



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EFICACIA DEL USO DE RITUXIMAB EN
ENFERMEDADES NEUROINMUNOLÓGICAS CON
BASE EN LA MEJORÍA DE LA ESCALA RANKIN
MODIFICADA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. ROOSEVELT IBÁÑEZ TORRES

DIRECTOR DE TESIS: DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN

ASESOR DE TESIS: DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ



CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

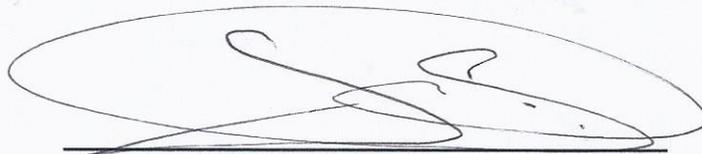
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE FIRMAS

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DIRECTOR DE TESIS
DR. JUAN CARLOS GARCIA BERISTAIN
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**ASESOR DE TESIS
DR. EDUARDO BARRAGAN PEREZ
JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

EFICACIA DEL USO DE RITUXIMAB EN ENFERMEDADES NEUROINMUNOLOGICAS CON BASE EN LA MEJORIA DE LA ESCALA RANKIN MODIFICADA

INVESTIGADORES:

Director De Tesis
Dr. Juan Carlos García Beristain
Médico Adscrito Al Servicio De Neurología
Hospital Infantil De México Federico Gómez

Asesor De Tesis
Dr. Eduardo Barragán Pérez
Jefe De Departamento De Neurología
Hospital Infantil De México Federico Gómez

Tesista:
Dr. Roosevelt Ibáñez Torres
Residente de 5º grado de la Subespecialidad de Neurología Pediátrica
Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

Con mucho amor y agradecimiento a mis padres, y a mi hermano que siempre han estado presentes en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos sinceros a mis asesores de tesis y profesores del departamento de neurología pediátrica, a todo el personal y pacientes que fueron parte de mi formación en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Un inmenso agradecimiento a mis compañeras de curso por sin duda alguna, un gran apoyo durante todo el tiempo compartido, y gracias por permitirme ser parte de los 4 fantásticos.

ÍNDICE

HOJA DE FIRMAS	2
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	7
ANTECEDENTES	8
MARCO TEÓRICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	20
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODO	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIÓN	39
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	40
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42
ANEXOS	46

RESUMEN

Introducción. Las enfermedades neuroinmunes comprenden un grupo de trastornos heterogéneos que involucran al sistema inmunitario para afectar las funciones del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). La activación inmune inicia mecanismos de respuesta contra los componentes del tejido nervioso que se tornan en antígenos, formando la base de casi todas las enfermedades neuroinmunológicas, incluyendo algunas como la polineuropatía periférica desmielinizante crónica, miastenia gravis sistémica y ocular, espectro de neuromielitis óptica, encefalitis autoinmune anti-NMDA y encefalitis de Rasmussen.

Objetivos. Determinar la mejoría clínica en pacientes donde se utilizó rituximab en el contexto de una enfermedad neuroinmunológica a través de la prueba rankin modificada.

Método. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal en 14 pacientes con enfermedades neuroinmunológicas; previo y posterior a la administración de rituximab y a través de la información obtenida de los expedientes clínicos del 2018-2020 en el departamento de neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Resultados. Se realizó la determinación de la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas encontrando un valor de $p=0.001$ para la comparación del puntaje obtenido; rechazando la hipótesis nula, al encontrar un descenso significativo del puntaje en la escala de rankin modificada posterior a la aplicación de rituximab. Se encontró al inicio un porcentaje del 0% de pacientes con un puntaje rankin modificada (mRS) de 0-2 y con un incremento al 21.43%, mRS 5-6 del 42.86 % (inicio) contra un 21.43 % posterior a la aplicación. Depleción de células B en el 78.57%, en el 28.57% se reportan reacciones de hipersensibilidad grado I, hipogammaglobulinemia en el 7.4%, sin reportarse pacientes con pancitopenia o complicaciones infecciosas.

Conclusión. Con base a los resultados obtenidos, podemos considerar el uso del rituximab como una opción de tratamiento que demuestra una mejoría significativa tras su aplicación en pacientes que no respondieron a los tratamientos previamente utilizados.

ANTECEDENTES

Dentro de los estudios previos sobre el uso de rituximab como opción de tratamiento en enfermedades neuroinmunológicas se encuentran los siguientes.

Se realizó una revisión sistemática con base a estudios publicados en el periodo comprendido del 1 de enero de 2000 y el 31 de julio de 2015, sobre el uso de rituximab en el espectro de neuromielitis óptica. Incluyendo 46 estudios con 438 pacientes (381 mujeres y 56 hombres [el sexo no se especificó en 1 paciente]; edad promedio al inicio del tratamiento, 32 años [rango de edad, 2-77 años]), la terapia con rituximab resultó en una moderada (SE) 0,79 (0,15) (IC 95%, -1,08 a -0,49) reducción en la tasa de recaída media anualizada y una reducción media (EE) 0,64 (0,27) (IC 95%, -1,18 a -0,10) en el puntaje de la escala ampliada del estado de discapacidad. Se observó una correlación significativa entre la duración de la enfermedad y la puntuación de la escala ampliada del estado de discapacidad.

Proporcionando evidencia de que la terapia con rituximab reduce la frecuencia de recaídas de NMOSD y discapacidad neurológica en pacientes con espectro de neuromielitis óptica. (1)

Lee WJ, Lee ST, Byun JI, et al. En 2016 realizan un estudio en una cohorte de 80 pacientes con encefalitis límbica autoinmune y 81 controles sanos. Se evaluó los perfiles de tratamiento clínico, de laboratorio, de inmunoterapia de primera línea y de rituximab y definimos los resultados principales como mejoras en la puntuación de la Escala de Rankin (mRS) modificada y una puntuación de mRS favorable (0-2) en el último seguimiento. Encontrando que la mejora funcional se produjo con mayor frecuencia en el grupo de rituximab en comparación con el grupo de control.

Este estudio proporciona evidencia de Clase IV de que el rituximab mejora los puntajes de la escala rankin modificada para pacientes con encefalitis límbica autoinmune que fracasan en la terapia de primera línea. (2)

Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. en 2014 publican los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico con un total de 144 pacientes con distintas enfermedades neuroinmunológicas, evaluando la utilidad y seguridad de uso de rituximab en

dichas patologías. Este estudio proporciona evidencia de Clase IV de que en los trastornos pediátricos autoinmunes e inflamatorios del SNC, el rituximab mejora los resultados neurológicos con un riesgo del 7,6% de infecciones adversas. (3)

En 2015 Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, et al. se describe la mejoría clínica de pacientes con polineuropatía desmielinizante crónica tras el uso de rituximab; con evidencia de Clase IV de que el rituximab es efectivo para pacientes con PDIC resistente al tratamiento con anticuerpos IgG4 anti-CNTN1 o anti-NF155. (4)

Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. en 2017 publican resultados de un estudio prospectivo y multicéntrico que comparó a los pacientes anti-MuSK-positivos con miastenia gravis tratados con rituximab con aquellos que no recibieron dicho anticuerpo monoclonal. Con un muestra total de 55 pacientes (24 casos y 31 controles), encontrando evidencia de Clase IV de que para los pacientes con MG anti-MuSK, el rituximab mentó la probabilidad de un resultado favorable. (5)

MARCO TEORICO

Neuroinmunología e historia.

La neuroinmunología abarca aspectos fundamentales y aplicados, biología, inmunología, química, neurología, patología, psiquiatría y virología del sistema nervioso central (SNC). Los científicos en el campo estudian las interacciones del sistema inmune y nervioso durante el desarrollo, la homeostasis y la respuesta a las lesiones con el objetivo principal de desarrollar enfoques para tratar o prevenir enfermedades neuroinmunológicas.

El sistema inmune ha sido considerado generalmente como autónomo y el cerebro protegido por la barrera hematoencefálica (BBB) y, en palabras de Rudyard Kipling (baladas de la barraca, 1892), "nunca se encontrarán los dos". En las últimas décadas, estos dogmas han sido fuertemente desafiados y disipados con la gran cantidad de evidencia que muestra que no solo el sistema nervioso recibe mensajes del sistema inmune, sino que las señales del cerebro regulan las funciones inmunes que posteriormente controlan la inflamación en otros tejidos (6).

A pesar de esta evidencia, es sorprendente que el término 'neuroinmunología' solo se usara por primera vez en PubMed en 1982, coincidiendo con el primer Congreso de Neuroinmunología en Stresa, Italia y después del lanzamiento de la Revista de Neuroinmunología en 1981. Aunque la investigación en neuroinmunología se ha centrado en esclerosis múltiple (EM; usando el término de búsqueda 'neuroinmunología', el 43% de los trabajos en PubMed en 2018 estaban en EM), también se observan respuestas inmunes en el síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedades de la sustancia blanca, trastornos psiquiátricos, infecciones, traumatismos y enfermedades neurodegenerativas consideradas tradicionalmente como 'células autónomas'.

