



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

**TESIS: "RESPUESTA CLINICA EN PACIENTES MEXICANOS CON
POLIRRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRONICA
TRATADOS CON RITUXIMAB"**

PARA OBTENER GRADO EN NEUROLOGIA CLINICA

PRESENTA:

DR. ALLAN NATANAEL SALMERON MENDOZA

ASESOR DE TESIS

DR. EMMANUEL RODRIGUEZ CHAVEZ



CIUDAD DE MÉXICO 2023



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.

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”

DRA. LETICIA MARTHA HERNANDEZ JUAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA

DR. EMMANUEL RODRIGUEZ CHAVEZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA

DR. ALLAN NATANAEL SALMERON MENDOZA
RESIDENTE DE NEUROLOGIA CLINICA EN UNIDAD MÉDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

NUMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL R-2023-3501-224

INDICE

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	5
MATERIAL Y MÉTODOS.	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	22
BIBLIOGRAFIA.....	23
ANEXOS	26

“RESPUESTA CLINICA EN PACIENTES MEXICANOS CON POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRONICA TRATADOS CON RITUXIMAB”

Resumen

Material Y Métodos: se realizó un estudio retrospectivo y observacional, recopilando datos demográficos, clínicos y paraclínicos de pacientes con diagnóstico de Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria (PDCI) tratados con rituximab, se evaluó la asociación con la prueba de chi cuadrada para la Herramienta de Estadificación del Actividad en polirradiculoneuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria (CDAS), se usó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para medias pre y postratamiento de las escalas Neuropatía Inflamatoria Causa y Tratamiento (INCAT) y la escala “Medical Research Council” para fuerza muscular (MRC).

Resultados: Se evaluaron 28 sujetos con diagnóstico de PDCI, 57.10 % (n= 16) de sexo femenino y 42.90 % (n= 12) de sexo masculino, con una media para edad de 53.68 años (DE: 11.637), el 96.40 % (n= 27) presentaron mejoría por CDAS pre y postratamiento, se encontró una media de -2.07 para INCAT y +6.32 para la evaluación MRC en comparación pretratamiento vs postratamiento, el 57.10 % (n= 16) de los sujetos no presentaron recaídas posteriores al tratamiento, no se documentaron eventos adversos.

Conclusiones: Rituximab es un tratamiento efectivo en pacientes con PDCI, al disminuir la actividad de la enfermedad evaluada por la escala CDAS, demostrando una mejoría en la funcionalidad cuantificada por las escalas INCAT y MRC, con un adecuado perfil de seguridad.

Palabras clave (MESH): Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria, Rituximab, Resultado del Tratamiento, Evaluación de la Discapacidad

"CLINICAL RESPONSE IN MEXICAN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY TREATED WITH RITUXIMAB"

Abstract

Material and Methods: this was a retrospective observational study, demographic, clinical and paraclinical data were collected from patients diagnosed with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) treated with rituximab, for the Chronic Demyelinating Polyneuropathy Activity Staging Tool (CDAS) association was evaluated by the chi-square test, for pre-treatment and post-treatment scores: INCAT (means of the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) and MRC ("Medical Research Council" for muscle strength), the Wilcoxon signed-rank test was used.

Results: 28 subjects diagnosed with CIDP were evaluated, 57.10% (n=16) female and 42.90% (n=12) male, with a mean age of 53.68 years (SD: 11.637), 96.40% (n=27) showed improvement by pre- and post-treatment CDAS, a mean of -2.07 was found for INCAT and +6.32 for the MRC evaluation in comparison pre-treatment vs post-treatment, 57.10% (n=16) of the subjects did not present relapses after treatment, no adverse events were documented.

Conclusions: Rituximab is an effective treatment in patients with CIDP, by decreasing the activity of the disease assessed by the CDAS scale, demonstrating an improvement in functionality quantified by the INCAT and MRC scales, with an adequate safety profile.

Key words: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy Rituximab, Treatment Outcome, Disability Evaluation

ANTECEDENTES

En 1890, Eichhorst reportó por primera vez el cuadro clínico de un paciente con una presentación similar al síndrome de Guillain-Barré, pero con un curso crónico (1), fue hasta 1975 que Dyck acuñó el término PDCI (Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica) resumiendo las características principales el cuadro clínico identificado actualmente como una patología autoinmune con involucro del nervio periférico y sus raíces (2). No existe información epidemiológica de estudios en población mexicana, a nivel mundial un meta-análisis en 2019 estimó que la tasa de incidencia es de 0,33 por 100.000 y la prevalencia de 2,81 por 100.000 (3). Se ha observado predominio para el sexo masculino, con una tasa de 1,5 a 4:1. Afecta principalmente a personas entre los 30 y 60 años, incrementa su incidencia con la edad avanzada y alcanza una prevalencia de 6,7/100.000 habitantes en el grupo de edad de 70 a 79 años (4).

En cuanto a su fisiopatología, los estudios por autopsia, resonancia magnética y ultrasonido han demostrado que las lesiones inflamatorias en PDCI ocurren predominantemente en las raíces espinales, troncos nerviosos proximales y plexos principales, pero pueden llegar a afectar en todo el sistema nervioso periférico (5), en inmunopatología se identifican células T activadas, macrófagos, complemento y autoanticuerpos que trabajan de manera conjunta para inducir un ataque contra antígenos localizados en el nervio periférico (6), aún no se ha identificado un autoanticuerpo o antígeno desencadenante único, tampoco se ha determinado relación directa entre algún evento desencadenante específico que inicie la respuesta autoinmune, a pesar de la asociación epidemiológica con otras afecciones como diabetes mellitus, trastornos del tejido conectivo, infecciones (por ejemplo, hepatitis y VIH) o disproteinemias como la leucemia linfocítica crónica y linfoma de células B (7).

