}.

La Ciclosporina se ha estudiado en niños con MG con mala respuesta a corticoides en forma aislada. Su acción es inhibir la producción de IL-2 por la célula T helper. La dosis recomendada es de 3-6 mg/kg/día requiriendo la monitorización de niveles plasmáticos que se esperan que sean de 100-150 mg/l. Sus reacciones adversas son la hipertensión arterial y la nefrotoxicidad⁴.

El uso de Ciclofosfamida ha evidenciado su utilidad en pacientes con mala respuesta a esteroides. La dosis pediátrica es de 1,5-5 mg/kg/día por 5 días endovenosos y luego

administración por vía oral. Las reacciones adversas asociadas fundamentalmente al uso endovenoso son: náuseas, vómitos, alopecia y anorexia^{3,4,6,11}.

Investigaciones recientes han demostrado que el Tracolimus o FK 506 en dosis de 3-5 mg/kg/día en MG genera disminución de los niveles de IL-2, reducción de los títulos de anticuerpos, aumento del recuento de neutrófilos y disminución del número de linfocitos activos. Sus efectos tóxicos son menores en comparación a otros inmunosupresores por lo que actualmente parece ser una buena alternativa para pacientes que no responden a la terapia esteroideal o presentan recaídas⁴.

- Plasmaféresis. Se efectúa en crisis miasténica, pre-timectomía y en MG neonatal con altos títulos de anticuerpos. Su efecto se debe a la disminución rápida de los anticuerpos circulantes y se observa clínicamente en días a semanas. Los estudios revelan que esta respuesta se obtiene luego de 4 a 5 aféresis. Las complicaciones asociadas al procedimiento están relacionadas a la vía de acceso vascular y son: infección, endocarditis, tromboembolismo pulmonar y alteraciones hemodinámicas (hipotensión). La mortalidad descrita es de un 0,2%. No existen estudios randomizados en niños que confirmen el efecto beneficioso evidenciado en la clínica¹⁶⁻¹⁹.

3. Manejo quirúrgico. Considerando el rol primario del timo en la patogenia de la MG su extracción se plantea como beneficiosa en el tratamiento de estos pacientes. De esta forma se ha evidenciado que la extirpación total de la glándula disminuye la incidencia de crisis miasténicas e induce una remisión de la enfermedad. Sin embargo, técnicamente la extirpación total del timo puede ser difícil e incluso imposible ya que recientes estudios describen la presencia de tejido tímico remanente en cuello y mediastino anterior. Las vías de abordaje quirúrgico son dos: transcervical y transesternal. La primera presenta menor morbilidad y mejor postoperatorio y la segunda favorece una extracción más amplia del tejido tímico²⁰⁻²².

La exéresis por videotoroscopia se encuentra en desarrollo actual, arrojando excelentes resultados quirúrgicos, con un buen periodo postoperatorio y menos complicaciones²³⁻²⁴. Existe el riesgo que post timectomía se manifieste una crisis miasténica por lo cual se recomienda una preparación preoperatoria con corticoides, plasmaféresis o Ig IV, no existiendo evidencias claras sobre cual de estas medidas es la mejor para el paciente²⁵.

Estudios revelan que post-timectomía existe mejoría clínica, electromiográfica e inmunológica. De esta forma se describe una notoria disminución de los síntomas de un 40% a un 85% de los casos. Un 35% de los pacientes entra en remisión y en un 50% es posible reducir las dosis de fármacos. Existe además una disminución en los títulos de anticuerpos e incluso se encuentran ausentes en un 34% de los casos. Se describe también una electromiografía normal en el 60% de los pacientes timectomizados. Todos estos efectos no ocurrirían paralelamente en el tiempo. Los mejores resultados se han observado en pacientes con menos de dos años de síntomas, en aquellos que usan bajan dosis de inhibidores de acetilcolinesterasa y en niñas adolescentes^{20,25,26}.

Las indicaciones de timectomía en pediatría no han sido establecidas. En adultos se efectúa en pacientes con historia de corta evolución con síntomas invalidantes y progresivos, en pacientes en que ha sido necesario el uso de corticoides, inmunosupresores y plasmaféresis para el control de síntomas y en los casos de timoma. La experiencia en niños es escasa y se ha efectuado en adolescentes o casos severos^{20,25,27}. De especial relevancia es el estudio de Clínica Mayo de 147 pacientes con miastenia juvenil seguidos 17 años en promedio, que mostraron respuesta favorable a la timectomía, principalmente con cirugía precoz, presencia de signos bulbares, ausencia de signos oculares, y comienzo entre 12 y 16 años, independientemente del sexo del paciente²⁷.

TRATAMIENTOS EN ESTUDIO .

Actualmente se encuentran en investigación tratamientos dirigidos a interferir el mecanismo inmunológico que se desencadena en MG, eliminando la respuesta autoinmune en contra del R-ACh. Las líneas de estudio son:

- Estudios sobre linfocitos B. El objetivo es la interrupción de la acción de la célula B disminuyendo o anulando la formación de anticuerpos. In vitro se ha efectuado la manipulación del R-ACh con toxinas (ricina o yodo) de tal forma que se generan anticuerpos anómalos sin acción sobre el receptor in vivo de la placa motora y que alteraría la presentación de antígeno a la célula B. In vivo se han utilizado toxinas contra los anticuerpos del R-ACh, lo cual disminuye su destrucción pero genera complejos inmunes que se depositan en pulmón, hígado y riñón^{3,4}.

- Estudios sobre la célula T. Se han efectuado investigaciones en animales con anticuerpos monoclonales anti-CD4, lo cual reduce la respuesta de este grupo celular en la patogenia de MG.

Otra línea de estudio es la utilización de toxina anti-IL 2 que genera el complejo toxina-IL2 que actúa en el receptor de IL 2 del linfocito T disminuyendo su estimulación. Por otro lado se ha estudiado la acción de globulina antilinfocitaria que generaría una inhibición del linfocito T CD4 y estimulación del linfocito T supresor, lo cual llevaría a una supresión o disfunción en la síntesis de anticuerpos. Otras investigaciones tienen como objetivo la inhibición de la presentación de antígeno al linfocito T.⁴

- Estudios de tolerancia inmunológica. Se ha analizado en animales que la administración de antígeno de R-ACh oral induciría una tolerancia inmunológica, con resultados clínicos favorables⁴.

Todos estos estudios se encuentran en etapa experimental y no han sido evaluados en pacientes.

TRATAMIENTO CON GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA.

