



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGIA**

**MANUEL VELASCO SUAREZ**

**“Eficacia y tolerancia de pulsos de ciclofosfamida intravenosa en dosis altas en pacientes con  
Miastenia Gravis autoinmune refractaria”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA**

**EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTA**

Sofía Mirely García Trejo

**TUTOR DE TESIS**

Dr. Edwin Steven Vargas Cañas



Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIRUGÍA  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

---

**DR. PABLO LEON ORTIZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. JOSE FERNANDO ZERMEÑO POHLS**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA**

---

**DR. EDWIN STEVEN VARGAS CAÑAS**

**TUTOR DE TESIS**

## Dedicatoria

A Dios, quien ha hecho posible todo en mi vida, por darme sabiduría y fuerza para llevar a cabo mis proyectos, por ser mi guía y sostén en todo momento.

A mis padres mi más grande bendición, gracias por ser mi inspiración, mi alegría y mi apoyo incondicional, por creer en mí en todo momento

A mis hermanas Jenny y Azu por estar siempre para mí, por sus oraciones y por sus regaños, por alentarme en cada paso, por ser siempre las más orgullosas de cada logro

A German por llegar a complementar mi vida, por ser mi compañero de cada paso, gracias por aguantar los buenos y malos momentos por estar hombro a hombro conmigo sin jamás soltarme de la mano... Te amo

Finalmente a tí Liz, que siempre soñaste con esto, imagino como celebras esto conmigo hermanita, gracias por enseñarme el amor al prójimo, este logro está dedicado a ti..

## Índice

Antecedentes.....	5
Hipótesis.....	18
Objetivos.....	19
Planteamiento de problema.....	19
Justificación.....	20
Metodología.....	21
Resultados.....	28
Discusión.....	35
Conclusiones.....	36
Referencias.....	37
Anexos.....	39

## ANTECEDENTES

La miastenia gravis (MG) es la enfermedad más común de la unión neuromuscular, la característica distintiva de esta enfermedad es el grado de fluctuación de los síntomas, siendo estos una combinación de afección ocular, bulbar, y muscular generalizada. <sup>(1, 2, 5, 8)</sup>

Su patogenia está asociada a formación de anticuerpos dirigidos contra diversos antígenos en la superficie de la membrana post sináptica, la más frecuente es contra la subunidad alfa del receptor de acetil colina. Otros anticuerpos descritos son: MuSK, LRP4, antititina. <sup>(3,8)</sup>

Presenta una incidencia anual de aproximadamente 4 a 12 casos nuevos por millón de habitantes, con una prevalencia de 40 a 180 por millón de habitantes; presenta distribución bimodal, con un pico temprano en la segunda y tercera décadas (predominio del sexo femenino) y un pico al final de la sexta a la octava década (predominio masculino). <sup>(3, 7, 8, 9)</sup>

Se reconocen dos formas clínicas de la enfermedad: ocular y generalizada. La forma ocular, se limita a los párpados y a los músculos extraoculares, mientras que la enfermedad generalizada, implica una combinación variable de afección bulbar y debilidad generalizada. <sup>(1, 2, 4, 5, 8)</sup>

La seropositividad en la enfermedad está en relación con anticuerpos detectables contra el receptor de acetilcolina (AChR) o contra el receptor de la tirosina quinasa específica de músculo (MuSK). Alrededor del 10 al 15 % de los pacientes con MG tienen un timoma subyacente. <sup>(1, 2, 3)</sup>

Como se mencionó previamente la característica cardinal de la MG es la fluctuante debilidad del músculo esquelético, esto cobra importancia y es útil en el diagnóstico diferencial de otros trastornos como la enfermedad de la neurona motora o en las miopatías. <sup>(1, 2, 4)</sup>

La presentación en más del 50 % de los pacientes se caracteriza por síntomas oculares como ptosis y la diplopia, un 15 % presentan síntomas bulbares y menos del cinco por ciento manifiestan debilidad de predominio en extremidades superiores. <sup>(1, 2)</sup>

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la confirmación de los hallazgos clínicos y la exploración física.

Las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, se encuentran positivas en aproximadamente el 90 % de los pacientes con la forma generalizada, mientras que en los pacientes que tienen solo afección ocular, estos marcadores son detectables en alrededor de la mitad de los pacientes. (1, 2, 8)

Los anticuerpos anti MusK están presentes en el 38 a 50 % de los pacientes con MG generalizada que son seronegativos para el anticuerpo dirigido contra el receptor de acetilcolina. (1, 3, 4, 8)

Dentro de los estudios de electrofisiología, la estimulación nerviosa repetitiva y los estudios de electromiografía de fibra única alcanzan una sensibilidad alrededor del 75 y 95 % respectivamente. (1, 4)

Existen enfermedades que se asocian a MG, principalmente en aquellos pacientes que tienen un inicio temprano de la enfermedad, como enfermedades autoinmunes más comúnmente tiroiditis; por otro lado en aquellos que presentan timoma también se incrementa el riesgo de trastornos hematológicos. El riesgo de cáncer no ha sido demostrado en varios estudios realizados y existen distintas publicaciones donde tampoco se ha establecido un incremento en la morbilidad y mortalidad por daño cardíaco, recomendándose solamente una estrecha monitorización cardíaca durante la exacerbación de la enfermedad. (8)

Actualmente el conocimiento extenso de la fisiopatología de la enfermedad ha permitido un mejor manejo de la misma con un incremento considerable en la disponibilidad de tratamientos inmunomoduladores, por lo que un porcentaje importante de pacientes puede alcanzar la remisión siempre que el manejo se elija de acuerdo a las características de los mismos y de la enfermedad, derivando esto en un mejor pronóstico a largo plazo (8); sin embargo, esta patología puede en algunos casos generar importante discapacidad, esto es cuando existe en los pacientes refractariedad a los manejos de primera línea.

Las guías internacionales para el manejo de MG de 2016 definen de la siguiente manera a los pacientes refractarios:

Sin cambio post-intervención terapéutica o empeoramiento después del tratamiento con esteroides y al menos dos inmunosupresores, usados en adecuadas dosis y en adecuado tiempo de duración, con síntomas persistentes y efectos adversos que limitan la funcionalidad del paciente y que son reconocidos por este y el médico.

La remisión fue definida como sigue:

Pacientes que no tienen signos y síntomas de la enfermedad, la debilidad ocular es aceptada, pero no se presenta en ningún otro lugar y no están bajo medicación con terapia sintomática. <sup>(14)</sup>

El consenso para el tratamiento de estos pacientes sigue los lineamientos que se mencionan a continuación:

Tratamiento sintomático e inmunosupresor.- La piridostigmina debe ser parte inicial del manejo y ajustarse según la necesidad de los síntomas; los esteroides y la terapia inmunosupresora deben ser utilizados en todos los pacientes que no estén alcanzando adecuada respuesta con la piridostigmina. <sup>(14)</sup>

El uso de piridostigmina debe indicarse según las guías británicas como sigue: <sup>(14)</sup>

- Inicialmente dosis de 30 mg (media tableta cuatro veces al día, por dos a cuatro días.
- 60 mg cuatro veces al día por cinco días
- Incremento a 90 mg cuatro veces al día durante una semana si es que es requerido.

La duración del efecto varía en cada paciente y algunos pueden requerir que la dosis sea dividida en 5 tomas, si la piridostigmina no controla los síntomas satisfactoriamente dentro de pocas semanas debe iniciarse prednisona.

Para el manejo de efectos adversos fármacos como el mebeverine pueden ayudar a los efectos colinérgicos. <sup>(15)</sup>

Los inmunosupresores deben ser usados, incluidos azatioprina, ciclosporina, micofenolato, metrotexate y tacrolimus; existen consensos de expertos y estudios que recomiendan a la azatioprina como la primera elección de los fármacos citados anteriormente, sugiriendo también que el uso de ciclosporina puede tener potenciales efectos adversos, así como, importantes interacciones con otros fármacos. <sup>(14, 15, 16)</sup>

Para los pacientes considerados como refractarios las guías recomiendan el uso de IGIV y plasmaféresis de manera crónica; así como el uso de ciclofosfamida y rituximab. <sup>(14)</sup>



La administración de moderadas a altas dosis de prednisona, 0.1 mg/kg, produce la remisión en aproximadamente el 30 % de los pacientes y una marcada mejoría en 50 % de ellos, con un inicio de acción en aproximadamente tres semanas y un pico dentro de los cinco meses y medio posteriores. <sup>(4)</sup>

Las dosis de esteroide pueden ser iniciadas a 20 mg/día, e incrementarse 5 mg cada tres o cinco días, hasta llegar a una dosis de 1 mg/kg en aproximadamente 4 a 8 semanas. Las dosis pueden indicarse de manera diaria o bien en días alternados, no habiendo evidencia de que un régimen sea mejor que el otro. <sup>(14,15)</sup>

Los pacientes que han respondido satisfactoriamente a los esteroides pueden ser mantenidos con dosis aproximadas de 10 mg al día o 20 mg cada tercer día, usualmente estas dosis tienen que mantenerse por años o incluso indefinidamente.