En cuanto al mecanismo inmunológico específico en biopsias del nervio sural se observaron segmentos desmielinizados como resultado de la fagocitosis por

macrófagos, estudios por microscopía de electrones revelaron que estos macrófagos se ubicaban dentro de la membrana basal que rodea las fibras mielinizadas, los macrófagos parecen ser capaces de destruir las vainas de mielina estructuralmente normales, el axón y las células de Schwann parecen estar seguras de esta fagocitosis (8), el lugar en el que los macrófagos inician la invasión de las fibras mielinizadas es principalmente el nodo de Ranvier, por lo que se sospecha que los componentes específicos que distinguen estos de la región desempeña un papel crucial como antígenos que desencadenan la desmielinización (9).

Estudios recientes han encontrado autoanticuerpos específicos contra los componentes de los nodos de Ranvier en algunos de los pacientes diagnosticados con PDCI, los anticuerpos IgG4 (inmunoglobulina G4) anti-neurofascina 155 y anti-contactina 1, estos pacientes muestran características clínicas diferentes a la forma clásica de PDCI, como ataxia sensorial, temblor y falta de respuesta a la terapia de inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Las características observadas en la biopsia de pacientes con estos anticuerpos incluyen edema endoneural, degeneración axonal, ausencia de capas de cebolla e infiltración celular, lo cual sugiere que los mecanismos subyacentes a la neuropatía causada por estos anticuerpos son distintos del concepto clásico de la desmielinización inducida por macrófagos que hasta ahora se ha considerado como la patogénesis de la PDCI, se ha propuesto el concepto de nodopatía o paranodopatía para pacientes con anticuerpos IgG4 asociados a componentes nodales y paranodales (8).

El diagnóstico de la PDCI se basa en criterios clínicos establecidos en la guía de diagnóstico y tratamiento de la Academia Europea de Neurología, la cual establece debilidad muscular progresiva o recurrente, simétrica, proximal y distal de miembros superiores e inferiores con alteraciones sensitivas de al menos dos miembros, con una temporalidad de al menos 8 semanas y a la exploración clínica ausencia o reducción de reflejos de estiramiento muscular en las 4 extremidades, esto para la forma clásica, se especifican a su vez variantes fenotípicas de PDCI

las siguientes singularidades; para la PDCI distal, pérdida sensitiva distal y debilidad muscular de predominio en extremidades inferiores, para la PDCI Multifocal alteraciones sensitivas y debilidad en un patrón asimétrico, predominio en extremidades superiores y en más de una extremidad, para la PDCI focal alteraciones sensitiva y la debilidad muscular en una sola extremidad, para la PDCI sensitiva se consideran síntomas y signos sensitivos aislados, sin afectación motora (10).

El estudio electrofisiológico de las Velocidades de conducción nerviosa (VCN) permite una mejor categorización, al clasificar a los pacientes como PDCI o posible PDCI. Los criterios que definen la PDCI son anomalías de las VCN (latencia motora prolongada >50%, disminución de más del 30% de las VCN motoras, prolongación de la onda F más del 20% o su ausencia, bloqueo de la conducción o dispersión temporal) en al menos dos nervios, se examinan los nervios mediano, cubital, peroneo y tibial. Como criterios de apoyo se utilizan el nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, ecografía de nervio periférico, resonancia magnética, biopsia y respuesta al tratamiento (11).

La estrategia de tratamiento en PDCI debe adaptarse a la actividad de la enfermedad, se inicia con una de las tres terapias de primera línea: IgIV (incluidas la vía subcutánea), corticosteroides o plasmaféresis, entre el 50% y el 70% de los pacientes responden a una de estas terapias. El enfoque del tratamiento consiste de manera inicial en una terapia de inducción seguida de una fase de mantenimiento. Muchos fármacos ahorradores de esteroides se han utilizado en PDCI, incluyendo micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y ciclosporina, los ensayos existentes han sido poco eficaces en demostrar un beneficio significativo (12).

La estrategia de tratamiento en el PDCI debe adaptarse a la actividad de la enfermedad para esto la escala estandarizada más utilizada es la Herramienta de estadificación de Actividad en PDCI (CDAS por sus siglas en inglés) la cual

permite clasificar fácilmente y reproduciblemente a los pacientes con PDCI según la actividad de la enfermedad y el estado del tratamiento. La estadificación se asigna de forma numérica significando una mayor severidad un número mayor. De los 106 pacientes con PDCI seguidos durante un promedio de 6,4 años, el 11% se clasificó como “curado”, el 20% en remisión (definido como estando estable fuera del tratamiento durante <5 años), el 44% tenía una enfermedad activa estable que requería tratamiento continuo, el 7% estaba mejorando en el tratamiento tras un diagnóstico reciente, y el 18% tenía “enfermedad activa inestable” (sin tratamiento o refractario al mismo).