MECANISMO DE ACCION DE LA GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA

La GGIV es un purificado obtenido del plasma de más de 3,000 a 10,000 donadores. El mecanismo de acción incluye:

- Bloqueo de receptores Fc
- Inhibición de los componentes del complemento
- Neutralización de autoanticuerpos
- Disminución de la vida media de los autoanticuerpos.²⁸

-Efecto en los anticuerpos:

La GGIV contiene anticuerpos IgG anti-idiotipo los cuales circulan en pares, y tienen la capacidad de neutralizar autoanticuerpos patogénicos, evitando su interacción con el autoantígeno.

Los anticuerpos anti-idiotipo pueden disminuir la producción de anticuerpos por linfocitos B al unirse a IgM e inducir señales negativas.²⁹

La GGIV acelera el catabolismo de la IgG al saturar los receptores FcRN, en las vesículas endocíticas. Normalmente, los anticuerpos IgG se unen a los receptores FcRN para regresar intactos a la circulación y evitar la degradación en los lisosomas.

La gran cantidad de IgG en las preparaciones de GGIV satura los receptores FcRN y acelera el catabolismo de IgG endógena reduciendo el nivel de autoanticuerpos patológicos.

-Efecto en el complemento:

Inhibición de fijación de complemento, bloquea la unión C3b y C4b. Prevención de la formación del complejo de ataque de membrana. Atenúa la amplificación de la cascada de complemento in vivo al inactivar los precursores de las convertasas de C3.

30-32

-Bloqueo de los receptores Fc de los macrófagos

GGIV bloquea los receptores Fc en las células fagocíticas al saturar, alterar o disminuir la afinidad del receptor Fc, bloqueando la activación de dichas células³³.

Supresión de citocinas patogénicas y otras moléculas inmunorreguladoras

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que la GGIV causa disminución de la expresión dosis-dependiente de citocinas y moléculas de adhesión como IL-1, TNF- α , TGF- β , MHCI, ICAM-I.³²

Otros efectos:

- Bloqueo de superantígenos
- Modulación de la función de linfocitos T
- Interacción con las células productoras de antígenos

Wada et al³⁴ describieron el uso de un modelo murino de miositis autoinmune experimental (MAE) para investigar el mecanismo de acción de dosis elevadas de GGIV. Se inmunizaron ratones con miosina B y al establecerse la miositis, se les administraron dosis de GGIV 400mg/kg 5 dosis. Los ratones presentaron reducción de:

- Niveles séricos de anticuerpos anti miosina B.
- Depósito de IgG y C3 en el músculo esquelético comparado con los controles.
- Disminución de la necrosis de las fibras musculares e inflamación en el músculo esquelético.

Uso de GGIV en enfermedades neurológicas.

En 1982 se describieron los primeros casos de tratamiento de Esclerosis múltiple con GGIV, en 1985 se reportaron numerosos casos de Miastenia gravis tratada exitosamente con GGIV. Posteriormente el síndrome de Guillain-Barré en 1988.³²

Uso de GGIV en enfermedades neurológicas

Enfermedad	Nivel de evidencia	Recomendación
Síndrome de Guillain-Barré	I	Primera línea
Polineuropatía crónica desmielinizante		
-Fase aguda	I	Primera línea
-Fase crónica	III	Primera línea
Polineuropatía multifocal motora	I	Primera línea
Polineuropatía		
-IgM	I	Segunda o tercera línea
-IgG//IgA	III	Segunda o tercera línea
Miastenia gravis		
-Crisis miasténica	I	Alternativo a
-Tratamiento crónico	IV	plasmaféresis, tercera línea
Miositis		
-Dermatomiositis	I	Segunda o tercera línea
-Polimiositis	III/IV	Segunda o tercera línea
-Miositis con cuerpos de inclusión	I	Primera línea
Síndromes paraneoplásicos		
-Síndrome Eaton-Lambert	II	Segunda o tercera línea

-Encefalitis límbica/polineuropatía/degeneración cerebelar subaguda	III/IV	Segunda o tercera línea
Esclerosis múltiple		
-Recurrente-remitente	I	Segunda línea
-Secundariamente progresiva	I	No recomendada
-Primaria progresiva	-	No recomendada
-Remielinización	I	No recomendada

Sangal M, Pul R. Basic principles of intravenous immunoglobulin treatment. J Neurol 253:S5:18-24. 2006.

Uso de GGIV en Miastenia Gravis

La GGIV modula múltiples eventos inmunológicos involucrados en la fisiopatogenia de la MG. Interfiere con moléculas coestimuladoras involucradas en la presentación de antígeno. Incrementa el catabolismo de la IgG, altera la función efectora de células T, modulación de la apoptosis.

La eficacia de la GGIV se demostró por primera vez para la púrpura trombocitopénica idiopática³⁵ en una dosis diaria de 0,4 g/kg durante 5 días. Desde entonces, la GGIV se ha utilizado frecuentemente en las enfermedades autoinmunes³⁶. La inmunoglobulina intravenosa se utiliza desde 1984 para el tratamiento de la miastenia gravis¹³⁻¹⁴. En varios estudios abiertos, la GGIV pareció ser prometedora, especialmente en la fase aguda de la enfermedad³⁹⁻⁴¹.

Existen reportes de pacientes en los cuales se demuestra la efectividad de la GGIV en pacientes con MG y otras miopatías autoinmunes, en los cuales dosis inmunomoduladoras de GGIV han sido efectivas con mejoría clínica; principalmente en pacientes con enfermedad grave, falta de respuesta al tratamiento establecido e infecciones concomitantes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se identificó la necesidad de analizar en forma sistemática la evidencia en relación al uso del tratamiento con GGIV en pacientes con MG con la finalidad de actualizar la literatura sobre este tema y documentar su aplicación en un futuro en pacientes diagnosticados con esta patología en el Instituto Nacional de Pediatría.

Formulación de la pregunta de investigación.

Estructura PICO de la Pregunta de Investigación			
P	I	C	O
Pacientes con diagnóstico de miastenia gravis	Uso terapéutico GGIV	Estudios descriptivos y/o comparativos con tratamientos convencionales	Respuesta al tratamiento

JUSTIFICACION

El tratamiento de la MG ha avanzado en los últimos años especialmente debido a la disponibilidad de nuevos fármacos; con un tratamiento óptimo, que incluye timentomía, corticoesteroides, fármacos inmunosupresores y plasmaféresis, la mayoría de las personas con miastenia gravis logran la remisión o mejoran, pero estos tratamientos pueden causar muchos eventos adversos. La gammaglobulina intravenosa es efectiva en otras enfermedades autoinmunes, sin embargo, todavía se discute cuál es el tratamiento más eficaz para los pacientes con esta enfermedad. El objetivo de esta revisión es analizar la eficacia de la gammaglobulina intravenosa para el tratamiento de las exacerbaciones de miastenia gravis o de la miastenia gravis crónica.