### Azatioprina

Es un fármaco que inhibe la síntesis de las purinas, tiene como mecanismo de acción impedir la síntesis de ácidos nucleicos, además de inhibir con rapidez la proliferación de las células T y B; la significativa mejoría de los pacientes se inicia de los 6 a 12 meses, alcanzando un pico máximo de efecto de uno a dos años de iniciado en tratamiento; diversas series reportan que su uso junto con esteroides pueden dar una mejoría de aproximadamente 70 a 90 % en los pacientes, además de evitar las inherentes consecuencias a largo plazo del uso de esteroides. <sup>(4, 9,15)</sup> También se indica su uso como agente de primera línea en pacientes que no toleran los esteroides. <sup>(12)</sup>

Se recomienda inicio de dosis de 50 mg al día por dos a cuatro semanas, si es tolerado debe incrementarse 50 mg cada dos a cuatro semanas hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2 a 3 mg/kg/día; siempre vigilándose alteraciones en estudios de laboratorio tales como biometría hemática y pruebas de función hepática. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales y dentro de los menos comunes se mencionan la hepatotoxicidad, y la disminución de la cuenta de leucocitos en la biometría hemática, con indicación de discontinuarse si los niveles de estos son menores de 3000. <sup>(9, 14, 15)</sup>

Previo al inicio del manejo con azatioprina todos los pacientes deben someterse a un tamizaje de deficiencia de tiometilpurintransferasa; los pacientes heterocigotos para esta mutación tienen dificultades para metabolizar este fármaco debiendo iniciar dosis bajas

con monitorización frecuente para detectar si existe supresión de medula ósea. Pacientes homocigotos para esta mutación deben abstenerse de ser tratados con este manejo. <sup>(9)</sup>

En 1993 Gajdos et al., realizaron un estudio randomizado, doble ciego de azatioprina mas prednisona vs prednisona sola por 60 meses en pacientes con miastenia generalizada; en este primer estudio no existió diferencia significativa entre los dos grupos, sin embargo, los efectos adversos fueron más severos en el grupo de prednisona sola. <sup>(11)</sup>

En 1998 Palace et al., reportaron los resultados de su estudio doble ciego comparando dos grupos, uno de prednisona sola y otro con prednisona mas azatioprina; el seguimiento fue por 36 meses, encontrándose una media de dosis de prednisona significativamente más baja y la duración de la remisión significativamente ms larga en el grupo de azatioprina. <sup>(11)</sup>

#### Micofenolato de mofetil

Es un bloqueador selectivo de la síntesis de purinas y linfocitos además de ser un inhibidor de la proliferación de los mismos; también es considerado como agente de primera línea en la inmunoterapia igualmente en conjunto con prednisona, generalmente es bien tolerado con bajo perfil de efectos adversos; la dosis estándar manejada es de 2000 mg al día, iniciándose 500 mg cada 12 horas con incrementos de una a cuatro semanas hasta la dosis de 1000 mg cada 12 horas. Debe tenerse un monitoreo de biometría hemática cada mes dentro de los primeros seis meses de tratamiento.

Los efectos adversos son pocos y de los más comunes que se mencionan destacan la afección gastrointestinal, y los más serios el riesgo de infecciones y raramente puede ocurrir leucopenia. <sup>(4, 9)</sup>

La seguridad a largo plazo de este fármaco todavía está en cuestión, existen pocos reportes de desarrollo de linfoma y otros trastornos linfoproliferativos.

Tiene un relativamente rápido inicio de acción con una mejoría observada en una media de 9 a 11 semanas y una máxima mejoría a los seis meses; sin embargo, en algunos pacientes la respuesta inicial puede tardar hasta 40 semanas; únicamente se ha reportado discontinuación del fármaco en un seis por ciento de los pacientes por los efectos adversos. <sup>(4,9)</sup>

Meriglioli y colaboradores en el año 2003 publicaron un estudio randomizado, doble ciego de mofetil demicofenolato mas prednisona o ciclosporina o no inmunomodulador vs

placebo mas prednisona o ciclosporina o no inmunomodulador con un seguimiento por cinco meses encontrándose mejoría en un paciente de cada grupo, sin embargo por la poca muestra y el poco tiempo de seguimiento no se consideró estadísticamente significativo. <sup>(11)</sup>

Recientemente Sander y colaboradores publicaron los resultados de un estudio randomizado doble ciego donde se administró micofenolato de mofetilo mas prednisona vs placebo mas prednisona en pacientes con miastenia gravis, encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre estos dos. <sup>(11)</sup>

### Ciclosporina

Agente inmunomodulador que limita la producción de interleucina 2 inhibiendo la función de las células T ayudadoras y moderando la respuesta inmune de los linfocitos T; éste presenta un rápido inicio de acción y los beneficios pueden ser observados dentro de los primeros dos meses, resultando en una mejoría en 90 % de los pacientes en un promedio de siete meses. Sin embargo la nefrotoxicidad en el 10 % de los pacientes, la hipertensión y la frecuente interacción con otros medicamentos lo sitúa como tercera opción en la línea de tratamiento.

Existen otros efectos adversos como el temblor, la hiperplasia gingival, mialgias e hipertrichosis, además de existir con su uso a largo plazo un riesgo incrementado de cáncer de células escamosas de piel y linfoma. <sup>(9)</sup>

Tindall y colaboradores reportaron en 1987 los resultados de un estudio randomizado doble ciego de ciclosporina vs placebo en pacientes con miastenia generalizada después de un seguimiento de 12 meses; el grupo de ciclosporina demostró un significativo mayor incremento de la fuerza muscular, aunque en 6 de esos pacientes finalmente el tratamiento fallo. <sup>(11)</sup>

En 1993 Tindall y colaboradores reportaron un estudio doble ciego randomizado de ciclosporina mas prednisona vs prednisona sola durante seis meses, también se presentó un incremento de la fuerza muscular en el grupo de ciclosporina. <sup>(11)</sup>

### Metrotexate

Agente inmunosupresor que disminuye la síntesis de purinas y pirimidinas e interfiere con la síntesis de ADN.

El metrotexate inhibe competitivamente a la dihidrofolato-reductasa, enzima responsable de convertir el ácido fólico a tetrahidrofolato, el cofactor necesario para la transferencia de un carbono en muchas reacciones metabólicas.

El metrotexate inhibe la proliferación celular, en la fase S del ciclo celular. En dosis altas (30 mg/m<sup>2</sup>) el metrotexate, inhibe las células en fase S y ralentiza la entrada desde G1 a S. (3,10,14).

La evidencia del uso de metrotexate fue calificado en las guías clínicas desde el 2011 cuando Heckmann y colaboradores publicaron un estudio randomizado en pacientes con miastenia gravis para evaluar la eficacia de este fármaco comparado con la azatioprina como ahorradores de esteroides, resultando en una disminución de la dosis de prednisona en hasta un 50%, no existiendo diferencia significativa entre estos fármacos. (9)

#### Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante del ADN, conocido agente antineoplásico de tipo fosforamida del grupo de las mostazas nitrogenadas. Es un agente electrofílico que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

Tanto su mecanismo de acción como sus efectos terapéuticos han sido originalmente descritos en relación a su acción antitumoral, otro de sus usos después de descubrirse su potente acción inmunosupresora, fue en el manejo de enfermedades autoinmunes. Una vez llegado hígado tiene lugar una activación metabólica dependiente del sistema de citocromo P450 hepático formando 4-hidroxiciclofosfamida, un metabolito que se encuentra en equilibrio con su tautómero aldofosfamida. En las células tumorales, la aldofosfamida se cliva espontáneamente generando acroleína y fosforamida mostaza, esta última es responsable de los efectos citotóxicos y la acroleína de la cistitis hemorrágica. La actividad biológica de la ciclofosfamida se debe a la presencia de grupos bis-(2- cloroetil), una de las cadenas 2-cloroetilo sufre una ciclización molecular, dando lugar a la formación de un compuesto de amonio cuaternario intermediario altamente reactivo que desencadena varias reacciones químicas complejas, que culminan en la alquilación del nitrógeno 7 de los residuos de guanina del ADN; en el ADN, la guanina se

aparea con residuos de citosina, su base nitrogenada complementaria. Sin embargo al alquilarse, el residuo de guanina se vuelve mas ácido y predomina la forma enólica.

Como se mencionó está indicado en diversos padecimientos como enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno, mieloma múltiple, leucemia, micosis fungoide, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, retinoblastoma, además de inmunosupresor en trasplante de órganos y médula ósea y en enfermedades autoinmunes: síndrome nefrótico, artritis reumatoide, lupus.

Este agente alquilante que reduce tanto la proliferación de células T y B, se reserva para un grupo seleccionado de pacientes que son refractarios a otros fármacos inmunosupresores; estudios demuestran una mejor respuesta con la administración de pulsos mensuales de este régimen vs tratamiento de manera diaria, aunado a menor toxicidad. <sup>(12)</sup>

#### Efectos adversos más frecuentes

En el estudio realizado por Nagappa y colaboradores en el 2014, donde se evalúa la eficacia y las limitaciones del uso de ciclofosfamida, se encontraron como efectos adversos más frecuentes las infecciones de vías respiratorias bajas y las mucocutaneas, seguido de síntomas gastrointestinales, y en menos medida de pancitopenia o leucopenia.