Uno de los conceptos erróneos más importantes que impidieron el progreso en neuroinmunología fue la idea de que la barrera hematoencefálica (BBB) y el privilegio inmunológico percibido del cerebro evitan la comunicación cruzada entre el SNC y el sistema inmunitario. Este dogma de largo tiempo ha sido cuestionado por estudios recientes y el descubrimiento de vasos linfáticos y menínges (7)

Las primeras descripciones de muchos trastornos neuroinflamatorios provienen de notas personales, autores tempranos y diaristas. El primer informe que pretendía ser EM fue en una mujer islandesa (en aproximadamente 1200) y Santa Lidwina de Schiedam (1380–1433), mientras que los diarios personales detallados de Sir Augustus d'Esté, nacido en 1794 (nieta del rey Jorge III de Inglaterra) y el escritor británico WNP Barbellion (1889-1919) revelan su lucha diaria con los síntomas de la EM. (8)

Enfermedades autoinmunes y mecanismos de autoinmunidad

Las enfermedades neuroinmunes comprenden un grupo de trastornos heterogéneos que involucran al sistema inmunitario para afectar las funciones del sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso autónomo (SNA).

La activación inmune contra los antígenos neuronales forma la base de casi todas las enfermedades neuroinmunes. Se caracterizan principalmente por déficits neurológicos inflamatorios, autoinmunes (mediados por células o humorales), desmielinizantes, neurodegenerativos, parainfecciosos, paraneoplásicos y traumatizados (9).

Según la patología selectiva de la materia blanca o gris, las autoinmunidades neuronales se clasifican en síndromes desmielinizantes adquiridos o encefalopatías autoinmunes mediadas por anticuerpos. Según el patrón de lesiones patológicas causadas en el sistema nervioso, las enfermedades neuroinmunes también se estratifican como déficits neurológicos monofocales o multifocales. Además, dependiendo de la naturaleza de los hallazgos radiológicos, se caracterizan como lesiones (áreas focales de hiperintensidad), agujeros negros (pérdida regional de tejido) y atrofia (pérdida de volumen cerebral). (10)

La barrera hematoencefálica (BHE) y la barrera hematonerviosa (BHN) mantienen activamente la homeostasis del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), respectivamente. Estas barreras regulan el acceso del tejido neuronal a las células inmunes circulantes y a los mediadores inflamatorios. (11)

La barrera hematoencefálica controla la acumulación de mediadores inflamatorios y células inmunes en los ventrículos y los compartimientos de drenaje del líquido cefalorraquídeo (LCR) del SNC y funciona como una barrera neuroprotectora. (12)

Las propiedades bioquímicas y fisiológicas de estas barreras hacen de ellas un sitio activo para la interacción neuroinmune y la propagación de la neuroinflamación. (13)

La pérdida de la integridad en la BHE y BHN, y la infiltración de linfocitos efectores, macrófagos y neutrófilos son las características de varias afecciones neuroinflamatorias del SNC y SNP. (14)

La respuesta autoinmune a los antígenos pertenecientes al SNC, SNP y sistema nervioso autónomo (ANS) es el principal factor contribuyente para el desarrollo de enfermedades neuroinmunes. La participación tanto de los autoanticuerpos como de las células T autorreactivas se ha estudiado ampliamente en los diversos trastornos neurológicos.

La neuroinflamación es inducida por el aumento de la respuesta inmune a los antígenos neuronales, las alteraciones en la homeostasis del tejido como en el caso de enfermedades neurodegenerativas, la respuesta inmune inducida por patógenos y el estrés oxidativo y el daño tisular durante las condiciones traumáticas. La compleja interacción de las células inmunes innatas y adaptativas, la inflamación vascular y los astrocitos y microglia residentes en el SNC orquestan la fisiopatología de las enfermedades neuroinmunes.

La respuesta autoinmune a los antígenos pertenecientes al SNC, SNP y ANS es el principal factor contribuyente para el desarrollo de enfermedades neuroinmunes. La participación tanto de los autoanticuerpos como de las células T autorreactivas se ha estudiado ampliamente en los diversos trastornos neurológicos. (15)

Mecanismos de la neuroinflamación mediada por células T

Pérdida de la inmunotolerancia. El mecanismo de selección negativa del timo elimina la mayoría de los linfocitos T autorreactivos. Sin embargo, algunas células T autorreactivas de baja afinidad escapan de la tolerancia central tímica y se movilizan a los órganos linfoides periféricos. Se cree que la activación de estas

células T autorreactivas en respuesta al insulto del SNC induce la respuesta neuronal de las células T. Dado que la genética y los factores ambientales también regulan el desarrollo de la autoinmunidad neuronal, las similitudes moleculares entre los antígenos de los microorganismos patógenos y los antígenos neuronales pueden servir como un desencadenante inicial para activar las células T CD4 + y CD8 + autorreactivas (16).

Disrupción de la BHE. La pérdida de la integridad de barrera hematoencefálica es uno de los eventos críticos que conducen al desarrollo de la desmielinización autoinmune durante la EM (Esclerosis múltiple) y la EAI (Encefalitis autoinmune). Las células T efectoras reactivas a la mielina CD4 + y las citocinas inflamatorias producidas por estas células son factores clave para dañar la BHE. La barrera hematoencefálica alterada permite la entrada de células T CD4 + efectoras reactivas a la mielina (Th1 y Th17) a través de una serie de pasos de balanceo, adherencia, rastreo, captura y diapedesis. La transmigración de las células Th1 y Th17 se produce a través de la vía paracelular (a través de uniones de células endoteliales) o vía transcelular (a través del cuerpo de las células endoteliales). En el parénquima inflamado del SNC, las células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas, los macrófagos perivascuales y la microglía, presentan antígenos de mielina o del SNC a las células T efectoras CD4 + y CD8 + y las reactivan. (17)

Amplificación por las células microgliales y los astrocitos. Los astrocitos activados y la microglía o metaloproteinasas de matriz derivada de macrófagos-2 (MMP2) y MMP9 ayudan al tránsito de las células T a través de esta barrera. Los astrocitos son el tipo de células gliales más abundante en el SNC y contribuyen a las diversas funciones inflamatorias y reguladoras (18).

Papel de las estructuras linfoides terciarias meníngeas. Además del papel de la inflamación periférica en la activación y la función efectora de las células T autorreactivas, se ha demostrado que la inflamación meníngea y la contribución de las células estromales meníngeas inflamatorias y las estructuras linfoides terciarias desempeñan un papel crucial en la inducción de la autoinmunidad del SNC . Las estructuras linfoides terciarias meníngeas representan los sitios locales de la

activación inmune y facilitan las interacciones de célula a célula y reactivan las células T y células B autorreactivas (19).

Rol de las células Th1 y Th17. Las células T CD4 + reconocen los antígenos del SNC presentados por las células presentadoras de antígeno junto con la activación apropiada y las señales coestimuladoras impulsan la diferenciación de varios subconjuntos efectores y reguladores de células T CD4 +, y estas células diferenciadas producen varias citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias (20).

Locus del Complejo mayor de Histocompatibilidad) de clase I y células T CD8 +. El polimorfismo genético en el locus MHC de clase I está asociado con la EM. Se ha informado que en las lesiones del SNC, LCR y sangre periférica, la frecuencia de las células T CD8 + es significativamente mayor que las células T CD4 + en los pacientes con EM. Por lo tanto, las células T CD8 + también se consideran un jugador clave en la desmielinización autoinmune. Un número significativo de células T CD8 + en el LCR de pacientes con EM muestran un fenotipo de memoria efectora (21).

Roles de las células dendríticas. Las células dendríticas (DC) juegan un papel crítico en el cebado, activación y diferenciación de las células T autorreactivas en los órganos linfoides periféricos, así como en la reactivación de las células T en el SNC inflamado (22).

Implicación de las células B en la neuroinflamación y la autoinmunidad.

Las células B se expanden clonalmente dentro del SNC, produciendo inmunoglobulina intratecal (IgG), en diversos trastornos del SNC como la esclerosis múltiple (EM), trastornos del SNC paraneoplásicos y síndrome de persona rígida

Las células B son necesarias para la inducción de enfermedades por péptidos antigénicos en algunos modelos de encefalomiелitis autoinmune experimental y neuritis autoinmune experimental, un requisito consistente con la capacidad única de las células B para reconocer la conformación antigénica. Las células B tienen un papel en la regulación de la inflamación del SNC (23).

Las células B secretan anticuerpos, presentan antígenos y regulan la respuesta inmune produciendo citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Solo el 2.5% de la población total de células B se encuentra dentro de la circulación periférica, compuesta predominantemente por células B maduras vírgenes y células B de memoria; el resto está en médula ósea y tejido linfoide (24)

CD19 y CD20 son proteínas transmembrana de células B. Se pueden usar como objetivos para medicamentos y como marcadores de superficie (en citometría de flujo para cuantificar las poblaciones de células B y evaluar la respuesta al tratamiento). CD19 se expresa más ampliamente durante el desarrollo de células B que CD20, pero ambos marcadores están ausentes en las células plasmáticas de larga vida.