OBJETIVOS

1. Presentar la evidencia del tratamiento médico GGIV en el tratamiento de MG.
2. Describir la respuesta al tratamiento médico con GGIV y la dosis utilizada en pacientes con MG.
3. Describir los efectos adversos del uso de GGIV en pacientes con MG.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio sigue la estructura de una revisión sistemática, sin serlo, pero es mejor que una revisión narrativa de la literatura. Servirá para evaluar la metodología desde el punto de vista cualitativa.

Diseño

Tipo de estudio

Revisión cualitativa de la literatura

Tipo de participante

Estudios clínicos de pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis, que hayan recibido tratamiento con GGIV para su tratamiento.

Tipos de Medidas de Resultado

Se incluyeron todos los estudios sobre uso de **GGIV en el tratamiento de MG** ya sea reporte de casos, serie de casos o estudios clínicos aleatorizados, doble ciego placebo controlados.

ANALISIS DE LA LITERATURA

El análisis de la literatura se realizará en base a los siguientes criterios:

1. Autores
2. Fecha de publicación
3. Diseño de estudio
4. Tamaño de la muestra
5. Características de la población.
6. Tratamiento empleado:
 - a. Dosis de GGIV
 - b. Otro tratamiento
7. Resultado

Estrategia de Búsqueda

Se procedió a recoger la información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando la base de datos en Internet:

PUBMED, LILACS, MDCONSULT, MEDLINE.

Período de búsqueda: Enero 1980-Febrero 2007

Límites: estudios en humanos.

Utilizando las palabras clave "Myasthenia Gravis and Intravenous Immunoglobulin"

Limites: Estudios en humanos, idiomas inglés, francés y español.

Métodos de revisión

Se realizó el cribaje del título y resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible.

DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron 4 ensayos controlados aleatorizados (ECA) y 1 ECA aun no publicado.

De los 4 estudios controlados aleatorizados; los años de publicación van de 1997 a 2005, los cuales se muestran en el anexo 1.

En el primer ECA incluido⁴², el objetivo fue comparar la eficacia y tolerancia de la GGIV y del recambio plasmático en las exacerbaciones de miastenia gravis y comparar dos dosis de GGIV. Los participantes fueron elegibles si:

(1) el diagnóstico de miastenia gravis se basó en los siguientes tres criterios:

(a) debilidad adquirida de los músculos voluntarios, incluyendo aquellos inervados por nervios craneales;

(b) fluctuación de la fatigabilidad muscular;

(c) concentración de anticuerpos anti-RAC mayor que 1 nM o una disminución en la respuesta electromiográfica (por lo menos del 10%) asociada con una respuesta positiva a los fármacos anticolinesterásicos;

(2) el participante sufrió una exacerbación definida como la aparición de al menos uno de los siguientes síntomas durante el último mes: dificultad para la deglución, insuficiencia respiratoria aguda o incapacidad funcional importante responsable de la interrupción de la actividad física.

En el grupo que recibió recambio plasmático, los participantes tuvieron tres sesiones de recambio plasmático con un volumen de plasma de 1,5 una vez cada dos días. El grupo de GGIV tuvo dos grupos: en el prime grupo, los participantes recibieron 0,4 g/kg de GGIV durante 3 días (total 1,2 g/kg) y en el otro, los pacientes recibieron 0,4 g/kg durante 5 días (total 2 g/kg).

Se continuó con el tratamiento inmunosupresor con corticosteroides u otros fármacos sin ningún cambio en las dosis si los participantes ya recibían estos tratamientos antes de la asignación al azar, pero esto no fue permitido si los participantes no habían recibido estos tratamientos con anterioridad a la asignación.

La variable principal de evaluación fue la variación en una puntuación que se determinó a los músculos miasténicos (PMM). La PMM fue la suma de nueve observaciones independientes de los músculos del tronco, extremidades, cuello y cráneo, las que sumadas dan como resultado una puntuación numérica general entre 0 para el déficit máximo y 100 para la concentración normal⁴³. Otras variables de evaluación fueron:

- (1) tiempo transcurrido hasta la respuesta al tratamiento durante las dos primeras semanas, la que se definió como un aumento en la PMM de por lo menos 20 puntos comparada con el valor inicial;
- (2) variación relativa en los títulos de anticuerpos anti-RAC entre los días 0 y 15;
- (3) efectos secundarios.

Se calculó que un tamaño de muestra de 86 participantes era suficiente para detectar una diferencia del 50% en el cambio de la PMM media entre el grupo que recibió recambio plasmático y el que recibió GGIV con un poder estadístico del 85% y valor de $p = 0,05$.

Se incluyeron 87 participantes: 41 en el grupo de recambio plasmático y 46 en el grupo de GGIV (23 en el grupo de 3 días y 23 en el grupo de 5 días).

La PMM media (DE) fue de 50,5 (15,7) en el grupo de recambio plasmático y 52,6 (15,4) en el grupo de GGIV. Cinco participantes en el grupo de recambio recambio plasmático y cuatro en el grupo de GGIV recibieron asistencia respiratoria mecánica. En el día 15, el cambio medio en la puntuación de la PMM fue de 16,6 (IC del 95%: 11,6 a 21,6), en el grupo de GGIV, el cambio medio fue de 18,9 (IC del 95%: 13,1 a

24,7) en el grupo de GGIV durante 3 días y de 12,4 (IC del 95%: 5 a 19,8) en el grupo de GGIV durante 5 días (valor de $p = 0,14$ en la prueba de Wilcoxon). De los 87 participantes incluidos, se observaron 48 respuestas al tratamiento, 26 en el grupo de recambio plasmático y 22 en el grupo de GGIV (14 en el grupo de 3 días y 8 en el grupo de 5 días). No estuvo disponible un análisis de subgrupos para 24 participantes sin autoanticuerpos anti-R-ACh

Entre los 63 participantes con anticuerpos anti-R-ACh detectables, 39 (62%) mostraron una disminución en la concentración en el día 15 en comparación con la concentración obtenida en el momento de la asignación al azar: Diecinueve de 41 participantes en el grupo de recambio plasmático y 20 de 46 participantes en el grupo de GGIV. El cambio medio en los títulos de anticuerpos anti-RAC fue una disminución del 13,8% (IC del 95%: -40,8 a +13,2) en el grupo de recambio plasmático y un aumento del 16,8% (IC del 95%: -24,9% a +58,5%) en el grupo de GGIV (valor de $p = 0,36$ en la prueba de Wilcoxon). El cambio medio en los títulos de anticuerpos anti-RAC no fue significativamente diferente en los grupos de GGIV de 3 y 5 días.