El riesgo de malignidad secundaria seguido de la administración de ciclofosfamida se ha reconocido con leucemia, linfoma y cáncer de vejiga, como las condiciones más comunes.

Se ha demostrado la eficacia de la ciclofosfamida en la reducción de la dosis media diaria de prednisona, además de la mejoría en la fuerza muscular en los pacientes tratados con este régimen. <sup>(13)</sup>

Algunos de los riesgos asociados a su uso son cistitis hemorrágica y disminución de la cuenta de leucocitos; el riesgo de malignidad vinculado a cáncer de vejiga aún permanece como una preocupación en estos pacientes. <sup>(9)</sup>

El uso de ciclofosfamida está reservado para los pacientes refractarios al menos dos líneas de manejo; Los estudios son limitados, Pérez y colaboradores reportaron a 42 pacientes tratados con ciclofosfamida, 33 de ellos también recibieron esteroides, en el análisis retrospectivo 25 de ellos fueron asintomáticos y 12 tuvieron completa remisión. En una estudio randomizado doble ciego, placebo controlado se administraron pulsos

mensuales de ciclofosfamida a 23 pacientes con severa y refractaria enfermedad, a los 12 meses estos mostraron significativa mejoría. <sup>(9)</sup>

En cuanto a las dosis de ciclofosfamida en estudios previos se ha calculado a 1 a 1.5 g/m<sup>2</sup> por superficie corporal dividido en 4 a 5 días; esta dosis ha sido manejada en base a la experiencia del manejo de otras enfermedades como la dermatomiositis y polimiositis el total de la dosis se fracciona para disminuir los efectos adversos con aplicaciones cada mes durante seis meses.

En el estudio de Drachman y colaboradores la dosis usada de ciclofosfamida fue alta utilizándose 200mg/kg administrados durante 4 días, sin embargo 7 de los 12 pacientes incluidos presentaron neutropenia severa.

Otros estudios reportan el manejo con dosis que también las refieren como altas utilizándose 50mg/kg administradas de igual manera durante 4 días.

En nuestro instituto se definen como dosis altas, calculadas a 20 a 30 mg/kg en los pacientes sometidos a tratamiento con ciclofosfamida, pero en una sola dosis, a diferencia de los esquemas utilizados en otros países donde las dosis fueron sustancialmente más altas pero fraccionados hasta en 4 días.

### Rituximab

Anticuerpo monoclonal en contra de CD20 la cual es una proteína transmembrana presente en todos los diferentes estadios de los linfocitos B, excepto en los primeros pasos de la maduración, el rol del CD20 aún no está completamente entendido. El rituximab depleta las células T por tres diferentes mecanismos: Destrucción mediada a través de la unión de los macrófagos o células asesinas al receptor FC, en segundo lugar, la destrucción dependiente de complemento es a través de la activación del complejo dependiente de membrana y la inducción de apoptosis en las células, mediante cambios en el ambiente de las células B en la membrana. El efecto de este fármaco es rápido, con un efecto que puede ir de 6 a 8 meses. <sup>(10,11)</sup>

Gajra y coworkers, fueron quienes reportaron una buena respuesta al rituximab en pacientes con miastenia gravis y pacientes con linfoma no Hodgkin publicada en un primer reporte en el 2004. <sup>(10,11)</sup>

## Crisis miasténica

Esta es definida como la necesidad de intubación en el paciente, para ayudar al soporte ventilatorio, debido a una debilidad de los músculos respiratorios propio de la enfermedad.

El tratamiento incluye estancia en unidades de cuidados intensivos, manejo de infecciones si es necesario y monitorización ventilatoria y hemodinámica estrecha, la terapéutica empleada en estos pacientes es con inmunoglobulina intravenosa y recambio plasmático, estos dos tratamientos alcanzan su efecto después de los 2 a 5 días de la administración.

Se ha demostrado igual efectividad para ambos manejos; cuando existe poca respuesta a los mismos, se ha descrito administración de altas dosis de esteroides <sup>(8)</sup>

## Timectomía

La timectomía ha sido uno de los componentes del manejo del paciente con Miastenia gravis por más de 70 años, las primeras descripciones fueron hechas por Blalock y colaboradores en 1939, cuando reportaron mejoría en una paciente de 21 años de edad, tras la remoción del timo. En el 2000 la AAN analizó un total de 28 estudios realizados entre 1953 y 1998, encontrando que el efecto de la cirugía fue extensamente favorable en muchas de las series, sin embargo el beneficio fue por lo general pequeño. En análisis de subgrupos de pacientes se demostró que solo los pacientes con puntuación de 2b en la escala de Osserman presentaron una mejoría significativa en el seguimiento pos timectomizados, en relación a los controles <sup>(9)</sup>.

La AAN concluye que la timectomía debe ser considerada como tratamiento opcional en pacientes sin timoma. <sup>(9)</sup>

Se considera una opción razonable para pacientes quienes:

- Tengan menos de 45 años.
- Positividad para anticuerpos anti-ACh-R pudiendo ser más efectiva si se realiza de manera temprana. <sup>(15)</sup>

Los pacientes candidatos a timectomía deben tener el mejor control posible previo a la cirugía. La timectomía puede inducir la remisión, además de prevenir la generalización de la miastenia ocular y puede reducir los requerimientos de esteroide. <sup>(15)</sup>

La patogenia de la miastenia gravis como se mencionó anteriormente, implica un ataque autoinmune mediada por anticuerpos dirigidos contra receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular, <sup>(3)</sup> el tratamiento convencional de la miastenia gravis con los fármacos previamente mencionados, es frecuentemente efectivo <sup>(9, 14, 15)</sup> sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes pueden no responden a dosis adecuadas de estos fármacos o existe intolerabilidad a sus efectos secundarios.

Aunque es relativamente poco el número de pacientes refractarios al tratamiento, estos presentan un alto índice de discapacidad, así como internamientos frecuentes en los servicios de urgencias y unidades de cuidados intensivos, con las complicaciones sistémicas esperadas e incrementos importantes en la mortalidad.

El tratamiento para estos pacientes "refractarios" ha exigido anteriormente recurrir a tratamientos como la plasmaféresis seriada o a la aplicación de inmunoglobulina de manera crónica, ambos manejos proporcionan solamente beneficio temporal, a la vez que tienen un costo elevado. <sup>(9,10)</sup>

El uso de ciclofosfamida como una opción en este tipo de pacientes, se remonta desde la década de los 90, con los artículos publicados por Drachman et al, quienes introducen el término "reinicio del sistema inmunológico" con dosis altas de ciclofosfamida, básicamente nos habla de la eliminación el sistema inmunológico maduro, dejando intactos a los precursores hematopoyéticos. <sup>(17)</sup>

Fisiopatológicamente las células madre no son dañadas por ciclofosfamida, porque expresan altos niveles de aldehído deshidrogenasa, que inactiva el metabolito activo de la ciclofosfamida, en contraste, los linfocitos y los progenitores hematopoyéticos comprometidos son rápidamente destruidos por ciclofosfamida, ya que expresan niveles bajos de esta enzima; después del tratamiento, las células precursoras hematopoyéticas no dañadas proliferan, pudiéndose acelerar este proceso con la administración de granulocitos y factor estimulante de colonias (G-CSF), con la consiguiente reconstitución del sistema inmune. <sup>(17)</sup>

En estudios previos con el uso de ciclofosfamida en ratas, había sido necesario el uso de trasplante de células de medula ósea, sin embargo en estudios posteriores en humanos con otras enfermedades hematológicas como anemia aplásica, y anemia hemolítica se demostró que el trasplante de medula no era necesario para restaurar el sistema inmunológico. Estos estudios también demostraron que dosis altas de ciclofosfamida



también redujeron el anticuerpo AChR , pero dejaron células de memoria capaces de responder a una provocación de antígeno. <sup>(17)</sup>

En el estudio publicado en el año 2003 por Drachman et al., se analizó a un grupo de pacientes considerados como refractarios bajo las siguientes consideraciones:

- 1.- No responden a la dosis y la duración de los tratamientos inmunosupresores convencionales.
- 2.- Tienen efectos secundarios adversos intolerables.
- 3.- Requieren cantidades excesivas de fármacos potencialmente dañinos.
- 4.- Tienen comorbilidades que impiden el uso de la terapia convencional.
- 5.- Son necesarias dosis de rescate con inmunoglobulina a largo plazo, o tratamientos seriados con plasmáferesis. <sup>(17)</sup>

En este artículo se describe el citado “reinicio del sistema inmunológico” con altas dosis de ciclofosfamida (200 mg/kg), realizándose el seguimiento de los pacientes a 9 años, analizándose parámetros inmunológicos tanto celulares como humorales, la aplicación de este esquema resulto seguro y eficaz, y la mejoría fue desde los 5 meses hasta 7.5 años, dos pacientes estuvieron libres de tratamiento y lograron la remisión, otros 5 tuvieron respuesta a terapias inmunomoduladoras convencionales antes ineficaces. Se observó entonces que la ciclofosfamida es efectiva para un “reinicio” mas no para que el sistema inmunológico sea formateado. <sup>(12,17)</sup>

Existía la preocupación de que los pacientes que previamente habían sido timentomizados fueran más susceptibles a infecciones posterior a la aplicación de la ciclofosfamida, sin embargo, esto no se demostró en el estudio.

