



Universidad de Guayaquil

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

TÍTULO:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ANTICUERPO ANTI-CD20 EN
PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS EN ADULTOS**

SUBTÍTULO:

**EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES TEODORO MALDONADO
CARBO EN EL PERIODO COMPRENDIDO DESDE EL AÑO 2017 AL AÑO 2022**

AUTORES:

GABRIEL OMAR DÍAZ SUÁREZ

ANDREA NICOLE VILLAVICENCIO PALMA

TUTOR:

DRA. MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG

GUAYAQUIL, SEPTIEMBRE 2022



República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



Secretaría de
Educación Superior,
Ciencia y Tecnología

ANEXO XI. FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA			
FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN			
TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Eficacia y seguridad del uso de anticuerpo anti-CD20 en patologías neurológicas en adultos. En pacientes del hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo en el periodo comprendido desde el año 2017 al año 2022.		
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Díaz Suárez Gabriel Omar, Villavicencio Palma Andrea Nicole		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Dra. Maritza Alexandra Borja Santillán (revisora) Dra. María Gabriela Acuña Chong (tutora)		
INSTITUCIÓN:	Universidad de Guayaquil		
UNIDAD/FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
MAESTRÍA/ESPECIALIDAD:	Medicina		
GRADO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:		No DE PÁGINAS:	109
ÁREAS TEMÁTICAS:	Neurología, Medicina Interna		

PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Autoimmune, neurológicas, anti-CD20, desmielinizantes, inmunosupresores	
RESUMEN/ABSTRACT: Antecedentes: Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 son considerados parte de la terapia inmunosupresora, utilizada como tratamiento en enfermedades neoplásicas y autoinmunes. Actualmente, se está considerando su empleo en enfermedades neurológicas autoinmunes cuya respuesta al tratamiento de primera línea sea deficiente. Objetivos: Determinar la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 empleados en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, durante el periodo 2017-2022, que padecen enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un mecanismo autoinmune. Metodología: Se realizó un estudio con enfoque cuantitativo que se basa en un modelo de tipo descriptivo, analítico, de corte transversal, comparativo y aplicado, con un nivel de investigación de tipo relacional. Resultados: De un total de 39 pacientes (n=39), los anticuerpos monoclonales anti-CD20 demostraron ser eficaces en los primeros 6 meses en 24 pacientes (61.5%), luego, en 34 pacientes (87.2%), tanto en el segundo semestre, como en la eficacia media anual. En cuanto a la seguridad, de los 39 pacientes (n=39), los anti-CD20 demostraron ser fármacos seguros en 31 pacientes (79.5%). La hipótesis planteada fue comprobada a 3 tiempos, con valores de $p \leq 0.01$ ($p=0.005$; $p=0.010$; $p<0.001$). Conclusiones: Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento de enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un componente autoinmune, en los pacientes pertenecientes a la población adulta del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, durante el periodo 2017-2022.		
ADJUNTO PDF:	SI (X)	NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0990827954 0982489002	E-mail: gabrields17@outlook.com nicole_villa@hotmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre: Universidad de Guayaquil - Facultad de Ciencias Médicas	
	Teléfono: 042293598 - +593422390311	
	E-mail: titulacion.medicina@ug.edu.ec	

ANEXO XII. DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA GRATUITA

**INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL
DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

**LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO COMERCIAL DE LA OBRA
CON FINES NO ACADÉMICOS**

Nosotros, DÍAZ SUÁREZ GABRIEL OMAR y VILLAVICENCIO PALMA ANDREA NICOLE, con C.I. No. 0929154680 y 1311597718, certificamos que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ANTICUERPO ANTI-CD20 EN PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS EN ADULTOS”** son de nuestra absoluta propiedad y responsabilidad, en conformidad al Artículo 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizamos la utilización de una licencia gratuita intransferible, para el uso no comercial de la presente obra a favor de la Universidad de Guayaquil.



Firmado electrónicamente por:
**GABRIEL OMAR
DÍAZ SUAREZ**

DÍAZ SUÁREZ GABRIEL OMAR

C.I. 0929154680



Firmado electrónicamente por:
**ANDREA NICOLE
VILLAVICENCIO
PALMA**

VILLAVICENCIO PALMA ANDREA NICOLE

C.I. 1311597718

ANEXO VII. CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrada **Dra. MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG**, tutora del trabajo de titulación, certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por **DÍAZ SUÁREZ GABRIEL OMAR**, y **VILLAVICENCIO PALMA ANDREA NICOLE** con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de MÉDICO.

Eficacia y Seguridad del uso de los Anticuerpos Monoclonales Anti-CD20 en relación a Patologías Neurológicas en adultos

ORIGINALITY REPORT

2%

SIMILARITY INDEX

2%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

repositorio.ug.edu.ec
Internet Source

2%

Exclude quotes ☐ On
Exclude bibliography ☐ On

Exclude matches ☐ < 2%

Se informa que el trabajo de titulación: **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ANTICUERPO ANTI-CD20 EN PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS EN ADULTOS**, ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio TURNITIN quedando el **2%** de coincidencia.



Firmado electrónicamente por:
**MARIA
GABRIELA
ACUNA CHONG**

DRA. MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG

C.I. 0918148842

FECHA: 9 de septiembre del 2022

**ANEXO VI. CERTIFICADO DEL DOCENTE-TUTOR DEL
TRABAJO DE TITULACIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

Guayaquil,

Dr. José Luis Rodríguez

DIRECTOR (A) DE LA CARRERA DE MEDICINA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación **“Eficacia y seguridad del uso de anticuerpo anti-CD20 en patologías neurológicas en adultos”** de los estudiantes: Díaz Suárez Gabriel Omar y Villavicencio Palma Andrea Nicole, indicando que han cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que los estudiantes están aptos para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:

MARIA

GABRIELA

ACUNA CHONG

DRA. MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG

C.I. 0918148842

FECHA: 14 de septiembre del 2022

ANEXO VIII. CERTIFICADO DEL DOCENTE-TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Guayaquil,

Dr. José Luis Rodríguez

DIRECTOR (A) DE LA CARRERA DE MEDICINA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la REVISIÓN FINAL del Trabajo de Titulación **“Eficacia y seguridad del uso de anticuerpo anti-CD20 en patologías neurológicas en adultos”** de los estudiantes: Díaz Suárez Gabriel Omar y Villavicencio Palma Andrea Nicole. Las gestiones realizadas me permiten indicar que el trabajo fue revisado considerando todos los parámetros establecidos en las normativas vigentes, en el cumplimiento de los siguientes aspectos:

Cumplimiento de requisitos de forma:

- El título tiene un máximo de 17 palabras.
- La memoria escrita se ajusta a la estructura establecida.
- El documento se ajusta a las normas de escritura científica seleccionadas por la Facultad.
- La investigación es pertinente con la línea y sublíneas de investigación de la carrera.
- Los soportes teóricos son de máximo 5 años.
- La propuesta presentada es pertinente.

Cumplimiento con el Reglamento de Régimen Académico:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se indica que fue revisado, el certificado de porcentaje de similitud, la valoración del tutor, así como de las páginas preliminares solicitadas, lo cual indica el que el trabajo de investigación cumple con los requisitos exigidos.

Una vez concluida esta revisión, considero que el estudiante está apto para continuar el proceso de titulación. Particular que comunicamos a usted para los fines pertinentes.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:
MARITZA
ALEXANDRA BORJA
SANTILLAN

DRA. MARITZA ALEXANDRA BORJA SANTILLÁN PhD.

C.I. 0603105966

FECHA: 20 de septiembre del 2022

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo de titulación a aquellas personas que han sido dos pilares fundamentales dentro de mi vida, aquellos que me animan a ser mejor que ayer, a no rendirme, a superarme día a día, pero siempre manteniendo la humildad por sobre todas las cosas. Mis padres, Omar e Iliana.

Se lo dedico también a las personas que me han visto crecer y llegar hasta donde me encuentro ahora. Ellas celebran mis logros y yo celebraré los de ellas. Mis hermanas Yuli y Paula.

Se lo dedico a alguien que me pedía siempre ser el presidente de la República, sin embargo, en lugar de ofrecerle un país entero, le ofrezco una bata blanca dispuesta a servir a los demás. Mi abuelita Elsitita.

Por último, quisiera dedicar este fruto de mi esfuerzo, a aquellas personas que vivían siempre con una sonrisa en su rostro, y que, por designios de Dios ya no se encuentran compartiendo conmigo en el mundo de los hombres. Personas por las que un día me prometí a mí mismo estudiar medicina para lograr ser el alivio de muchos enfermos, alivio que ellos no lograron encontrar en su enfermedad. Mis tías Marina, Enidith, Narcisa y también a mi tío “Che Carlitos”.

— Gabriel Omar Díaz Suárez

Dedico este trabajo de investigación a mis padres, Robert y Vanessa, dos de las personas más importantes que puedo tener a mi lado, por todo el sacrificio realizado para que yo pueda cumplir este sueño, quienes han sido mi roca de apoyo durante toda mi vida, la luz que guía mi camino en momentos de oscuridad y mi mayor ejemplo a seguir.

A mis hermanos, Ana Belén y Robert Andrés, por ser mi refugio en mis momentos de angustia y debilidad, además de mi inspiración continua para ser cada día mejor. Y a mi amigo fiel, Coquito, por brindarme su cariño, amor sincero y su compañía en cada una de las noches que pase en vela, trabajando por alcanzar mis metas.

— Andrea Nicole Villavicencio Palma

AGRADECIMIENTO

En este pequeño espacio, quisiera agradecerle a Dios, a la Virgen María y a la vida misma, por colmarme con muchas bendiciones que nunca imaginé tener en mi vida, así como también, darles gracias por las lecciones aprendidas, por las que faltan por aprender y por la fortaleza que me brindan para ser mejor persona día tras día.

Quiero agradecerle a mi pequeña guerrera de la vida, Emma, por recordarme la importancia de no dar nunca una batalla por perdida y por enseñarme a mantener la esencia de un niño en mi vida, llena gozo y júbilo.

Deseo agradecerle a mi mentor, el Dr. Mauricio Zhigüe, por sus valiosas enseñanzas. A Cristóbal, a mi tía Mariana y a mi tía Betsy por su preocupación y apoyo continuo. A Emilio, mi mejor amigo, por estar presente en todo momento, más en los malos, que en los buenos. A mis fieles compañeros, Negrito, Togo, Balto y Junior, por enseñarme a amar con total sinceridad. Al resto de mi familia y amigos por el cariño y aprecio demostrado.

Finalmente, quiero agradecer a mi persona favorita en todo el mundo, alguien que apareció en mi vida sin haberla buscado, mi compañera de estudio y de ratos libres, mi confidente, la que siempre está ahí cuando lo necesito. Mi Andreita.

— Gabriel Omar Díaz Suárez

Agradezco a Dios y la Virgen María por todas las bendiciones que he recibido y por las personas que ha puesto en mi camino que, me han enseñado, apoyado y orientado a lo largo de la carrera.

A la persona que inspira mi corazón, Gabriel, por ser mi fuente de motivación, mi hombro de descanso y por haber sido la persona más especial que conocí en la facultad de Medicina.

A nuestra tutora, la Dra. María Gabriela Acuña, por todo su esfuerzo y dedicación y por ser una guía indispensable para que se pudiera realizar este proyecto de investigación.

— Andrea Nicole Villavicencio Palma

ÍNDICE GENERAL

ANEXO XI. FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN.....	III
ANEXO XII. DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA GRATUITA.....	V
ANEXO VII. CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD.....	VI
ANEXO VI. CERTIFICADO DEL DOCENTE-TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	VII
ANEXO VIII. CERTIFICADO DEL DOCENTE-TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	VIII
DEDICATORIA.....	X
AGRADECIMIENTO.....	XII
ÍNDICE GENERAL.....	XIV
ÍNDICE DE TABLAS.....	XVIII
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	XXIII
ÍNDICE DE ANEXOS.....	XXVI
ANEXO XIII. RESUMEN.....	XXVII
ANEXO XIV. ABSTRACT.....	XXVIII
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	4
EL PROBLEMA.....	4
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	5
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	5
1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	7
1.4.1 Objetivo General.....	7
1.4.2 Objetivos Específicos.....	7

1.5 HIPÓTESIS	8
1.6 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	8
1.7 VIABILIDAD Y FACTIBILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN	8
CAPÍTULO II	9
MARCO TEÓRICO	9
2.1 ANTECEDENTES	9
2.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA Y MARCO CONCEPTUAL	11
2.2.1 Neuroinmunología	11
2.2.2 Esclerosis múltiple	15
2.2.3 Trastornos del espectro neuromielitis óptica	26
2.2.4 Miastenia gravis	30
2.2.5 Encefalitis autoinmune	38
2.2.6 Anticuerpos monoclonales anti-CD20	42
2.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	44
CAPÍTULO III	48
MARCO METODOLÓGICO	48
3.1 ENFOQUE	48
3.2 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	48
3.3 NIVELES DE INVESTIGACIÓN	48
3.4 PERIODO Y LUGAR EN DONDE SE DESARROLLA LA INVESTIGACIÓN	48
3.5 POBLACIÓN Y MUESTRA	48
3.5.1 Población	48
3.5.2 Muestra	49
3.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	49
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	49
3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	50

CAPÍTULO IV.....	51
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	51
4.1 RESULTADOS.....	51
4.1.1 Datos epidemiológicos de los pacientes con enfermedades neuroológicas en las que se ha identificado un mecanismo autoinmune que han recibido como tratamiento anticuerpos monoclonales anti-CD20.....	51
4.1.2 Brotes, recaídas y progresión de la enfermedad antes y después del uso de los anticuerpos monoclonales anti-CD20	57
4.1.3 Efectos adversos mediatos y tardíos debido al empleo de anti- CD20.....	61
4.1.4 Eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-CD20 en enfermedades neuroológicas con componente autoinmune	67
4.2 DISCUSIÓN	78
CAPÍTULO V.....	92
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	92
5.1 CONCLUSIONES.....	92
5.2 RECOMENDACIONES	93
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94
ANEXOS	99
ANEXO I. FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA PROPUESTA DE TRABAJO DE TITULACIÓN	99
ANEXO II. ACUERDO DEL PLAN DE TUTORÍA DE TRABAJO DE TITULACIÓN.....	100
ANEXO III. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	101
ANEXO IV. INFORME DE AVANCE DE GESTIÓN TUTORIAL.....	102
ANEXO V. RÚBRICA DE EVALUACIÓN DOCENTE TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	104
ANEXO IX. RÚBRICA DE EVALUACIÓN DOCENTE REVISOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	106

ANEXO XV. CERTIFICADO DE APROGACIÓN DEL TEMA DE TESIS POR PARTE DE DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS	108
--	-----

ANEXO XVI. APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN POR EL COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN DEL HETMC	109
--	-----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Enfermedades autoinmunes neurológicas	14
Tabla 2. Fenotipos de la EM	20
Tabla 3: Criterios de McDonald 2017 para EM-RR	21
Tabla 4: Criterios de McDonald 2017 para EM-PP	21
Tabla 5: Terapia modificadora de la enfermedad de elección para los fenotipos.....	24
Tabla 6: Tratamiento sintomático de la EM.....	25
Tabla 7: Criterios diagnósticos para trastornos del espectro neuromielitis óptica, 2015.....	29
Tabla 8: Manifestaciones clínicas de EA anti-NMDAR.....	40
Tabla 9: Operacionalización de las variables	44
Tabla 10: Porcentaje y frecuencia de la edad de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo	51
Tabla 11: Medidas de tendencia central de la edad de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo	52
Tabla 12: Sexo de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo	53
Tabla 13: Diagnóstico de los pacientes que usan como tratamiento anticuerpos monoclonales anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo	54
Tabla 14: Relación entre diagnóstico, edad y sexo de los pacientes con enfermedades neurológicas con componente autoinmune tratadas con	

anticuerpos monoclonales anti-CD20 entre los años 2017 – 2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 55

Tabla 15: Tratamiento previo a anticuerpos monoclonales anti-CD20 de pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 56

Tabla 16: Media de recaídas por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 57

Tabla 17: Medidas de tendencia central de la media de recaídas por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 58

Tabla 18: Media de recaídas por año posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 59

Tabla 19: Medidas de tendencia central de la media de recaídas por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 60

Tabla 20: Efectos adversos mediatos debido al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 61

Tabla 21: Efectos adversos tardíos por uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 62

Tabla 22: Media de efectos adversos tardíos por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 63

Tabla 23: Medidas de tendencia central de la media de efectos adversos por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 64

Tabla 24: Media de efectos adversos tardíos por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 65

Tabla 25: Medidas de tendencia central de la media de efectos adversos tardíos por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 66

Tabla 26: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 durante los primeros 6 meses de su empleo en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 67

Tabla 27: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los 7 a 12 meses posteriores a su empleo, en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 68

Tabla 28: Eficacia media anual del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior al año de su empleo, en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 69

Tabla 29: Seguridad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior a su empleo en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con

componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 70

Tabla 30: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior a su empleo en los primeros 6 meses, en relación a su eficacia entre los 7-12 meses después de su utilización en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 72

Tabla 31.1 y 31.2: Pruebas de chi-cuadrado y medidas simétricas de relación entre la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior a su empleo en los primeros 6 meses junto con la eficacia entre los 7-12 meses después de su utilización en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 73