Ocho participantes en el grupo de recambio plasmático desarrollaron al menos un evento adverso (hemólisis $n = 1$; hematoma $n = 2$; trombosis venosa $n = 1$; fiebre $n = 2$; náuseas $n = 1$; hipotensión arterial $n = 2$; taquicardia $n = 1$) en comparación con un participante en el grupo de GGIV (cefaleas $n = 1$). Así, el 19,5% de los participantes en el grupo de recambio plasmático presentó eventos adversos y el 2,2% presentó eventos adversos en el grupo de GGIV (valor de $p = 0,01$ en la prueba de Fisher). Los eventos adversos llevaron a la interrupción del recambio plasmático en dos participantes.

En el segundo ensayo⁴⁴, el objetivo fue comparar la eficacia de la GGIV versus el recambio plasmático en personas con miastenia gravis de moderada a severa en la fase estable de la enfermedad. Éste fue un estudio cruzado controlado. Los participantes se incluyeron si (1) se hallaban en la clase Oserman III a IV y si se

encontraban impedidos de realizar sus actividades diarias o dependían por completo de la ayuda de personal de atención especializado; (2) si recibían tratamiento con prednisona o azatioprina; (3) tenían anticuerpos anti-R-ACh y una disminución significativa (15%) en EMG. Los participantes fueron asignados al azar para recibir 0,4 g/kg de GGIV durante 5 días seguidos y 5 sesiones de recambio plasmático día por medio 16 semanas más tarde o 5 sesiones de recambio plasmático en primer lugar y 16 semanas más tarde GGIV. La variable principal de evaluación fue la mejoría clínica medida antes y 7 días después de cada tratamiento mediante la puntuación cuantificada de miastenia gravis (PCMG) desarrollada por Besinger⁴⁵.

Las variables de evaluación secundarias fueron la disminución en los títulos de anticuerpos anti-R-ACh, el cambio en la disminución y el efecto clínico evaluado 4, 8 y 16 semanas después de cada tratamiento. La PCMG fue realizada por un sólo observador que había sido cegado al tratamiento recibido. Se calculó que un tamaño de muestra de 20 participantes era suficiente para identificar una diferencia en la PCMG de 0,3 o del 20% en la respuesta con un poder estadístico del 80% y valor de $p = 0,05$. Se incluyeron 12 participantes. La disminución media en la PCMG fue de 0,23 (valor de $p < 0,05$) después del recambio plasmático y 0,10 (NS) después de la GGIV desde el comienzo hasta la primera semana. Desde el comienzo hasta la cuarta semana, la disminución media en la PCMG después del recambio plasmático y de la GGIV fue significativa (valor de $p < 0,05$; valores medios sin publicar). El cambio desde el comienzo hasta las 8 o 16 semanas no fue significativo para el recambio plasmático ni para la GGIV. Al comparar el efecto clínico de ambos regímenes, es decir el cambio desde el inicio hasta la primera y cuarta semana después del tratamiento, no se pudo detectar una diferencia significativa. Se informaron 7 eventos adversos con el recambio plasmático (hipotensión $n = 4$; septicemia $n = 1$; vómitos $n = 1$; trombosis venosa profunda = 1 y hemorragia arterial $n = 1$). Se informaron 15 eventos adversos

con la GGIV (fiebre normalizada en ocho horas n = 5; cefalea leve n = 7; náuseas y vómitos n = 3).

En el ensayo que realizó Wolfe⁴⁶, se comparó la GGIV con albúmina al 5% como placebo. Los criterios de inclusión fueron (1) miastenia gravis generalizada leve o moderada para los participantes que nunca recibieron corticosteroides o tratamiento inmunosupresor; (2) síntomas persistentes y signos de miastenia gravis generalizada a pesar de tomar prednisona en una dosis de más de 20 mg en días alternos. Los participantes fueron asignados al azar para recibir 1g/kg de GGIV o albúmina al 5% como placebo durante el primer y segundo día. En el día 22 se repitió la infusión de 1 g/kg de GGIV o de placebo. La variable principal de evaluación fue el cambio en la PCMG desde el inicio (día 0) hasta el día 42. Las variables principales de evaluación secundarias fueron el cambio en la disminución, desde el día 0 al día 42, después de la estimulación repetida del nervio, del jitter medio en la electromiografía de fibra simple y en el perfil de actividades de la vida diaria de la miastenia gravis.

Un tamaño de muestra de 88 participantes tendría un poder estadístico del 80% para detectar una diferencia de 3,5 unidades en la PCMG con un nivel de significación del 5%. Se incluyeron 15 participantes, 6 en el brazo de GGIV y 9 en el brazo de placebo. El cambio medio (DE) en la PCMG desde el día 0 al día 42 fue de 0,00 (3,8) en el grupo de GGIV y de -1,6 (2,7) en el grupo placebo (valor de p = 0,53). No se observaron diferencias significativas en las medidas de resultado secundarias. Al finalizar el segmento abierto (open label), el cambio en la PCMG para los participantes que inicialmente habían recibido placebo fue de -2,0 (2,1) desde el día 0 al día 42 (valor de p = 0,03) y de -3,6 (3,8) desde el día 0 al día 84 (valor de p = 0,01). Dos de los seis participantes que recibieron GGIV sufrieron cefaleas graves.

Un ECA hasta ahora no publicado⁴⁷, (manuscrito disponible para la revisión personal) comparó GGIV con metilprednisolona oral en las personas con exacerbaciones moderadas de miastenia gravis. Los criterios de inclusión fueron (1) un aumento de al

menos un punto en la clasificación de Oosterhuis; y (2) una suma de los dos criterios más patológicos de al menos tres en la PCMG⁴⁵. Los participantes fueron asignados al azar para recibir 30 g diarios de GGIV durante 5 días consecutivos y comprimidos placebo, o 1 mg/kg diario de metilprednisolona aumentado a 1,5 mg/kg diarios en el día 7 y una infusión de albúmina humana al 1%.