Buzzard et al., en el estudio publicado en la revista de nervio y musculo, estudio a 8 pacientes a los que se les administraron 6 pulsos de ciclofosfamida cada 4 semanas; 4 de estos se mantuvieron en remisión durante 31 meses, 2 pacientes no respondieron y 1 recayó a los 11 meses, en este estudio la ciclofosfamida fue bien tolerada. <sup>(19)</sup>

Existen también estudios como el publicado en noviembre del 2014 por Nagappa et al., donde en un seguimiento de 22 pacientes con miastenia generalizada se encontró que 12 de ellos tuvieron mejoría a los 6 meses, en promedio el inicio de la misma fue a los 3 meses con una duración de la remisión aproximada de 20 meses, sin embargo a los 56

meses todos excepto una tuvieron recaída y requirieron inmunoterapia alternativa; en 4 pacientes la terapia fue descontinuada por efectos adversos. <sup>(20)</sup>

De Feo LG et al describió a 23 pacientes con miastenia refractaria de los cuales a los 12 meses, cinco que habían recibido pulsos de ciclofosfamida habían logrado la reducción de las dosis de esteroides mientras que ningún paciente en placebo logro una mayor reducción; cuatro pacientes con ciclofosfamida no estaban recibiendo esteroides 36 meses después de completar el estudio y otros tres habían suspendido la piridostigmina. La ciclofosfamida mejoró la fuerza muscular a los 3 y 6 meses, y esto fue estadísticamente significativo en comparación con el placebo a los 12 meses, principalmente en la afección bulbar y de los músculos extraoculares. <sup>(21)</sup>

Algunos estudios no encontraron diferencia significativa entre las características de los pacientes tales como la edad, el sexo o la presencia de anticuerpo Anti AChR, o anti-musk o bien la presencia de seronegatividad, en la respuesta al tratamiento, sin embargo otros demuestran la peor respuesta en pacientes jóvenes, mujeres y con anticuerpos anti-Musk positivos. <sup>(22)</sup>

La gravedad de la enfermedad se estratifica de acuerdo a la escala de Osserman, que combina la distribución topográfica y discapacidad de la afección y que describimos como sigue:

#### Clasificación de Osserman

I.- Miastenia gravis ocular.

Ila.- Miastenia gravis generalizada leve . Varios grupos musculares afectados. No afecta músculos respiratorios.

Ilb.- Miastenia gravis generalizada moderada. Similar al II A pero más grave y con mayor afección de la musculatura bulbar.

III.- Miastenia gravis aguda fulminante. Debilidad grave y de rápida instauración con afección de musculatura respiratoria.

IV.- Sintomatología grave que aparece al menos 2 años después de los grupos I y II.

Clasificación de la Fundación de América

Clase I. Miastenia ocular.

Clase II. Debilidad leve de músculos no oculares.

Clase III. Debilidad moderada de músculos no oculares.

Clase IV. Debilidad grave de músculos no oculares Clase.

Clase V. Requiere intubación, con o sin ventilación mecánica

Miastenia gravis refractaria a tratamiento. Los síntomas permanecen en la misma clase funcional después de al menos dos meses con esteroide más al menos un ahorrador a esquema apropiado (dosis duración).

En el estudio realizado por Suh y colaboradores donde se buscó definir las características de los pacientes poco respondedores ellos definieron refractariedad como aquellos pacientes quienes no pudieron permanecer con inmunoterapia a dosis baja sin recaídas clínicas, aquellos quienes no estuvieron clínicamente controlados con el régimen de inmunoterapia o tuvieron severos efectos secundarios derivados de la terapia inmunosupresora. <sup>(22)</sup>

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la eficacia del tratamiento basado en dosis altas de ciclofosfamida en pacientes con diagnóstico de miastenia autoinmune refractaria tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Dr. Manuel Velasco Suarez?

## HIPOTESIS

H1.- El tratamiento con dosis altas de ciclofosfamida es eficaz y seguro en los pacientes con diagnóstico de miastenia autoinmune refractaria atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Dr. Manuel Velasco Suarez.

H0.- El tratamiento con dosis altas de ciclofosfamida no es eficaz ni seguro en los pacientes con diagnóstico de miastenia autoinmune refractaria atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Dr. Manuel Velasco Suarez.

## OBJETIVOS

### Objetivo general.

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con ciclofosfamida a dosis altas en pacientes con diagnóstico de miastenia autoinmune refractaria, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suarez

### Objetivos específicos.

- 1.- Evaluar la respuesta terapéutica a la ciclofosfamida utilizando las escalas de Osserman y la escala de discapacidad de miastenia autoinmune.
- 2.- Clasificar los efectos adversos observados en los pacientes con miastenia autoinmune refractaria tratados con ciclofosfamida de acuerdo a la clasificación de Rawlins y Thompson, además de determinar su frecuencia y gravedad.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La miastenia gravis es la enfermedad de la placa neuromuscular más frecuente con una prevalencia de 40 a 180 casos por millón de habitantes, y una incidencia de 4-12 por millón de personas, afectando principalmente a dos poblaciones, mujeres en edad productiva, y hombres de la tercera edad, la discapacidad que genera esta enfermedad cuando no hay un adecuado control es considerable, con una incrementada morbimortalidad, generando días productivos perdidos para los pacientes, además de gran impacto en costos en salud.

Esta establecido en la literatura el manejo terapéutico de estos pacientes, con distintas líneas de tratamiento de acuerdo a las necesidades de los mismos, aunque a pesar de ello, como se mencionó, un número considerable de los mismos no logran adecuada respuesta, por tal motivo se ha establecido desde la década de 1990, el manejo con ciclofosfamida como una manera de reiniciar el sistema inmune y lograr llevar a estos pacientes a la remisión el mayor tiempo posible.

Sin embargo a pesar de ser una enfermedad bien estudiada y conocida que cuenta con varias líneas de tratamiento un porcentaje de pacientes tiene características comunes que

los colocan en alto riesgo de recurrencias, crisis miasténicas, internamientos frecuentes, días largos de estancia intrahospitalaria, complicaciones sistémicas y derivado a esto en alta mortalidad, es pues preocupante contar con pocas opciones terapéuticas en este grupo, es bien sabido que se ha demostrado que otros fármacos como el rituximab han mostrado una clara efectividad, sin embargo en nuestro medio una minoría de los pacientes tiene el poder adquisitivo para este tipo de opciones terapéuticas y la ciclofosfamida es una opción accesible que ha mostrado ser efectiva aunque se ha estudiado en número pequeño de pacientes, por lo que se deberá continuar investigando en este campo.

Dado lo anterior, deseamos pues determinar la eficacia y seguridad de la ciclofosfamida en nuestra experiencia de pacientes con diagnóstico de miastenia, dada la poca y heterogénea publicación que existe.

## JUSTIFICACION

La miastenia gravis es una de las enfermedades autoinmunes mejor comprendidas y de las más susceptibles a recibir tratamiento, además de considerarse la enfermedad de la unión neuromuscular más frecuente; su patogenia involucra la producción de anticuerpos. Un 70-90 % de los pacientes pueden alcanzar remisión en periodos variables de tiempo, sin embargo un número pequeño de ellos han resultado refractarios a todos estos manejos, lo que tiene como consecuencia una alta tasa de complicaciones en los mismos, así como una importante morbimortalidad a corto y mediano plazo.

En estudios previos como el publicado en 2003 por Drachman et al, se ha utilizado la ciclofosfamida en dosis altas, en pacientes con pobre respuesta al tratamiento de primera línea, como una forma de reiniciar su sistema inmunológico y brindar a estos, el mayor tiempo posible en remisión; se ha documentado la eficacia de esta maniobra, incluso con buena tolerabilidad al fármaco; consideramos que sería beneficioso extrapolar estos resultados a nuestra población, tomando en cuenta que nuestro instituto es un centro de referencia, en donde no es infrecuente tener pacientes con pobre respuesta y la ciclofosfamida es accesible en términos de disponibilidad y costo.

## METODOLOGÍA.

- Estudio analítico, observacional. Cohorte ambispectiva.
- Población. Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que cumplan con el diagnóstico de miastenia gravis autoinmune refractaria a tratamiento.
- Tipo de muestreo. A conveniencia.
- Revisión de expedientes de los pacientes que cumplan con criterios de inclusión.
- Evaluación inicial con escala de funcionalidad de Osserman.
- Realización de biometría hemática a todos los pacientes al inicio del estudio.
- Aplicación de 1 gr mensual de ciclofosfamida durante 6 meses.
- Valoración de eficacia mediante valoraciones mensuales de respuesta al tratamiento con escala clínica de Osserman, considerando significativa una diferencia de 1.
- Valoración mensual de efectos adversos definidos como cualquier respuesta a un fármaco, que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento realizando los siguientes paraclínicos

### Biometría Hemática

- Hemoglobina gr/dl
- Hematocrito %
- Plaquetas 10000/ul
- Leucocitos 10000/uL

### Química sanguínea

- Creatinina gr/dl
- BUN
- Urea

### Examen general de orina

- Criterios de inclusión:
  - Hombre o mujeres
  - Mayores de 18 años.