Tabla 32: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 en los 7-12 meses posteriores a su empleo, en relación a su eficacia media anual de acuerdo a la mejoría sintomática y disminución de recaídas en un 50% o más, en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 74

Tabla 33.1 y 33.2: Pruebas de chi-cuadrado y medidas simétricas de relación entre la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 en los 7-12 meses posteriores a su empleo, junto con la eficacia media anual según la mejoría sintomática y reducción de recaídas en un 50% o más en comparación con el año previo al uso del fármaco, en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 75

Tabla 34: Efectos adversos tardíos del anticuerpo monoclonal anti-CD20, en relación a su seguridad, de acuerdo a un valor promedio de 0-2 efectos adversos tardíos por año o de su requerimiento hospitalario, en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 76

Tabla 35.1 y 35.2: Pruebas de chi-cuadrado y medidas simétricas de relación entre los efectos adversos tardíos presentados, junto con la seguridad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 según el requerimiento hospitalario para el tratamiento de su efecto adverso, así como el presentar 2 o menos efectos adversos tardíos por año, en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 77

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Edad de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 52

Gráfico 2: Histograma de las medidas de tendencia central en relación a la edad de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 53

Gráfico 3: Sexo de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 53

Gráfico 4: Diagnóstico de los pacientes que usan como tratamiento anticuerpos monoclonales anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 54

Gráfico 5: Mapa de relaciones entre diagnóstico, edad y sexo de los pacientes con enfermedades neurológicas con componente autoinmune tratadas con anticuerpos monoclonales anti-CD20 entre los años 2017 – 2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 56

Gráfico 6: Tratamiento previo a anticuerpos monoclonales anti-CD20 de pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 57

Gráfico 7: Media de recaídas por año previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 58

Gráfico 8: Histograma de las medidas de tendencia central en relación al promedio de recaídas por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 59

Gráfico 9: Media de recaídas por año posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 60

Gráfico 10: Histograma de las medidas de tendencia central en relación a la media de recaídas por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 61

Gráfico 11: Efectos adversos mediatos por uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 62

Gráfico 12: Efectos adversos tardíos por uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 63

Gráfico 13: Media de efectos adversos tardíos por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 64

Gráfico 14: Histograma de las medidas de tendencia central de la media de efectos adversos tardíos por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 65

Gráfico 15: Media de efectos adversos tardíos por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 66

Gráfico 16: Histograma de las medidas de tendencia central de la media de efectos adversos tardíos por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 67

Gráfico 17: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 durante los primeros 6 meses de su empleo en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 68

Gráfico 18: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los 7 a 12 meses posteriores a su empleo, en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 69

Gráfico 19: Eficacia media anual del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior al año de su empleo, en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 70

Gráfico 20: Seguridad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior a su empleo en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 71

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO XI. FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN.....	III
ANEXO XII. DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA GRATUITA.....	V
ANEXO VII. CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD.....	VI
ANEXO VI. CERTIFICADO DEL DOCENTE-TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	VII
ANEXO VIII. CERTIFICADO DEL DOCENTE-TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	VIII
ANEXO XIII. RESUMEN	XXVII
ANEXO XIV. ABSTRACT	XXVIII
ANEXO I. FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA PROPUESTA DE TRABAJO DE TITULACIÓN	99
ANEXO II. ACUERDO DEL PLAN DE TUTORÍA DE TRABAJO DE TITULACIÓN	100
ANEXO III. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	101
ANEXO IV. INFORME DE AVANCE DE GESTIÓN TUTORIAL.....	102
ANEXO V. RÚBRICA DE EVALUACIÓN DOCENTE TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	104
ANEXO IX. RÚBRICA DE EVALUACIÓN DOCENTE REVISOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	106
ANEXO XV. CERTIFICADO DE APROGACIÓN DEL TEMA DE TESIS POR PARTE DE DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.....	108
ANEXO XVI. APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN POR EL COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN DEL HETMC	109

ANEXO XIII. RESUMEN

Antecedentes: Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 son considerados parte de la terapia inmunosupresora, utilizada como tratamiento en enfermedades neoplásicas y autoinmunes. Actualmente, se está considerando su empleo en enfermedades neurológicas autoinmunes cuya respuesta al tratamiento de primera línea sea deficiente. **Objetivos:** Determinar la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 empleados en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2017-2022, que padecen enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un mecanismo autoinmune. **Metodología:** Se realizó un estudio con enfoque cuantitativo que se basa en un modelo de tipo descriptivo, analítico, de corte transversal, comparativo y aplicado, con un nivel de investigación de tipo relacional. **Resultados:** De un total de 39 pacientes ($n=39$), los anticuerpos monoclonales anti-CD20 demostraron ser eficaces en los primeros 6 meses en 24 pacientes (61.5%), luego, en 34 pacientes (87.2%), tanto en el segundo semestre, como en la eficacia media anual. En cuanto a la seguridad, de los 39 pacientes ($n=39$), los anti-CD20 demostraron ser fármacos seguros en 31 pacientes (79.5%). La hipótesis planteada fue comprobada a 3 tiempos, con valores de $p \leq 0.01$ ($p=0.005$; $p=0.010$; $p<0.001$). **Conclusiones:** Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento de enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un componente autoinmune, en los pacientes pertenecientes a la población adulta del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, durante el periodo 2017-2022.

Palabras claves: Autoinmune, neurológicas, anti-CD20, desmielinizantes, inmunosupresores

ANEXO XIV. ABSTRACT

Background: The anti-CD20 monoclonal antibodies are considered part of the immunosuppressive therapy used as the treatment for neoplastic and autoimmune diseases. Its use is currently being considered in neurological diseases with autoimmune components, whose response to first-line treatment is deficient. **Objectives:** Determinate the efficacy and safety of the anti-CD20 monoclonal antibodies, used in patients with neurological diseases with autoimmune components at the Teodoro Maldonado Carbo Hospital during 2017 – 2022. **Methods:** The study was carried out with a quantitative approach based on a descriptive, analytical, cross-sectional, comparative and applied model, with a relational research level. **Results:** 39 patients were included (n=39). The anti-CD20 monoclonal antibodies demonstrated efficacy in the first semester in 24 patients (61.5%), then in 34 patients (87.2%), both in the second semester, and in the average annual efficacy. In terms of safety, the anti-CD20 monoclonal antibodies proved to be safe drugs in 31 patients (79.5%) out of 39 patients (n=39). The hypothesis was proven in 3 times, with $p \leq 0.01$ ($p=0.005$; $p=0.010$; $p<0.001$). **Conclusion:** The anti-CD20 monoclonal antibodies have shown effectiveness and safeness in the treatment of neurological diseases with an autoimmune component in adult patients at the Teodoro Maldonado Carbo Hospital during 2017-2022.

Keywords: Autoimmune, neurological, anti-CD20, demyelinating, immunosuppressive

INTRODUCCIÓN

El presente estudio de investigación se realizó por el interés de conocer la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 en enfermedades neurológicas que tienen un componente autoinmune, en pacientes adultos del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, en el periodo comprendido entre el año 2017 al 2022.

Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 son fármacos inmunosupresores que han sido utilizados a lo largo del tiempo como tratamiento de varias enfermedades neoplásicas y autoinmunes, tales como linfoma no Hodgkin CD20+, leucemia linfocítica crónica CD20+, artritis reumatoide, poliangitis microscópica y granulomatosis con poliangitis (1). En la actualidad, se está considerando su empleo en enfermedades neurológicas autoinmunes cuya respuesta al tratamiento de primera línea sea deficiente y, por lo tanto, se sigan produciendo brotes, recaídas o progresión de la discapacidad, característicos de estas patologías.

Ciertas enfermedades neurológicas, a día de hoy, siguen sin tener un tratamiento específico que, contribuya a la resolución definitiva de dicha entidad por lo que, las medidas terapéuticas se basan en mejorar la sintomatología. Sin embargo, en patologías como esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, miastenia gravis, encefalitis autoinmune y otras enfermedades desmielinizantes con componente autoinmune que, provocan un alto nivel de discapacidad en los pacientes que las padecen, se busca brindar un tratamiento que disminuya o enlentezca la progresión de la enfermedad y no solo mejorar sus síntomas. Es por eso que, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, pueden llegar a ser muy eficaces en este tipo de enfermedades.

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica desmielinizante que provoca déficit neurológico afectando con mayor prevalencia a mujeres de 20-40 años de edad. Aún se desconoce la causa exacta de esta patología, pero, se sabe que tiene un componente genético que interacciona con factores ambientales como la deficiencia de vitamina D, obesidad desde edades tempranas, fumar cigarrillo, exposición a agentes virales, para que se pueda

expresar esta enfermedad (2,3). La manifestación más temprana suele ser la neuritis óptica que, suele ser unilateral, dolorosa, que provoca disminución de la visión, o puede presentarse como un síndrome de tronco encefálico o de médula espinal (3). El tratamiento puede dividirse en terapias modificadoras de la enfermedad, terapias sintomáticas y en el tratamiento para las exacerbaciones (3,4).

La neuromielitis óptica cuya mayor prevalencia se encuentra en pacientes de sexo femenino de 33-60 años de edad, es una enfermedad desmielinizante autoinmune, mediada por anticuerpos específicos anti-AQP4, que atacan a las acuaporinas 4 de los astrocitos de la barrera hematoencefálica causando un proceso inflamatorio que resulta en daño de los astrocitos, oligodendrocitos y neuronas de nervio óptico y médula espinal (5,6). Se suele manifestar con brotes agudos con rápido deterioro, pero sin progresión de los mismos (6). Los glucocorticoides en altas dosis, suelen ser el principal tratamiento de los brotes (7,8).

La miastenia gravis es una patología neuromuscular caracterizada por debilidad y fatiga muscular, ya que, se produce un proceso inflamatorio mediado por autoanticuerpos dirigidos a los receptores de acetilcolina de la membrana postsináptica de la unión neuromuscular (9). Es una enfermedad poco frecuente, que afecta más a mujeres, cuya incidencia máxima en el sexo femenino es de 20-40 años de edad, mientras que, en el sexo masculino se presenta más a los 40-70 años de edad (10,11). El tratamiento de primera línea para disminuir la sintomatología son los inhibidores de la acetilcolinesterasa como la piridostigmina (12).

La encefalitis autoinmune asociada a anti-NMDAR suele presentarse con problemas psiquiátricos, convulsiones, alteraciones motoras, de memoria, desórdenes del habla, disminución del nivel de consciencia, disfunción autonómica e hipoventilación central, asociada a neoplasias, como teratomas (13). Es considerada la encefalitis asociada a anticuerpos más común que afecta a personas jóvenes de entre 18 – 35 años hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (14). Aun no existe tratamiento específico para esta patología, por lo que, se realiza una terapia individual para cada paciente.

Esta investigación tiene un enfoque cuantitativo y se basa en un modelo de tipo descriptivo, analítico, transversal, comparativo y aplicado (15). En cuanto a los niveles de investigación, el presente estudio cuenta con un nivel de investigación de tipo relacional ya que se trata de evidenciar la eficacia y la seguridad que tienen los anticuerpos monoclonales anti-CD20 en este tipo de patologías, cuyo tratamiento de primera línea no haya tenido los resultados óptimos esperados.

Con respecto a los resultados obtenidos en este trabajo investigativo, se puede recalcar que, en los primeros 6 meses posteriores al uso de los anticuerpos monoclonales anti-CD20, 24 pacientes (61.5%) del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo con enfermedades neurológicas con componente autoinmune, mejoraron su sintomatología y no presentaron recaídas durante el periodo de tiempo mencionado. Mientras que, la eficacia medida entre los 7 a los 12 meses posterior al uso de los anticuerpos anti-CD20, fue mucho mayor, debido a que, 34 pacientes (87.2%) no tuvieron recaídas.

Al momento de la infusión de Los anticuerpos monoclonales anti-CD20, pueden ocasionar efectos secundarios, los cuales puede ser divididos como mediatos y tardíos. Estos, guardan relación con la seguridad que ofrece el fármaco a los pacientes, en donde se pudo determinar que, en 31 pacientes (79.5%) si fue seguro su uso, a diferencia de 8 pacientes (20.5%) en donde el empleo de anticuerpos anti-CD20 fue considerado como no seguro.

La recopilación final de todos los datos, originó una discusión extensa acerca del tema, de la cual, se puede destacar que una de las conclusiones más importantes de la investigación, termina por esclarecer la interrogante de si los anticuerpos monoclonales anti-CD20 son eficaces, y al mismo tiempo, seguros, para el tratamiento de enfermedades neurológicas con componente autoinmune, en la población adulta.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En relación al manejo y tratamiento de algunas enfermedades neurológicas, el personal médico por lo general, se enfrenta a una problemática que aun en la actualidad no ha logrado tener una respuesta satisfactoria, en cuanto al empleo de medidas terapéuticas farmacológicas que provean una resolución definitiva, disponible y que reduzcan en forma exponencial las secuelas que desencadenan en aquellos pacientes que padecen este tipo de patologías.

Se debe tener presente que, la razón de ser de esta situación, se basa en la naturaleza intrínseca del sistema nervioso, el cual, al ser sometido a distintos tipos estrés, daño o agresión, difícilmente puede llegar a regenerarse por sus propios medios, lo cual, en cierta forma es la contraparte de lo que ocurre a nivel del tejido hepático o epidérmico, por citar dos ejemplos.

Tomando a consideración este preámbulo, uno puede entender por qué las medidas terapéuticas actuales para determinadas patologías neurológicas se enfocan en obtener un alivio temporal de la sintomatología, con periodos de remisión prolongados, más que en un tratamiento curativo absoluto.

Cuando nos referimos a periodos de remisión, en concreto, nos referimos a enfermedades crónicas con las que el paciente convive por el resto de sus días, de las cuales, para el análisis dentro de este estudio, destacan las enfermedades neurológicas autoinmunes, como las de tipo inflamatorio y desmielinizante (esclerosis múltiple y la neuromielitis óptica), o patologías autoinmunes que afectan la placa neuromuscular como la miastenia gravis (MG), entre otras.

Se busca utilizar fármacos que por lo menos disminuyan los brotes, recaídas o la progresión de la discapacidad producida por las enfermedades previamente mencionadas, entre los cuales, los anticuerpos monoclonales anti-CD20, sobre todo el rituximab (RTX), parecieran estar asociados al favorecimiento de las situaciones planteadas previamente.

El RTX, anticuerpo monoclonal anti-CD20, es un agente biológico inmunosupresor empleado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y malignas, ya que, es un fármaco que consiste en proteínas recombinantes que intervienen en procesos inmunológicos. A pesar de ser un medicamento complejo y costoso, en algunos casos, puede mejorar significativamente las tasas de éxito en el tratamiento de diversas patologías, además de las neurológicas, en donde podemos mencionar a la artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, linfoma no Hodgkin de células B, entre otras.

No obstante, a pesar de que un fármaco sea capaz de ofrecer beneficios para estas enfermedades, no se debe pasar por alto los posibles efectos adversos que este puede presentar, tanto a corto plazo, como a largo plazo, lo cual implica un cuidadoso análisis en cuanto a su eficacia frente a su perfil de seguridad.

A partir del año 2017, en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, el RTX ha sido utilizado como una alternativa farmacológica para estas tres patologías, razón por la cual creemos que es imperativo realizar un análisis en cuanto a la eficacia y seguridad que demuestra el fármaco aplicado en los pacientes.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Determinación de la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 empleados en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2017-2022, que padecen enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un mecanismo autoinmune.

1.3 JUSTIFICACIÓN

De forma general, las enfermedades neurológicas son una fiel representación de entidades complejas en cuanto a su diagnóstico, pero sobre todo por su manejo, el cual, en la mayoría de los casos presentan un componente fisiopatológico neurodegenerativo. En aquellas patologías neurológicas en las que su sustrato patológico es inflamatorio mediado por

autoinmunidad, se tiene la oportunidad de brindar un tratamiento que modifica el curso natural de la enfermedad, disminuyendo las altas tasas de discapacidad propias de estas patologías.

Por este motivo, la mayoría de las medidas terapéuticas están destinadas a ofrecer un control sintomático en intensidad y tiempo, y así lograr enlentecer la historia natural de la enfermedad.

Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 son fármacos inmunosupresores que han demostrado eficacia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes debido a su mecanismo de acción, el cual, suprime la respuesta inadecuada del cuerpo mediado por el sistema inmune.

En ciertas ocasiones, el tratamiento de primera línea de las enfermedades neurológicas autoinmunes no ha alcanzado el resultado esperado, sobre todo, las que cuentan con un componente inflamatorio y desmielinizante, por lo que se deben considerar otras alternativas para el control de estas patologías.

Tanto la esclerosis múltiple (EM), como la neuromielitis óptica (NMO), son enfermedades mediadas por procesos inflamatorios inmunes, pero con afectaciones orgánicas distintas, lo cuales termina siendo clave en su diferenciación sintomática y evolución clínica. Por otro lado, la MG es una patología autoinmune que involucra la presencia de autoanticuerpos que afectan de forma directa los receptores postsinápticos de acetilcolina, a nivel de la placa neuromuscular.

Teniendo en cuenta su componente autoinmune, se podría deducir que pudiese existir algún beneficio en el uso de los anticuerpos monoclonales anti-CD20, como el RTX; sin embargo, se debe tener presente estos fármacos pueden provocar efectos adversos, sobre todo, el aumento de la susceptibilidad a infecciones y malignidad.