CD27 se expresa por las células B de memoria y ciertos otros tipos de células inmunes. La combinación de CD19 y CD27 es específica de las células B de memoria. Este subconjunto de células B de larga vida, capaz de diferenciarse rápidamente en células plasmáticas de alta afinidad después de la exposición repetida a antígenos, puede ser un objetivo importante en el tratamiento de la enfermedad neurológica autoinmune (25)

Anticuerpos monoclonales y Rituximab

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas producidas por un solo clon de células de hibridoma (células plasmáticas específicas de antígeno fusionadas con células de mieloma). Se unen a través de sus dominios de unión a antígeno (Fab) de dos fragmentos idénticos a un solo epítipo y activan el sistema inmune a través de su fragmento cristalizante (Fc) dominio. Las células que expresan ese epítipo se destruyen, lo que permite una inmunoterapia altamente dirigida para una variedad de enfermedades neoplásicas y autoinmunes. Los anticuerpos monoclonales que agotan las células B disponibles tienen dominios Fab dirigidos a CD20 o CD19, y por lo tanto reducen selectivamente la población de células B circulantes, con la excepción de las células plasmáticas maduras que secretan anticuerpos.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de primera generación fabricado mediante la fusión de un dominio Fab murino (roedor) con un dominio Fc humano ("quimérico" proviene de la mitológica Chimera, una criatura híbrida monstruosa que respira fuego, parte león y parte cabra). El dominio Fc activa varios mecanismos inmunes, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por receptores Fcγ en la superficie de células asesinas naturales, granulocitos y macrófagos; citotoxicidad dependiente del complemento; inducción de apoptosis.

El noventa por ciento de las células B circulantes mueren dentro de los 3 días posteriores a la primera perfusión de rituximab. La reducción de los títulos de anticuerpos patógenos se correlaciona con la eficacia en algunos trastornos. Sin embargo, el rituximab probablemente afecta todo el espectro de la función de las células B, y los cambios secundarios en la función de las células T, como la inducción de las células T inmunorreguladoras, pueden ser importantes en algunos trastornos neuroinflamatorios. Se espera que la preservación de las células plasmáticas de larga duración negativas para CD20 conserve la inmunidad humoral duradera (26).

Los dos regímenes de dosificación más comunes son 375 mg / m² de superficie corporal administrada una vez a la semana durante 4 semanas (adoptada de hemato-oncología) o dos infusiones de 500-1000 mg administradas por quincena (adoptada de ensayos clínicos en artritis reumatoide). Después de dos infusiones de 1000 mg, la vida media del rituximab es de 20.8 días (rango 8.58-35.9 días) (27).

La escala rankin modificada (MRS) es una escala de uso común para medir el grado de discapacidad o dependencia en las actividades cotidianas de las personas que han sufrido un ictus, y se ha convertido en la medida más utilizada el resultado clínico de accidente cerebrovascular ensayos clínicos. Fue originalmente introducido en 1957 por Rankin, y modificada a su forma aceptada actualmente por el grupo del Prof. C. Warlow 's en el Hospital Western General en Edimburgo para su uso en el estudio del Reino Unido-TIA a finales de 1980. (28)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los procesos neuroinmunológicos se encuentran en un proceso de sensibilización diagnóstica tras el uso de nuevas técnicas que permiten conocer la etiología de diferentes enfermedades neurológicas. Hasta no hace mucho tiempo gran parte de las enfermedades del sistema nervioso central y periférico, la única etiología a determinar era la infecciosa o tumoral sin tomar en cuenta los procesos inflamatorios inmunomediados y sus anticuerpos causales.

Claros ejemplos son las encefalitis las cuales hasta la década pasada solo eran tratadas como fenómenos infecciosos. Hoy en día prácticamente a la par de descartar procesos de este origen se establecen protocolos que orienten hacia una etiología inmunológica, y, se incluye el uso inmunoterapia previamente utilizada sólo en padecimientos reumatológicos o hematológicos.

Actualmente el conocimiento no solo la participación del sistema inmune en las enfermedades neurológicas representa una preocupación y un reto diagnóstico para el clínico; si no la identificación de anticuerpos específicos para cada enfermedad que pueden favorecer el tratamiento y pronóstico del paciente. Se cuenta con escasos estudios y ninguna guía clínica sobre el uso de rituximab como tratamiento para enfermedades neuroinmunológicas en población pediátrica.

Por lo que se considera prioritario realizar estudios que contrasten la información escasa previamente obtenida, en pacientes de nuestra población mexicana; para tratar de obtener más evidencia que apoye el uso de estas estrategias terapéuticas y poder mejorar la evolución clínica de nuestros pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El rituximab resulta en un tratamiento eficaz para el manejo de enfermedades neuroinmunológicas según la escala rankin modificada?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e Impacto: Las enfermedades neuroinmunológicas en la edad pediátrica son un padecimiento no poco común, sin una prevalencia específica por la falta de estudios con relación a su epidemiología; sin embargo, representan un alto grado de asociación con la morbimortalidad del individuo que la desarrolla. Se conocen estudios alrededor del mundo donde los anticuerpos monoclonales pueden ser una herramienta clave en las enfermedades neuroinmunológicas. En la población pediátrica los estudios son limitados, y principalmente se cuentan con reportes de casos aislados. En México y América Latina no existen estudios que establezcan los usos específicos de los anticuerpos monoclonales en la población pediátrica con enfermedades neurológicas de etiología autoinmune.

Trascendencia: La realización del presente estudio pretende determinar la mejoría en cuanto a evolución clínica tras la aplicación de rituximab, en pacientes con falla a uso de esteroides, plasmaféresis y uso de inmunoglobulina. Lo cual podría servir para tener evidencia que apoye al uso de rituximab en pacientes con encefalitis autoinmune, miastenia gravis u otra enfermedad neurológica de tipo autoinmune.

Factibilidad: Es factible, ya que, desde hace 2 años nos encontramos en la administración de rituximab de manera mucho más frecuente como opción de tratamiento en estos pacientes.

Vulnerabilidad: El presente no presenta complicaciones o impedimento para su realización, porque basta con la revisión de expedientes, analizar la información clínica y posteriormente analizar dicha información para responder a la pregunta de investigación y los objetivos de la misma.

HIPOTESIS ALTERNA

Los pacientes con enfermedades neuroinmunológicas presentan mejoría clínica con la aplicación de rituximab según la escala rankin modificada

HIPOTESIS NULA

Los pacientes con enfermedades neuroinmunológicas no presentan mejoría clínica con la aplicación de rituximab según la escala rankin modificada

OBJETIVOS

Objetivo General

-Determinar la mejoría clínica en pacientes donde se utilizó rituximab en el contexto de una enfermedad neuroinmunológica con el uso de la prueba rankin modificada.

Específicos

- Describir los eventos adversos más frecuentes tras el uso de rituximab.
- Describir las características demográficas de los pacientes
- Describir la epidemiología de pacientes por tipo de patología

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal

Universo de estudio

Pacientes pediátricos con enfermedades neuroinmunológicas de tipo neurológico que recibieron 4 aplicaciones de rituximab de forma semanal a 375mgs/m²SC/dosis, posterior a fallo a tratamiento de primera línea con esteroides, inmunoglobulina humana intravenosa o plasmaféresis; en el departamento de neurología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Periodo del estudio

Marzo de 2019-Mayo 2020.

Tamaño de la muestra

Se utilizó un muestreo no probabilístico con una muestra por conveniencia por el tiempo para la realización del estudio y la cantidad de pacientes con dichas patologías.

Procedimientos

Se realizó puntaje con la escala de rankin modificada con base a datos clínicos en expediente, previa y posterior aplicación de rituximab; así como reportes de estudio de laboratorio.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Casos de pacientes pediátricos (menores de 18 años)
- De ambos géneros.
- Que presentaron enfermedades neuroinmunológicas incluidas polineuropatía periférica desmielinizante crónica, miastenia gravis sistémica y ocular, espectro de neuromielitis óptica, encefalitis autoinmune anti-NMDA y encefalitis de Rasmussen.
- Atendidos en el departamento de neurología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido del año 2018 al año 2020.
- Con fallo a tratamiento de primera opción con plasmaféresis, esteroides o inmunoglobulina humana intravenosa

Criterios de no inclusión

- Casos de pacientes con información clínica incompleta en expediente que no permitiera el llenado de la hoja de datos para la escala rankin modificada
- Mayores de 18 años de edad
- Sin tratamiento previo con plasmaféresis, esteroides o inmunoglobulina humana intravenosa

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos, en el cual se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizó la media, la desviación estándar y el rango.