La variable principal de evaluación fue el cambio en los dos criterios de la PCMG más afectados desde el día 0 al día 14. Las variables de evaluación secundarias fueron el tiempo necesario para lograr una mejoría de un punto en la fuerza, el tiempo necesario para alcanzar la mejoría máxima, el grado de mejoría clínica al día 28 y el número de participantes que mejoraron en al menos un punto al día 28, independientemente del tratamiento recibido después del día 14. Un tamaño de muestra de 100 participantes tuvo un poder estadístico del 90% para detectar mejorías en los participantes que recibieron GGIV en comparación con los participantes que recibieron metilprednisolona a un nivel de significación del 5%. Se incluyeron 33 participantes, 15 en el grupo con GGIV y 18 en el grupo con metilprednisolona. Los participantes fueron distribuidos de forma equilibrada, con excepción de una edad media mayor en el grupo de metilprednisolona. La suma media (DE) de los dos puntos más patológicos de la PCMG al día 0 fue de 3,9 (1,1) para el grupo de GGIV y de 4,2 (0,7) para el grupo con metilprednisolona. El día 14, estos valores fueron de 2,9 (1,4) para el grupo con GGIV y de 2,8 (1,1) para el grupo con metilprednisolona. El tiempo necesario hasta una mejoría y hasta la mejoría máxima fue más corto en el grupo con GGIV, pero estas diferencias no fueron significativas. Se observaron eventos adversos con una frecuencia similar en ambos grupos: en el grupo con GGIV, cefalea (n = 4), hipotensión (n = 1), reacción alérgica (n = 2), escalofríos (n = 2) y en el grupo con metilprednisolona: se observó hiperglicemia leve (n = 5), hipertensión (n = 2), agitación (n = 1). Un participante en el grupo con metilprednisolona sufrió una crisis miasténica, posiblemente relacionada con el tratamiento.

En el ensayo que comparó dos dosis de GGIV⁴⁸ los participantes fueron elegibles si:

(1) Tener diagnóstico de miastenia gravis basado en los siguientes tres criterios:

(a) debilidad adquirida de los músculos voluntarios, incluyendo aquellos inervados por nervios craneales;

(b) fluctuación de la fatigabilidad muscular;

(c) concentración sérica de anticuerpos anti-R-ACh mayor que 1 nM o una disminución en la respuesta electromiográfica (al menos del 10%) asociada a una respuesta positiva a los fármacos anticolinesterásicos;

(2) el participante presentó una exacerbación definida como la aparición de al menos uno de los siguientes síntomas en el último mes: dificultad en la deglución, insuficiencia respiratoria aguda o discapacidad funcional grave responsable de la interrupción de la actividad física.

Los participantes fueron asignados para recibir 1 g/kg de GGIV en el día 1 y placebo en el día 2 o 1 g/kg de GGIV en los días 1 y 2.

La variable principal de evaluación fue la variación en la PMM entre la asignación al azar y el día 15. Otras variables de evaluación fueron:

(1) tiempo transcurrido hasta la respuesta al tratamiento durante las dos primeras semanas, la que se definió como un aumento en la PMM de por lo menos 20 puntos comparada con el valor inicial;

(2) cambio en los títulos de anticuerpos anti-R-ACh entre los días 0 y 15;

(3) efectos secundarios.

Se calculó que un tamaño de muestra de 170 participantes era suficiente para detectar una diferencia del 50% en el cambio de la PMM media entre el grupo que recibió 1 g/kg de GGIV y el grupo que recibió 2 g/kg de GGIV con un 90% del poder estadístico y un valor de $p = 0,05$.

En total, 173 participantes fueron asignados al azar y 168 estuvieron disponibles para el análisis de eficacia del tipo intención de tratar: 81 en el grupo con 1 g/kg de GGIV y 87 en el grupo con 2 g/kg de GGIV. Ciento setenta y dos participantes estuvieron disponibles para el análisis de seguridad.

Las características de los pacientes en el momento de la asignación al azar estuvieron bien equilibradas sin ninguna diferencia significativa en edad, duración de la enfermedad, número de pacientes con timentomía, tratamientos con prednisona o azatioprina o presencia de anticuerpos anti-RAC. Al inicio, la PMM media (DE) fue 50,47 (15,62) en el grupo con 1 g/kg de GGIV y 49,56 (16,56) en el grupo con 2 g/kg de GGIV.

En el día 15, el cambio medio en la PMM desde el inicio fue 15,49 puntos (IC del 95%: 12,09 a 18,90; valor de $p < 0,0001$; prueba de rangos de Wilcoxon) en el grupo con 1 g/kg de GGIV y 19,33 puntos (IC del 95%: 15,82 a 22,85; valor de $p < 0,0001$; prueba de rangos de Wilcoxon) en el grupo con 2 g/kg de GGIV. Sin embargo, el cambio medio en la PMM en los dos grupos fue similar (diferencia = 3,84 [IC del 95%: -1,03 a 8,71; valor de $p = 0,12$]).

No hubo pruebas de una interacción por tiempo al tratamiento (valor de $p = 0,10$). De igual manera, no se encontraron interacciones por tiempo al tratamiento para la tasa de respuesta al tratamiento (valor de $p = 0,36$). Un número similar de pacientes respondió por lo menos una vez en las dos primeras semanas (44 en el grupo con 1 g/kg de GGIV y 52 en el de 2 g/kg de GGIV, respectivamente). La mediana de tiempo necesario para responder fue similar en los dos grupos (13,5 días y 12 días en los dos grupos respectivamente; valor de $p = 0,48$). No se encontraron diferencias significativas para los otros criterios secundarios de eficacia.

Se registraron 138 eventos adversos en 75 participantes. La incidencia acumulada media (DE) de los pacientes con eventos adversos en el día 15 fue 40,48 (5,36) en el grupo con 1 g/kg de GGIV y 46,59 (5,32) en el grupo con 2 g/kg de GGIV (valor de $p =$

0,39). Las cefaleas fueron los eventos adversos más frecuentes y fueron más comunes en el grupo con 2 g/kg de GGIV. La elevación de creatinina sérica se produjo en 7 participantes del grupo con 1 g/kg de GGIV y en 13 participantes del grupo con 2 g/kg de GGIV (valor de $p = 0,19$).