Es así como la investigación, busca centrar el rumbo en cuanto dilucidar la eficacia que pueda tener el fármaco para reducir el número de brotes, recaídas o el progreso de la discapacidad producidas por estas enfermedades, siempre y cuando, no se pierda la noción de los potenciales y más comunes efectos adversos que pueda llegar a ocasionar.

Al fin y al cabo, los beneficiarios reales de la investigación serán aquellos pacientes que se encuentran luchando contra estas enfermedades día a día dentro nuestra sociedad, que no tengan una buena respuesta a su tratamiento clásico. Actualmente no se cuentan con datos que demuestren el impacto de estos fármacos en nuestra población, una población con características propias. Además, puede servir de base para futuras investigaciones en neuroinmunología, así como, aquellos investigadores que busquen ahondar más en futuros proyectos investigativos, basándose en el aporte científico demostrado en este trabajo.

1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 Objetivo General

Determinar la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 empleados en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2017-2022, que padecen enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un mecanismo autoinmune.

1.4.2 Objetivos Específicos

1.4.2.1 Establecer los datos epidemiológicos de los pacientes con enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un mecanismo autoinmune que han recibido como tratamiento anticuerpos monoclonales anti-CD20.

1.4.2.2 Demostrar la disminución de los brotes, recaídas o progresión de la discapacidad producida por enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un mecanismo autoinmune, en los pacientes que han recibido como tratamiento anticuerpos monoclonales anti-CD20.

1.4.2.3 Identificar los efectos adversos mediatos y tardíos que se presentan por el empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un mecanismo autoinmune.

1.5 HIPÓTESIS

Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 presentan una gran eficacia y seguridad para su uso en pacientes con patologías neurológicas que tienen un componente autoinmune.

1.6 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2017-2022, que padecen enfermedades neurológicas autoinmunes.

1.7 VIABILIDAD Y FACTIBILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación es viable porque gozamos con la aprobación y autorización del tema y título por parte de las autoridades de la Universidad de Guayaquil, de la coordinación general de docencia, departamento de investigación y de la jefatura del servicio de neurología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.

Además, la investigación es factible debido a que contamos con los recursos financieros, técnicos y humanos para la realización de este estudio.

No contamos con limitaciones ni conflicto de intereses.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

Topakian R et al, en la investigación titulada “Alta eficacia del rituximab para miastenia gravis: un estudio exhaustivo a nivel nacional en Austria, 2019” tuvo como objetivo evidenciar la eficacia del RTX en pacientes que padecen MG refractaria a nivel nacional en Austria. Es un estudio retrospectivo que se realizó a nivel nacional contactando a todos los neurólogos austrianos para que les provean los datos anónimos de todos los adultos con MG tratados con RTX y con un seguimiento mínimo de 3 meses. De un total de 56 pacientes, los anticuerpos anti receptores de acetilcolina (AChR) y anticuerpos anti tirosina quinasa muscular (MuSK) estuvieron presentes en el 69.6% y 25% de los pacientes, respectivamente (16).

Antes del uso de RTX, 47 (83.9%) de los pacientes fueron tratados con plasmaféresis, inmunoadsorción o inmunoglobulinas. Tres meses después del uso de RTX 14 de 53 (26.4%) pacientes estuvieron en remisión. Las remisiones fueron más frecuentes en pacientes con anticuerpos anti MuSK vs los que tenían anticuerpos anti AChR (71.4% vs. 35.9%, $p=0.022$). El RTX fue seguro. Este estudio concluye que el RTX aparentemente es seguro, eficaz y actúa de forma rápida. Además, menciona que, los beneficios del RTX son mejores en pacientes que padecen MG con anticuerpos anti MuSK positivo (16).

Ineichen BV et al, en la investigación titulada “Rituximab tratamiento para esclerosis múltiple, 2020” tuvo como objetivo analizar la evidencia en la actualidad sobre los mecanismos de acción, eficacia, seguridad, tolerancia y otros aspectos clínicos del RTX en el tratamiento en pacientes con EM. Esta investigación analizó 48 estudios clínicos que incluían pacientes con EM progresiva y pacientes con recaídas tratados con RTX. El estudio concluye que el RTX es altamente efectivo como terapia modificadora de la enfermedad en pacientes con EM. Enfatiza la seguridad favorable del RTX, sustentada por los datos obtenidos por el uso en otras patologías como la artritis reumatoide (17).

No obstante, los médicos deben tener presente que las reacciones en el momento de la infusión y las infecciones son los efectos secundarios más comunes. Además, menciona que, aún existen vacíos en el conocimiento de esta droga debido a que no hay documentación que indique los regímenes de la terapia adecuados para la EM. Son necesarios más estudios comparativos para poder evidenciar si existe cambios clínicos a largo plazo y en las imágenes de resonancia magnética (MRI) en el uso de diferentes enfoques terapéuticos (17).

Tahara M et al, en la investigación titulada “Eficacia y seguridad del rituximab en trastornos del espectro de neuromielitis óptica (estudio RIN-1): un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo” busca investigar la seguridad y eficacia de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 como el RTX para el manejo de las recaídas de pacientes con trastornos de NMO, en ocho hospitales de Japón con pacientes de entre 16 a 80 años de edad que padecían de NMO seropositiva para el anticuerpo contra aquaporina 4 (AQP4) que se encontraban tomando corticoesteroides vía oral en una dosis de 5 a 30 mg al día y que, además, tenían un puntaje igual o menor a 7 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) (18).

El RTX fue administrado en una dosis de 375 mg/m² cada semana por cuatro semanas, y ya para un periodo de seis meses la dosis recibida fue de 1000 mg cada dos semanas en 24 semanas y 48 semanas posterior a la randomización. La conclusión de la investigación mencionada fue que el RTX previene recaídas durante 72 semanas en pacientes con NMO seropositivos para el anticuerpo contra AQP4. El estudio es limitado en cuanto a la muestra de pacientes empleada, así como la inclusión de pacientes con una actividad leve de la enfermedad. Sin embargo, se sugiere que el RTX podría ser utilizado como tratamiento de mantenimiento en este tipo de pacientes con las características nombradas previamente (18).

Martínez Monte E et al, en la investigación titulada “Rituximab para el tratamiento de la miastenia grave generalizada: experiencia en la práctica clínica” tuvo como objetivo analizar la eficacia y seguridad del RTX en la MG en la práctica clínica en un hospital terciario. Su metodología se basa en un estudio retrospectivo basado en pacientes con MG tratados con RTX en un periodo de

tiempo desde marzo de 2014 a septiembre de 2020, en donde se recopilan datos demográficos, serológicos, el tratamiento inmunomodulador previo, la respuesta clínica y los efectos adversos (19).

Los resultados mostraron que un total de veinte pacientes con MG, el 100% correspondía a una MG generaliza, en donde el 70% estaba representado por una MG de inicio tardío (LOMG), y el 30% restante por una MG de inicio temprano (EOMG). Todos recibieron tratamiento con RTX y habían fracasado con esquemas terapéuticos previos. El 100% de los pacientes anti-MuSK+ y el 92.8% de los pacientes con LOMG, presentaron respuesta al RTX, mientras que, el 66% de los pacientes con EOMG fracasaron a este. En base a esto, el estudio concluye que el empleo de RTX es un tratamiento seguro y eficaz en los casos de MG generalizada agresiva con o sin anticuerpos anti-MuSK, sobre todo LOMG (19).

2.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA Y MARCO CONCEPTUAL

2.2.1 Neuroinmunología

La neuroinmunología se considera como una disciplina cuyas raíces radican en el ámbito de la neurología, neurociencia e inmunología. Las personas involucradas en este campo estudian la interrelación entre el sistema inmune y el sistema nervioso durante su etapa de desarrollo, homeostasis y la respuesta a distintos tipos de lesiones, cuyo objetivo principal se enfoca en el desarrollo de medidas terapéuticas o preventivas de las enfermedades neuroinmunológicas (20).

El objetivo del sistema inmune es de proteger al organismo de agentes infecciones y de prevenir una reinfección a través de la memoria inmunológica. Además, es una línea de defensa contra neoplasias, promueve la curación de tejidos y previene el daño provocado por células muertas (11).

Normalmente el sistema inmunológico no reacciona frente a antígenos propios, lo cual se denomina como un estado de tolerancia, excepto en las enfermedades autoinmunes, en las que existe una hiperactividad del mismo, provocando un daño inmunomediado (11).

Es importante mencionar que está comprendido por el sistema inmune innato y el adaptativo. El innato es la primera línea de defensa contra procesos infecciosos, sin embargo, también posee un rol importante en la reparación tisular, eliminación de células apoptóticas, desbridamiento celular, así como respuesta a neoplasias. En el sistema nervioso central (SNC) parte importante de la inmunidad innata está constituida por células como microglías, astrocitos, natural killers (NK), mastocitos y oligodendrocitos (21).

Las microglías cumplen diversas funciones, como la regulación de la muerte celular y la eliminación de productos de desecho durante procesos inflamatorios o lesión del SNC. A pesar de que son las encargadas de la supervivencia inmune a antígenos extraños, existe bastante evidencia que demuestra su papel en la neurodegeneración de enfermedades como EM, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson y la demencia asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (11,21).

En cuanto a los astrocitos, estos se dividen en aquellos que producen mediadores proinflamatorios (A1) y los que producen mediadores inmunorreguladores (A2). Los A1 producen IL-1 α , factor de necrosis tumoral (TNF) y C1q, los cuales son considerados como neuroinflamatorios, provocando daño a neuronas y oligodendrocitos; además, inducen la apoptosis, suprimen la activación de los linfocitos T cooperadores y la proliferación junto con la función de los linfocitos T activados. Su contraparte, los A2, son neuroprotectores, promocionando el crecimiento neuronal, su supervivencia y la reparación sináptica. Los astrocitos responden a diversos estímulos y se pueden visualizar hipertróficos en algunas enfermedades neurodegenerativas y en condiciones inflamatorias. Se estima que los A1 poseen efectos tóxicos en enfermedades como la ELA, enfermedad de Alzheimer, EM, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esquizofrenia y envejecimiento. Por otro lado, se sugiere que, los A2 podrían ser los causantes de generar sinapsis no deseadas, responsables de condiciones como la epilepsia y el dolor neuropático (11,21).

Los oligodendrocitos son los encargados de expresar receptores y producir citocinas inmunomoduladoras. Son capaces de participar en procesos de protección y regeneración, pero también en la neurodegeneración debido a una

pobre producción y reparación de mielina. Los NK atacan células tumorales y aquellas infectadas por virus, y a su vez, poseen un rol en la regulación de la respuesta de los linfocitos T, la cual se ve alterada en la EM. Los mastocitos alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), reclutando células inmunes hacia el encéfalo, promoviendo el estado inflamatorio (21).

El papel de la inmunidad adaptativa en las patologías neurodegenerativas está relacionado con las alteraciones de las células T y B, y de la concentración de autoanticuerpos en la sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejido cerebral. Estas células antes mencionadas se clasifican en subtipos cuyo papel puede ser dañino (Th1 o Th17) o antiinflamatorio (Th 2 o células reguladoras). Normalmente en la EM es característica la invasión de los linfocitos T y B en el SNC; no obstante el rol de esta inmunidad adaptativa está ganando interés en otras enfermedades neurodegenerativas (11,20,21). La respuesta inmune adaptativa juega un papel importante en los estadios tempranos de la EM y se puede demostrar con la efectividad de las terapias antiinflamatorias y como éstas pueden modificar el curso natural de la enfermedad. Es bien conocido que la EM es una enfermedad mediada por linfocitos T, pero sorpresivamente la terapia anti-CD20 resulta efectiva lo cual denota un rol importante de los linfocitos B en la enfermedad, convirtiéndose en el objetivo de la inmunoterapia en la EM remitente recurrente, mas no en la fase progresiva de la enfermedad en la que disminuye su efectividad, lo cual es indicativo de una menor importancia durante esa etapa fisiopatológica de la EM de las células B (21).

Además de la participación celular, la presencia de las inmunoglobulinas IgG oligoclonal en el LCR es un marcador diagnóstico en la EM, no obstante se desconoce si estos anticuerpos son patogénicos o simplemente su aumento es debido a una activación intratecal aberrante de los linfocitos B por el virus del Epstein Barr (EBV) (20–22). A diferencia de la NMO que, anteriormente se consideraba como un trastorno dentro del espectro de la EM, actualmente es reconocida como una entidad aislada a esta, debido a la identificación de anticuerpos anti-AQP4. Estos anticuerpos provocan daño en los astrocitos, demostrando así su componente neuroinmunológico patogénico (18,21).

Se plantea que el SNC goza de un privilegio inmune, debido a que sus reacciones inmunológicas son distintas a las que ocurren en el resto del organismo. Esto tiene su razón de ser en base a la arquitectura, composición celular y expresión molecular única. Dentro de los factores que contribuyen a este privilegio inmune en el SNC tenemos a la ausencia de drenaje linfático con su consecuente limitada circulación inmunológica, la BHE que se encarga de limitar el paso de ciertas células y factores inmunes, la baja expresión de factores del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), bajo nivel de potencia de las células presentadoras de antígenos y la presencia de inmunosupresores como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el CD200 (11). El planteamiento previo ha sido puesto a prueba por el descubrimiento de vasos linfáticos en la duramadre, los cuales pueden ser esenciales para el aclaramiento de productos de desecho, así como del desbridamiento de tejido muerto acumulado durante un proceso patológico (21).

Las enfermedades neurológicas que cuentan con un componente autoinmune, tanto del SNC como del sistema nervioso periférico (SNP), poseen manifestaciones clínicas distintas, las cuales dependen de factores inmunes determinados y de cómo estos participen en su fisiopatología (Tabla 1) (20).

Tabla 1. Enfermedades autoinmunes neurológicas

Patología	Caracterización clínica	Componente autoinmune
Encefalitis autoinmune	Predominio de síntomas psiquiátricos	Autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la superficie neuronal, como moléculas de adhesión, canales iónicos y receptores
Esclerosis múltiple	Disfunción progresiva o remitente recurrente. Presencia de bandas oligoclonales en LCR	Desmielinización y pérdida axonal en el SNC, asociado a la activación celular inmune innata y adaptativa
Miastenia gravis	Dependerá del anticuerpo presente en la enfermedad. Disfunción sináptica, excitabilidad neuronal por inhibición de la función de canales iónicos	Afectación a nivel de la placa neuromuscular por anticuerpos contra el receptor nicotínico $\alpha 1$ de acetilcolina

Neuromielitis óptica	Trastorno inflamatorio que afecta la médula espinal y los nervios ópticos	Presencia de anticuerpos contra AQP4 en el 80% de los casos, junto con daño a los astrocitos
-----------------------------	---	--

Fuente: Nutma E, et al. Neuroimmunology – the past, present and future. 2019 (20).

2.2.2 Esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad heterogénea que provoca déficit neurológico que se disemina en tiempo y espacio (11). Esta patología se caracteriza por ser crónica y degenerativa que afecta al SNC, causada por un proceso inflamatorio inmunomediado. Dicho proceso resulta en desmielinización y degeneración axonal en el cerebro y la médula espinal. La EM en la actualidad afecta principalmente a las mujeres en un ratio de 3:1 y es la mayor causa de discapacidad no traumática en la población adulta en Norteamérica (22). La edad de inicio de la enfermedad es alrededor de los 20-40 años de edad y se ha observado una mayor prevalencia en la población blanca, el predominio es de 50-300 por cada 100000 personas y es aún más en personas que viven más lejos del Ecuador (3,11,23).

2.2.2.1 Etiología

Aún se desconoce la etiología de la EM, sin embargo se cree que tiene un componente genético que predispone a la enfermedad en pacientes que han sido expuestos a ciertos factores ambientales (23).

La deficiencia de la vitamina D, la dieta, obesidad desde edades temprana y fumar cigarrillo, son conocidos por tener un papel importante en el desarrollo de la EM (3). Adicionalmente, la exposición a agentes infecciosos puede aumentar el riesgo de desarrollo de condiciones que involucran el sistema inmune como la EM. Contrario a lo que menciona la hipótesis de la higiene, en la que se postula que múltiples exposiciones a infecciones en la niñez, generalmente en áreas tropicales y subtropicales, pueden reducir el riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas y autoinmunes; el desarrollo de la EM está asociado a la infección por el EBV, el cual aumenta el riesgo de esta patología (24).

Ser negativo para EBV puede proteger al individuo de desarrollar EM, mientras que, las infecciones sintomáticas por EBV como la mononucleosis infecciosa, pueden aumentar hasta el doble de riesgo de padecer la enfermedad.

El mecanismo por el cual este virus puede incrementar el riesgo de EM es heterogéneo. Una de las teorías es que el EBV induce a la inmortalización y/o la transformación de las células B para que se produzca la enfermedad (25).

La EM es más común en las mujeres con un ratio de 3:1 en la actualidad, sin embargo, esto no siempre fue así, ya que la literatura menciona que en los años 1900 el ratio era casi igual entre hombres y mujeres. Existen teorías que mencionan que este incremento es debido a que las mujeres han aumentado el uso de cigarro a lo largo del tiempo, que como se mencionó, también es un factor de riesgo para esta patología (3).