Se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon para diferencias de muestras relacionadas ya que no se cumplen con los preceptos de normalidad

Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se utilizarán tablas y gráficos para presentar la información.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Variable dependiente

- Puntaje de Escala Rankin Modificada

Variables independientes

- Edad
- Sexo
- Patología neuroinmunológica
- Pancitopenia
- Leucopenia
- Linfopenia
- Trombocitopenia
- Hipogammaglobulinemia
- Reacción de hipersensibilidad tipo I
- Depleción de células B (CD20 y CD19)

Variable	Definición	Categoría	Tipo de Variable	A. Estadístico
Escala modificada rankin	Escala para la evaluación de incapacidad funcional o dependencia para la realización de las actividades diarias	Discapacidad leve 0-2 Discapacidad moderada 3-4 Discapacidad Grave 5-6	Cualitativa ordinal	Frecuencias, porcentajes
Escala modificada rankin	Escala para la evaluación de incapacidad funcional o dependencia para la realización de las actividades diarias	Puntaje del 0 al 6	Cuantitativa discreta	Prueba de rangos de Wilcoxon
Edad	Tiempo que ha vivió una persona o ciertos animales o vegetales	Años y meses	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Sexo	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo	Femenino Masculino	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Enfermedad neuroinmunológica	Grupo de trastornos heterogéneos que involucran al sistema inmunitario para afectar las funciones del sistema nervioso central, periférico y autónomo.	Polineuropatía Periférica Desmielinizante Crónica Espectro Neuromielitis Óptica Miastenia Gravis Ocular Miastenia Gravis Encefalitis autoinmune	Cualitativa ordinal	Frecuencias, porcentajes
Pancitopenia	Disminución simultánea de los valores de las 3 series hematológicas por debajo de rangos normales, observada en un análisis de sangre periférica.	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes

Nivel de Leucocitos	Células presentes en sangre cuya función es la defensa del organismo frente a las agresiones del medio externo.	Número por unidad de volumen, generalmente μ l.	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Nivel de linfocitos	Subtipo de leucocito que constituye del 20% al 30% del total de los glóbulos blancos.	Número por unidad de volumen, generalmente μ l.	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Nivel de plaquetas	Pequeñas porciones del citoplasma de los megacariocitos que se fragmentan al atravesar los capilares sanguíneos de la médula hematopoyética.	Número por unidad de volumen, generalmente μ l.	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Hipogmmaglobulinemia	Disminución por debajo de rangos normales de inmunoglobulinas	Si No	Cualitativa Nominal	Frecuencias, porcentajes
Reacción de hipersensibilidad tipo I	Reacción alérgica provocada por reexposición a un tipo específico de antígeno referido como un alérgeno	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Depleción de linfocitos B (CD19 y CD20)	Disminución del nivel de linfocitos B por debajo del rango normal para la edad	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes

CONSIDERACIONES ETICAS

Este trabajo de investigación se llevará a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como **sin riesgo, por ser un estudio retrospectivo**.

También, el estudio se apegará a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014).

Se hizo uso correcto de los datos y se mantendrá siempre absoluta confidencialidad de estos.

RESULTADOS

Se incluyeron en el presente estudio un total de 14 pacientes con distintas enfermedades neuroinmunológicas, que recibieron previamente tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa, esteroides parenterales en bolos o tratamiento con plasmaféresis.

Se realizó análisis estadísticos con pruebas no paramétricas, al no poder cumplir los preceptos de una distribución normal. Se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon para muestras relacionadas, para la diferencia de puntajes previo y posterior a aplicación de rituximab con la prueba de rankin modificada.

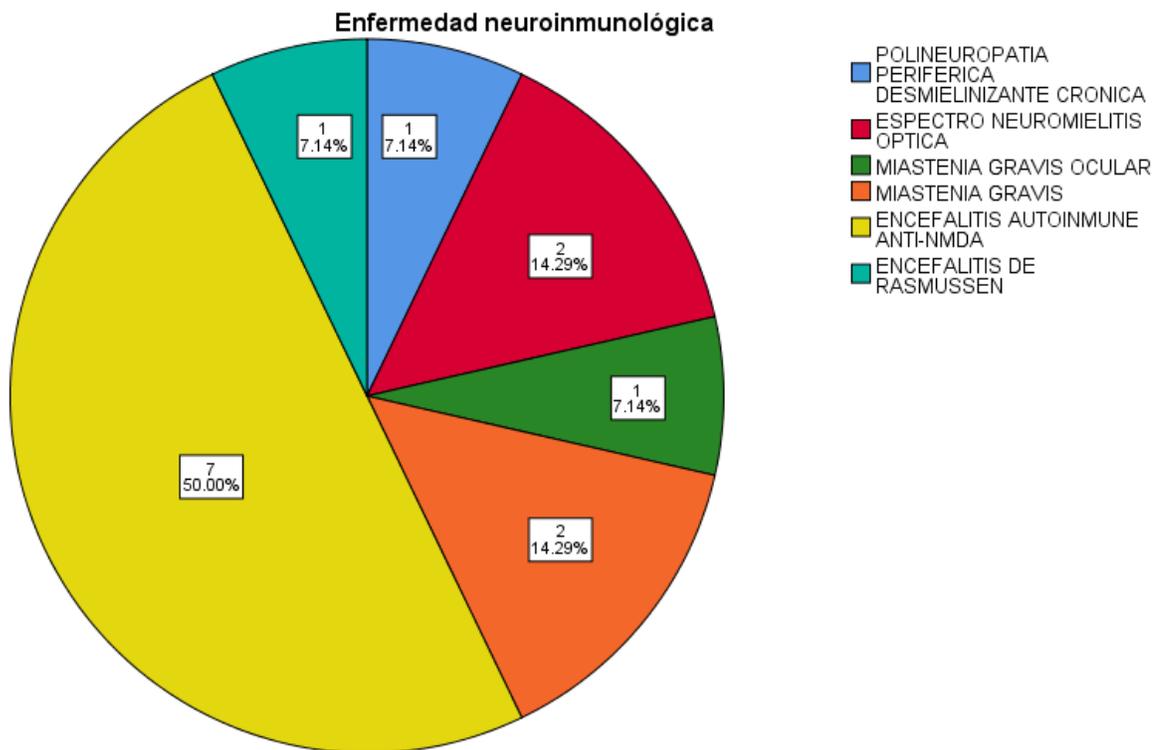


Figura 1. Porcentajes y frecuencias de enfermedades neuroinmunológicas

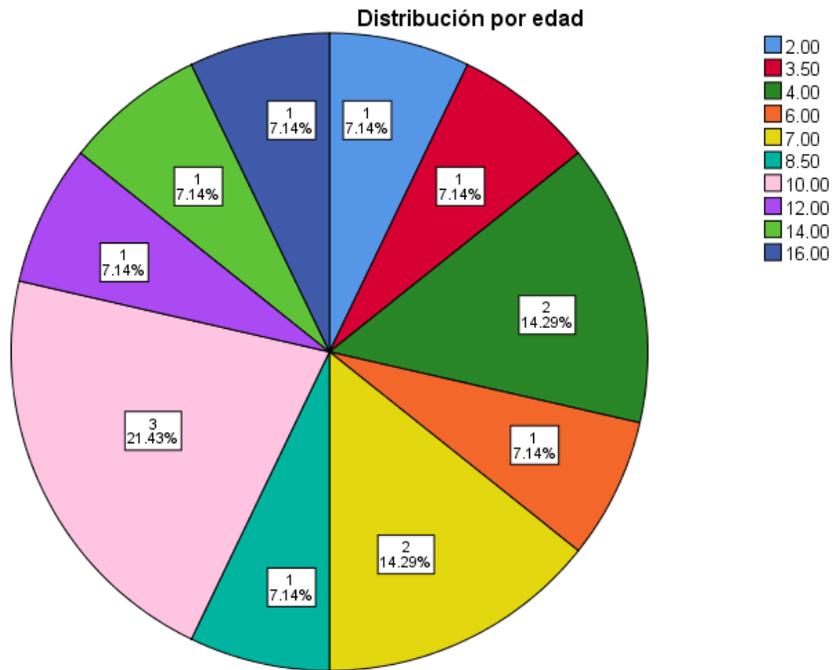


Figura 2. Se observa predominio de casos en edad escolar, preescolar y adolescencia en orden de frecuencias.

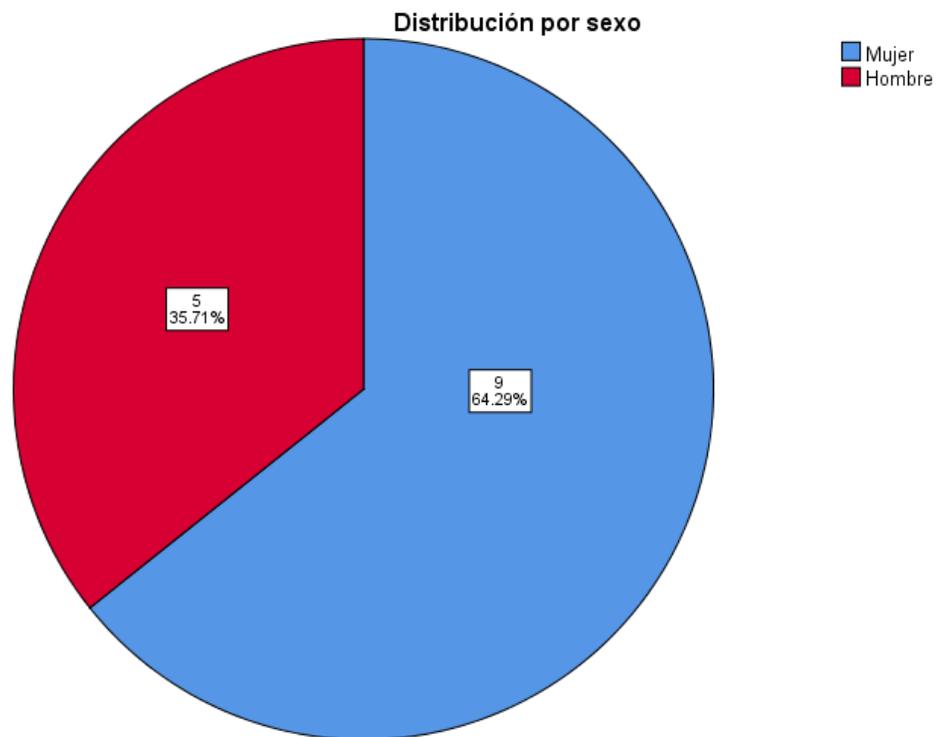


Figura 3. Porcentajes y frecuencias por sexo

Se encontró que la patología neuroinmunológica más frecuente en el estudio se trató de encefalitis autoinmune anti-NMDA abarcando el 50%. (**Figura 1**). Se observa predominio de pacientes del sexo femenino con patologías neuroinmunológicas, con una relación hombre: mujer de 0.5:1. (**Figura 3**)