Herramienta de estadificación de Actividad en PDCI (CDAS)
1) Curado: ≥ 5 años sin tratamiento a) Exploración neurológica normal b) Exploración anormal
2) Remisión < de 5 años sin tratamiento a) Exploración neurológica normal b) Exploración anormal
3) Enfermedad actividad estable ≥ 1 año de tratamiento a) Exploración neurológica normal b) Exploración anormal
4) Mejoría bajo tratamiento \geq de 3 meses y ≤ 1 año a) Exploración neurológica normal b) Exploración anormal
5) Enfermedad activa inestable: exploración anormal con empeoramiento progresivo o recaída a) Sin tratamiento previo o menos de 3 meses del inicio de este b) Sin tratamiento c) En tratamiento

Tomado de Gorson KC et al, 2010 (13)

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento y en el seguimiento de los pacientes con PDCI también se utilizan las escala para Neuropatía Inflamatoria, Causa y Tratamiento (INCAT por sus siglas en ingles) y la escala “Medical Research Council” para fuerza muscular (MRC), esta última representa la suma del puntaje de fuerza de 6 grupos musculares, deltoides, bíceps, extensor radial del carpo, iliopsoas, cuádriceps y tibial anterior, abarcando del 0 al 60 (13).

Escala de discapacidad INCAT		
	Discapacidad en miembros torácicos	Discapacidad en miembros pélvicos
0	Sin debilidad en extremidades superiores	Marcha normal
1	Síntomas, en uno o ambos brazos, que no afectan a la capacidad para alguna de estas: subir cremallera o abotonar; lavar o cepillar el cabello; usar cuchillo y tenedor juntos; entregar monedas	Marcha afectada, pero camina independientemente en el exterior.
2	Síntomas, en un brazo o en ambos brazos, afectando, pero no impidiendo ninguna de las funciones mencionadas anteriormente	Usualmente utiliza un soporte unilateral (pico, brazo único, un brazo) para caminar en el exterior
3	Síntomas, en un brazo o en ambos brazos, que impiden una o dos de las funciones mencionadas anteriormente	Usualmente utiliza un soporte bilateral (pistas, cuchillos, marco, dos brazos) para caminar en el exterior
4	Síntomas, en un brazo o ambos brazos, impidiendo tres o todas las funciones enumeradas, pero algunos movimientos deliberados todavía posibles	Usualmente utiliza silla de ruedas en el exterior, pero es capaz de estar de pie y caminar unos pasos con ayuda.
5	Incapacidad para usar cualquiera de los brazos para cualquier movimiento intencional	Restringido a silla de ruedas, incapaz de ponerse de pie o caminar unos pasos con ayuda

Tomado de Gorson KC, et al, 2010 (13)

Aproximadamente el 20–30% de los pacientes con PDCI no responden a terapias de primera línea, aproximadamente el 15% de los enfermos siguen refractarios a todas las modalidades de tratamiento, los factores de riesgo para poca respuesta al tratamiento son PDCI multifocal, inicio insidioso y patrón axonal en VCN (14).

No existen protocolos establecidos para el tratamiento en pacientes con enfermedad refractaria, recientemente ha incrementado el uso de rituximab, un anticuerpo anti-CD20 monoclonal que depleta selectivamente las células B, en este grupo de pacientes se reporta respuestas clínicas favorables y un buen perfil de seguridad (15).

Hasta el momento no existen ensayos clínicos contundentes que apoyen el uso de rituximab en PDCI, en un metaanálisis se identificó un total de 96 pacientes tratados con rituximab, la estimación combinada de la respuesta fue del 75%, similar a lo reportado en series previas, la mayoría de los pacientes tratados con este fármaco fueron refractarios a tratamientos de primera línea, el mecanismo subyacente a su efectividad sigue siendo poco claro pero se considera se debe a la presencia de anticuerpos específicos aun no identificados (16).

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de una investigación de tipo cohorte retrospectivo, longitudinal, observacional, donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria, a los que se les haya tratado con Rituximab en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de la UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret” durante en el periodo de marzo del 2017 a noviembre del 2023.

Se utilizo como criterios de inclusión Pacientes que en su expediente cuenten con diagnóstico de PDCI a los cuales se le haya dado tratamiento con Rituximab, mayores a 18 años, durante el periodo de marzo del 2017 a noviembre del 2023. Se excluyeron pacientes que presentaron pérdida de seguimiento, que no contaban con evaluación médica con determinación de escala INCAT o MRC. Se realizo un muestreo no probabilístico y por conveniencia.

Se incluyeron variables demográficas, manifestaciones clínicas evaluadas por las escalas CDAS, INCAT y MRC y e información respecto a tratamiento en pacientes con PDCI a los en el servicio de Neurología en el CMN.

Se recolectaron los datos demográficos, clínicos y paraclínicos del expediente electrónico del sistema de hospitalización, así como del sistema electrónico de la consulta externa del CMN La Raza Dr. Fraga Mouret y de expedientes físicos presentes en archivo clínico.

Se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva, obteniendo los resultados en frecuencias ponderadas al 100% de acuerdo con las categorías de cada variable cualitativa del estudio mientras que para las variables cuantitativas se evaluó su distribución mediante prueba Shapiro-Wilk obteniendo medidas de tendencia central (media [desviación estándar {DE.}]) determinando una distribución no paramétrica a partir de un valor $p < 0.05$. Se calculó la diferencia de puntajes de las escalas para INCAT y MRC

Se evaluó la asociación con prueba Chi-Cuadrada para la variable cuantitativa: clasificación de la Herramienta CDAS pretratamiento y postratamiento; en las variables cuantitativas se realizó la prueba T o prueba de rangos de Wilcoxon para la diferencia de medias pretratamiento y postratamiento, así como la prueba Kruskal-Walis comparando resultados por categoría CDAS, en todas las pruebas estadísticas se determinó su significancia estadística a partir de un valor $p < 0.05$.

Se utilizó Microsoft Excel para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.26.

RESULTADOS

Se evaluaron 28 sujetos con diagnóstico de Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (PDCI), 57.10% (n=16) de sexo femenino y 42.90% (n=12) de sexo masculino, con una media para la edad de 53.68 años (Desviación Estándar (DE):11.637, $p=0.769$). Los sujetos presentaron una media para tiempo de evolución de 23.43 meses (DE: 24.005, mínimo:3, máximo:114, $p<0.001$).