La región HLA del cromosoma 6 está implicada en el desarrollo de muchas enfermedades, incluidas las autoinmunes. En la EM el principal riesgo genético reside en el alelo HLA-DRB1*15:01, siendo mayor en los homocigotos con un ratio >6, que en los heterocigotos que tienen un ratio >3. Aunque el mecanismo aun es desconocido, se ha creado una hipótesis en la que el rol del alelo HLA-DRB1*15:01 es por la vía de presentación de antígeno. En estudios del genoma se pudieron encontrar, además, 150 polimorfismos simples de mononucleótidos que están asociados a la susceptibilidad de la EM. Muchos de estos polimorfismos involucran genes que se relacionan con funciones inmunes regulatorias. Por otra parte el alelo HLA-A*02:01 provee un efecto protector para la EM (3,22,23).

2.2.2.2 Patología e inmunología

El sistema inmune adaptativo, conformado por las células T y las células B, es la clave de la patogénesis de la EM. La inflamación que caracteriza a la EM solo afecta al SNC, lo que sugiere que las células T y B son reclutadas por un autoantígeno específico que solo se expresa en el SNC (3,23).

Se sugiere que existe un papel importante de los linfocitos B en la patogénesis de la EM, sin embargo, no se conoce el mecanismo. Se evidencia esta teoría debido a que los agentes anti-CD20 (ocrelizumab, RTX, ofatumumab) son efectivos para prevenir las exacerbaciones. Se ha observado la presencia de órganos linfoides terciarios en las meninges de los pacientes con EM secundaria progresiva y por la síntesis de IgG intratecal (bandas oligoclonales) (26).

El porqué de la respuesta inmune inicial contra los antígenos del SNC, aun es desconocida, aunque existen dos hipótesis para explicarlo. La primera, denominado el modelo intrínseco, en el que el inicio de la EM está en el SNC, el cual libera antígenos a la periferia (que pueden ser drenados por los nódulos linfáticos o ser presentados por las células presentadoras de antígenos como las células dendríticas), que provoca un ambiente proinflamatorio y se genera una respuesta autoinmune contra el SNC. En contraste, el modelo extrínseco menciona que el evento inicial se da fuera del SNC (como una infección sistémica) que conlleva a una respuesta inmune aberrante contra el SNC (23).

El sistema innato también tiene un rol importante en el inicio y la progresión de la EM. Los macrófagos promueven la respuesta proinflamatoria de las células T y B, lo que causa daño tisular. En adición, la activación temprana de las microglías podría ser uno de los eventos iniciales en el desarrollo de las lesiones de la EM, debido a que pueden liberar citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, radicales libres y aumenta la liberación de glutamato (27).

Durante la fase de progresión de la enfermedad, el papel del sistema inmune periférico disminuye y la respuesta inmune queda confinada en el compartimento del SNC. La patología del SNC cambia de focal a lesión de la sustancia blanca difusa asociada a la activación de las microglías y de infiltrados de linfocitos y monocitos (3,23).

Se describe a las lesiones de la EM como placas esclerosadas que afectan al área periventricular, el puente y la médula espinal. La característica patognomónica de la EM son las lesiones inflamatorias periventriculares que resultan en placas de desmielinización (3,27). Los infiltrados inflamatorios contienen linfocitos T, células B y células plasmáticas. El daño de los oligodendrocitos y la desmielinización es debido a la inflamación. Los axones están relativamente preservados en los estadios tempranos de la enfermedad, sin embargo, a medida que progresa, ocurre daño axonal irreversible, que a su vez causa discapacidad clínica permanente (3,11,27).

Los eventos patogénicos, incluyendo la inflamación, desmielinización, pérdida axonal y la gliosis, pueden ser estudiados in vivo mediante las técnicas convencionales y avanzadas de imagenología. La patogenia de la EM provoca

atrofia cerebral que puede ser observada en la MRI, por lo que, la identificación de componentes estructurales en los estudios imagenológicos, metabólicos y biomarcadores moleculares se pueden relacionar con los cambios clínicos y pueden utilizarse en ensayos clínicos para identificar la eficacia de los tratamientos nuevos (23).

2.2.2.3 Curso clínico

La EM atraviesa varias etapas, que pueden ser, desde fases asintomáticas, de pródromos, hasta fases sintomáticas de la enfermedad. Se sospecha de EM cuando una persona presenta un síndrome clínico aislado (SCA) que puede ser mono o polisintomático dependiendo de la localización de la lesión. La neuritis óptica es, por lo general, la manifestación más temprana. Se caracteriza por ser unilateral, dolorosa, provoca disminución de la visión y daltonismo, además, de un defecto pupilar aferente relativo, conocido como pupila de “Marcus Gunn”. También puede presentarse como un síndrome del tronco encefálico o de la médula espinal (3).

Para definir el curso de la EM, existen dos fenómenos que interactúan, las recaídas y la progresión. Estos fenómenos pueden encontrarse en los diferentes estadios de la enfermedad. Los nuevos eventos que tiene un paciente con EM se pueden describir como sintomáticos o asintomáticos. Una recaída sintomática es aquel síndrome agudo o subagudo, que puede ser focal, multifocal o difuso que afecta al SNC. Las recaídas asintomáticas son aquellas que no producen sintomatología, pero, se evidencia una nueva actividad de las lesiones en MRI. Patológicamente, ya sea sintomática o asintomáticas, las recaídas se traducen como un evento inflamatorio desmielinizante agudo con o sin lesión axonal (28).

Otra manifestación de las recaídas de la EM puede ser la oftalmoplejía internuclear, que es consecuencia de una lesión en el fascículo longitudinal medio, se caracteriza por presentarse frecuentemente de manera bilateral, es una paresia homolateral del recto medio, pero, el reflejo de convergencia está intacto, además de, mirada no conjugada por nistagmo lateral en el ojo contralateral (29).

La desmielinización de los tractos de la médula espinal se presentan como una sensación de corriente eléctrica que viaja desde la parte baja de la columna,

que asciende hasta la parte posterior del cuello cuando éste se flexiona (signo de Lhermitte); como una lesión del tracto piramidal que afecta a la motoneurona superior que produce espasticidad, hiperreflexia, signo de Babinski positivo y alteración de la marcha; como una lesión de la columna vertebral dorsal que se caracteriza por pérdida de la vibración, la sensación del tacto fina, entumecimiento, parestesia o ataxia sensorial que generalmente afecta el tronco, así como una o más extremidades; dolor neuropático; o como reflejo abdominal ausente (2).

Puede existir también compromiso del cerebelo, que ocasiona control postural deficiente, desequilibrio, disfunción de la marcha, y la triada neurológica de Charcot, que se caracteriza por nistagmo, ataxia y habla escandida. Además, la EM, se puede presentar como parálisis de los pares craneales, presentado como diplopía, neuralgia sensorial de trigémino o parálisis facial. La disfunción autonómica puede ocasionar trastornos neurogénicos del intestino, la vejiga y por deterioro de la función sexual. Los cambios del estado mental como la depresión, cambios emocionales, déficit de memoria y problemas de concentración también puede ser síntomas de una recaída de la EM. El fenómeno de Uhthoff se considera una pseudorrecaída, ya que es la exacerbación reversible de los síntomas neurológicos posterior al aumento de la temperatura corporal como un esfuerzo físico, baño tibio o fiebre en pacientes con EM (2,29).

Después de las recaídas sintomáticas llega el periodo de recuperación, denominado remisión, en donde existe cierto nivel de restauración de la mielina y la integridad axonal. La mayoría de los pacientes se recuperan totalmente o casi completamente, mientras que algunos pueden recuperarse parcialmente, como en la neuritis óptica en la que se puede recuperar la agudeza visual, pero, persiste la alteración de los colores. Esto se debe a que la reserva neuronal se pierde y la recuperación después de las recaídas no se completa, lo que al final provoca la discapacidad de estos pacientes. Por cada recaída existen aproximadamente 10 lesiones asintomáticas en la MRI. La sintomatología es causada por la combinación de la localización y el tamaño de las lesiones en las distintas áreas (23,29,30).

Existen 3 tipos de EM clasificados según el curso de la enfermedad, que son: esclerosis múltiple remitente recurrente (EM-RR), esclerosis múltiple secundaria progresiva (EM-SP) y esclerosis múltiple primaria progresiva (EM-PP) (Tabla 2) (29–31).

El síndrome aislado radiológicamente (SAR) se caracteriza por la presencia de lesiones desmielinizantes características de la EM en una persona asintomática. Aunque no se considera un fenotipo de la EM puede progresar a ella (Tabla 2) (32).

Tabla 2. Fenotipos de la EM

Fenotipo	Características	Frecuencia
Esclerosis múltiple remitente recurrente (EM-RR)	Ocurren exacerbaciones Asintomático entre las exacerbaciones	90%
Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EM-SP)	Empeoramiento continuo de la función neurológica que ocurre independientemente de las exacerbaciones	50% de los pacientes con EM-RR desarrollan EM-SP
Esclerosis múltiple primaria progresiva (EM-PP)	Los síntomas continúan empeorando desde el inicio de la enfermedad	10%

Fuente: McGinley MP et al. 2021 (29), Lublin FD et al. 2014 (30), Saguil A et al. 2014 (31).

A medida que progresa la enfermedad, es importante valerse de una herramienta que permita objetivar el nivel de discapacidad de los pacientes con EM. Para ello, se aplica la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), la cual es muy empleada en los ensayos clínicos que buscan nuevas terapias para la enfermedad. En la EDSS se utiliza un puntaje que va de 0 a 10 y este va incrementando en 0,5 unidades y, a mayor puntaje, hay mayor nivel de discapacidad (18).

2.2.2.4 Diagnóstico

El criterio diagnóstico de la EM está basado en la interacción de los hallazgos clínicos (neuritis óptica, signo de Lhermitte, anomalías sensoriales, signos cerebelosos), imagenológicos y de laboratorio. Es necesario que el médico tenga experticia clínica para poder demostrar la evidencia de la diseminación en

tiempo y espacio, y, más importante, que pueda excluir otras condiciones neurológicas (29).

Se deben cumplir los criterios de McDonald para la diseminación en tiempo (DET) y la diseminación en espacio (DEE) para confirmar el diagnóstico de EM. La DET se refiere a la aparición de nuevas lesiones del SNC a lo largo del tiempo que se pueden confirmar clínicamente, con imágenes o con análisis del LCR. Mientras que la DEE es la presencia de lesiones en diferentes regiones del SNC que pueden confirmarse así mismo por la clínica o por estudios imagenológicos como la MRI (Tabla 3 y Tabla 4) (2,3).

Tabla 3: Criterios de McDonald 2017 para EM-RR

Criterios de McDonald 2017 para EM-RR	
DEE	Evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia de 1 lesión en un sitio diferente del SNC al afectado en el ataque previo. O ≥ 2 lesiones T2 en por lo menos 2 de 4 de las regiones típicas de afectación del SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, médula espinal)
DET	≥ 2 ataques separados en al menos 1 mes o la presencia simultánea de lesiones contrastadas o no con gadolinio en cualquier momento. O Una nueva lesión T2 con o sin contraste en el seguimiento con MRI independientemente del tiempo con la imagen anterior de referencia O Presencia de bandas oligoclonales en la LCR (como sustituto de DET)

Fuente: Dobson y Giovannoni. 2019 (3), Thompson et al. 2018 (2).

Tabla 4: Criterios de McDonald 2017 para EM-PP

Criterios de McDonald 2017 para EM-PP	
Progresión de la enfermedad por 1 año + 2 de las siguientes:	Evidencia de DEE en el cerebro basado en ≥ 1 lesión T2 en al menos una de las áreas características de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial) y/o evidencia de DEE en la médula espinal basada en ≥ 2 lesiones T2 en la médula y/o LCR positivo para onda oligoclonales

Fuente: Dobson y Giovannoni. 2019 (3), Thompson et al. 2018 (2).

La MRI es el estudio de imagen de elección para el diagnóstico y seguimiento de la EM. Las indicaciones son:

- MRI cerebral con o sin gadolinio en todos los pacientes con sospecha de EM (3).

- MRI de médula espinal con o sin gadolinio para verificar el diagnóstico en pacientes sin diagnóstico con un MRI cerebral o con síntomas de una mielitis parcial (3).

Los hallazgos típicos de MRI por EM son múltiples placas escleróticas (comúnmente encontradas en la sustancia blanca periventricular) con extensiones radiales en forma de dedos (dedos de Dawson) que están relacionadas con la desmielinización y gliosis reactiva. En T1 las lesiones son hipointensas o isointensas debido a la desmielinización severa y destrucción axonal. En T2 y FLAIR las lesiones se observan hiperintensas, frecuentemente de forma redondas u ovaladas y que se encuentran en ambos hemisferios (33).

Los estudios adicionales que se pueden realizar en pacientes que se sospecha EM son:

- El examen de LCR se realiza para respaldar el diagnóstico de EM y para descartar otras patologías. Las bandas oligoclonales en el LCR, pero no en la sangre son altamente indicativos de EM. Las bandas oligoclonales se producen por el aumento de la producción de múltiples fracciones de IgG no específicas en el LCR que son causadas por la inflamación intratecal. Se pueden detectar mediante electroforesis o enfoque isoeléctrico. Otros resultados en el LCR en la EM son pleocitosis linfocítica moderada y aumento de la proteína básica de mielina (34).
- Los potenciales evocados visuales deben ser considerados en pacientes con síntomas relacionados con la visión, ya que puede proporcionar evidencia objetiva de las lesiones o, pueden mostrar evidencia de latencia aumentada que ocurre cuando la conducción nerviosa óptica es más lenta (31).
- Para descartar otros diagnósticos se deben realizar estudios de laboratorio orientados a la sospecha clínica, generalmente se ordena hemograma completo, vitamina B12, TSH, anticuerpos antinucleares (ANA), velocidad de sedimentación globular (VSG), reagin plasmática rápida (RPR), pruebas serológicas para la enfermedad de

Lyme, anticuerpos específicos (antifosfolipídicos, anti-SSA, anti-SSB, anti-AQP4), pruebas de VIH (3).

2.2.2.5 Tratamiento

El tratamiento de la EM a largo plazo puede dividirse en terapias modificadoras de la enfermedad que son específicas de la EM y que mejoran el pronóstico de los pacientes, y las terapias sintomáticas que se usan para tratar los síntomas provocados por la disfunción neurológica (3,4). Mientras que el manejo de las exacerbaciones tiene como objetivo acelerar la recuperación clínica y no tiene efectos a largo plazo en el pronóstico de la EM (23).

Las exacerbaciones pueden ser leves, que no afectan el funcionamiento físico y no van a requerir de tratamiento médico. Para el tratamiento de las exacerbaciones agudas que afectan el funcionamiento físico, la primera línea son terapias en pulsos, con altas dosis de glucocorticoides vía oral (VO) O intravenoso (IV), sin olvidar iniciar medidas para prevenir las complicaciones de las terapias con glucocorticoides, como el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el seguimiento de la hiperglicemia. Otras alternativas también utilizadas son plasmaféresis o gen de hormona adrenocorticotropa (ACTH) (4,35).

Hay que tener en cuenta que se debe evaluar posibles desencadenantes infecciosos y considerar hospitalizar a los pacientes con síntomas desencadenantes como pérdida de la visión, dificultad para caminar o disfagia. Además, hay que tener en cuenta que ciertos individuos van a necesitar fisioterapia, terapia ocupacional o evaluaciones del habla y deglución (36,37).

Existen varios fármacos aceptados para la terapia modificadora de la enfermedad para la EM. En general, la meta es tratar la neuroinflamación y tratar de prevenir la discapacidad a largo plazo o que esta empeore (3,23). Históricamente se ha dividido a la terapia modificadora de la enfermedad en fármacos inmunosupresores (fingolimod, natalizumab, ocrelizumab) y en inmunomoduladores (interferón beta, glatiramer, teriflunomide) (3). Para tomar la decisión de que agente se utilizará se debe considerar las características individuales de cada paciente (fenotipo), los efectos secundarios de la medicación y recordar que, en la terapia modificadora de la enfermedad para la

EM se deben usar métodos anticonceptivos previo a la concepción (Tabla 5) (38,39).

Tabla 5: Terapia modificadora de la enfermedad de elección para los fenotipos

Fenotipo	Medicamento de elección
SCA	Terapia con interferón beta Glatiramer Teriflunomide
EM-RR	Terapia con interferón beta Glatiramer Fumaratos Teriflunomide Moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (fingolimod) Anticuerpos monoclonales (natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab, ofatumumab) Mitoxantrona
EM-SP	Se pueden usar todas las terapias modificadoras de la enfermedad cuando está activa la EM-SP
EM-PP	Ocrelizumab

Fuente: Metz LM. Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing Multiple Sclerosis. 2019 (38).

Los anticuerpos monoclonales (natalizumab, ocrelizumab) tienen mayor eficacia para reducir el número de exacerbaciones, pero los medicamentos de menor eficacia (interferón beta, glatiramer) con frecuencia tienen menos efectos secundarios (29).