RESULTADOS

1.- GGIV para el tratamiento de exacerbación de la miastenia gravis

a) Medida de resultado primaria

Tres ECA informaron el cambio en una puntuación específica. En el primero⁴², que comparó GGIV y recambio plasmático, el cambio medio en la PMM entre el día 0 y el día 15 no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento; 15,60 (IC del 95%: 10,9 a 20,3) en el grupo con GGIV versus 16,60 (IC del 95%: 11,6 a 21,6) en el grupo de recambio plasmático, diferencia media -1,00 (IC del 95%: -7,72 a 5,72 a favor de la GGIV [ver "Análisis 01.01"]). En el segundo⁴⁷ que comparó GGIV y metilprednisolona, el cambio medio (DE) entre el día 0 y el día 14 en los dos ítems más anormales de la PCMG fue de 0,93 (1,10) en el grupo con GGIV y de 1,35 (1,17) en el grupo con metilprednisolona, diferencia media -0,42 (IC del 95%: -1,20 a 0,36) a favor de la GGIV (ver "Análisis 02.01"). El cambio en la PCMG total fue de 1,87 (2,82) en el grupo con GGIV y de 2,53 (2,79) en el grupo con metilprednisolona (valor de p = 0,51).

En el ensayo que comparó dos dosis de GGIV⁴⁸, el cambio medio en la PMM entre el día 0 y el día 15 no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento; 15,49 puntos (IC del 95%: 12,09 a 18,90) en el grupo con 1g/kg de GGIV versus 19,33 puntos (IC del 95%: 15,82 a 22,85) en el grupo con 2 g/kg de GGIV, diferencia media: 3,84 (IC del 95%: -0,98 a 8,66) a favor de la GGIV.

b) Medidas de resultado secundarias

En ninguno de los ensayos se pudo obtener el cambio en la escala funcional y el porcentaje de participantes a los que se les retiró la asistencia respiratoria mecánica. El cambio medio en los títulos de anticuerpos anti-RAC no fue significativamente diferente 14 días después de la GGIV en comparación con el recambio plasmático o

después de 1 g/kg de GGIV en comparación con 2 g/kg de GGIV. Esta información no estuvo disponible en el ensayo de GGIV versus metilprednisolona.

2.- GGIV para el tratamiento de la miastenia gravis crónica (o severa pero estable)

a) Medida de resultado primaria

No se pudo obtener el cambio en la escala funcional después del tratamiento en el ECA de GGIV versus recambio plasmático⁴⁴. En el ECA que comparó GGIV y placebo⁴⁴ una escala funcional (Perfil de las actividades de la vida diaria de la MG) se usó como variable de evaluación secundaria: el cambio medio en esta escala no fue significativamente diferente entre los dos grupos, 1,60 (IC del 95%: -1,92 a 5,12) a favor del grupo placebo (ver "Análisis 04.01"). En realidad, en estos dos ECA la medida de resultado primaria fue el cambio en la PCMG después del tratamiento. En el ECA de GGIV versus recambio plasmático⁴⁴ no hubo diferencias significativas en el cambio en la PCMG desde el inicio hasta las semanas 1 y 4 después del tratamiento. En el ECA de GGIV versus placebo⁴⁶, el cambio medio en la PCMG desde el inicio hasta el día 42 tampoco fue significativamente diferente entre los dos brazos de tratamiento.

b) Medidas de resultado secundarias

En estos ECA, no se informó el porcentaje de participantes en remisión después de un año, ni el retraso desde el tratamiento hasta la primera recidiva.

3) Eventos adversos

Se observaron eventos adversos relacionados con la GGIV en todos los ensayos. Se observaron 162 eventos adversos entre 251 participantes tratadas con GGIV en los cinco ECA: fiebre (11,2%), cefaleas (10,7%), náuseas (5,6%), reacciones alérgicas (1,2%). Estos eventos adversos fueron menos graves que con el recambio

plasmático^{42,44}. En el ensayo que comparó dos dosis de GGIV⁴⁸, hubo una elevación de creatinina sérica en 20 de 172 participantes (11,7%).

DISCUSIÓN

Se analizaron 5 ECA de GGIV, que incluían un estudio todavía no publicado. Algunas veces, la calidad metodológica de estos ensayos era discutible. Dos ensayos trataron la eficacia de la GGIV para el tratamiento de la exacerbación de la miastenia gravis. El ECA que comparó GGIV versus recambio plasmático para la exacerbación⁴² incluyó el número de pacientes requerido, pero ni los pacientes, ni los observadores estuvieron cegados. Sin embargo, los resultados se evaluaron con una puntuación que tiene un buen acuerdo entre observadores⁴⁹. El ECA que comparó GGIV con metilprednisolona⁴⁷ no reclutó el número de pacientes necesarios y por lo tanto, contó con poco poder estadístico con relación a los objetivos del estudio. Dentro de estas limitaciones, los dos ECA que trataron la eficacia de la GGIV para el tratamiento de la exacerbación de la miastenia gravis mostraron aproximadamente la misma eficacia para la GGIV que para el recambio plasmático o la metilprednisolona. El ECA que comparó dos dosis de GGIV para el tratamiento de la exacerbación de miastenia gravis⁴⁸ presentó una calidad metodológica alta, números grandes y un buen cumplimiento. No mostró una superioridad significativa con 2 g/kg de GGIV durante dos días en comparación con 1 g/kg de GGIV en un solo día, aunque hubo una tendencia hacia una superioridad leve de 2 g/kg de GGIV. Este resultado no descarta un beneficio más pequeño de la dosis mayor de GGIV, es decir, una diferencia menor al 50% en el aumento de PMM entre 1 g/kg y 2 g/kg de GGIV. Los autores consideraron que dicha diferencia pequeña no sería clínicamente pertinente. Por lo tanto, 1 g/kg de GGIV en un solo día puede ser una dosis suficiente para el tratamiento de las exacerbaciones de miastenia gravis.

Dos ECA trataron la eficacia de la GGIV para el tratamiento de la miastenia gravis moderada a severa pero estable, el primero versus el recambio plasmático y el segundo versus placebo. Ninguno mostró una diferencia significativa. Sin embargo, debido al número insuficiente de participantes incluidos, los datos de estos ensayos no pudieron apoyar o refutar la función de la GGIV en la miastenia gravis crónica.

Los cambios en el título de anticuerpos anti-R-ACh 15 días⁴² o 7 días⁴⁴ después del tratamiento de GGIV no fueron significativos. Sin embargo, el uso de un cambio en los títulos de anticuerpos como variable de evaluación secundaria es cuestionable por razones teóricas. No se conocen los mecanismos de acción de la GGIV, que podrían incluir la disminución del número de receptores de la producción de anticuerpos, la interacción idiotípica-antiidiotípica, la modulación de las funciones de las células T y los efectos neutralizantes de la IgGIV^{50,51,52}. Por otro lado, si ocurre algún cambio en los anticuerpos anti-R-ACh, su cinética se desconoce y podría ser anterior al día 15. Aún más, pueden existir otros autoanticuerpos que no se midieron por reconocimiento diferente sobre el R-Ach y que hayan sido bloqueados por la IgGIV.