Tabla 1 Características demográficas

EDAD (AÑOS)	MEDIA (DE)	53,68 (11.637)
TIEMPO DE EVOLUCION (MESES)	MEDIA (DE)	23.43 (24.005)
SEXO	Femenino	16 (57.1%)
	Masculino	12 (42.9%)
NÚMERO DE TRATAMIENTOS PREVIOS	0	1 (3.6%)
	1	13 (46.4%)
	2	8 (28.6%)
	3	3 (10.7%)
	4	2 (7.1%)
	5	1 (3.6%)
FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD	Forma clásica	26 (92.9%)
	Forma distal	1 (3.6%)
	Forma sensitiva	1 (3.6%)

Los sujetos presentaron una media para número de tratamientos previos de 1.82, (DE:1.156, mínimo:0, máximo:5, $p=0.001$); el 46.40% (n=13) de los sujetos presentó antecedente de 1 tratamiento previo, 28.60% (n=8) antecedente de 2 tratamientos previos, 10.70% (n=3) antecedente de 3 tratamientos, 7.10% (n=2) antecedente de 4 tratamientos previos y 3.60 % (n=1) antecedente de 5 tratamientos previos (Tabla 1).

En la evaluación de la Herramienta de Estadificación del Actividad en Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria (CDAS), se encontró que el 89.30% (n=25) de los sujetos presentaron un estadio 5C pretratamiento, 7.10% (n=2) estadio 5A y 3.60% (n=1) estadio 5B; en la evaluación postratamiento, el 57.10% (n=16) presentaron un estadio 3B, 35.70% (n=10) estadio 4B y 3.60% (n=1) estadio 2B o 5C; no se presentó asociación estadísticamente significativa para las categorías pre y postratamiento ($p=0.866$). El 52.00% (n=13) de los sujetos con estadio 5C pretratamiento presentaron un estadio 3B postratamiento, 40.00% (n=10) un estadio 4B y 4.00% (n=1) estadio 2B o 5C; mientras que el 100.00% (n=2) de los sujetos con estadio 5A pretratamiento presentaron un estadio 3B postratamiento y el 100.00% (n=1) de los sujetos con estadio 5B pretratamiento presentaron estadio 3B postratamiento, por lo que del 100.00 % (n=28) de sujetos evaluados, el 96.40 % (n=27) presentaron mejoría respecto a la evaluación CDAS pretratamiento y postratamiento.

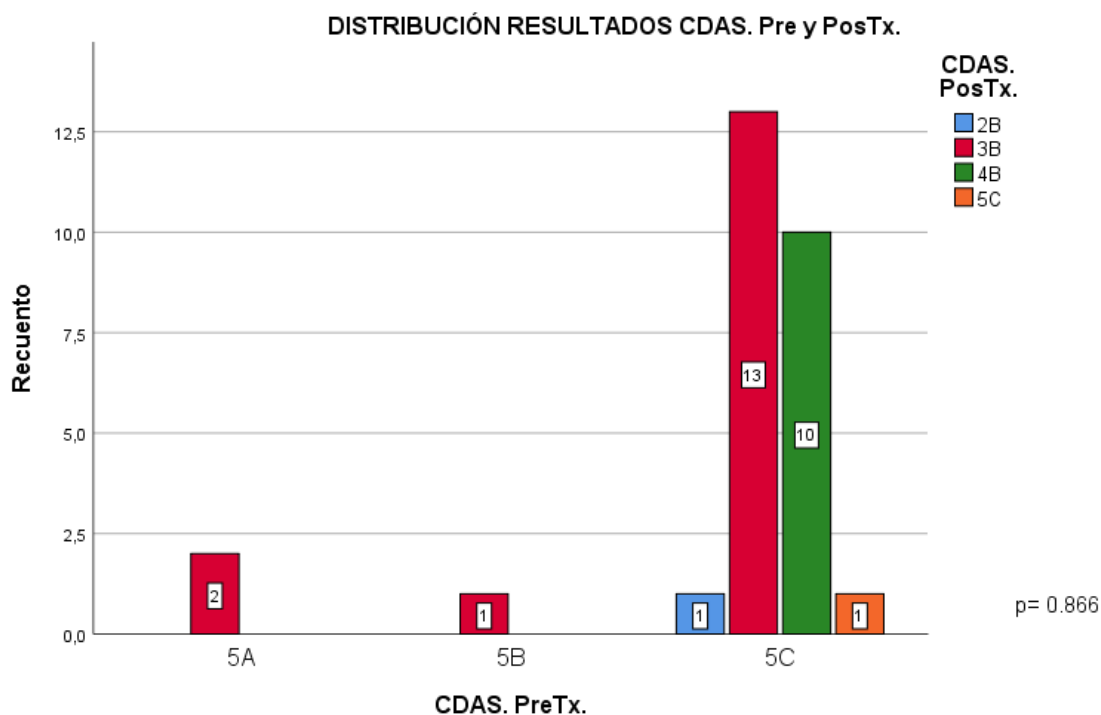


Figura 1: Gráfico de barras con distribución resultados categorizados para instrumento CDAS. Pre y postratamiento. CDAS.: Herramienta de Estadificación del Actividad en Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica, PosTx.: Postratamiento, PreTx.: Pretratamiento. *Prueba Chi-cuadrada.