Otros tratamientos farmacológicos que han demostrado efectividad contra la EM-RR y la EM-PP incluyen los anticuerpos monoclonales anti-CD20 como el RTX. Existe información de larga data acerca de la seguridad y conveniencia del uso de RTX, debido a que, este fármaco se lo ha usado previamente como tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y neoplasias hematológicas. El RTX ha demostrado tener efecto en la inflamación del SNC en las lesiones observadas en la MRI y en las recaídas clínicas en EM-RR y en un subgrupo de pacientes con EM-PP (23).

Un concepto actual en el tratamiento de EM es la actividad de la enfermedad no evidente o NEDA. Este término se ha desarrollado para entender que las recaídas clínicas solo son la punta del iceberg en la actividad de la enfermedad. NEDA significa que el paciente no tiene datos evidentes de actividad de la enfermedad ni en recaídas, ni progresión de la discapacidad, ni aparición de

lesiones nuevas en la MRI. Se define por parámetros clínicos. La ausencia de recaídas y progresión clínica de la enfermedad (NEDA-1 y 2), por la actividad inflamatoria observada en MRI (NEDA-3), por atrofia en MRI y biomarcadores (NEDA-4 y 5). En la práctica clínica, este término nos permite identificar el tratamiento de elección para cada paciente según su respuesta al mismo (3).

Las terapias sintomatológicas hacen referencia al tratamiento farmacológico y terapias físicas cuyo objetivo es que mejoren los síntomas resultantes del daño de SNC. En términos generales, estos tratamientos no son específicos para EM (Tabla 6) (3,40).

Tabla 6: Tratamiento sintomático de la EM

Síntomas	Medidas
Disfunción urinaria e intestinal	Frecuencia urinaria: fisioterapia del suelo pélvico, entrenamiento vesical, anticolinérgicos (oxibutinina) y antimuscarínicos (tolterodina) Retención urinaria: Cateterismo intermitente, fármacos parasimpaticomiméticos (betanecol) Disfunción intestinal: fibra dietética, ingesta de líquidos, laxantes, ablandadores de heces (docusato)
Espasticidad	Estiramiento, evitar desencadenantes (posiciones, dolor, estreñimiento) Fármacos: Agonistas GABA de acción central (baclofeno), agonistas del receptor α_2 (tizanidina), gabapentina, dantroleno, toxina botulínica
Temblores	Estimulación cerebral profunda, bloqueadores beta (propranolol), gabapentina
Dolor neuropático	Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), otros antidepresivos (duloxetina), anticonvulsivos (carbamazepina, gabapentina), estimulación nerviosa eléctrica transcutánea
Dificultades para caminar	Bastones, andadores, considerar dalfampridina
Otros	Fatiga: amantadina, modafinilo Disfunción sexual: medicamentos para disfunción eréctil (sildenafil) y medidas no farmacológicas (lubricantes vaginales, terapia de inyección intracavernosa)

Fuente: Dobson y Giovannoni. 2019 (3), Tobin WO. 2019 (40).

2.2.2.6 EM en paciente de grupos especiales

El embarazo puede tener efectos sobre el curso de la EM, entre los cuales se puede mencionar que disminuye el riesgo de exacerbaciones durante el mismo, aunque existe mayor riesgo de las exacerbaciones en el puerperio. La EM a su vez puede provocar el aumento de la tasa de cesáreas electivas y disminución del peso al nacer (29,39,41).

La mayoría de las terapias modificadoras de la enfermedad para EM deben ser suspendidas 4 o más meses antes de la concepción, si es necesario el glatiramer puede utilizarse por más tiempo (hasta tener una prueba de embarazo positiva). Se deben evitar el tratamiento con corticoesteroides cuando existen exacerbaciones en el primer trimestre del embarazo, ya que pueden aumentar el riesgo de paladar hendido. Por lo general no se recomienda amamantar si las pacientes reciben terapia modificadora de la enfermedad y se debe evitar las MRI con gadolinio en pacientes embarazadas (42).

2.2.3 Trastornos del espectro neuromielitis óptica

También conocida como enfermedad de Devic, se caracteriza por un grupo de trastornos inflamatorios del SNC que provocan episodios de desmielinización y daño axonal, mediado por el sistema inmune, que afectan frecuentemente los nervios ópticos y la médula espinal. Anteriormente era considerada un subtipo de EM, sin embargo, se descubrió recientemente que un anticuerpo específico, anti-AQP4, que afecta el canal de agua del SNC, AQP4, por lo que se definió como una entidad diferente (43). El 95% de los pacientes presentan brotes, con secuelas a largo plazo, el 36% presentará discapacidad motora permanente, el 42% discapacidad visual y el 23% de los pacientes necesitara el uso de silla de ruedas (5).

2.2.3.1 Epidemiología

La NMO tiene una incidencia de 0,3-4,4 por 100000 y está relacionado al alelo HLA-DRB1. Es una enfermedad poco común que afectan principalmente a personas con descendencia africana y asiática. Es entre 3-9 veces más prevalente en mujeres que en hombres y la edad media de aparición de síntomas oscila entre los 33 y 60 años, aunque también se ha descrito la enfermedad en edades pediátricas (5,6).

2.2.3.2 Fisiopatología

La fisiopatología de la NMO está totalmente clara, pero, se sabe que es un proceso autoinmune mediado por anticuerpos, siendo la respuesta inmune humoral la que ataca a los astrocitos, quien desempeña el papel principal. Se han descrito varias dianas inmunes patógenas en NMO, siendo las más reconocida la AQP4. También se encuentran la glicoproteína oligodendrocítica

de mielina (MOG) (sobre todo en pacientes pediátricos seronegativos para anti-AQP4) y la proteína del ácido fibrilar glial (GFAP) (11).

Las acuaporinas son las encargadas de regular el transporte de agua en diversos órganos, incluyendo al SNC. La AQP4 se concentra en los astrocitos de la BHE, y es el objetivo principal en la patogénesis de la NMO. Cuando el anticuerpo se une al antígeno AQP4, genera el aumento de la permeabilidad de la BHE. A su vez, esta unión activa el sistema de complemento y la infiltración tisular de los linfocitos T y las células NK. El proceso inflamatorio resultante causa el daño y la muerte de los astrocitos, y al compromiso secundario de oligodendrocitos y neuronas, proceso que se caracteriza por la desmielinización y daño axonal del nervio óptico y la médula espinal (43,44).

2.2.3.3 Aspectos clínicos

La presentación clínica de la NMO es muy parecida a las de EM. Se caracteriza por brotes agudos con rápido deterioro, pero, sin progresión entre los brotes. Las manifestaciones clínicas pueden ser producto del daño de diferentes áreas del SNC como el nervio óptico, médula espinal, área postrema, tronco encefálico, diencéfalo y cerebro (6).

La neuritis óptica causa pérdida aguda de la visión, discromatopsia, dolor ocular que puede ser unilateral o bilateral. Generalmente son lesiones extensas del nervio óptico que involucran el área quiasmática y prequiasmática. Las lesiones de la médula espinal se caracterizan por manifestarse como una mielitis transversa (MT), con síntomas motores (frecuentemente como paraplejía simétrica), sensitivos y disfunción de la vejiga (45).

El síndrome del área postrema puede causar hipo, náuseas y vómitos incoercibles. Los brotes que afectan el tronco encefálico generan disfunción sensorial, ocular, motora, o cerebelosa (43).

Los síntomas causados por los síndromes diencefálicos pueden incluir hipersomnia, narcolepsia, anorexia, hipotermia, hiponatremia, hiperprolactinemia, menstruaciones irregulares y cambios conductuales, causado por lesiones a nivel del tálamo, hipotálamo o periependimarias. Los síndromes cerebelosos pueden presentarse con hemiparesia, pérdida hemisensorial, encefalopatía, pérdida del campo visual posquiasmática y

pérdida de la visión cortical, a menudo asociado con lesiones extensas, irregulares, confluyentes, subcorticales o de sustancia blanca profunda (44).

Con frecuencia el primer brote es una neuritis óptica o una MT que puede ser aislada o combinada. Un porcentaje mayor al 10% puede presentarse como una encefalomielitis diseminada aguda. La mayoría de los casos de NMO provocan discapacidad residual (43).

2.2.3.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la NMO está basado en la evidencia serológica de anticuerpos anti-AQP4 y por la presencia de las características clínicas previamente mencionadas (43).

La MRI es el método de elección para identificar las lesiones. En la etapa aguda, estas lesiones son hiperintensas en T2 y FLAIR, pero, son hipointensas en T1 y se realzan con gadolinio. La alteración unilateral o bilateral del nervio óptico que provoca neuritis óptica retrobulbar extensa, es sugestivo de NMO. La MT se puede expandir más de 3 segmentos vertebrales e involucra la sustancia gris central con realce en la fase aguda y atrofia en la fase crónica de la enfermedad. Las lesiones en la médula dorsal, área postrema y cerebrales son más frecuentes en niños (46).

El estudio de LCR también aporta información en la NMO. Se puede presentar en la mitad de los casos un aumento de las proteínas y pleocitosis que es de predominio de polimorfonucleares. En ciertos casos también puede presentarse bandas oligoclonales en el LCR, sin embargo, a diferencia de la EM, las bandas oligoclonales en NMO suelen presentarse solo al inicio de la enfermedad. En los casos en los que existe mayor número de brotes también se ha visto la presencia de GFAP en el LCR (43).

La presencia en el suero del anticuerpo anti-AQP4 es imprescindible para el diagnóstico de la NMO, ya que es positivo en el 60-90% de los casos y es altamente específico para NMO (85-90%), con una sensibilidad de 70-90%. Sin embargo, el 10-25% de los pacientes son seronegativos para anti-AQP4, y de este grupo, una pequeña fracción es positiva para los anticuerpos anti-MOG (Tabla 7) (47).

Tabla 7: Criterios diagnósticos para trastornos del espectro neuromielitis óptica, 2015

Criterios serológicos	Criterios clínicos	Criterios adicionales
Anticuerpos IgG anti-AQP4 positivo	Presencia de ≥ 1 características clínicas: • Neuritis óptica • Mielitis aguda • Síndrome del área postrema • Síndrome agudo de tronco encefálico • Síndrome diencefálico agudo con lesiones típicas en MRI • Síndrome cerebral con lesiones cerebrales típicas.	Exclusión de otras causas como EM
Anticuerpos IgG anti-AQP4 negativo o desconocido	Presencia de ≥ 2 características clínicas. Debe existir: • La presencia de neuritis óptica, mielitis aguda o síndrome del área postrema. • Difusión en el espacio • Hallazgos en MRI	Exclusión de otras causas como EM Los hallazgos en el MRI: • Neuritis óptica aguda: hallazgos en MRI normales, lesiones inespecíficas en la sustancia blanca, una lesión hiperintensa en T2 o una lesión en el nervio óptico realzada con gadolinio en T1 que afecta más del 50% del nervio óptico o el quiasma óptico. • Mielitis transversa aguda: lesiones longitudinales de la médula espinal que se extiende en ≥ 3 segmentos. • Síndrome del área postrema: lesiones en la médula dorsal o el área postrema. • Síndrome de tronco encefálico agudo: lesiones periependimales del tronco encefálico.

Fuente: Ferrán C, et al. Neuromyelitis optica. 2019 (43).

2.2.3.5 Tratamiento

El tratamiento de primera línea para NMO en los brotes se caracteriza por dar altas dosis de glucocorticoides. Metilprednisolona (30mg/kg/día, con un máx. de 1000) durante 3 a 5 días, seguido de una reducción gradual durante 2 a 8 semanas, dependiendo de los resultados serológicos y si es el primer episodio o exacerbación. En ciertas ocasiones cuando se presentan casos graves refractarios se puede realizar plasmaféresis (5-7 intercambios). Si no es accesible realizar plasmaféresis, se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa (7).

La azatioprina a dosis de 2-3mg/kg/día puede reducir la frecuencia de los brotes, sin embargo, los efectos de este fármaco empiezan luego de 6 meses del inicio de uso, por lo que es importante asociarlo durante los primeros meses a dosis bajas de corticoides. El micofenolato de mofetilo se recomienda en dosis dividida de 2 a 3 g/día (8).

Existen ciertos agentes biológicos aprobados para el uso en pacientes con anticuerpos anti-AQP4 positivos, entre los cuales se pueden destacar el eculizumab (anticuerpo contra el componente del complemento C5), inebilizumab, (anticuerpo contra linfocito B CD19) satralizumab (anticuerpo contra el receptor de IL-6). Ciertos fármacos efectivos en el tratamiento de la EM (natalizumab e INF-beta) pueden desencadenar exacerbaciones en la NMO (6,43).

Los moduladores inmunitarios como el RTX, también pueden reducir el riesgo de brotes. El RTX puede utilizarse como tratamiento de primera o segunda línea, cuando no hay respuesta con las dosis bajas de corticoides y azatioprina. La dosis recomendada es de 375mg/m² semanal, durante 4 semanas y se debe repetir cada 6 meses (6,8).

2.2.4 Miastenia gravis

La MG es una patología neuromuscular autoinmune que se caracteriza por causar debilidad fluctuante y fatiga muscular generalizada frecuentemente en músculos inervados por los nervios craneales, pero también puede afectar los músculos esqueléticos y respiratorios. Estos síntomas se dan como el resultado

de un ataque inmunológico dirigido por autoanticuerpos contra los AchR de la membrana postsináptica de la unión neuromuscular (9).

2.2.4.1 Etiología y epidemiología

Esta enfermedad es provocada por la presencia de autoanticuerpos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina o las proteínas asociadas a los receptores localizados en la unión neuromuscular y es una patología mediada por linfocitos B. En la mayoría de pacientes (80-90%) estos autoanticuerpos son detectables en la sangre mientras que, los pacientes seronegativos (10-20%) para anticuerpos anti-AchR, pueden ser positivos para los anticuerpos anti-MuSK (11).

La MG es una enfermedad poco frecuente, sin embargo, se considera el trastorno de la unión neuromuscular más frecuente. Las mujeres son más afectadas por esta patología que los hombres, en una relación de 3:2, y, alrededor del 10-15% de los casos se asocian con timoma. La incidencia máxima en hombres es entre los 40-70 años de edad, mientras que en las mujeres la MG puede aparecer comúnmente entre los 20-40 años de edad por lo que se denomina distribución bifásica de la edad (10).

En la actualidad es bien conocido que la MG puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes como la NMO, enfermedad tiroidea autoinmune, artritis reumatoide, anemia perniciosa o lupus eritematoso sistémico (LES), por lo que, los pacientes diagnosticados con MG deben realizarse pruebas para detectar dichos trastornos autoinmunes (9).

Además, existen ciertas condiciones asociadas a MG como el timoma, tumor primario más común del mediastino anterior, que se encuentra presente en el 15% de los pacientes con MG. La hiperplasia tímica se evidencia en el 65% de los enfermos y algunos autores también la asocian a la reacción de injertos contra el huésped, después de un alotrasplante de células madres, especialmente en niños, ya que las células inmunitarias trasplantadas reconocen a las proteínas de la unión neuromuscular como extrañas (48).

2.2.4.2 Fisiopatología

Se cree que el timo es el origen de los antígenos que causan la autoinmunidad en la MG, debido a que, la mayoría de los pacientes

seropositivos, presentan anormalidades en este órgano y porque la enfermedad remite después de la timectomía. Esta teoría fue aceptada ya que se evidenció que células similares a los miocitos, llamadas mioides, en el timo expresan AchR, por lo que pueden conducir a una orientación autorreactiva de los linfocitos T y por consiguiente a la producción de anticuerpos anti-AchR (9).

El principal autoanticuerpo que causa MG es el AchR, sin embargo, recientemente se ha identificado otro autoanticuerpo que tiene un papel destacado en la fisiopatología de la enfermedad, el anticuerpo anti-MuSK. Existen ciertas diferencias entre las manifestaciones clínicas de la MG según el anticuerpo causante o si es mediado por ambos anticuerpos mencionados previamente (16,49).

Los anticuerpos anti-AchR son los responsables de la inhibición de la transducción de señales en la unión neuromuscular. Estos anticuerpos se dirigen a los AchR postsinápticos que se encuentran en las células musculares normales, lo que provoca la inhibición competitiva de la acetilcolina (Ach) lo que causa el decaimiento de AchR a través de la internalización del receptor (disminuye la densidad del receptor en la membrana postsináptica) y la activación del complemento, teniendo como resultado la lisis de los miocitos. La alteración de la transducción de las señales en la unión neuromuscular genera debilidad y fatiga muscular (50).

2.2.4.3 Aspectos clínicos

Se puede clasificar la MG según sus formas clínicas que son:

- Miastenia ocular: afectación de los músculos extraoculares y/o de los párpados (51).
- Miastenia generalizada: debilidad de todos los músculos esqueléticos, especialmente se ven afectados los músculos oculares, bulbares (masticación, disartria, disfagia), de las extremidades y los respiratorios (51).

Tiene como característica que los síntomas empeoren con el aumento del uso de los músculos a lo largo del día y que mejoran con el descanso. Existen ciertos factores exacerbantes de la enfermedad como ciertos fármacos (relajantes musculares, bloqueadores beta, benzodiazepinas, aminoglucósidos,

fluoroquinolonas, antidepresivos tricíclicos, D-penicilamina y antipsicóticos de baja potencia), el embarazo, estrés, cirugías, calor, infecciones (9).