- Cumplan criterios de diagnóstico de miastenia autoinmune.
  - Se documente refractariedad a los tratamientos de primera línea
  - Los síntomas permanecen en la misma clase funcional después de al menos dos meses con esteroide más al menos un ahorrador a esquema apropiado (dosis duración).
- Criterios de exclusión:
    - Pacientes que no cuenten con criterios de refractariedad
    - Pacientes embarazadas
    - Pacientes que no aceptan ingresar al estudio
    - Pacientes con alguna patología previa que haya presentado síntomas que no están asociado al uso de la ciclofosfamida pero que son conocidos por presentarse como efectos adversos de la misma

## PROCEDIMIENTO

Pacientes citados al área de aplicación de ciclofosfamida en el cuarto piso del instituto nacional de neurología y neurocirugía.

- 1.- Registro del paciente
- 2.- Toma de signos vitales
- 3.- Pre medicación con Ranitidina 150 mg DU.  
Metoclopramida 10 mg IV DU.
- 4.- Ciclofosfamida 1 gr diluido en 1000 ml de solución salina pasar en dos hora
- 5.- Vigilancia del paciente durante dos horas y media.
- 6.- Egreso a su domicilio
- 7.- Seguimiento en consulta externa de nervio y musculo con valoración con la escala clínica de Osserman

## Variables

Independiente. - Tratamiento empleado. Ciclofosfamida 1 gr mensual por 6 meses como se detalló anteriormente.

Dependiente. - Respuesta al tratamiento

### Demográficas

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Fuente</b>
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació	Cuantitativa Discreta	Expediente
<b>Genero</b>	Características biológicas de un individuo que lo clasifica como hombre o mujer	Percepción que tiene el entrevistado con respecto a la pertenencia a ser hombre o mujer	Cualitativa nominal dicotómica 1 = Mujer 2 = Hombre	Expediente
<b>Antecedentes heredofamiliares De enfermedad autoinmune</b>	Padecimiento de algún tipo de enfermedad autoinmune en familiares directos y colaterales	Tipos de enfermedad autoinmune <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miastenia gravis</li> <li>• Otras</li> </ul>	Cualitativa nominal dicotómica 1.- MG 2.- otras	Entrevista



## Clínicas

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Fuente</b>
<b>Edad de inicio</b>	Momento de la vida del individuo en el cual presenta la enfermedad	Momento de la vida del individuo en el cual presenta la enfermedad	Cuantitativa Discreta	Expediente
<b>Forma de presentación de la enfermedad</b>	Características clínicas de la enfermedad que se presentan en un individuo en particular	Características clínicas de la enfermedad que se presentan en un individuo en particular	Cualitativa nominal dicotómica 1.- Ocular 2.- Bulbar 3.- Generalizada	Expediente
<b>Comorbilidades</b>	Cualquier enfermedad adicional en los pacientes con miastenia gravis	Cualquier enfermedades adicionales en los pacientes con miastenia gravis	Cualitativa nominal	Expediente
<b>Estado de anticuerpos</b>	Determinación de la presencia o ausencia de anticuerpos anti-AChR en los pacientes	Determinación de la presencia o ausencia de anticuerpos anti-AChR en los pacientes. 1.- Positivos 2.- Seronegativos	Cualitativa nominal	Expediente
<b>Numero de crisis miastenicis</b>	Número de veces en la cual ha existido un rápido empeoramiento de la miastenia	Número de veces en la cual ha existido un rápido empeoramiento de la miastenia gravis	Discreta	Expediente

	gravis con potencial compromiso de la vía área o de disfunción bulbar	con potencial compromiso de la vía área o de disfunción bulbar		
<b>Osserman al inicio del tratamiento</b>	Valor numérico en la escala de funcionalidad de los pacientes con miastenia gravis	Valor numérico en la escala de funcionalidad de los pacientes con miastenia gravis	Discreta	Entrevista
<b>Dosis total de esteroides</b>	Dosis máxima de esteroide empleada en el tratamiento de los pacientes	Dosis máxima de esteroide empleada en el tratamiento de los pacientes	Discreta	Expediente
<b>Numero de fármacos empleados</b>	Cantidad de fármacos utilizados en el tratamiento de miastenia gravis	Cantidad de fármacos utilizados en el tratamiento de miastenia gravis	Discreta	Expediente
<b>Timectomia</b>	Escisión del timo, utilizada en miastenia gravis como una opción para minimizar la dosis o la duración de la inmunoterapia	Escisión del timo, utilizada en miastenia gravis como una opción para minimizar la dosis o la duración de la inmunoterapia	Nominal	Expediente
<b>Efectos adversos</b>	Cualquier respuesta a un fármaco, que es nociva, no intencionada y que se produce a	Cualquier respuesta a un fármaco, que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis	Nominal	Entrevista

	dosis habituales para la profilaxis, diagnostico o tratamiento.	habituales para la profilaxis, diagnostico o tratamiento.		
<b>Coexistencia con otros anticuerpos</b>	Presencia de positividad para anticuerpos diferentes a los anti-AChR	Presencia de positividad para anticuerpos diferentes a los anti-AChR	Nominal	Expediente
<b>Títulos de anticuerpos</b>	Cantidad de anticuerpos presentes en suero	Cantidad de anticuerpos presentes en suero	Ordinal	Expediente

#### Análisis estadístico

Todas las variables incluidas en este estudio fueron incorporadas a una base de datos de Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) en la que se realizó un análisis de frecuencias. Los resultados obtenidos fueron expresados en porcentajes. Por otro lado, algunos datos se describieron usando medidas de tendencia central y dispersión como la media, el rango y la desviación estándar. También se calculó el periodo libre de recaída y de remisión usando el estadístico de Kaplan-Meier. Con los datos obtenidos se construyeron curvas de supervivencia en las que se expresaron las medianas y los intervalos de confianza al 95% (IC, 95%). La remisión se consideró como la desaparición o disminución de los signos y síntomas desde la primera evaluación clínica después del tratamiento, hasta la recaída. El tiempo libre de recaída, por su parte, se calculó considerando el periodo entre el inicio del tratamiento hasta la recaída (todo medido con la escala de Osserman). Para los análisis de supervivencia se usó el programa estadístico SPSS versión 24 (IBM SPSS Statistics)

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

- 1.- El estudio a realizar se someterá ante el comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velazco Suarez”.
- 2.- Se mantendrá en todo momento la confidencialidad de la información.
- 3.- Se respetará el derecho a no participar en el estudio.
- 4.- A cada participante se les explicarán extensamente los objetivos del este estudio así como los riesgos de la terapéutica empleada.
- 5.- El participante firmara un consentimiento informado por escrito.
- 6.- Este protocolo sigue los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki de 1964

## CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- 1.- El costo de la aplicación mensual de ciclofosfamida serán cubiertos por el paciente.
- 2.- Material de papelería e impresiones serán cubiertos por los investigadores

## Resultados

En la **tabla 1** se presentan las características de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ciclofosfamida. El 87.5% fueron mujeres, y sólo se registró un caso en hombre, representando el 12.5% de la población en estudio. La edad promedio al inicio de la terapia fue de 34.87 años. Seis de ocho pacientes (75%) tuvieron presentación temprana (antes de los 40 años), mientras que en 2 (25%) se observó presentación tardía (por arriba de los 40 años). Como se esperaba, se identificaron anticuerpos dirigidos contra el receptor de acetilcolina en más del 80% de la población. En sólo uno de los casos, este parámetro fue indeterminado. Los músculos oculares, por su parte, fueron los más afectados, representando el 62.5% de la población estudiada, mientras que el compromiso generalizado sólo se presentó en el 37.5% de los casos. Es importante mencionar que en un caso de miastenia ocular se identificaron anticuerpos frente a la molécula tirosinasa muscular específica (AcMuSK). La **tabla 2** muestra que, antes de iniciar la terapia con ciclofosfamida, tres pacientes (37.5%) tuvieron crisis miasténicas que requirieron soporte respiratorio. En el resto de la población no se presentó este evento. También se observó que el 87.5% de los pacientes completaron al menos 6 ciclos de ciclofosfamida. Mientras tanto, sólo un paciente, se mantuvo con 3 ciclos. Salvo 1 caso, ninguno de los pacientes incluyó timentomía en su tratamiento. Como se puede notar en esta tabla todos los pacientes tuvieron un tiempo mínimo de seguimiento de 7 meses (rango de 7 a 21 meses; media de 11.5 meses, desviación estándar de 5.26 meses). Las **figuras 1 y 2** muestran que, de acuerdo con la escala Osserman, en el 75% de los pacientes (6 de 8 casos) hubo mejora clínica. El 25% restante mantuvo el grado inicial, aún después de seis meses de tratamiento. Es importante mencionar que uno de los pacientes mostró recaída a los seis meses de seguimiento; mientras que el resto de los casos se mantuvieron estables a los seis meses de seguimiento con relación a la calificación de Osserman. De acuerdo con el análisis Kaplan-Meier (**figura 3**), la mediana de supervivencia -periodo libre de recaída- fue 9 meses (Error estándar 1.414, límite inferior 6.228, límite superior 11.5 meses). Entre tanto, la mediana de remisión fue de 4 meses (**figura 4**) (Error estándar 2.121, límite inferior 0, límite superior 8.158 meses). Es importante mencionar que la remisión se consideró como la desaparición de los signos y síntomas medidos desde la primera evaluación clínica después del tratamiento (Osserman a los 3 meses) hasta la recaída. Sin embargo, considerando a los pacientes que no mejoraron pero se mantuvieron de acuerdo con la escala Osserman, se encontró

que la media del tiempo de remisión fue de 8.37 meses con un error estándar de 1.90. El tiempo libre de recaída, por su parte, se evaluó considerando el inicio del tratamiento (Osserman basal) hasta la recaída. Finalmente, respecto a los efectos adversos solo se presentaron en dos pacientes, incluyendo leucopenia y síntomas gastrointestinales.