Se realizó por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov la comprobación de la normalidad de la muestra, encontrando un p valor de 0.000 contrastando con el nivel de significancia estadística de trabajo de $p < 0.05$; por lo tanto, nos dice que la distribución de la variable es distinta a la distribución normal. (**Tabla 1**)

Tabla1. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		Diferencia
N		14
Parámetros normales ^{a,b}	Media	2.36
	Desv. Desviación	.497
Máximas diferencias extremas	Absoluto	.407
	Positivo	.407
	Negativo	-.259
Estadístico de prueba		.407
Sig. asintótica(bilateral)		.000 ^c

- a. La distribución de prueba es normal.
- b. Se calcula a partir de datos.
- c. Corrección de significación de Lilliefors.

Tabla 2. Estadísticos de prueba

		Rankin final - Rankin inicial
Z		-3.416 ^b
Sig. asintótica(bilateral)		.001

- a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon
- b. Se basa en rangos positivos.

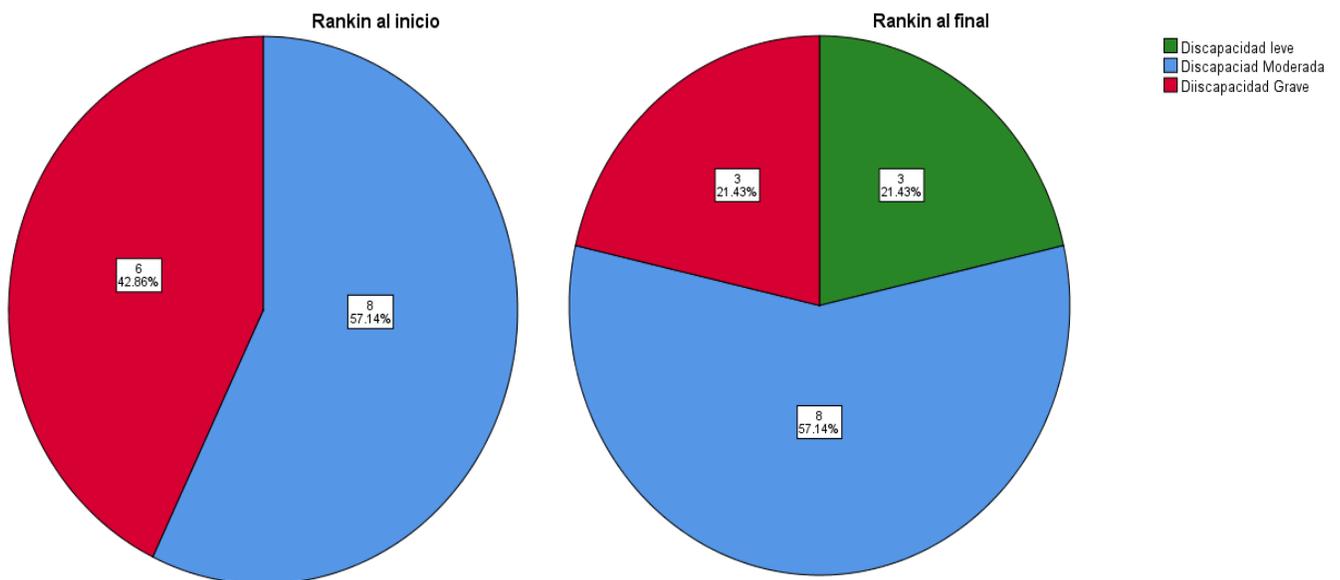


Figura 4. A. se observa la proporción de pacientes con discapacidad moderada y grave previo al tratamiento con Rituximab **B.** Se observan las proporciones de pacientes con discapacidad leve, moderada y grave según la escala rankin modificada posterior a la aplicación de rituximab.

Una vez demostrada la distribución de la variable principal en estudio, se realiza la determinación de la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas encontrando un valor de $p=0.001$ para la comparación del puntaje obtenido. Rechazando la hipótesis nula, al encontrar un descenso significativo del puntaje en la escala de Rankin modificada posterior a la aplicación de rituximab. (**Tabla 2**)

Se realizó determinación de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas ordinales y nominales, con una frecuencia mayor de discapacidad moderada ($n=8$; 57.14 %), disminuyendo considerablemente posterior al tratamiento a una frecuencia de 3 (21.4%). (**Figura 4**)

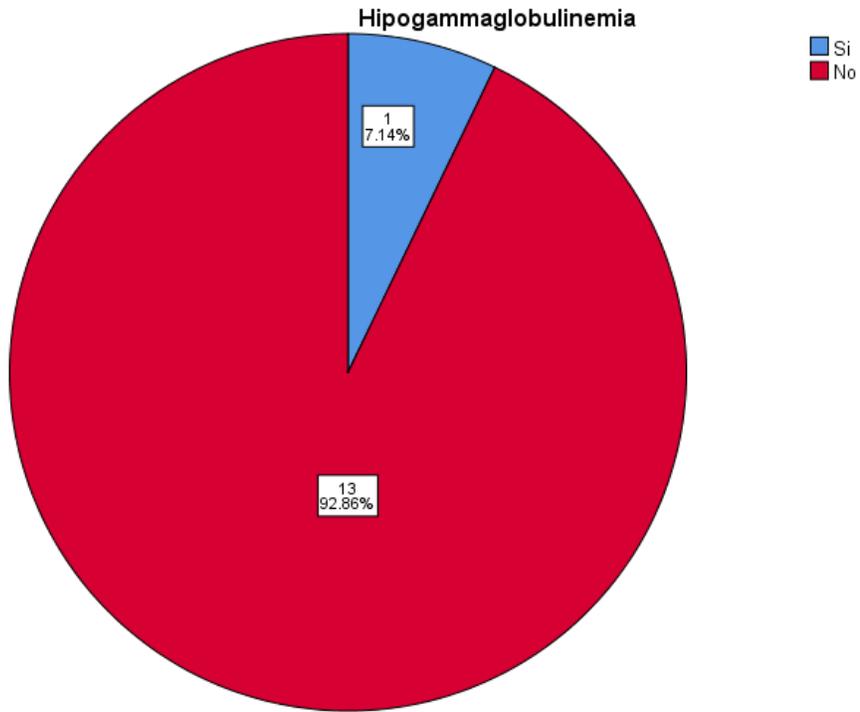


Figura 5. Proporción y frecuencias de pacientes con hipogammaglobulinemia como efecto adverso al uso de rituximab.

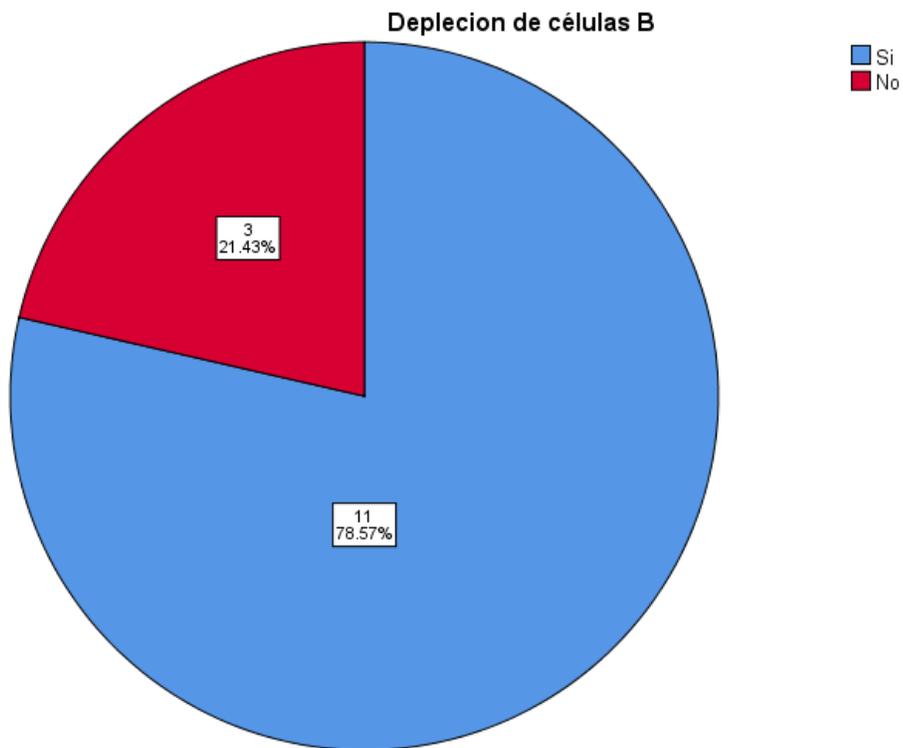


Figura 6. Proporción de pacientes con depleción de células B (CD 19 y CD 20)