No se encuentra disponible un análisis de subgrupos que considere la eficacia de la GGIV para la miastenia gravis seronegativa. Una prueba para anticuerpos RAC negativa constituyó un criterio de exclusión en la mayoría de los ensayos. Generalmente se informa que los pacientes seronegativos, pero, por lo demás pacientes típicos pueden responder al tratamiento de la misma forma que los participantes seropositivos. Algunos pacientes "seronegativos" pueden presentar anticuerpos hacia o cerca del sitio de unión de acetilcolina en el RAC que no se detectan mediante el análisis de RAC ligado a bungarotoxina. Los anticuerpos pueden tener avidéz baja o dirigirse a la tirosina quinasa sérica muscular^{45,53}.

Se observaron eventos adversos debidos a la GGIV en todos los ensayos. Dichos eventos fueron de leves a moderados (fiebre, náuseas, cefalea), autolimitados y notablemente menos graves que con el recambio plasmático.

CONCLUSIONES

El uso de GGIV ha sido validado en pacientes en crisis miasténica y pre-timectomía. Las acciones de la Ig IV en MG no se encuentran totalmente establecidas, se cree que genera una alteración en la producción de anticuerpos, una inhibición de la capacidad de unión del anticuerpo al RAC y reducción de su lisis mediada por complemento. Su efectividad clínica es de un 70% hasta un 90% y se evidencia en semanas o meses.

En niños no hay estudios randomizados que confirmen esta evidencia. La dosis utilizada es de 400 mg/kg/día por 5 días para tener una dosis total de 1-2grkdo.

Los estudios de envasos clínicos que se han realizado hasta la fecha no son concluyentes debido a que algunos carecen de fuerte metodología o tamaño de muestra.

Es indiscutible el valor de los esteroides y de los inmunosupresores en los pacientes con miastenia gravias generalizada y grave por el fondo autoinmune, que al igual que otros padecimientos de esta naturaleza se requiere llevar a la remisión con los mismos. Sin embargo en los casos de crisis miasténica en donde muchas veces hay concomitante un proceso infeccioso se debe actuar de forma rápida y enérgica para sacar de este cuadro al paciente y en estos casos por el proceso infeccioso no se pueden utilizar, es aquí en donde tendría mayor utilidad la IgGIV en donde según los estudios revisados aún cuando no hay diferencias con respecto a la plasmaféresis si hay efecto de IgGIV.

Es importante además de los estudios previamente mencionados que los efectos secundarios en todos ellos con respecto a la IgGIV son generalmente leves y autolimitados como fiebre, cefales, nausea y vómito con excepción de el incremento en la creatinina sérica en comparación con la plasmaféresis en donde hay efectos serios como hemólisis, sepsis, trombosis profunda y hemorragias arteriales.

Se requieren de estudios prospectivos bien diseñados justo en este tipo de pacientes con crisis miasténica e infección para poder tener un mejor análisis del efecto de la IgGIV.

BIBLIOGRAFIA

1. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Annals of Neurology* 2004;55(4):580-4.
2. Hohlfeld R, Melms A, Toyka KV, Drachman DB. Therapy for myasthenia gravis. In: *Neurological disorders: course and treatment*. San Diego, CA: Academic Press, 1996:947-64.
3. Ponsetia JM, Espina E, Armengola M: Diagnóstico y Tratamiento de la Miastenia grave. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 264-70.
4. Drachman DB: Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-810.
5. Gajdos P: Myasthenic syndrome. *Diagnosis trends. Rev Prat* 2000; 50: 419-23.
6. Arroyo H: Myasthenia gravis in childhood and adolescence. *Rev Neurol* 1996; 24: 1385-9.
7. Haliloglu H: Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Child Neurol* 2002; 17: 390-2.
8. Morita MP, Gabbai AA, Oliveira AS, Penn AS: Myasthenia gravis in children: analysis of 18 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 681-5.
9. Garófalo N: Miastenia grave en la infancia. Presentación de 12 casos. *Rev Neurol* 2002; 34: 908-11.
10. Andrews PI: Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol* 2004; 24: 101-10.
11. Anlar B: Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 161-9.
12. Marx A, Wilish A, Schultz A, et al: Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Arch* 1997; 430: 355-64.
13. Davitt BV, Fenton GA, Cruz OA: Childhood myasthenia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37: 5-14.
14. Hain B, Hanish F, Deschauer M: "Seronegative" myasthenia with antibodies against muscle-specific tyrosine-kinase. *Nervenarzt* 2004; 75: 362-7.
15. Oh H: Electrophysiological characteristics in seronegative myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681: 584-7.
16. Gajdos P, Chevret S, Toyka K: Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2003.
17. Weinstein R: Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* 2000; 15: 74-128.
18. Mahalati K, Dawson RB, Collins JO, Mayer RF: Predictable recovery from myasthenia gravis crisis with plasma exchange: thirty-six cases and review of current management. *J Clin Apheresis* 1999; 14: 1-8.
19. Ponsetia JM, Espina E, Armengola M: Diagnóstico y Tratamiento de la Miastenia grave. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 264-70.
20. Seybold NE: Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 731-41.
21. Yim AP: Paradigm shift in surgical approaches in thymectomy. *ANZ J Surg* 2002; 72: 40-5.
22. Midulla PS, Dolgin SE, Shlasko E: The Thymus. *Pediatric surgical aspects. Chest Surg Clin N Am* 2001; 11: 255-67.
23. Kumar A: Thoracoscopic thymectomy for juvenile myasthenia gravis. *Indian Pediatr* 2002; 39: 1131-7
24. Popescu I: Thymectomy by thoracoscopic approach in myasthenia gravis. *Surg Endosc* 2002; 16: 679-84.
25. Remes-Troche et al: Thymectomy in myasthenia gravis: response, complications, and associated conditions. *Arch Med Res* 2002; 33: 545-51.