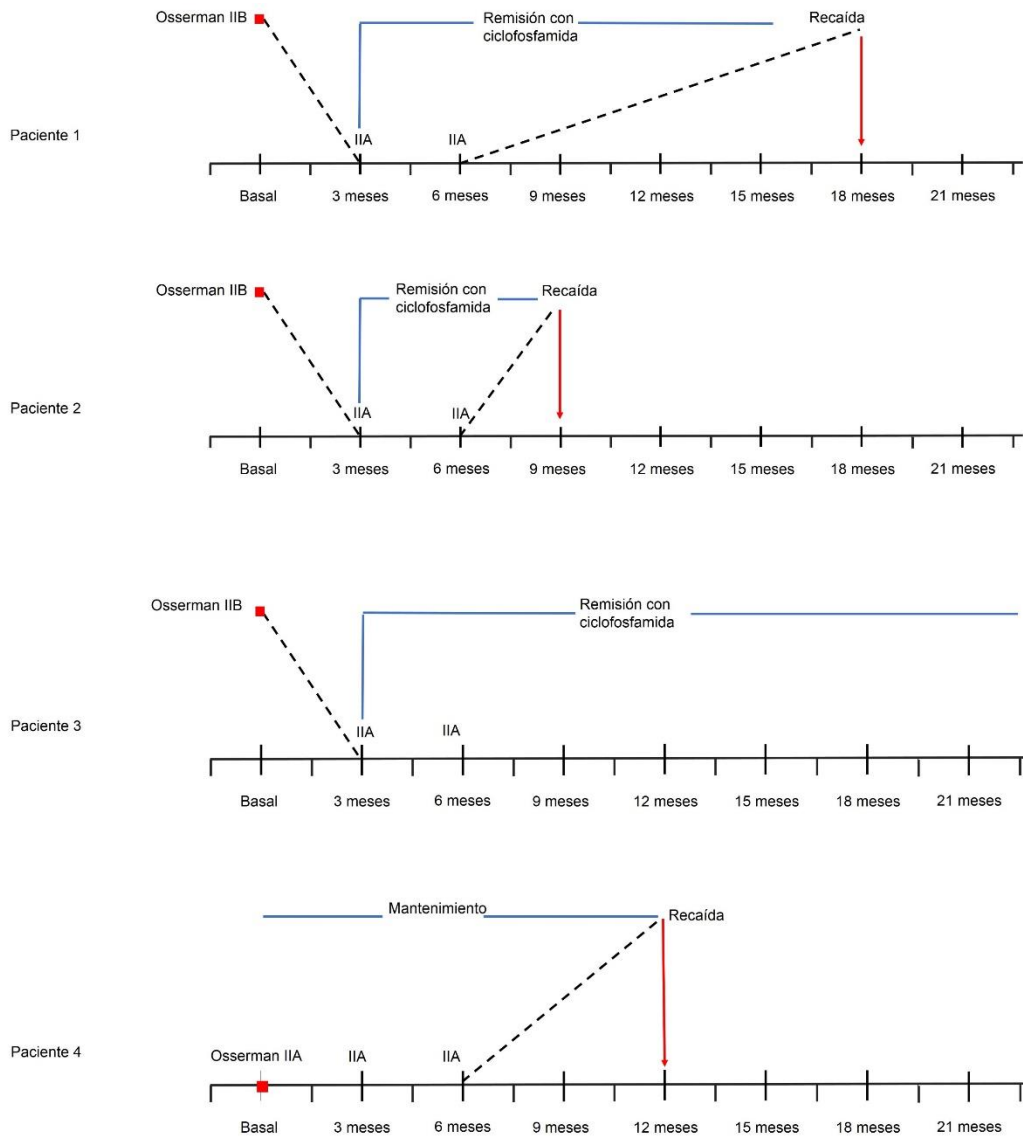
**Tabla 1. Características generales de la población y datos clínicos antes del tratamiento con ciclofosfamida.**

Parámetros	
Mujeres: hombres	7: 1
Edad media del inicio de ciclofosfamida	34.87 años (DS= 18.45)
Edad de inicio de MG- edad tratamiento actual	64 meses (DS=14.50) (min 48 meses, max 84 meses)
Anticuerpos AChR	
Positivo	7
Negativo	-
No determinado	1
Hallazgos clínicos	
Compromiso generalizado	3
Compromiso ocular	5
Grado Osserman antes del inicio de la ciclofosfamida	
I	-
IIA	2
IIB	5
IIIA	-
IIIB	-
IVA	-
IVB	-
V	1
Otras enfermedades autoinmunes	
Ninguna	6
Lupus eritematoso sistémico	2
Síndrome antofosfolipídico	1
Síndrome de Sjögren	1

**Tabla 2. Respuesta de los pacientes al tratamiento con ciclofosfamida.**

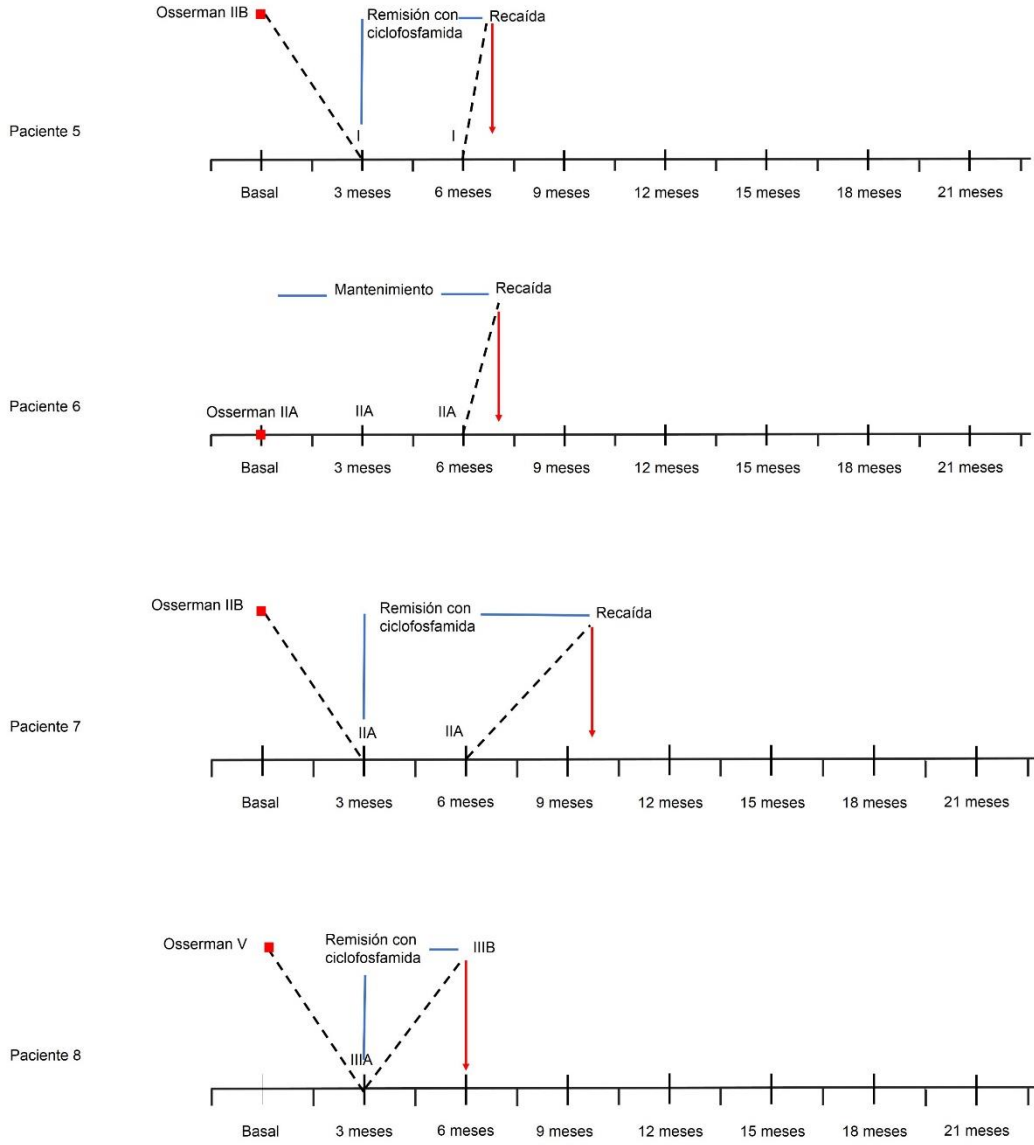
Paciente	Edad/ sexo	Duración de la MG (meses)	Anti- cuerpo AChR	Timecto mía	Osserman basal	Cantidad de crisis antes de CF que requirieron soporte respiratorio	Canti dad de ciclos de CF	Recaí da	Duración de la remisión (meses)
1	23/F	72	+	No	IIB	3	9	Si	15
2	28/F	48	+	No	IIB	0	9	Si	6
3	76/M	60	+	No	IIB	0	7	No	Respuest a sostenida en 18 meses de seguimien to
4	29/F	56	+	Si	IIA	0	6	Si	9 (se mantiene pero no mejora)
5	38/F	84	+	No	IIB	0	10	Si	4
6	43/F	60	+	No	IIA	0	6	Si	5 (se mantiene pero no mejora)
7	23/F	84	+	No	IIB	1	3	Si	7
8	19/F	48	nd	No	V	2	7	Si	8