La ptosis palpebral asimétrica, la diplopía binocular y visión borrosa son los síntomas que usualmente se presentan al inicio del cuadro o pueden aparecer eventualmente en las etapas tempranas de la enfermedad. En algunos pacientes la debilidad bulbar genera disartria flácida, disfagia, debilidad al cerrar la boca y debilidad facial (sonrisa débil) puede ser la presentación inicial. Los pacientes que presentan debilidad bulbar y de los músculos faciales, pueden mencionar que tienen habla nasal después de hablar de manera prolongada, que los líquidos se escapan por la nariz al momento de estar bebiendo, dificultad para tragar o para susurrar, atragantamiento con comida sólida, dificultad para sonreír (otras personas pueden interpretarlo erróneamente como depresión), y a fatiga mandibular que provoca dificultad para masticar los alimentos (52).

También puede estar afectada la flexión del cuello más que la extensión. La debilidad de los músculos de las extremidades se caracteriza por ser proximal y simétrica, sin embargo, puede estar afectada la extensión de los dedos y la muñeca, y la dorsiflexión del pie. La debilidad de las extremidades puede dificultar tareas simples como levantarse de una silla, subir las escaleras, cepillarse el cabello, mientras que, los reflejos tendinosos profundos suelen no estar afectados (52).

Los pacientes con anticuerpos anti-MuSK pueden tener presentaciones clínicas atípicas como afectación de los músculos extensores del cuello, hombro y debilidad de los músculos respiratorios, así como, debilitamiento de la lengua, de los músculos faríngeos y mala respuesta al tratamiento (49).

Actualmente se describen tres etapas de la MG según la respuesta al tratamiento:

- Primera etapa: es la fase activa que tiene mayor fluctuación y sintomatología, en esta etapa ocurren la mayoría de crisis miasténicas (9).
- Segunda etapa: los síntomas son estables pero persistentes, pueden empeorar por los desencadenantes previamente mencionados (9).

- Tercera etapa: es la fase de remisión. El paciente puede estar asintomático incluso sin tratamiento (9).

La complicación de la MG es la crisis miasténica que se define como la exacerbación aguda y potencialmente mortal de los síntomas miasténicos que causa insuficiencia respiratoria debido al debilitamiento del diafragma y los músculos respiratorios accesorios. Afecta al 15-20% de los pacientes con MG y ocurre generalmente dentro de los 8 a 12 meses desde el inicio de la enfermedad. Puede desencadenarlo una infección, cirugía, anestesia, embarazo o ciertos medicamentos. Es una verdadera emergencia neurológica, que debe ser tratada en la unidad de cuidados intensivos con soporte ventilatorio y medicamentos como inmunoglobulina intravenosa (400mg/kg por 5 días) y plasmaféresis (53,54).

2.2.4.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la MG depende de los síntomas neurológicos, examen físico y pruebas serológicas de laboratorio. En la mayoría de los casos el médico puede realizar el diagnóstico con la anamnesis, los hallazgos durante la examinación y las pruebas de diagnóstico, que son realizadas para confirmar el diagnóstico clínico (55). Otras pruebas que se pueden realizar son la de Tensilon y del hielo que, a pesar de ser fáciles de realizar y ser sensibles, presentan ciertas limitaciones, ya que, pueden dar muchos falsos positivos por lo que en la actualidad son considerados un complemento durante en examen físico neurológico (9).

La prueba del hielo es generalmente realizada por los oftalmólogos y llega a tener una alta sensibilidad y especificidad, sin embargo, pueden presentarse falsos positivos y falsos negativos debido a que es una prueba subjetiva. El método consiste en colocar un paquete de hielo en el ojo que presenta la ptosis palpebral por 5 minutos y posteriormente, para que sea positiva, se debe observar la mejoría de la ptosis después de la aplicación del hielo. La razón por la cual el paciente muestra mejoría posterior a la aplicación del hielo es porque las temperaturas bajas inhiben la actividad de la acetilcolinesterasa provocando una disminución de la descomposición de acetilcolina liberada en la unión neuromuscular, mejorando así la transmisión de la misma (56).

La prueba de Tensilon o de edrofonio se la usaba anteriormente para realizar el diagnóstico de MG ya que no era común realizar pruebas serológicas. El edrofonio es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa de acción corta que mejora los síntomas de la MG ya que inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa, sin embargo tiene una alta tasa de falsos positivos por lo que en la actualidad no se lo considera un método diagnóstico (55,57).

En la actualidad los casos sospechosos de MG son confirmados realizando electromiografías y pruebas serológicas para identificar los anticuerpos anti-AchR, además de, una tomografía para identificar timomas. La prueba del anticuerpo anti-AchR es la más específica para MG. No todos los pacientes con MG tienen estos anticuerpos, el 80-90% de los pacientes con MG generalizada presenta los anticuerpos por lo que en ellos es más útil el uso de esta prueba y el 100% de los pacientes con timoma tienen los anticuerpos anti-AchR. La seronegatividad es más común en pacientes con la forma ocular pura, en los casos leves y en remisión (50,58).

Pruebas de anticuerpos anti-MuSK deben realizar en todos los casos sospechosos de MG en quienes haya dado negativo para anticuerpos anti-AchR. Existen 3 patrones en MG anti-MuSK, el primer es indistinguible de la MG anti-AchR, los otros dos patrones se caracterizan por causar debilidad severa oculobulbar, alteraciones en los músculos extensores del cuello, músculos de los hombros y respiratorios. La atrofia de la línea media de la lengua es la clave para el diagnóstico de MG anti-MuSK, ya que es, característico en ella (49,55).

Las pruebas electromiográficas son un complemento importante de las pruebas serológicas para el diagnóstico de MG, entre las que más se utilizan encontramos a la estimulación nerviosa repetitiva y la electromiografía de fibra única. En pacientes que han sido recientemente diagnosticados con MG, es imprescindible realizarles una tomografía de tórax para descartar que un timoma o restos de timo, estén provocando la patología (9).

2.2.4.5 Tratamiento

El tratamiento de la MG se puede dividir en sintomático, inmunosupresor, inmunoterapias de acción rápida y tratamiento quirúrgico (9).

La primera línea del tratamiento sintomático son los inhibidores acetilcolinesterasa, principalmente la piridostigmina. Se caracteriza por inhibir la hidrólisis de la acetilcolina en la hendidura sináptica por lo que aumenta el número de interacciones de la acetilcolina con el AchR en la unión neuromuscular. Todos los tipos de MG responden a los inhibidores de la acetilcolinesterasa, excepto los pacientes con anticuerpos anti-MuSK. La dosis típica inicial es de 60mg cada 6 horas durante el día, se puede elevar la dosis hasta 120 mg cada 3 horas para minimizar los síntomas, pero, las dosis elevadas de este fármaco puede aumentar el riesgo de los efectos adversos (12).

Entre los efectos adversos más comunes se encuentran cólicos abdominales, incontinencia fecal, flatulencias, diarrea, sialorrea, calambres musculares y fasciculaciones. Los inhibidores de acetilcolinesterasa están contraindicados en las crisis miasténicas ya que pueden causar un aumento de las secreciones y complicar el manejo de la vía aérea. Las dosis muy altas de estos fármacos provocan un aumento paradójico de debilidad e insuficiencia respiratoria, conocido como crisis colinérgica (59).

Con frecuencia la persistencia de la debilidad muscular en pacientes con MG en tratamiento con piridostigmina es una indicación para agregar fármacos modificadores de la enfermedad como los corticoides, azatioprina, micofenolato o timectomía (12).

El tratamiento con corticoides es la primera línea en la terapia inmunosupresora. La respuesta clínica de los corticoides puede empezar en días y la mayoría de los pacientes sienten mejoría en las primeras 2 semanas y es usado en pacientes con MG severa. Las dosis bajas de mantenimiento son bien toleradas en todos los tipos de MG y tienen un impacto favorable en la calidad de vida de los enfermos con MG. La prednisona y prednisolona en bajas dosis son aceptadas como tratamiento de primera línea para MG ocular. Sin embargo, el tratamiento prologando puede provocar efectos adversos como osteoporosis, aumento de peso, atrofia cutánea, glaucoma, alteración de la tolerancia a la glucosa, trastornos de ánimo y aumento del riesgo de infección (9,12,60).

La azatioprina es utilizada en pacientes con MG generalizada que usan corticoesteroides, pero que, siguen sintomáticos; en pacientes que tengan contraindicaciones relativas a los corticoesteroides como hipertensión, diabetes y osteoporosis, y, en pacientes con MG ocular que no toleran la terapia con corticoides. La dosis inicial de azatioprina es de 50 mg/día. Se puede ir aumentando en 50 mg cada 2 a 4 semanas hasta llegar a una dosis de 2 a 3 mg/kg/día. Es necesario monitorizar la función hepática y el conteo de glóbulos blancos mediante pruebas de función hepática y biometría hemática cada mes, ya que puede provocar supresión de la médula ósea causando leucopenia. El 10 al 20% de los pacientes tienen una reacción al fármaco caracterizado por fiebre, pérdida de apetito y malestar, este fenómeno ocurre en la semana 1 a 2 del inicio de uso del fármaco (61).

El RTX es un anticuerpo quimérico monoclonal contra los linfocitos anti-CD20. Se usa en pacientes con MG que son resistentes al tratamiento de primera línea. En estudios retrospectivos del RTX, se ha evidenciado que este fármaco puede mantener manifestaciones clínicas mínimas de MG y fue mejor con un 72% en pacientes con MG anti-MuSK, 30% en pacientes con anti-AchR. La dosis optima de RTX para MG no está establecida, sin embargo, el régimen de inducción más usado es 375 mg/m² en infusión dada semanalmente por 4 semanas. Otro método utilizado es dar 1gr y después de 2 semanas dar otra dosis de 1gr cada 4 a 6 meses. Una complicación de RTX es la encefalopatía multifocal progresiva que ocurre por la reactivación del virus John Cunningham (JC), o también conocido como poliomavirus humano 2 (59,61).

El micofenolato mofetilo es otro inmunosupresor. Se lo puede usar en dosis de 1000 a 1500 mg 2 veces al día, como monoterapia o combinado con corticoides. Los efectos secundarios que causa su uso son diarrea, náuseas, infecciones, hiperglicemia, hipertensión, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, edema periférico, aumento de BUN, hipercolesterolemia, tos y leucopenia (12). Otros agentes inmunosupresores que se pueden utilizar para MG son ciclosporina, metotrexato y ciclofosfamida (59).

Las inmunoterapias de acción rápida son utilizadas en las crisis miasténicas y en MG severa, ya que una respuesta a tiempo, es crucial en estos casos. La

técnica de plasmaféresis y las inmunoglobulinas IV son parte de este grupo de fármacos. La plasmaféresis remueve anticuerpos, el sistema de complemento, citoquinas y moléculas de adhesión de la circulación. Las inmunoglobulinas IV tiene múltiples efectos, incluyendo la inhibición de depósitos del complemento, neutraliza las citoquinas y los anticuerpos (12,54,58).

La timectomía está indicada en todos los pacientes con timoma y en algunos pacientes con diagnóstico de MG con anticuerpos anti-AchR. Anteriormente se realizaba una cirugía trans-esternal, pero, recientemente se usan métodos menos invasivos como toracoscopia y timectomía robótica. Los timomas que crecen invadiendo otros tejidos vecinos requieren de tratamiento adicional como radioterapia y quimioterapia (9).

2.2.5 Encefalitis autoinmune

La encefalitis autoinmune (EA) es la inflamación del tejido cerebral causada por autoanticuerpos. Se puede clasificar en las EA según su asociación o no a neoplasias:

- Encefalitis paraneoplásica: esta mediada por anticuerpos cuyo objetivo es destruir proteínas neuronales intra y extracelulares (62).
- Encefalitis no paraneoplásica: suelen ser idiopáticas o postinfecciosas, entre las cuales se encuentran la encefalomiелitis aguda diseminada, anti receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) y la encefalitis post herpes simple (62).

Otra clasificación se realiza según el antígeno neuronal que destruye:

- Contra antígenos intracelulares: generalmente asociados a tumores (63).
- Contra antígenos de superficie: puede estar o no asociado a tumores (63).

2.2.5.1 Encefalitis autoinmune anti-NMDAR

Las EA asociadas a anti-NMDAR fueron recientemente descritos en 2005, en 4 mujeres jóvenes que presentaron un cuadro clínico subagudo caracterizado por alteraciones de la conducta, psicosis, convulsiones y amnesia, acompañado

de disminución de la consciencia e hipoventilación central. Todas estas pacientes tenían teratoma de ovario y, 3 de ellas mejoraron con terapia inmunitaria, por lo que, se sospechó que esta patología tenía un componente autoinmune. Fue hasta el 2007 que se pudo identificar los anticuerpos contra el antígeno de superficie neuronal reconocido como anti-NMDAR (13).

2.2.5.1.1 Etiología y epidemiología

Desde que fue reportada la EA anti-NMDAR, es considerada la encefalitis asociada a anticuerpos más común. Representa el 1% de los individuos jóvenes (18-35 años) hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (14).

El NMDAR está compuesto de 4 subunidades (2 GluN1 y 2 GluN2) y tiene como función ser un receptor inotrópico excitatorio postsináptico. Tiene un papel importante en los mecanismos de plasticidad sináptica necesarios para el aprendizaje, la memoria y la cognición. La subunidad GluN1 es obligatoria, mientras que las subunidades GluN2 varían en relación de la región cerebral, la localización sináptica o extrasináptica, y el desarrollo cerebral. Una característica importante de la EA anti-NMDAR es que los anticuerpos van específicamente dirigidos contra la subunidad GluN1, por lo que se la considera una patología altamente específica y reconocible, lo que la diferencia de otras enfermedades como LES, neurodegeneración o procesos virales, cuya diana es la subunidad GluN2 (13).

Los anticuerpos anti-NMDAR de tipo IgG provocan la internalización de los receptores, lo que lleva a una disminución reversible del número de los mismos. La disfunción sináptica causada por la disminución de los receptores, provoca los síntomas característicos de la EA como convulsiones, déficit de aprendizaje, de memoria y anormalidades en el comportamiento (14).

Los desencadenantes de la síntesis de los anticuerpos anti-NMDAR incluyen los tumores, infecciones virales y otros factores aún desconocidos. Los teratomas ováricos han demostrado contener neuronas maduras e inmaduras que expresan los receptores NMDA. Estos teratomas podrían tener un papel importante como desencadenantes de la síntesis de los anticuerpos, sin embargo, aún se desconoce si otros tumores también pueden provocar la

producción de estos anticuerpos. La EA anti-NMDAR usualmente es precedida de síntomas prodrómicos parecidos a los síntomas de los procesos virales (14).

2.2.5.1.2 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden ser variables y fácilmente confundir el diagnóstico con encefalitis virales, psicosis, epilepsia y otras enfermedades, por lo que puede ser un desafío para los psiquiatras, neurólogos, ginecólogos y oncólogos (debido a su asociación con teratomas y otros tumores). Los síntomas de esta patología se los divide en 8 grupos entre los que encontramos los psiquiátricos y síntomas del comportamiento, convulsiones, disfunciones motoras, disfunción de la memoria, desórdenes del habla, disminución del nivel de consciencia, disfunción autonómica e hipoventilación central. En la mayoría de los casos los pacientes desarrollan 4 de los 8 grupos de síntomas (Tabla 8) (13).

Tabla 8: Manifestaciones clínicas de EA anti-NMDAR

Síntomas psiquiátricos y de comportamiento	El 80% de los pacientes desarrollan ansiedad, irritabilidad, insomnio, paranoia, agresión, alucinaciones auditivas o visuales, manía, desinhibición sexual, desórdenes cognitivos, psicosis.
Convulsiones	El 70% de los pacientes presentan convulsiones. En hombres, estas suelen ser parciales, mientras que, en las mujeres son generalizadas. Está asociada a un estado epiléptico prolongado, lo que provoca un pronóstico reservado con 56% de mortalidad.
Disfunciones motoras	Discinesia orofacial, corea, balismo, atetosis, rigidez, movimientos estereotipados, mioclonías u opistótonos. Las discinesias orofaciales (apertura y cierre forzado de la mandíbula, movimientos masticatorios, muecas) son las más comunes y pueden resultar en dientes rotos o lesiones en labios o lengua. En niños también puede presentarse hemiparesias o ataxia cerebelosa.
Disfunción de la memoria	La pérdida de memoria de corto plazo es común.
Desórdenes del habla	Mutismo, ecolalia con ecopraxia y murmullos: 70% de los pacientes.
Disminución del nivel de consciencia	88 de 100 pacientes presentan una disminución del nivel de consciencia durante las 3 primeras semanas.
Disfunción autonómica	Suele presentarse: hipertermia, arritmias cardíacas, hipersalivación, hipotensión, hipertensión, incontinencia urinaria, disfunción sexual.
Hipoventilación central	El 70% de los pacientes desarrollan hipoventilación, de estos, el 20% necesitara intubación. Suele presentarse cuando el paciente esta comatoso.

Fuente: Guasp y Dalmau. Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor. 2018 (13).

La EA anti-NMDAR está asociada a teratoma de ovario en mujeres jóvenes. La frecuencia de la presencia de un tumor asociado EA depende del sexo, la edad y la etnia de los pacientes. Una neoplasia de base puede ser encontrada con mayor prevalencia en mujeres entre los 12 a 45 años de edad (46%), teniendo una prevalencia menor las pacientes jóvenes menores de 12 con 6% y los pacientes masculinos 6%. La raza negra también ha demostrado una mayor prevalencia. El teratoma de ovario es el tumor que más se presenta, siguiendo el teratoma extraovárico, tumor de pulmón, mama, testículo, ovario, útero, timo y páncreas. Los tumores que no son teratomas son comúnmente encontrados en pacientes mayores de 45 años (14).