Los detalles cuantitativos para puntajes de las escalas para Neuropatía Inflamatoria Causa y Tratamiento (INCAT) y la Escala del Medical Research Council para fuerza muscular (MRC) se muestran en la Tabla 2. Se encontró que los sujetos presentaron una media de -2.07 entre las evaluaciones INCAT. pretratamiento y postratamiento, mientras que para la evaluación MRC, la media pretratamiento y postratamiento fue de 6.32.

Tabla 2 Detalles cuantitativos para evaluaciones INCAT. Y MRC. pre y postratamiento. Resultados descritos como media – desviación estándar y mínimo – máximo. DE.: Desviación estándar

	\bar{X} (DE.)	Mín-Máx.	p^*
INCAT. PreTx.	5.43 (2.251)	2 - 9	< 0.001 [‡]
INCAT. PosTx.	3.36 (2.883)	0 - 9	
DIFERENCIA INCAT.	-2.07 (1.464)	-4 - 1	
MRC. PreTx.	40.68 (9.870)	20 - 57	< 0.001 [¥]
MRC. PosTx.	47 (10.357)	22 - 60	
DIFERENCIA MRC.	6.32 (6.510)	-8 - 17	

*Comparación entre resultados pre y postratamiento, ‡Prueba de rangos Wilcoxon, ¥Prueba T.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa para los resultados pretratamiento y postratamiento en las evaluaciones INCAT ($p < 0.001$, figura 2) Y MRC ($p < 0.001$, figura 3).

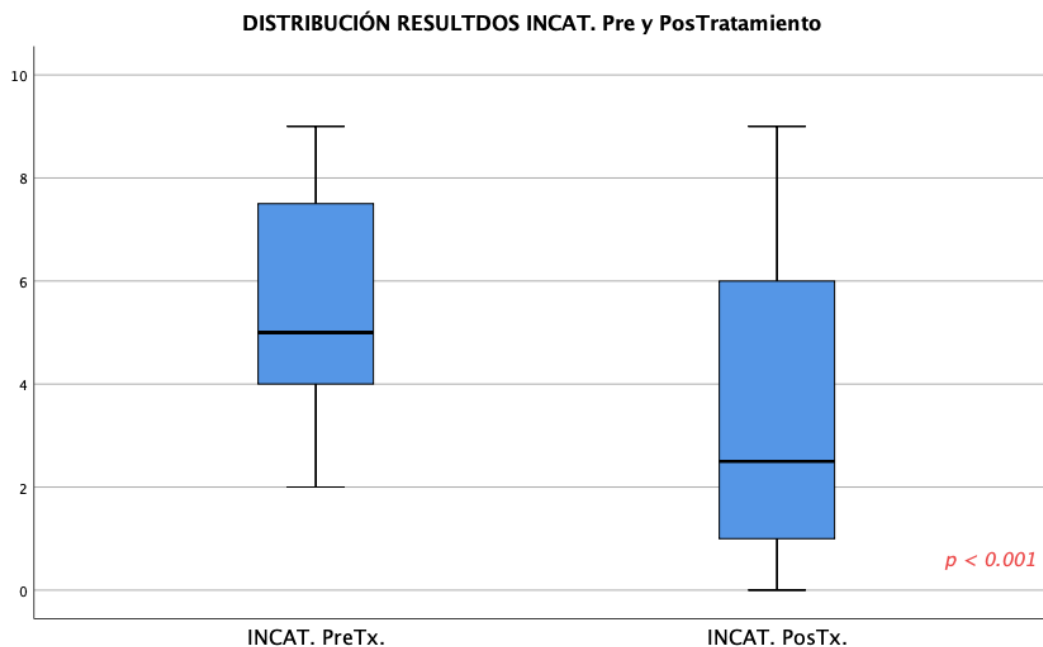


Figura 2 Distribución diferencia puntajes pre y postratamiento para instrumento INCAT, PostTx.: Postratamiento, PreTx.: Pretratamiento. *Prueba de rangos de Wilcoxon.