*AChR= receptor de acetilcolina; CF= ciclofosfamida*



**Figura 1. Curso clínico de los pacientes que recibieron ciclofosfamida.**





**Figura 2. Curso clínico de los pacientes que recibieron ciclofosfamida.**

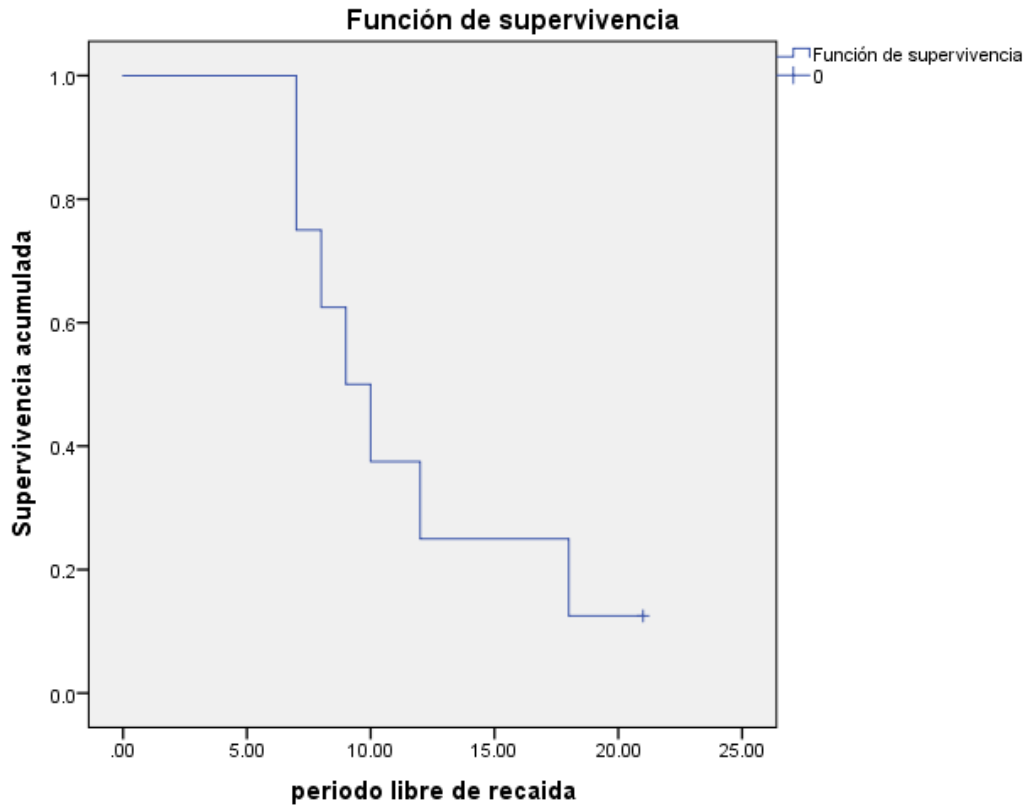
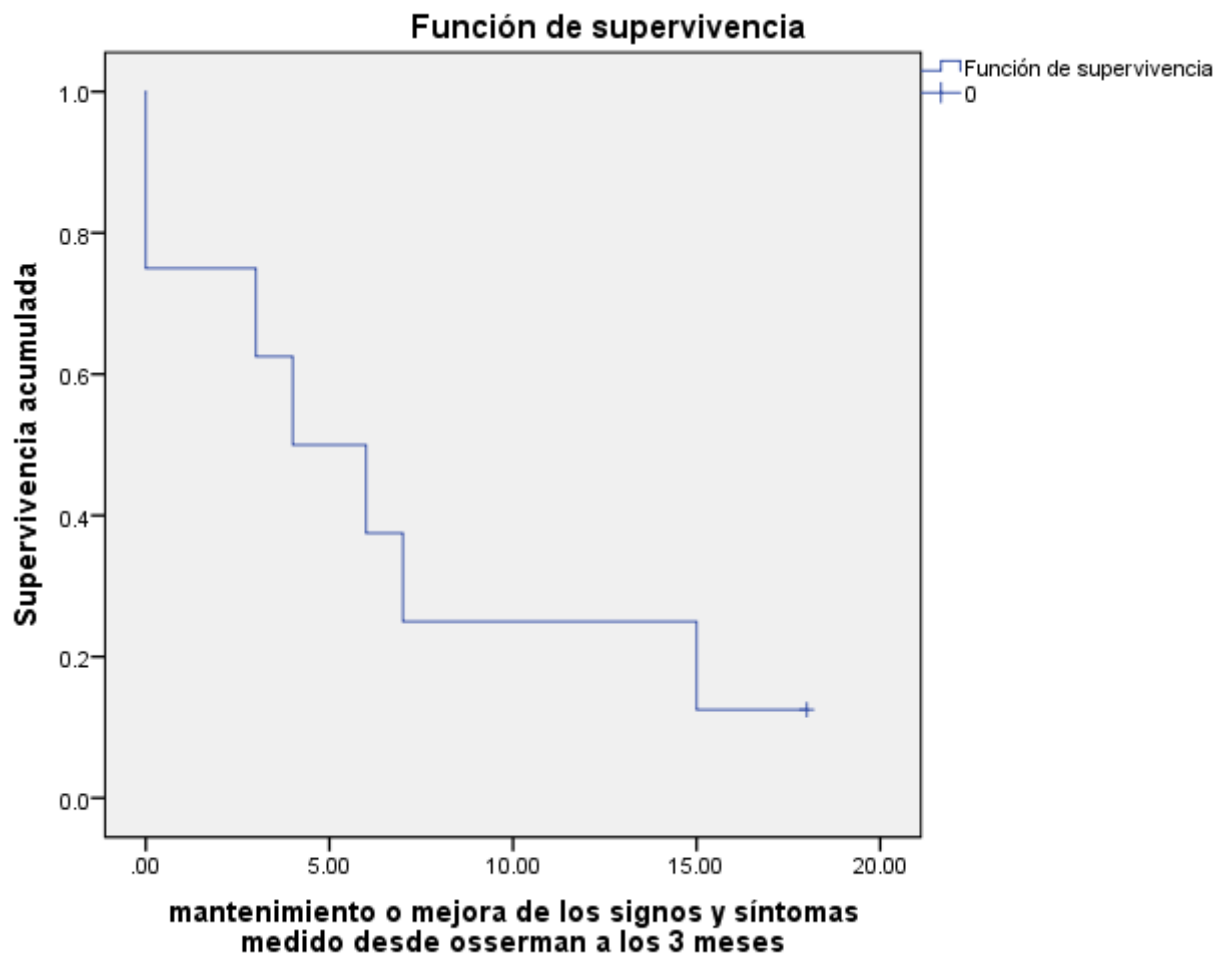


Figura 3. Periodo libre de recaída.



**Figura 4. Periodo libre de recaída (remisión).**

## Discusión

Los resultados de este estudio ambispectivo muestran en primera estancia que la eficacia de bolos mensuales de ciclofosfamida en los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis refractaria, fue demostrada en la mayoría de ellos, esto quedo establecido con la medición clínica de la escala de Osserman, sin embargo el mantenimiento de la mejoría fue por menos tiempo que lo reportado en la literatura; la mayoría de los pacientes al iniciar el tratamiento registraron una puntuación IIB de la escala de Osserman es decir presencia de debilidad leve de la musculatura bulbar o faríngea; desde la primera aplicación de ciclofosfamida todos ellos tuvieron mejoría de los síntomas, esto se demostró objetivamente cuando a los tres meses de inicio del tratamiento hubo una disminución de la puntuación en 1. En la revisión de series previas se demostró también una mejoría significativa de los pacientes, manteniendo esta por varios años, en nuestro grupo de pacientes la recaída fue en menos de 1 año, y en algunos de estos pacientes fue necesario iniciar otros fármacos inmunomoduladores; es importante comentar que los pacientes descritos en la literatura habían sido timectomizados antes de iniciar los bolos de ciclofosfamida, mientras que en nuestro grupo solo en una paciente se realizó la timectomía previa.

En relación a la comorbilidad con otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, no se demostró que esta asociación influyera en la respuesta al tratamiento y la evolución fue similar en aquellos pacientes que solo tenían diagnóstico de MG.