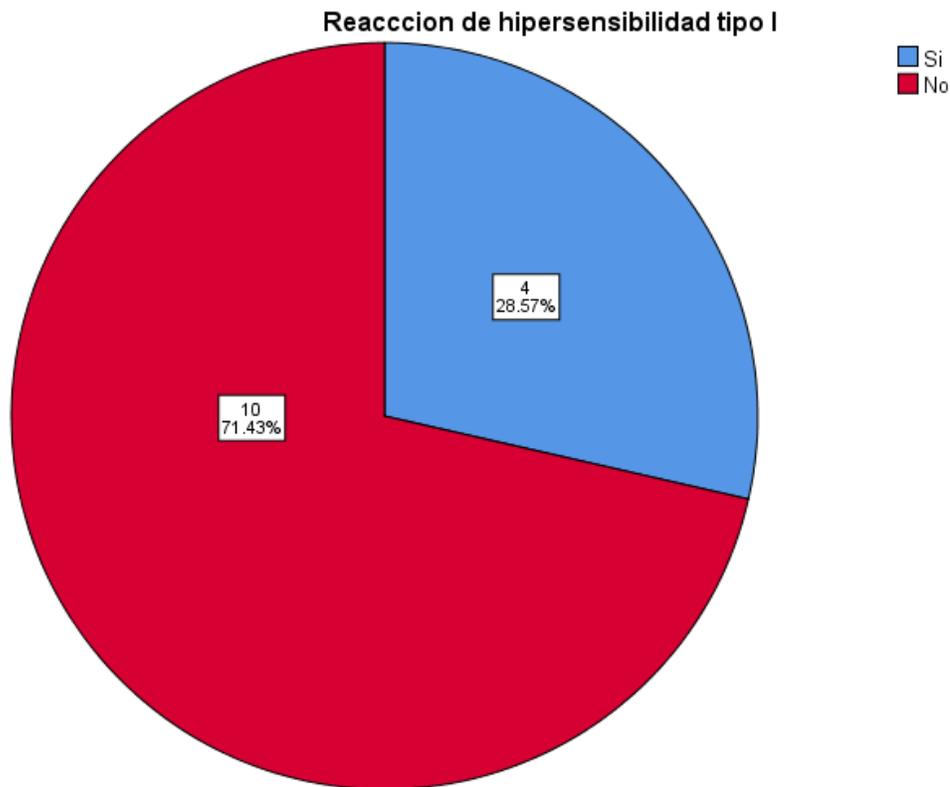


Figura 7. Gráfica de pacientes con reacciones de hipersensibilidad tipo I a rituximab

En ningún paciente se presentó pancitopenia, ni complicaciones infecciones de forma directa con base a los reportes de controles de biometría hemática completa, determinación de inmunoglobulinas séricas y niveles de subpoblación de linfocitos CD 19 y CD 20. **(Figura 6)**

Sólo el 7.14% (n=1) presentaron hipogammaglobulinemia generalizada, sin asociarse a procesos infecciosos por inmunocompromiso. **(Figura 5)**

Sólo en 4 pacientes se presentan reacciones de hipersensibilidad tipo I todas grado 1 en cuanto a su gravedad. **(Figura 7)**

Se grafican medias y desviaciones estándares para las variables cuantitativas discretas en las figuras 8,9 y 10.