En el caso de no encontrarse ningún tumor, es recomendable que se realice un cribado tumoral mediante estudios por MRI, tomografía abdominopélvica o ecografía vaginal anual durante 2 o 3 años, sobre todo, en pacientes femeninas entre los 12 y 45 años de edad (13).

2.2.5.1.3 Diagnóstico

Para realizar un correcto diagnóstico se pueden utilizar varios exámenes complementarios tanto de laboratorio como imagenológicos como el estudio del LCR, imágenes por MRI y electroencefalograma (EEG) (14).

El estudio de LCR se puede observar anormal en el 90% de los pacientes, incluyendo pleocitosis a predominio de linfocitos, hiperproteinorraquia leve, bandas oligoclonales. En la MRI se puede apreciar anomalías en un 30-50%, se observa mejor en FLAIR y afecta a regiones corticales (cerebro, cerebelo), subcorticales e hipocampo, que pueden captar contraste de manera discreta o transitoria. Los hallazgos normales en MRI pueden cambiar luego de un periodo abrupto de hipoxia a causa de convulsiones, falla respiratoria o paro cardíaco, ya que algunas regiones son muy susceptibles a la hipoxia. El EEG es anormal en más del 90% de los casos, se caracteriza por presentar actividad lenta focal o generalizada con o sin patrones epileptiformes. Todos los pacientes con EA anti-NMDAR tienen anticuerpos en el LCR. Estos anticuerpos son de clase IgG y están dirigidos contra la subunidad GluN1 del receptor (13,14).

2.2.5.1.4 Tratamiento

Debido a que aún no existen estudios prospectivos y aleatorizados, el tratamiento de la EA anti-NMDAR se lo realiza de forma individual y se debe tomar en cuenta la edad del paciente, la presencia o no de neoplasias y la gravedad de la enfermedad. Se recomienda iniciar el tratamiento con metilprednisolona 1 gramo IV acompañado de inmunoglobulinas IV (400mg/kg/día por 5 días) o plasmaféresis, junto con la resección quirúrgica completa del tumor al momento de hallarlo (14).

Si no se obtiene una respuesta favorable al tratamiento anteriormente descrito, se recomienda empezar con terapias inmunosupresoras con RTX (375 mg/m² semanales durante 4 semanas o 1 gramo 2 veces separadas por 2 semanas cada 6 meses), ciclofosfamida (750 mg/m² cada mes durante 4 a 6 meses), o ambos combinados (13).

2.2.6 Anticuerpos monoclonales anti-CD20

Los inmunosupresores usan mecanismos heterogéneos para suprimir la respuesta inmune humoral y la respuesta mediada por los linfocitos. Tienen diversos usos, entre los cuales se pueden mencionar la profilaxis de rechazo a trasplantes o como tratamiento de enfermedades autoinmunes como LES, psoriasis y artritis reumatoide. Los inmunosupresores más usados en la actualidad son la ciclosporina A, tacrolímús, glucocorticoides, metotrexato y agentes biológicos (como ejemplo RTX). Estos fármacos tienen como efectos secundarios el aumento de la susceptibilidad a infecciones y malignidades (64).

Los agentes biológicos son proteínas recombinantes que intervienen en procesos inmunológicos. A pesar de ser costosos, estos fármacos pueden llegar a ser muy beneficiosos como tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunes, por lo que, en los últimos 5 años, el mercado de anticuerpos monoclonales ha aumentado el doble de su tamaño (1,65).

Para nombrar a los anticuerpos monoclonales se lo debe realizar siguiendo la siguiente clasificación (66):

- Sufijo mab: indica que es un anticuerpo monoclonal.

- La penúltima sílaba: indica el origen (xi: quimérico, u: humano)
- La antepenúltima sílaba: describe el objetivo (li: sistema inmune)

Los CD20 son antígenos de superficie de la mayoría de células B. Las células madre linfoides, los plasmoblastos y la mayoría de células plasmáticas no expresan CD20. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 provoca la disminución de células B CD20 +, mas no reduce los niveles de IgG ni de las células plasmáticas productoras de las IgG. Las células B CD20 + se pueden reconstituir después de la interrupción del tratamiento, debido a que las células madre no fueron afectadas. Otra característica importante del tratamiento con anticuerpos anti-CD20, es que la eliminación de las células B se produce de manera más eficiente en la sangre periférica, que en los órganos linfoides, lo que explicaría la seguridad relativa de las terapias (67,68).

El objetivo de las terapias anti-CD20 han revolucionado el tratamiento de enfermedades malignas de las células B y desórdenes autoinmunes, empezando con el RTX, el cual fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado como terapia para el linfoma no Hodgkin CD20 +, y posteriormente para el uso en la leucemia linfocítica crónica CD20 +, artritis reumatoide, poliangitis microscópica y granulomatosis con poliangitis (1). El RTX también fue el primer anticuerpo monoclonal aceptado para su uso como tratamiento para NMO y EM. El ocrelizumab (OCR) es otro anticuerpo anti-CD20 que elimina las células B CD20+ mediante apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, fagocitosis mediada por células dependientes de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento, mecanismos similares a los de RTX y otros anticuerpos anti-CD20 tipo 1 como ofatumumab (OFA) (69).

Al momento de la infusión de los anticuerpos monoclonales anti-CD20, sean quiméricos, humanos o humanizados, puede provocar ciertos efectos secundarios. La frecuencia relativa de las reacciones adversas al momento de la infusión con OCR, RTX y OFA no han sido estudiados hasta el momento. Para evitar estos efectos se recomienda seguir protocolos en los que se premedica glucocorticoides (metilprednisolona 100mg), antihistamínicos (difenhidramina), antipiréticos (paracetamol), además de protocolos para pausar la infusión para garantizar la seguridad y reducir los riesgos. Las reacciones por infusión pueden

manifestarse de varias maneras incluyendo rash, fiebre, escalofríos, irritación de garganta, náuseas, cefalea, tos, astenia, hipotensión, broncoespasmo o angioedema (67).

El tratamiento con anticuerpos monoclonales como RTX, especialmente posterior a periodos largo de terapia, está asociado a un aumento del riesgo de infecciones. Se ha reportado en varios estudios el riesgo de diferentes tipos de infecciones, siendo las más comunes infecciones respiratorias y del tracto urinario. El uso prolongado de RTX en ciertos pacientes puede causar hipogammaglobulinemia, pero el mecanismo aún es desconocido. Otras complicaciones del uso de RTX en periodos prologando es la neutropenia, el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva por el virus JC y las reactivaciones de infecciones latentes como tuberculosis, hepatitis, VIH, por lo que, antes de iniciar el tratamiento es recomendable examinar a los pacientes minuciosamente para detectar dichas infecciones. Se ha observado también que aumenta el riesgo de malignidad en pacientes que usan anticuerpos monoclonales en relación con pacientes que usan otro tipo de tratamiento inmunosupresor como el interferón o placebo (17).

2.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 9: Operacionalización de las variables

Variable	Tipo de variable	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Independiente Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la fecha del inicio del estudio.	Intervalo en años: Menores de 20 20-29 30-39 40-49 50-59	Número de años cumplidos al momento de realizar el estudio	De razón: medido en años.
Sexo	Independiente Cualitativa	Sexo biológico de pertenencia	No aplica	Según sexo biológico	1: Masculino, 2: Femenino
Diagnóstico	Independiente Cualitativa	Enfermedades autoinmunes del sistema nervioso	No aplica	Patologías del sistema nervioso que tienen componente autoinmune	1: Esclerosis múltiple 2: Neuromielitis óptica 3: Miastenia gravis 4: Encefalitis autoinmune 5: Otros

Variable	Tipo de variable	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala
Tratamiento previo	Independiente Cualitativa	Medicamentos utilizados previo al empleo de anticuerpo monoclonal anti-CD20	No aplica	Fármacos empleados previo al uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20	1: Inmunomoduladores 2: Inmunosupresores 3: Inmunoterapia de acción rápida
Media de recaídas por año antes de anticuerpo monoclonal anti-CD20	Independiente Cuantitativa	Cantidad promedio de recaídas por año antes del empleo de anticuerpo monoclonal anti-CD20	Valores numéricos: 0 1 2 3 4	Promedio de recaídas por año antes del uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20	De razón: medido en números
Media de recaídas por año después de anticuerpo monoclonal anti-CD20	Independiente Cuantitativa	Cantidad promedio de recaídas por año posterior al empleo de anticuerpo monoclonal anti-CD20	Valores numéricos: 0 1 2 3 4	Promedio de recaídas por año posterior al uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20	De razón: medido en números
Efectos adversos mediatos al uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20	Independiente Cualitativa	Efectos adversos presentes durante la infusión de anticuerpo monoclonal anti-CD20	No aplica	Descripción de efectos adversos mediatos que presenta cada paciente durante la infusión de anticuerpo monoclonal anti-CD20	1: Rash 2: Taquicardia 3: Cianosis periférica 4: Hipersensibilidad 5: Hipo/Hipertensión 6: Otros
Efectos adversos tardíos al uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20	Independiente Cualitativa	Efectos adversos presentes posterior a la infusión de anticuerpo monoclonal anti-CD20	No aplica	Descripción de efectos adversos tardíos que presenta cada paciente posterior a la infusión de anticuerpo	1: Infección sin hospitalización 2: Infección con hospitalización 3: Neoplasias

Variable	Tipo de variable	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala
				monoclonal anti-CD20	
Media de efectos adversos tardíos por año previo al uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20	Independiente Cuantitativa	Cantidad promedio de efectos adversos tardíos por año antes del empleo de anticuerpo monoclonal anti-CD20	Valores numéricos: 0 1 2 3 4 5	Promedio de efectos adversos tardíos por año antes del uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20	De razón: medido en números
Media de efectos adversos tardíos por año posterior al uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20	Independiente Cuantitativa	Cantidad promedio de efectos adversos tardíos por año posterior al empleo de anticuerpo monoclonal anti-CD20	Valores numéricos: 0 1 2 3 4 5	Promedio de efectos adversos tardíos por año posterior al uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20	De razón: medido en números
Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 durante los primeros 6 meses de su empleo	Dependiente Cualitativa	Efectividad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 en los primeros 6 meses de uso, según el paciente tenga o no recaídas	No aplica	Recaídas que haya sufrido o no, un paciente durante los primeros 6 meses posteriores al empleo de anticuerpo monoclonal anti-CD20	1: Eficaz – Sin recaídas 2: No eficaz – Con recaídas
Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los 7 a 12 meses posteriores a su empleo	Dependiente Cualitativa	Efectividad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los 7 a 12 posteriores a su uso, según el paciente tenga o no recaídas	No aplica	Recaídas que haya sufrido o no, un paciente entre los 7 a 12 meses posteriores al empleo de anticuerpo	1: Eficaz – Sin recaídas 2: No eficaz – Con recaídas

Variable	Tipo de variable	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala
				monoclonal anti-CD20	
Eficacia media anual del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior al año de su empleo	Dependiente Cualitativa	Efectividad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 en el primer año posterior a su empleo, según la mejoría de síntomas y la disminución de recaídas en un año	No aplica	Mejoría de síntomas y disminución de recaídas en un 50% o más, posterior al año de uso del anticuerpo monoclonal anti-CD20	1: Eficaz – Mejoría de síntomas y disminución de recaídas en un 50% o más 2: No eficaz – Sintomático sin disminución de recaídas en un 50% o más
Seguridad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior a su empleo	Dependiente Cualitativa	Evidencia de que el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es seguro, según la cantidad de efectos adversos tardíos durante un año o su requerimiento de hospitalización	No aplica	Cantidad de efectos adversos tardíos iguales o menores a 2 durante un año o que no hayan requerido de hospitalización	1: Seguro – De 0 a 2 efectos adversos al año o que no haya requerido hospitalización 2: No seguro – Más de 2 efectos adversos al año o mínimo 1 que haya requerido hospitalización

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE

Se trata de una investigación con enfoque cuantitativo, debido que, involucra un proceso basado en la recolección de datos desde un punto de vista objetivo, sobre el cual resulta imprescindible un desglose analítico estadístico de toda la información recolectada durante el trabajo investigativo (15).

3.2 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se basa en un modelo de investigación de tipo descriptivo, analítico, transversal, comparativo y aplicado.

3.3 NIVELES DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio cuenta con un nivel de investigación de tipo relacional.

3.4 PERIODO Y LUGAR EN DONDE SE DESARROLLA LA INVESTIGACIÓN

Este estudio se desarrolla en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo en el periodo comprendido desde enero del año 2017 hasta agosto del año 2022.

3.5 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.5.1 Población

La población está constituida por todos los pacientes diagnosticados con enfermedades neurológicas que tienen componente autoinmune en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo en el periodo comprendido desde enero del año 2017 hasta agosto del año 2022. Obtuvimos un total de 564 pacientes con estas características.

3.5.2 Muestra

Para seleccionar la muestra del trabajo de investigación, se utilizaron criterios de inclusión y exclusión, dando un total de 39 pacientes.

3.5.2.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedades neurológicas con componente autoinmune.
2. Ser pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.
3. Pacientes con una edad igual o mayor a los 18 años.
4. Pacientes que dentro de su esquema terapéutico hayan utilizado anticuerpos monoclonales anti-CD20.

3.5.2.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes que no han sido tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20.

3.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La obtención de los datos necesarios para realizar este estudio investigativo, se realizó en conjunto con la participación del Departamento de Estadística, Investigación y del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, a través de la búsqueda de información en las historias clínicas pertinentes, dentro del sistema informático hospitalario. La información recolectada fue documentada y organizada en una matriz elaborada previamente en el programa Microsoft Excel.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo de investigación, previo a su desarrollo, obtuvo la aprobación del Departamento de Docencia, Estadística, Investigación y del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. Además, contó con la aprobación del tema de investigación por parte del

Decanato de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil. No fue necesario contar con consentimiento informado, ya que se trató de un trabajo de investigación de tipo descriptivo, analítico, transversal, comparativo y aplicado, sin ningún tipo de intervención experimental. Se declara no tener conflictos de interés. En el caso de contar con información que identifique a los sujetos de estudio se guardó total confidencialidad (Anexo 1).

3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis estadístico de las variables del presente estudio, se recolectó la información mediante las historias clínicas de los pacientes que han sido diagnosticados con una enfermedad neurológica autoinmune, acción autorizada por las entidades responsables, previamente mencionadas. Posteriormente, se organizó una base de datos en Microsoft Excel, la cual fue ingresada al sistema SPSS para el análisis estadístico, así como la obtención de resultados de la investigación, los cuales han sido representados por medio de tablas, histogramas, mapas de relaciones, medidas de tendencia central y relación por medio de chi-cuadrado exacto.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

Los resultados obtenidos del presente trabajo de investigación son los siguientes:

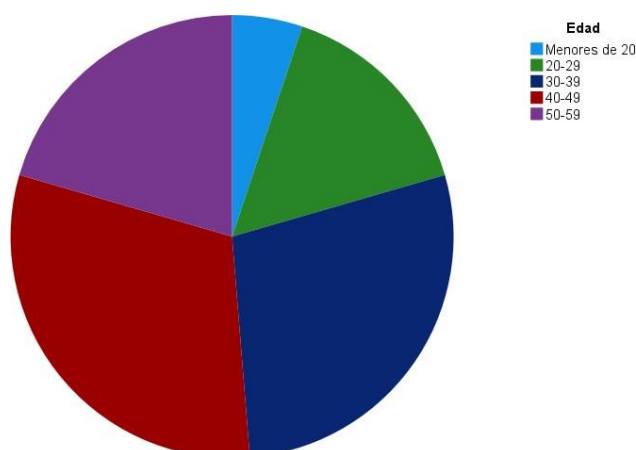
4.1.1 Datos epidemiológicos de los pacientes con enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un mecanismo autoinmune que han recibido como tratamiento anticuerpos monoclonales anti-CD20.

Tabla 10: Porcentaje y frecuencia de la edad de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Válido	18	1	2.6	2.6	2.6
	19	1	2.6	2.6	5.1
	22	1	2.6	2.6	7.7
	25	2	5.1	5.1	12.8
	26	1	2.6	2.6	15.4
	28	1	2.6	2.6	17.9
	29	1	2.6	2.6	20.5
	30	3	7.7	7.7	28.2
	31	1	2.6	2.6	30.8
	32	1	2.6	2.6	33.3
	35	1	2.6	2.6	35.9
	36	1	2.6	2.6	38.5
	37	2	5.1	5.1	43.6
	39	2	5.1	5.1	48.7
	41	3	7.7	7.7	56.4
	42	1	2.6	2.6	59.0
	43	1	2.6	2.6	61.5
	44	2	5.1	5.1	66.7
	45	2	5.1	5.1	71.8
	47	1	2.6	2.6	74.4
	48	1	2.6	2.6	76.9
	49	1	2.6	2.6	79.5
	53	2	5.1	5.1	84.6
	54	1	2.6	2.6	87.2
	55	1	2.6	2.6	89.7
	57	2	5.1	5.1	94.9
	58	1	2.6	2.6	97.4
	59	1	2.6	2.6	100.0
Total		39	100.0	100.0	

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 1: Edad de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

La mayoría de los pacientes diagnosticados con una enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, se encuentran en un rango de edad promedio entre los 40-49 años, correspondiente a casi un tercio de la muestra estudiada (30.8%), seguido de los pacientes con un rango de edad entre 30-39 años (28.2%).