Se demostró también que es un medicamento bien tolerado con pocos efectos adversos de tipo gastrointestinal, solo una paciente presento leucopenia no severa, sin embargo existía comorbilidad con otras enfermedades autoinmunes lo cual podría haber influido con este resultado; es de resaltar que en otras series de pacientes a diferencia de la nuestra, se aplicaron tratamientos adicionales para disminuir la presencia de efectos adversos.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes; como en reportes previos, se encuentra una mayor prevalencia en el sexo femenino, y en edades jóvenes, sin embargo todos tuvieron anticuerpos AChR a diferencia de otras series donde la mayoría de los pacientes refractarios presentaron anticuerpos anti-MUSK.

Las limitaciones de nuestro estudio son una muestra pequeña, aunque revisando la literatura encontramos que las series previas de pacientes oscilan entre 6 y 20. En cuanto a nuestro seguimiento de pacientes este fue de poco más de 1 año, aunque en todos los pacientes excepto 1, fue suficiente para observar la recaída. A favor podemos mencionar que se cumplió el objetivo de demostrar una buena respuesta a los bolos de ciclofosfamida aunque no de manera sostenida como en lo reportado previamente; destacamos además que es un fármaco de fácil acceso y aplicación, así como de bajo costo lo cual es un punto importante si tenemos en cuenta nuestra población; consideramos entonces que este fármaco puede continuar siendo una opción terapéutica aceptable en un grupo de pacientes con miastenia gravis refractaria.

### **Conclusiones**

La ciclofosfamida resulto eficaz para disminuir los síntomas de los pacientes con miastenia gravis de acuerdo a escalas de medición clínica.

El mantenimiento de la mejoría de los síntomas con la aplicación de este medicamento es de pocos meses.

Cuenta con un adecuado perfil de seguridad, los efectos adversos reportados fueron leves.

La respuesta al tratamiento fue independiente de las características de los pacientes.

## Referencias Bibliográficas

- 1.- Nicolle MW, Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Continuum (Minneap Minn) 2016;22(6)
- 2.- Sanders DB, Guptill JT. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Continuum (Minneap Minn) 2014;20(5)
- 3.- Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nat Rev Immunol 2002; 2:797.
- 4.- Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2004; 29:484.
- 5.- Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 37:141.
- 6.- Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994; 330:1797.
- 7.- Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004; 24:17.
- 8.- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol 2015; 14: 1023–36
- 9.- Silvestri NJ, Wolfe GI. Myasthenia gravis. Semin Neurol 2012; 32:215.
- 10.- Díaz-Manera J, Rojas García R. Treatment strategies for myasthenia gravis: an update. Expert Opin Pharmacother 2012; 13:1873.
- 11.- Díaz-Manera J, Rojas-García R. Treatment strategies for myasthenia gravis. Expert Opin. Pharmacother. 2009 10(8):1329-1342.
- 12.- Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014 Jun;15(4):167-78
- 13.- Hart IK, Sharshar T, Sathasivam S. Immunosuppressant drugs for myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:5–6.
- 14.- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 2016; 87:419.

- 15.- Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D, Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015;15:199–206.
- 16.- Skeie GO, Apostolskib S, Evolic A, Gilhusd NE, Harte IK, Harmsf L, Hilton-Jonesg D, Melms A, Verschuureni J and Horgej JH, Guidelines for treatment of auto immune neuromuscular transmission disorders, *European Journal of Neurology* 2006, 13: 691–699
- 17.- Drachmana DB, Adamsa RN, Hub R, Jones RJ, Brodskyc RA. Rebooting the Immune System with High-Dose Cyclophosphamide for Treatment of Refractory Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* . 2008 ; 1132: 305–314.
- 18.- Lin PT, Martin BA, Weinacker AB, So YT. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with musk antibodies. *Muscle Nerve* 2006, 33: 433–435
- 19.- Buzzard KA, Meyer NJ, Hardy TA, Riminton DS, Reddel SW. Induction intravenous cyclophosphamide followed by maintenance oral immunosuppression in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2015 Aug;52(2):204-10
- 20.- Naggapa M, Netravathi M, Taly AB, Sinha S, Bindu PS, Mahadevan A, Long- term efficacy and limitations of cyclophosphamide in myasthenia gravis. *J Clinic Neurosci* 2014; Nov; 21(11):1909-14.
- 21.- De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle y Nerve* 2002 Jul;26(1):31-6.
- 22.- Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients, *Yale J Biol Med*. 2013 Jun 13;86(2):255-60

## ANEXOS

### APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

Por medio del presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

**“Eficacia y tolerancia de pulsos de ciclofosfamida intravenosa en dosis altas en pacientes con Miastenia Gravis autoinmune refractaria.”**, registrado ante el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Juan Manuel Velazco Suarez”. El objetivo de este estudio es:

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con ciclofosfamida a dosis altas en pacientes con diagnóstico de miastenia autoinmune refractaria, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suarez

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

- Permitir realizar cuestionario, así como solicitarme exámenes de diagnóstico de laboratorio ( Biometría Hemática )

Declaro que me han informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación en el estudio, que son los siguientes:

- Riesgo menor al mínimo.

El investigador principal está comprometido a darme información oportuna sobre cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le planteé acerca de los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente sin que esto repercuta en la atención que reciba. El investigador principal me ha dado seguridades de que no se identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio mi identidad y que los datos serán manejados en absoluta confidencialidad.

En caso de requerir mayor información puedo solicitarla al teléfono (771) 124 90 26 Dra. Sofía Mirely García Trejo y/o en el servicio de Neurología en el Instituto Nacional de Neurología “Dr. Juan Manuel Velazco Suarez” Tel (55) 56063822.

Nombre y firma \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo

Dra. Sofía Mirely García Trejo Investigador principal

\_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo



**Escala de Osserman**

I.- Miastenia gravis ocular

Ila.- Miastenia gravis generalizada leve.- Varios grupos musculares afectados. No afecta músculos respiratorios

Ilb.- Miastenia gravis generalizada moderada.- Similar al IIA pero más grave y con mayor afección de la musculatura bulbar

III.- Miastenia gravis aguda fulminante.- Debilidad grave y de rápida instauración con afección de musculatura respiratoria

IV.- Sintomatología grave que aparece al menos 2 años después de los grupos I y II

**ESCALA DE MIASTENIA MGFA**

I MG puramente ocular

II Debilidad leve

III Debilidad moderada

IV Debilidad grave

V Crisis miastenica que requiere intubación con o sin asistencia respiratoria mecánica

**Clasificación de efectos adversos de Rawlins y Thompson.**

Reacciones tipo A.- Son el resultado de una acción y un efecto farmacológicos exagerados, pero por otra parte normales, de un fármaco administrado a las dosis terapéuticas habituales.

Reacciones tipo B.- Son efectos totalmente aberrantes que no son de esperar sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis terapéuticas habituales en un paciente cuyo organismo tiene una farmacocinética normal del fármaco administrado.

Reacciones tipo C.- Son las que se presentan asociados a tratamientos prolongados.

Reacciones tipo D.- Son los retardados, como, por ejemplo, la carcinogénesis o la teratogénesis.

### APENDICE 3. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Año de nacimiento \_\_\_\_\_ Sexo: H ( ) M ( )

Expediente \_\_\_\_\_

Ocupaciones previas \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_

Entidad federativa \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_

Estado civil: Soltero ( ) Casado ( ) Divorciado ( ) Viudo ( ) Unión libre ( )

¿Antecedente familiar de miastenia gravis u otra enfermedad autoinmune? Sí ( ) No ( )

¿Edad de inicio de Miastenia autoinmune? ( )

¿Forma de presentación clínica?

Ocular ( ) Bulbar ( ) Generalizada ( )

¿Comorbilidades? Si ( ) No ( )

¿Cuales? \_\_\_\_\_

¿Estado de anticuerpos? Positivos ( ) Seronegativos ( )

¿Tiempo de inicio de los síntomas a inicio del tratamiento? \_\_\_\_\_

¿Número de crisis miastenicadas? ( )

¿Osserman al inicio del tratamiento? ( )

¿Dosis total de esteroides ( )

¿Número de fármacos empleados? ( )

¿Coexistencia de otras enfermedades autoinmunes? Si ( )  
No ( )

Timectomia Si ( ) No ( )

Efectos adversos Tipo A ( ) Tipo B ( ) Tipo C ( ) Tipo D ( )

¿Osserman al completar al menos 6 ciclos de ciclofosfamida? \_\_\_\_\_

Numero de ciclos requeridos 5, 6, 7, 8, 9. \_\_\_\_\_

Recaída de miastenia autoinmune si ( ) No ( )

Tiempo desde el término de la aplicación de la ciclofosfamida a la recaída (meses)  
\_\_\_\_\_

**Laboratorio al momento de diagnóstico:**

- Biometría Hemática:

Hb:\_\_\_ gr/dl RDW\_\_\_% Hto\_\_\_ % Pqt\_\_\_10000/ul Leucos\_\_\_10000/uL

- Química Sanguínea

Cr\_\_\_ mg/dl Urea \_\_\_mg/dl BUN \_\_\_\_\_ mg/dl