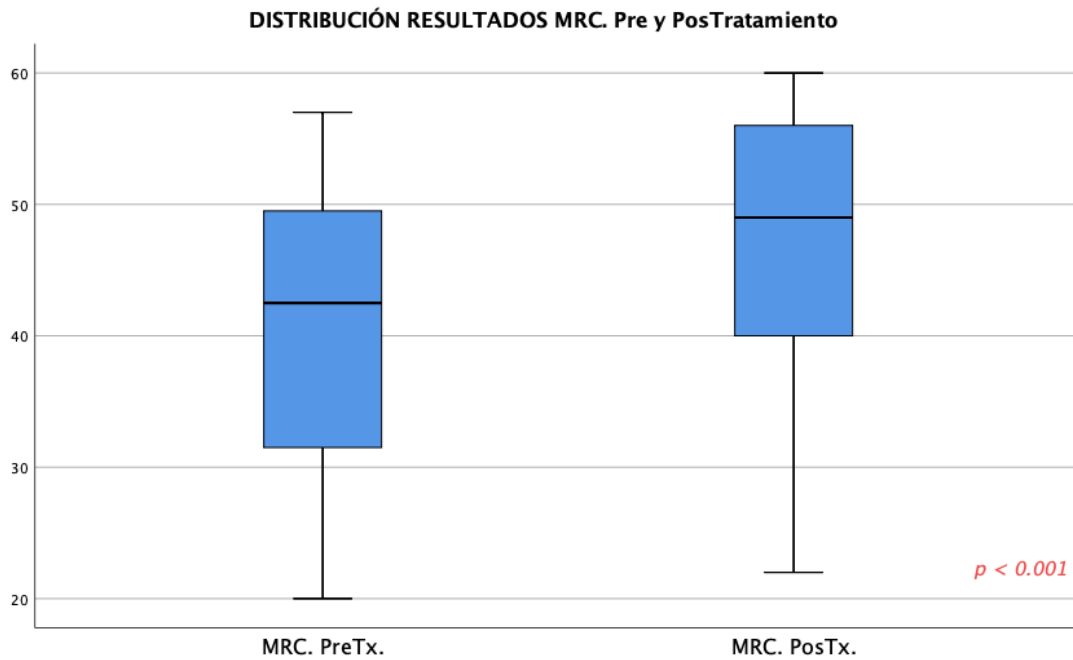
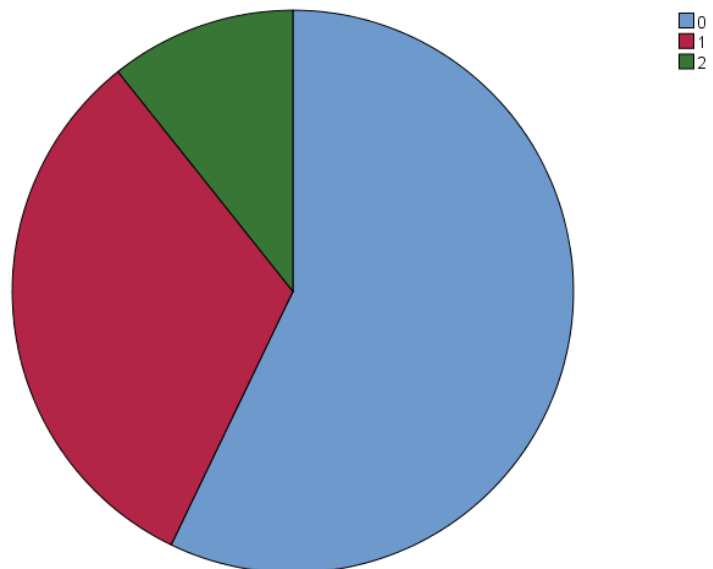


Figura 3 Distribución diferencia puntajes pre y postratamiento para instrumento MRC. MRC.: Escala del Medical Research Council para fuerza muscular, PostTx.: Postratamiento, PreTx.: Pretratamiento. *Prueba T.

El 57.10% (n=16) de los sujetos no presentaron recaídas, 32.10% (n=9) 1 recaída y 10.70% (n=3) 2 recaídas (Tabla 3).

Tabla 3 Frecuencia de recaídas

Recaídas	Frecuencia (%)
0	16(57,1%)
1	9(32,1%)
2	3(10,7%)
Total	28(100,0%)



Se realizaron evaluaciones para los puntajes INCAT Y MRC pretratamiento y postratamiento por categorías diferenciando entre CDAS pretratamiento y postratamiento, en los resultados no se presentó asociación estadísticamente significativa, los detalles se muestran en la tabla 4.

Tabla 4 Evaluación resultados cuantitativos Pre y Postratamiento para instrumentos y diferencias en INCAT. Y MRC por CDAS. Pre y postratamiento *Prueba Kruskal-Walis para variables independientes, ‡Prueba ANOVA.

	CDAS. PreTx. (p)	CDAS. PosTx. (p)
INCAT. PreTx.	0.358*	0.312*
INCAT. PosTx.	0.373*	0.117*
DIFERENCIA INCAT.	0.496*	0.207*
MRC. PreTx.	0.529‡	0.474‡
MRC. PosTx.	0.511‡	0.207‡
DIFERENCIA MRC.	0.327*	0.607*

No se reportaron eventos adversos en los sujetos tratados con rituximab.

DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo analizó a los pacientes con diagnóstico de PDCI que fueron tratados con rituximab en un único centro de tercer nivel en la ciudad de México durante un periodo de 6 años, al realizarse en un hospital de referencia se obtuvo información de 28 pacientes, al ser una terapia innovadora existen pocos reportes sobre su utilización, en 2018 por Roux y colaboradores, reportando su experiencia en un grupo con también 28 pacientes (17), los cuales identificaron en un periodo de 12 años, siendo esta la cohorte publicada con mayor número de pacientes y el seguimiento más largo, en nuestra revisión no encontramos reportes en pacientes latinoamericanos.

Los pacientes fueron evaluados para respuesta al tratamiento en un periodo mínimo de 4 meses, este mínimo visto solo en un paciente, otros estudios retrospectivos muestran un seguimiento en su mayoría similar a este (16). Las características demográficas de nuestro estudio encontramos una edad media de presentación de 53 años de edad, sin encontrar un predominio en relación al sexo, aproximándose a la cohorte americana reportada en 2023 la cual identificó una media de edad de 58 años de edad (18).

Dentro de las características de la enfermedad de los pacientes estudiados, destaca que la mayoría (92.9%) tuvieron la variante tipo clásica, la cual se reporta en la literatura en una incidencia menor con aproximadamente el 50% (12), puede influir en nuestra alta proporción el hecho que la mayoría de los pacientes que recibieron el tratamiento fueron refractarios a tratamientos iniciales y presentaron mayor severidad en los síntomas motores, lo cual llevó a intensificar el tratamiento, además es posible que las variantes atípicas se encuentren infradiagnosticadas en nuestro medio.