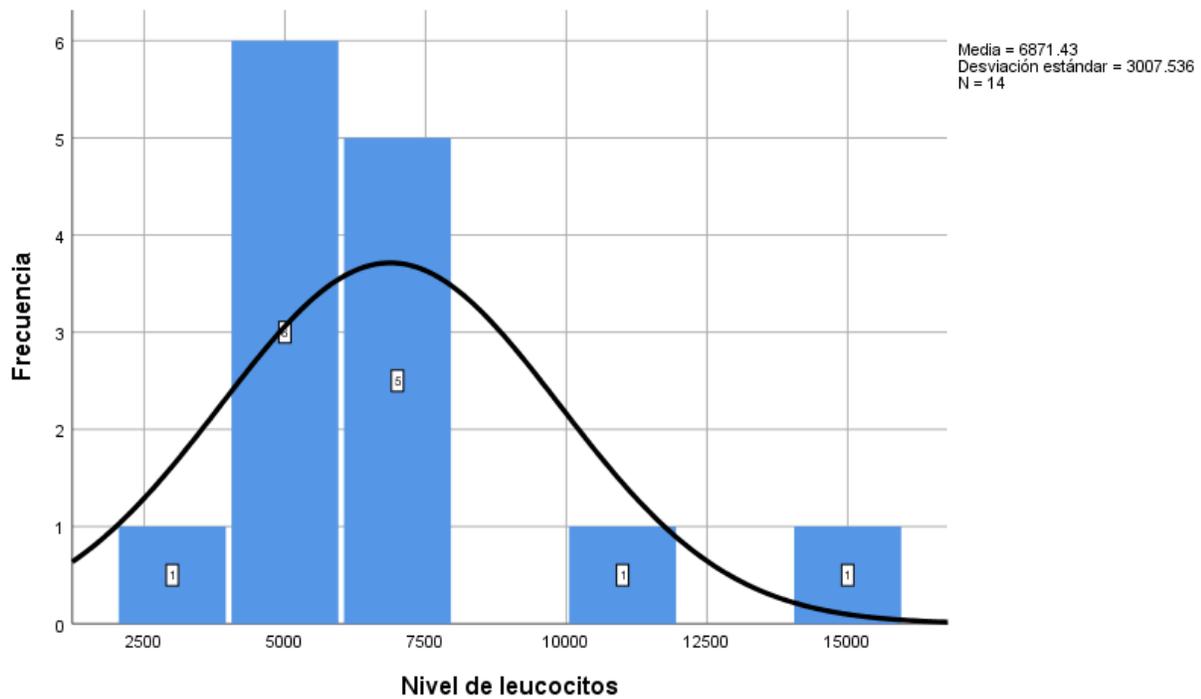


Figura 8. Nivel de leucocitos posterior a aplicación de rituximab

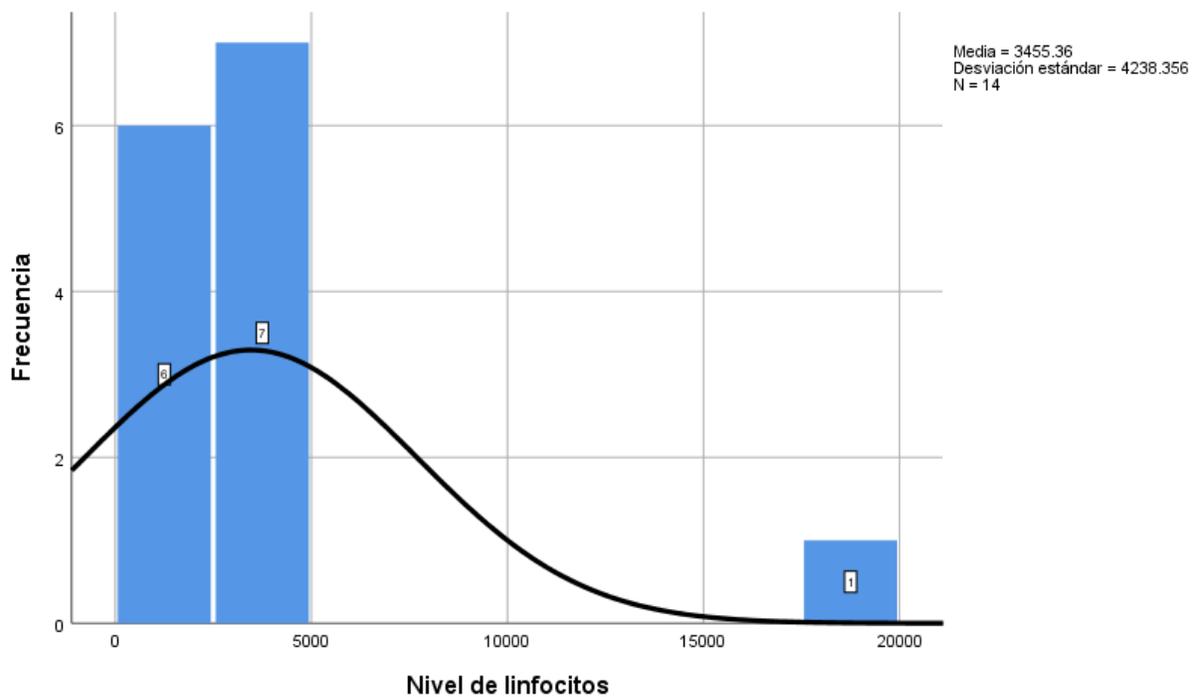


Figura 9. Nivel de linfocitos posterior a aplicación de rituximab

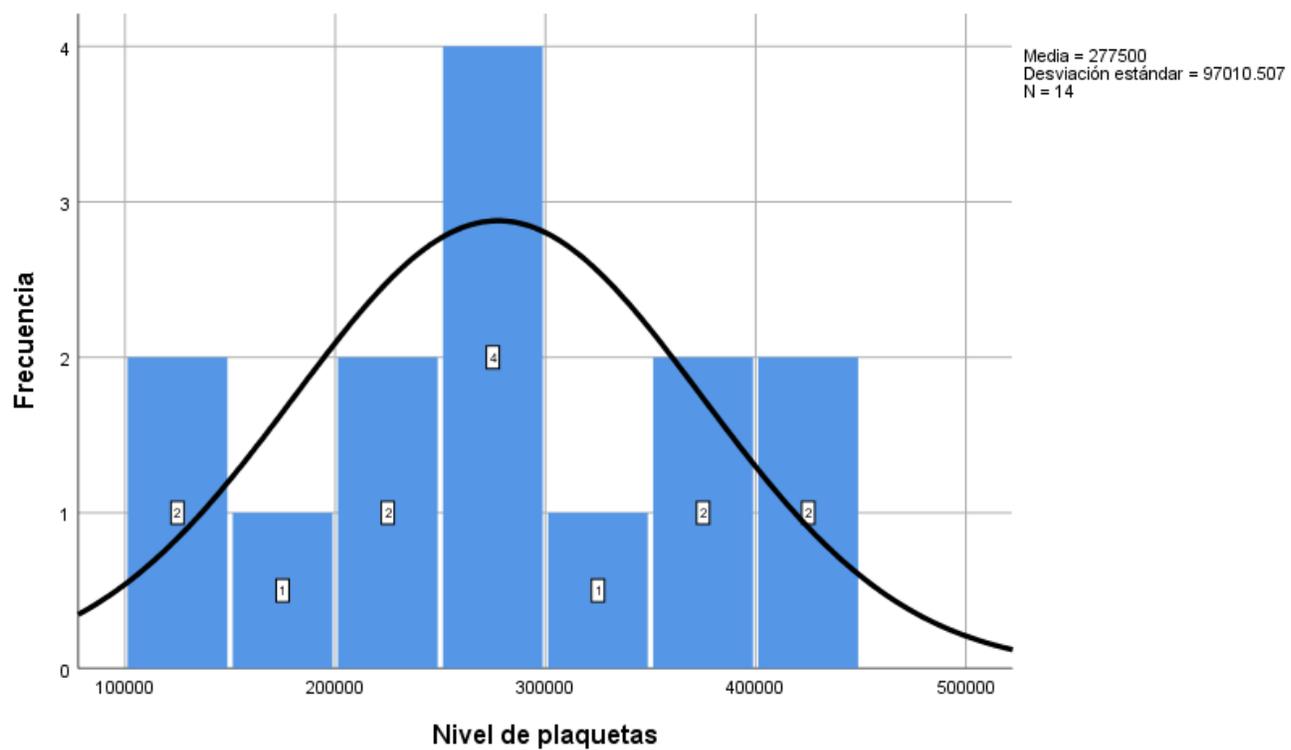


Figura 10. Nivel de plaquetas posterior a aplicación de rituximab

DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó la mejoría funcional significativa posterior. A la aplicación de rituximab en la mayoría de los pacientes tratados según el estudio comparativo de la escala rankin modificada.

El estudio principal que apoya el uso de rituximab en la encefalitis autoinmune es una comparación retrospectiva de los resultados en 161 pacientes realizado por Lee WJ, Lee ST, Byun JI, et al, en Korea en el año 2016. La mejoría funcional medida por la escala de Rankin modificada se produjo con mayor frecuencia en el grupo tratado con rituximab, independientemente del estado del anticuerpo) (23) Al igual que lo mostrado en nuestro dónde se presentó mejoría en la totalidad (n=14) de pacientes en por lo menos 2 puntos de la escala rankin modificada. (29)

El mayor porcentaje de pacientes en nuestro estudio contaban con el diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-NMDA con mejoría del 100% en por lo menos 1 rango en la escala funcional rankin (50% n=7), mostrando al inicio un porcentaje del 0% de pacientes con un puntaje rankin (mRS) de 0-2 y con un incremento al 21.43% posterior a la aplicación con una disminución del porcentaje de pacientes con discapacidad funcional grave (42.86% Vs 21.43%). Datos similares a los obtenidos por un estudio observacional retrospectivo multicéntrico de 144 niños realizado por Dale et al., en 2014 en donde el 17% de los pacientes contaban con un puntaje de la escala de rankin (mRS) de 0-2 (considerada una buena puntuación de discapacidad neurológica) al inicio del rituximab en comparación con el 74% en el resultado. El estudio informó un total de tres muertes (2%), de las cuales dos ocurrieron debido a un evento adverso infeccioso, mostrando diferencia con el resultado obtenido en este estudio ya que no se informaron de complicaciones infecciosas ni desenlace fatal asociadas al uso del rituximab.

Se reportan depleción de células B en el 96% de los pacientes contrastando con nuestro estudio del 78.57%, en el 12.5% (versus 28.57 %) se reporta efectos adversos relacionados a la infusión con reacciones grado IV, encontrando en nuestro análisis reacciones grado I en la totalidad de los pacientes;

hipogammaglobulinemia en el 22% de pacientes (versus 7.4%), con un resultado equivalente al reportarse sin pacientes con desarrollo pancitopenia. En nuestra experiencia solo hemos reportado 1 caso de hipogammaglobulinemia, sin asociación a complicaciones infecciosas. (30)

Otro estudio de cohorte prospectivo de 577 pacientes de todas las edades realizado por Titulaer et al., en el año 2013 encontró que el 78% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR que fallaron en la primera línea y recibieron inmunoterapia de segunda línea (con rituximab y / o ciclofosfamida) tuvo buenos resultados a los 24 meses, en comparación con el 55% de los pacientes que fallaron en la primera línea y no recibieron terapia de segunda línea.

Otro estudio de cohorte prospectivo de 577 pacientes de todas las edades realizado por Titulaer et al., en el año 2013 encontró que el 78% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR que fallaron en la primera línea y recibieron inmunoterapia de segunda línea (con rituximab y / o ciclofosfamida) tuvo buenos resultados a los 24 meses, en comparación con el 55% de los pacientes que fallaron en la primera línea y no recibieron terapia de segunda línea. Sin embargo en nuestro estudio las valoraciones fueron posterior a las 4 semanas del inicio del rituximab, por lo que habría que plantear la posibilidad de seguimiento posterior de la mejoría clínica. (31)

En México no se encuentran reporte de estudios similares a lo comentados con anterioridad en población pediátrica; sólo se reporta una serie de casos por Sosa-Vizcaino A y cols. en 2017, de pacientes que recibieron tratamiento con rituximab con los diagnósticos de miastenia gravis, encefalitis anti-NMDA y síndrome de Kinsbourne, con edades de 3 años, 9 meses y años de edad respetivamente. (32)

CONCLUSIÓN

El uso de Rituximab debe establecerse como una terapia eficaz en el manejo de enfermedades neuroinmunológicas como las analizadas en el presente trabajo, incluso considerarse como primera línea según su disponibilidad ante los datos de mejoría funcional encontrados en nuestra investigación, los efectos adversos muy similares a los reportados en el resto del mundo sin consideraciones específicas en nuestra muestra.

A la fecha no se cuenta con la suficiente información científica de peso a través de ensayos clínicos en pacientes pediátricos que reciban rituximab, sin embargo, la experiencia clínica y lo expresado en estudios similares a este ha dado pauta a el establecimiento de esquemas de tratamiento que beneficien el proceso de recuperación de nuestros pacientes.

La posibilidad de análisis más extensos podría beneficiar no solo en conocer la respuesta funcional después de la aplicación, si no, el seguimiento a largo plazo para conocer el estado en cuanto a la evolución en un tiempo mayor al considerado en nuestro estudio.