26. Kostera et al: Clinical, electrophysiological and immunological remissions after thymectomy in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 615-9.
27. Rodríguez M, Gómez MR, Howard FM, Taylor WF: Myasthenia gravis in children. Long term follow up. *Ann Neurol* 1983; 13: 504-10.
28. Dalakas M. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther.* 2004 Jun;102(3):177-93.
29. Dalakas M. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther.* 2004 Jun;102(3):177-93.
30. Lutz H, Stammler P, Bianchi V, et al. Intravenously applied IgG stimulates complement attenuation in a complement-dependent autoimmune disease at the amplifying C3 convertase level. *Blood.* 2004;103:465-472
31. Dalakas M. Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases. *JAMA.* 2004;291:2367-2375
32. Sangel M, Pul R. Basic principles of intravenous immunoglobulin treatment. *J Neurol* 253:S5:18-24. 2006.
33. Dalakas M. The role of high-dose immune globulin intravenous in the treatment of dermatomyositis. *International Immunopharmacology* 6 (2006) 550–556.
34. Wada J, Shintani N, Kikutani K, et al. Intravenous immunoglobulin prevents experimental autoimmune myositis in SJL mice by reducing antimyosin antibody and by blocking complement deposition. *Clin Exp. Immunol* 2001; 124:282-9.
35. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1(8232):1228-31.
36. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *New England Journal of Medicine* 1992;326(2):107-16
37. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;1(8391):848-9.
38. Gajdos P, Outin HD, Elkharrat D, Brunel D, de Rohan-Chabot P, Raphaël JC, et al. High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;1(8373):406-7
39. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Archives of Internal Medicine* 1986;146(7):1365-8.
40. Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurologica Scandinavica* 1991;84(2):81-4.
41. Gajdos P, Outin HD, Morel E, Raphaël JC, Goulon M. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987;505:842-4.
42. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high dose immunoglobulin in myasthenia gravis. *Annals of Neurology* 1997;41(6):789-96.
43. Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M. Long term effects of plasma exchange in myasthenia gravis. Results from a randomised study [Effet à long terme des échanges plasmatiques au cours de la myasthénie. Résultats d'une étude randomisée]. *Presse Médicale* 1983;12(15):939-42
44. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artificial Organs* 2001;25(12):967-73
45. Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and

- bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983;33(10):1316-21.
46. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2002;26(4):549-52.
 47. Schuchardt V, Kohler W, Hund E, Scheglmann K, Fleisher E, Jung K, et al. A randomized controlled trial of high dose intravenous immunoglobulin versus methylprednisolone in myasthenia gravis. An interim analysis. 2002. Data on file
 48. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin 1g/kg versus 2g/kg: a randomized double blind clinical trial. *Archives of Neurology* 2005; Vol. 62:1689-93.
 49. Schuchardt V, Kohler W, Hund E, Scheglmann K, Fleisher E, Jung K, et al. A randomized controlled trial of high dose intravenous immunoglobulin versus methylprednisolone in myasthenia gravis. An interim analysis. 2002. Data on file .
 50. Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barre syndrome. *Annals of Neurology* 2002;51(6):673-80.
 51. Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Presynaptic effects of immunoglobulin G from patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: their neutralization by intravenous immunoglobulins. *Muscle & Nerve* 2005;31(4):487-94.
 52. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle & Nerve* 1999;22(11):1479-97.
 53. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurology* 2003;2(2):99-106
 54. Gajdos P, Chevret S, Toyka K: Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2, 2003
 55. Brill V, Allenby K, Midroni G, et al: IGIV in neurology-evidence and recommendations. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 139-52

Anexo 1

	Autor ,año, Referencia	No de pacientes	Características de los pacientes	Diagnóstico	Duración de la enfermedad	Tratamiento previo	Dosis GGIV	Efectos adversos GGIV	Evolución
1	Gajdos P, et al. 1997	87 total 41 (Plasmaferesis) 46 (GGIV): 23 primer grupo 23 segundo grupo	Asignados al azar , sin diferencias significativas en edad, timectomia, tratamientos con prednisona o azatioprina o presencia de anticuerpos anti R-ACh	Crisis miasténica Concentraciones anti-R-Ach Mayor 1nmol/lit o alteraciones electromiográficas	Plasmaferesis 4.3±5.9años Primer grupo 2.9±4.3años y segundo grupo 4.4±4.5años	Sin diferencias significativas	Primer grupo 0.4 gr/Kg x 3 días (1.2 gr/Kg) Segundo Grupo 0.4 gr/Kg x 5 días (2gr/Kg)	Cefalea (1)	La PMM(puntuación de músculo miasténico) fue de 50.5 (Plasmaferesis) y 52.6 (GGIV) En el día 15 el cambio medio en la puntuación de la PMM fue de 16.6 (Plasmaferesis) y de 15.6 (GGIV)
2	Ronager J, 2001	12 pacientes	Sin diferencias significativas	Miastenia Gravis moderada a severa	IgGIV + plasma 13.25 ±5.85 ^a Plasma + IgGIV 7.63±5.25 ^a	ninguno	0.4 gr/Kg x 5 días	Fiebre (5) Cefalea leve (7) Nauseas y vomito (3)	Sin diferencias significativas comparado con la plasmaferesis
3	Wolfe GI, et al. 2002	15 pacientes 6 GGIV 9 Placebo (albumina)	No se reportaron características	Miastenia Gravis generalizada leve o moderada	' _____		Primer grupo 1gr/kg al primer y segundo día, se repite al día 22 Segundo grupo placebo (albumina)	Cefaea grave (GGIV) 2 pacientes	

	Autor ,año, Referencia	No de pacientes	Características de los pacientes	Diagnóstico	Duración de la enfermedad	Tratamiento previo	Dosis GGIV	Efectos adversos GGIV	Evolución
4	Schuchardt V, et al. 2002	33 15 GGIV 18 Metilprednisona		Miastenia Gravis			30 gr de GGIV x 5 día y placebo 1mg/kg día de metilprednisolona incrementando 1.5 mg/kg día al día 7	Grupo GGIV Cefalea 4 Hipotensión 1 Reacción Alergica 2 Escalofríos 2	El tiempo necesario hasta una mejoría y hasta la mejoría máxima fue mas corto en GGIV pero estas diferencias no fueron significativas
5	Gajdos P, et al. 2005	173 pacientes 81 GGIV 1gr/kg 87 GGIV 2gr/kg	Asignados al azar , sin diferencias significativas en edad, timectomia, tratamientos con prednisona o azatioprina o presencia de anticuerpos anti RAC	Miastenia Gravis			81 pacientes GGIV 1gr/kg 87 pacientes GGIV 2gr/kg	Cefalea en grupo con 2gr/kg GGIV Elevación de la creatinina en 7 pacientes con 1 gr y en 13 con 2 gr	El cambio medio de la PMM en los dos grupos fue similar

** Su relación con la administración de GGIV no pudo ser excluida.

II