En cuanto al grado inicial de discapacidad y severidad clínica de la enfermedad en nuestra población observamos una escala de INCAT con una media de 5.43 (con una desviación estándar (DE): 2.25) y un MRC de 40.68 (DE:9.8) en un reporte del 2019 en pacientes considerados refractarios que fueron tratados con rituximab se reportó un INCAT basal de 4.54 con (DE:2.5) y un MRC con una media de 23.6 (DE:23.6) (19), podemos ver que se inició la terapia con rituximab en pacientes con una escala INCAT similar, sin embargo en el estudio mencionado se consideró a pacientes con un MRC medio mayor, esto se debe posiblemente a que para su elegibilidad consideraron pacientes con incapacidad para la deambulación, lo pudo traducir un MRC más bajo, en algunas publicaciones también se ha discutido la limitación de la escala INCAT para evaluar cambios significativos en la limitación para caminar (20). Debido a que el rituximab aun es considerado una terapia de segunda línea reservada para pacientes refractarios al tratamiento convencional, todos los pacientes recibieron al menos un tratamiento previo, la excepción fue un paciente que se perfiló para el tratamiento con rituximab de inicio por presencia de enfermedad hematológica concomitante.

En cuanto a la estadificación por la escala CDAS todos nuestros pacientes se ubicaron de manera inicial en el nivel 5 que traduce enfermedad activa inestable; en un estudio de validación de esta escala realizada en el 2010 por Gorson et al en un grupo de 108 pacientes, se clasificó dentro de el grado 5 al 18% de estos (13). En cuanto a esta misma escala observamos que 27 de los 28 pacientes correspondiente al 96.8% presentaron mejoría en el estado de la enfermedad por medio de esta escala, dentro de los trabajos publicados sobre el uso de rituximab no encontramos reportes sobre que documenten el cambio en la calificación por esta escala, esto debido a que esta fue diseñada y validada con fines de selección de pacientes en base a la actividad de la enfermedad, diferenciando los pacientes con enfermedad activa que se benefician del tratamiento, sobre los pacientes con secuelas y enfermedad inactiva que presentaran pobre respuesta al tratamiento (6).

De igual forma se presentó mejoría en la evaluación posterior al tratamiento con rituximab en las escalas cuantitativas INCAT Y MRC con una asociación estadísticamente significativa, encontrándose para la escala INCAT un decremento de 2.07 (DE:1.464) y para la escala MRC un aumento en la fuerza con una diferencia de 6.32 (DE:6.510), en el trabajo de Muley y colaboradores (15) sobre el tratamiento de pacientes con PDCI refractarios se reportó de igual manera una mejoría cuantificada por la escala INCAT con una media de 4.54 puntos (DE:2.5) y para la MRC de 23.63 (DE:21.3), como mencionamos previamente este estudio incluyeron pacientes con enfermedad mas severa que nuestra población, por lo cual se presento en su grupo un mayor incremento en ambas puntuaciones.

En cuanto al número de recaídas se reporta en la bibliografía que hasta el 55% de los pacientes tratados con inmunoglobulina permanecen libres de recaídas posterior al tratamiento inicial de la enfermedad (21), en la bibliografía consultada no se documentó la presencia de recaídas posterior a la terapia con rituximab, en nuestro grupo de estudio encontramos que el 57.1 % de los sujetos con diagnóstico de PDCI tratados con rituximab no presentaron recaídas en el periodo de seguimiento.

Ningún sujeto tratado con rituximab reportó eventos adversos, reacciones a la infusión o infecciones relacionadas a inmunosupresión durante el periodo de seguimiento.

Las limitaciones de nuestro trabajo yacen en su carácter observacional y retrospectivo, lo cual no nos permite realizar intervenciones en el tratamiento de los pacientes o una evaluación más detallada de la respuesta al tratamiento, al tratarse de una enfermedad con un carácter dinámico y recidivante, además nuestro grupo fue casi en su totalidad pacientes tratados con múltiples fármacos previamente y con un tiempo de inicio de la enfermedad y número recaídas variable, en el futuro y con el fin de sentar bases sólidas para la utilización de

rituximab en pacientes con PDCI deben realizarse ensayos clínicos multicéntricos y comparativos con las terapias actuales de primera línea.

El presente estudio resalta información muy significativa, trazando un punto de partida para la realización de futuras líneas de investigación con el fin de identificar de mejor manera los pacientes que se beneficiarían de un perfilamiento inicial para el tratamiento con rituximab.

Este proyecto es el primero en describir la respuesta a esta terapéutica en pacientes mexicanos y uno de los primeros a nivel mundial en dar un seguimiento especializado después del tratamiento con Rituximab.

CONCLUSIÓN

La presente investigación retrospectiva en pacientes con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica tratados con rituximab identifico una buena respuesta al tratamiento al disminuir la actividad de la enfermedad evaluada por la escala CDAS, demostró una mejoría en la funcionalidad por medio de la escala INCAT y aumento de la fuerza evaluada por la escala MRC, esto de acuerdo a la hipótesis de trabajo planteada y cumpliendo con un adecuado perfil de seguridad, aportando evidencia para la utilización de esta terapia innovadora.

BIBLIOGRAFIA

1. Fadia M, Shroff S, Simpson E. Immune-Mediated Neuropathies. *Curr Treat Options Neurol.* 21 Jun 2019;21(6):28. doi: 10.1007/s11940-019-0569-y.
2. Dyck PJB, Tracy JA. History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Vol. 93, *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier Ltd; 2018. p. 777–93. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.026.
3. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Systematic Review Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2019;52(3-4):161-172. doi: 10.1159/000494291. Epub 22 Ene 2019.
4. Escamilla-Ramírez A, López-Hernández JC, Díaz-Martínez R, Galnares-Olalde J, Vargas-Cañas ES. Patrones clínicos y neurofisiológicos de presentación temprana en la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica de inicio agudo. *Rev Neurol.* 1 Dic 2022 ;75(11):341-347. doi:10.33588/rn.7511.2022243.
5. Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: From pathology to phenotype. Vol. 86, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* BMJ Publishing Group; 2015. p. 973–85. doi: 10.1136/jnnp-2014-309697.
6. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. Vol. 7, *Nature Reviews Neurology.* 16 Ago 2011;7(9):507-17. doi: 10.1038/nrneurol.2011.121.
7. Shastri A, Al Aiyani A, Kishore U, Farrugia ME. Immune-Mediated Neuropathies: Pathophysiology and Management. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 14 Abr 2023;24(8):7288. doi: 10.3390/ijms24087288.
8. Koike Masahisa Katsuno H. Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy. *Neurol Ther.* 2020 Dec;9(2):213-227. doi: 10.1007/s40120-020-00190-8.