LIMITACION DEL ESTUDIO

La principal limitación para la realización del estudio fue la información incompleta respecto al estado clínico registrada en el expediente, misma que limitó su ingreso a la muestra estudiada.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mayo-Julio 2019			Agosto- Octubre 2019			Noviembre 2019			Diciembre 2019 -Febrero 2020			Marzo-Abril 2020			
1.- Búsqueda bibliográfica	X	X	X													
2.- Diseño del protocolo				X	X	X										
3.- Aprobación del protocolo							X	X	X							
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										X	X	X				
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis													X	X	X	X

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Damato, V., Evoli, A., & Iorio, R. (2016). Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology*, 73(11), 1342–1348. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1637>
2. Lee, W. J., Lee, S. T., Byun, J. I., Sunwoo, J. S., Kim, T. J., Lim, J. A., Moon, J., Lee, H. S., Shin, Y. W., Lee, K. J., Kim, S., Jung, K. H., Jung, K. Y., Chu, K., & Lee, S. K. (2016). Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology*, 86(18), 1683–1691. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002635>
- 3.- Dale, R. C., Brilot, F., Duffy, L. V., Twilt, M., Waldman, A. T., Narula, S., Muscal, E., Deiva, K., Andersen, E., Eyre, M. R., Eleftheriou, D., Brogan, P. A., Kneen, R., Alper, G., Anlar, B., Wassmer, E., Heineman, K., Hemingway, C., Riney, C. J., Kornberg, A., ... Lim, M. (2014). Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*, 83(2), 142–150. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000570>
- 4.- Querol, L., Rojas-García, R., Diaz-Manera, J., Barcena, J., Pardo, J., Ortega-Moreno, A., Sedano, M. J., Seró-Ballesteros, L., Carvajal, A., Ortiz, N., Gallardo, E., & Illa, I. (2015). Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2(5), e149. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000149>
- 5.- Hehir, M. K., Hobson-Webb, L. D., Benatar, M., Barnett, C., Silvestri, N. J., Howard, J. F., Jr, Howard, D., Visser, A., Crum, B. A., Nowak, R., Beekman, R., Kumar, A., Ruzhansky, K., Chen, I. A., Pulley, M. T., LaBoy, S. M., Fellman, M. A., Greene, S. M., Pasnoor, M., & Burns, T. M. (2017). Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology*, 89(10), 1069–1077. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004341>
- 6.- Kim, S., Kim, H., Yim, Y. S., Ha, S., Atarashi, K., Tan, T. G., Longman, R. S., Honda, K., Littman, D. R., Choi, G. B., & Huh, J. R. (2017). Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*, 549(7673), 528–532. <https://doi.org/10.1038/nature23910>
- 7.- Louveau, A., Harris, T. H., & Kipnis, J. (2015). Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege. *Trends in immunology*, 36(10), 569–577. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.08.006>

- 8.-Landtblom, A. M., Fazio, P., Fredrikson, S., & Granieri, E. (2010). The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Esté (1794-1848). *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 31(1), 29–33. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0161-4>
- 9.- Ransohoff, RM, Schafer, D., Vincent, A. y col. Neuroinflamación: formas en que el sistema inmunitario afecta el cerebro. *Neuroterapéutica* 12, 896–909 (2015). <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0385-3>
- 10.- Golumbek P. (2010). Pharmacologic agents for pediatric neuroimmune disorders. *Seminars in pediatric neurology*, 17(4), 245–253. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2010.10.007>
- 11.- Reinhold, A. K., & Rittner, H. L. (2017). Barrier function in the peripheral and central nervous system-a review. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 469(1), 123–134. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1920-8>
- 12.- Sonar, S. A., & Lal, G. (2018). Blood-brain barrier and its function during inflammation and autoimmunity. *Journal of leukocyte biology*, 103(5), 839–853. <https://doi.org/10.1002/JLB.1RU1117-428R>
- 13.- Johanson, C. E., Stopa, E. G., & McMillan, P. N. (2011). The blood-cerebrospinal fluid barrier: structure and functional significance. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 686, 101–131. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-938-3_4
- 14.- Weise, G., & Stoll, G. (2012). Magnetic resonance imaging of blood brain/nerve barrier dysfunction and leukocyte infiltration: closely related or discordant?. *Frontiers in neurology*, 3, 178. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00178>
- 15.- Sinmaz, N., Nguyen, T., Tea, F., Dale, R. C., & Brilot, F. (2016). Mapping autoantigen epitopes: molecular insights into autoantibody-associated disorders of the nervous system. *Journal of neuroinflammation*, 13(1), 219. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0678-4>
- 16.- Chastain, E. M., & Miller, S. D. (2012). Molecular mimicry as an inducing trigger for CNS autoimmune demyelinating disease. *Immunological reviews*, 245(1), 227–238. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01076.x>
- 17.- Saijo, K., & Glass, C. K. (2011). Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nature reviews. Immunology*, 11(11), 775–787. <https://doi.org/10.1038/nri3086>

- 18.- Murphy, A. C., Lalor, S. J., Lynch, M. A., & Mills, K. H. (2010). Infiltration of Th1 and Th17 cells and activation of microglia in the CNS during the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain, behavior, and immunity*, 24(4), 641–651. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.01.014>
- 19.- Kwong, B., Rua, R., Gao, Y., Flickinger, J., Jr, Wang, Y., Kruhlak, M. J., Zhu, J., Vivier, E., McGavern, D. B., & Lazarevic, V. (2017). T-bet-dependent NKp46+ innate lymphoid cells regulate the onset of TH17-induced neuroinflammation. *Nature immunology*, 18(10), 1117–1127. <https://doi.org/10.1038/ni.3816>
- 20.- Sonar, S. A., & Lal, G. (2017). Differentiation and Transmigration of CD4 T Cells in Neuroinflammation and Autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 8, 1695. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01695>
- 21.- Babbe, H., Roers, A., Waisman, A., Lassmann, H., Goebels, N., Hohlfeld, R., Friese, M., Schröder, R., Deckert, M., Schmidt, S., Ravid, R., & Rajewsky, K. (2000). Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *The Journal of experimental medicine*, 192(3), 393–404. <https://doi.org/10.1084/jem.192.3.393>
- 22.- Quintana, E., Fernández, A., Velasco, P., de Andrés, B., Liste, I., Sancho, D., Gaspar, M. L., & Cano, E. (2015). DNGR-1(+) dendritic cells are located in meningeal membrane and choroid plexus of the noninjured brain. *Glia*, 63(12), 2231–2248. <https://doi.org/10.1002/glia.22889>
- 23.- Dalakas M. C. (2008). B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nature clinical practice. Neurology*, 4(10), 557–567. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0901>
- 24.- Magliozzi, R., Howell, O., Vora, A., Serafini, B., Nicholas, R., Puopolo, M., Reynolds, R., & Aloisi, F. (2007). Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain: a journal of neurology*, 130(Pt 4), 1089–1104. <https://doi.org/10.1093/brain/awm038>
- 25.- Baker, D., Marta, M., Pryce, G., Giovannoni, G., & Schmierer, K. (2017). Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*, 16, 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.042>
- 26.- Whittam, D. H., Tallantyre, E. C., Jolles, S., Huda, S., Moots, R. J., Kim, H. J., Robertson, N. P., Cree, B., & Jacob, A. (2019). Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Practical neurology*, 19(1), 5–20. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001899>

27.- Mabthera SmPC, 2018. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3801/smpc>.

28.- Broderick, JP, Adeoye, O. y Elm, J. (2017). Evolución de la escala de Rankin modificada y su uso en futuros ensayos de accidente cerebrovascular. *Stroke*, 48 (7), 2007-2012. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017866>

29.- Lee, W. J., Lee, S. T., Byun, J. I., Sunwoo, J. S., Kim, T. J., Lim, J. A., Moon, J., Lee, H. S., Shin, Y. W., Lee, K. J., Kim, S., Jung, K. H., Jung, K. Y., Chu, K., & Lee, S. K. (2016). Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology*, 86(18), 1683–1691. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002635>

30.- Dale, R. C., Brilot, F., Duffy, L. V., Twilt, M., Waldman, A. T., Narula, S., Muscal, E., Deiva, K., Andersen, E., Eyre, M. R., Eleftheriou, D., Brogan, P. A., Kneen, R., Alper, G., Anlar, B., Wassmer, E., Heineman, K., Hemingway, C., Riney, C. J., Kornberg, A., ... Lim, M. (2014). Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*, 83(2), 142–150. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000570>

31.- Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Honig, L. S., Benseler, S. M., Kawachi, I., Martinez-Hernandez, E., Aguilar, E., Gresa-Arribas, N., Ryan-Florange, N., Torrents, A., Saiz, A., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., Graus, F., & Dalmau, J. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet. Neurology*, 12(2), 157–165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)

32.- Sosa-Vizcaino A, Scheffler-Mendoza S, Hernández-Bautista VM, et al. Uso de rituximab e inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de enfermedades neuroinmunológicas. Reporte de casos. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2017;26(1):27-32.

ANEXOS

TABLA DE RECOLECCION DE DATOS				
NOMBRE				
REGISTRO				
EDAD				
SEXO				
PATOLOGIA				
RANKIN INICIO				
RANKIN FINAL				
PANCITOPENIA				
LEUCOCITOS				
LINFOCITOS				
PLAQUETAS				
HIPOGAMMAGLOBULINEMIA				
NIVEL DE IGA				
NIVEL DE IGG				
NIVEL DE IMG				
NIVEL DE IGE				
REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD				
DEPLECIÓN DE CELULAS B				
TRATAMIENTOS PREVIOS				
ANTICUERPOS DIAGNOSTICOS				

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA	
0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas, capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales
2	Discapacidad ligera, incapaz de llevar a cabo todas las actividades anteriores, pero capaz de cuidar de los asuntos propios sin ayuda
3	Discapacidad moderada, que requiere un poco de ayuda, pero capaz de caminar sin ayuda
4	Discapacidad moderadamente grave, no puede caminar ni atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda
5	Discapacidad severa confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes
6	Muerte