9. Dziadkowiak E, Waliszewska-Prosół M, Nowakowska-Kotas M, Budrewicz S, Koszewicz Z, Koszewicz M. Pathophysiology of the Different Clinical Phenotypes of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP). *Int J Mol Sci.* 24 Dic 2021;23(1):179. doi: 10.3390/ijms23010179.
10. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *Eur J Neurol. J Peripher Nerv Syst.* Sep 2021;26(3):242-268. doi: 10.1111/jns.12455.
11. Lewis RA, van Doorn PA, Sommer C. Tips in navigating the diagnostic complexities of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci.* 15 Dic 2022; 443:120478. doi: 10.1016/j.jns.2022.120478.
12. Gwathmey K. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Its Variants. *Continuum (Minneap Minn).* 1 Oct 2020;26(5):1205–23. doi:10.1212/CON.0000000000000907.
13. Gorson KC, Van Schaik IN, Merkies ISJ, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. Vol. 15, *Journal of the Peripheral Nervous System.* Dic 2010;15(4):326-33. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00284.x.
14. Godil J, Barrett MJ, Ensrud E, Chahin N, Karam C. Refractory CIDP: Clinical characteristics, antibodies and response to alternative treatment. *J Neurol Sci.* 15 Nov 2020;418:117098. doi: 10.1016/j.jns.2020.117098.
15. Muley SA, Jacobsen B, Parry G, Usman U, Ortega E, Walk D, et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* el 1 de mayo de 2020;61(5):575–9. doi: 10.1002/mus.26804.
16. Hu J, Sun C, Lu J, Zhao C, Lin J. Efficacy of rituximab treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. Vol. 269, *Journal of Neurology.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; Mar 2022;269(3):1250-1263. doi: 10.1007/s415-021-10646-y.

17. Roux T, Debs R, Maisonobe T, Lenglet T, Delorme C, Louapre C, et al. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with associated diseases. *J Peripher Nerv Syst* 23:235–240 2018. <https://doi.org/10.1111/jns.12287>.
18. Anderson-Smits C, Ritchey ME, Huang Z, Chavan S, Souayah N, Ay H, Layton JB. Intravenous Immunoglobulin Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A US Claims Database Analysis. *Neurol Ther.* 2023 Aug;12(4):1119-1132. doi:10.1007/s40120-23-00478-5.
19. Muley SA, Jacobsen B, Parry G, Usman U, Ortega E, Walk D, et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2020 May;61(5):575-579. doi: 10.1002/mus.26804.
20. Vanhoutte EK, Draak TH, Gorson KC, Van Nes SI, Hoeijmakers JG, Van der Pol WL, et al. Impairment measures versus inflammatory RODS in GBS and CIDP: a responsiveness comparison. *J Peripher Nerv Syst.* 2015 Sep;20(3):289-95. doi:10.1111/jns.12118.
21. Hughes RA, Donofrio P, Brill V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008 Feb;7(2):136-44. doi:10.1016/S1474-4422(07)70329-0.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Nombre: _____ NSS: _____

Edad: _____ Género: _____

Meses con diagnóstico de PDCI previo al inicio de tratamiento con Rituximab: _____

Numero de tratamientos usados previo al inicio de Rituximab en no.

Fenotipo de la enfermedad en base a ultima clasificación

Forma clásica ()

PDCI distal ()

PDCI Multifocal ()

PDCI focal ()

PDCI sensitiva ()

Estadificación por la escala CDAS previo al tratamiento con rituximab: _____

Puntaje en escala INCAT previo al tratamiento con rituximab: _____

Puntaje en escala MRC previo al tratamiento con rituximab: _____

Variables después de tratamiento con Rituximab

Estadificación por la escala CDAS posterior al tratamiento con rituximab: _____

Puntaje en escala INCAT posterior al tratamiento con rituximab: _____

Puntaje en escala MRC posterior al tratamiento con rituximab: _____

Numero de recaídas clínicas después de tratamiento con Rituximab:

¿Presento algún evento adverso al tratamiento con rituximab?

Sistema de clasificación del MRC para fuerza muscular

Los grados MRC de los siguientes seis pares musculares comprenden la puntuación total de MRC en PDCI: abductores del miembro superior, flexores del codo, extensores de la muñeca, flexores de la cadera, extensores de la rodilla y flexores dorsales del pie, se obtiene un valor de 0 a 60.

Proporciona las siguientes calificaciones para cada musculo evaluado:

0: Parálisis.

1: Sólo se ve o se siente escaza contracción muscular.

2: Movimiento muscular es posible sin vencer la gravedad.

3: Movimiento muscular contra la gravedad, no vence resistencia por parte del examinador.

4: Fuerza muscular reducida, es posible movimiento contra la resistencia del examinador.

5: Fuerza normal.

Referencia: Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, et al, Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. Brain. 2012 May;135(Pt 5):1639-49. doi: 10.1093/brain/awr318.