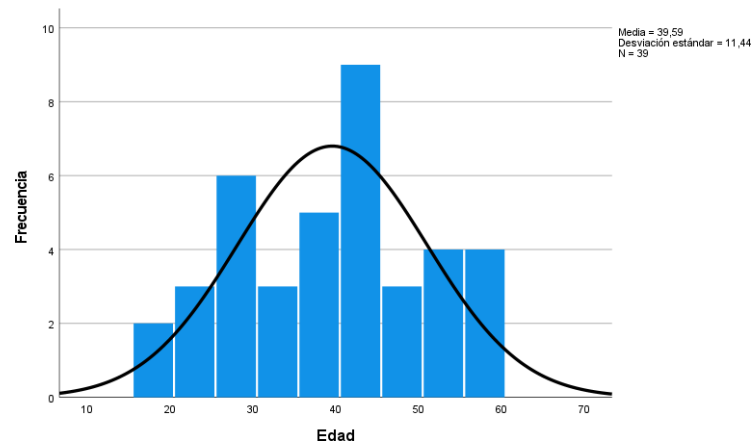
Tabla 11: Medidas de tendencia central de la edad de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Edad		
N	Válido	39
	Perdidos	0
Media		39.59
Error estándar de la media		1.832
Mediana		41.00
Moda		30 ^a
Desv. Estándar		11.440
Varianza		130.880
Rango		41
Mínimo		18
Máximo		59
Suma		1544

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 2: Histograma de las medidas de tendencia central en relación a la edad de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

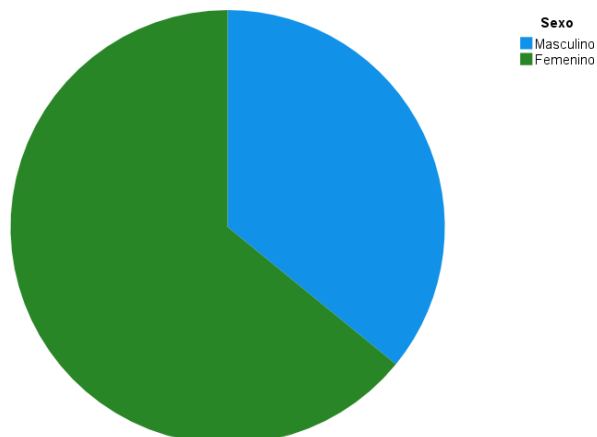
La media obtenida en cuanto a la edad de los pacientes fue de 39.59, una mediana de 41, una moda de 30 y 41. Además, se observa una desviación estándar de 11.44 y un error estándar de la media de 1.83 del total de 39 pacientes de la muestra estudiada.

Tabla 12: Sexo de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Recuento	Porcentaje
Sexo	Masculino	14	35.9%
	Femenino	25	64.1%
Total		39	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 3: Sexo de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

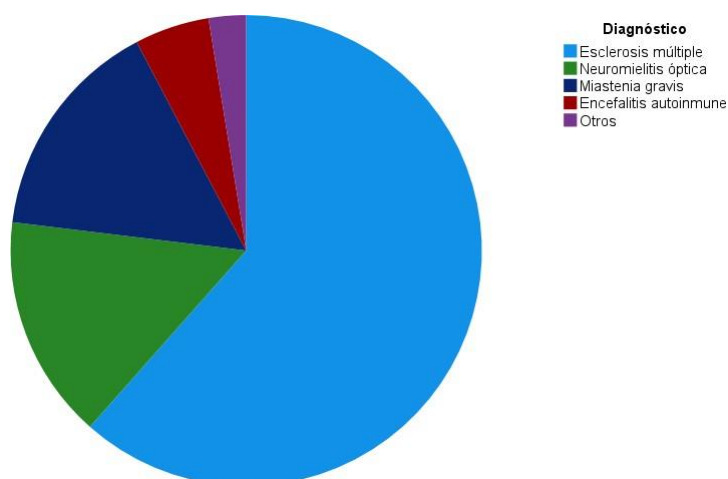
La mayor parte de los pacientes con una enfermedad neurológica con componente autoinmune que utilizan anticuerpos monoclonales anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, corresponde al sexo femenino con un porcentaje del 64.1%; mientras que, los pacientes de sexo masculino representan el 35.9%.

Tabla 13: Diagnóstico de los pacientes que usan como tratamiento anticuerpos monoclonales anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Recuento	Porcentaje
Diagnóstico	Esclerosis múltiple	24	61.5%
	Neuromielitis óptica	6	15.4%
	Miastenia gravis	6	15.4%
	Encefalitis autoinmune	2	5.1%
	Otros	1	2.6%
Total		39	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 4: Diagnóstico de los pacientes que usan como tratamiento anticuerpos monoclonales anti-CD20 entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

De todas las enfermedades neurológicas con componente autoinmune que padecen los pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2017-2022, la EM resulta ser la de mayor prevalencia (61.5%), y, por lo tanto, los pacientes que la padecen son los que más han podido experimentar los efectos del tratamiento empleado con anticuerpos monoclonales anti-CD20. En segundo lugar, se ubican tanto la neuromielitis óptica, como la miastenia gravis, ambas enfermedades con un 15.4%, correspondiente a 6 casos para cada una.

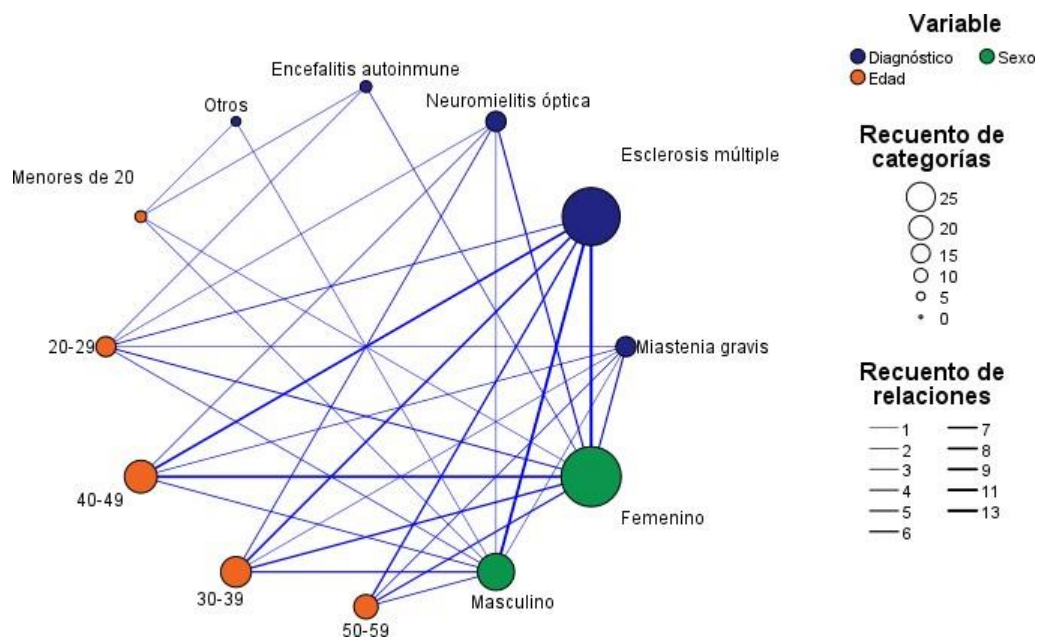
Tabla 14: Relación entre diagnóstico, edad y sexo de los pacientes con enfermedades neurológicas con componente autoinmune tratadas con anticuerpos monoclonales anti-CD20 entre los años 2017 – 2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Diagnóstico		Edad	Sexo			
			Masculino		Femenino	
			Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Esclerosis múltiple	Edad	Menores de 20	0	0.0%	0	0.0%
		20-29	2	5.1%	1	2.6%
		30-39	4	10.3%	3	7.7%
		40-49	3	7.7%	5	12.8%
		50-59	2	5.1%	4	10.3%
	Edad	Menores de 20	0	0.0%	0	0.0%
		20-29	0	0.0%	1	2.6%
		30-39	1	2.6%	2	5.1%
		40-49	0	0.0%	2	5.1%
		50-59	0	0.0%	0	0.0%
	Edad	Menores de 20	0	0.0%	0	0.0%
		20-29	0	0.0%	1	2.6%
		30-39	0	0.0%	1	2.6%
		40-49	0	0.0%	2	5.1%
		50-59	1	2.6%	1	2.6%
	Edad	Menores de 20	0	0.0%	1	2.6%
		20-29	0	0.0%	1	2.6%
		30-39	0	0.0%	0	0.0%
		40-49	0	0.0%	0	0.0%
		50-59	0	0.0%	0	0.0%
	Edad	Menores de 20	1	2.6%	0	0.0%
		20-29	0	0.0%	0	0.0%
		30-39	0	0.0%	0	0.0%
		40-49	0	0.0%	0	0.0%
		50-59	0	0.0%	0	0.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

La mayoría de los casos de los pacientes incluidos en el estudio padecen EM, son de sexo femenino y se encuentran en el rango de 40 – 49 años de edad (12.8%). En el caso de NMO se puede observar que, al igual que la EM, la gran parte de los pacientes es de sexo femenino, sin embargo, los intervalos de edades que tienen una mayor representación son de 30-39 y 40-49 (5.1% en ambos). En la MG predomina el sexo femenino en edades entre 40-49 (5.1%). Solo existen 2 casos diagnosticados como EA, de los cuales los dos son de sexo femenino y la edad varía entre menos de 20 y entre 20-29 (Gráfico 5).

Gráfico 5: Mapa de relaciones entre diagnóstico, edad y sexo de los pacientes con enfermedades neurológicas con componente autoinmune tratadas con anticuerpos monoclonales anti-CD20 entre los años 2017 – 2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



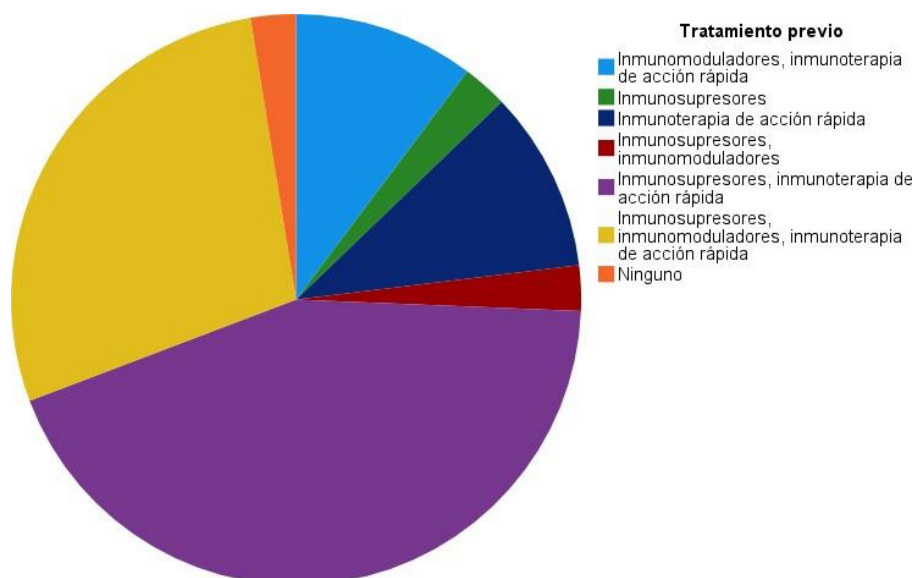
Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Tabla 15: Tratamiento previo a anticuerpos monoclonales anti-CD20 de pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Recuento	Porcentaje
Tratamiento previo	Inmunomoduladores, inmunoterapia de acción rápida	4	10.3%
	Inmunosupresores	1	2.6%
	Inmunoterapia de acción rápida	4	10.3%
	Inmunosupresores, inmunomoduladores	1	2.6%
	Inmunosupresores, inmunoterapia de acción rápida	17	43.6%
	Inmunosupresores, inmunomoduladores, inmunoterapia de acción rápida	11	28.2%
	Ninguno	1	2.6%
	Total	39	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 6: Tratamiento previo a anticuerpos monoclonales anti-CD20 de pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Dentro de la gama de tratamientos empleados para controlar las enfermedades neurológicas con componente autoinmune que padecen los pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2017-2022, la combinación mayormente empleada, previo al uso de anti-CD20, fueron otros inmunosupresores (distintos a los anti-CD20) junto con inmunoterapia de acción rápida (43.6%), estos últimos cuando existe alguna recaída. Solo 1 paciente (2.6%), recibió únicamente como tratamiento previo inmunosupresores diferentes a los anti-CD20, y otro paciente (2.6%), no recibió ningún tratamiento previo a los anticuerpos monoclonales anti-CD20.

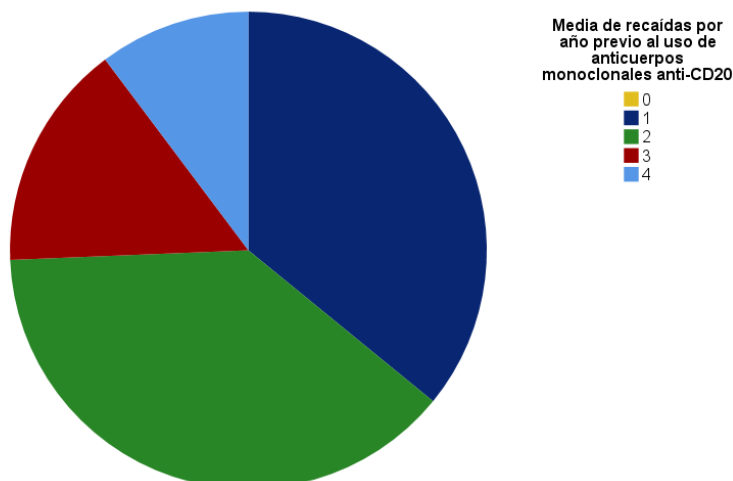
4.1.2 Brotes, recaídas y progresión de la enfermedad antes y después del uso de los anticuerpos monoclonales anti-CD20

Tabla 16: Media de recaídas por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Número de recaídas	1	14	35.9	35.9	35.9
	2	15	38.5	38.5	74.4
	3	6	15.4	15.4	89.7
	4	4	10.3	10.3	100.0
Total		39	100.0	100.0	

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 7: Media de recaídas por año previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

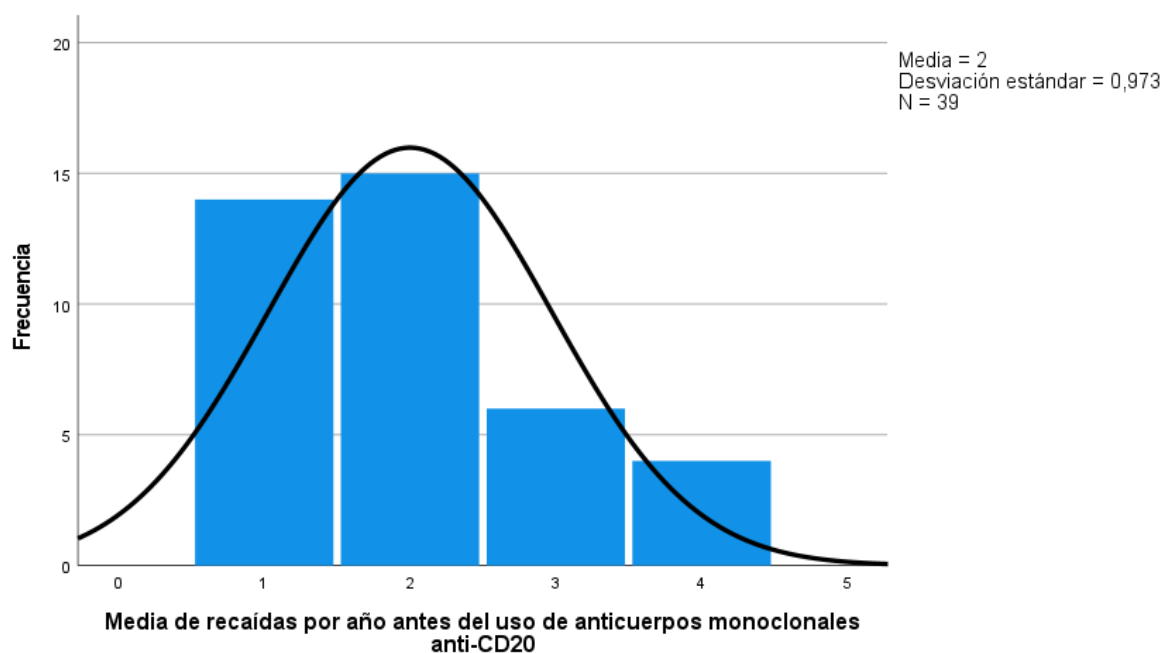
En su gran mayoría, se observa que, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 como tratamiento, los pacientes con diagnóstico de enfermedad con componente autoinmune del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, tuvieron en promedio 2 recaídas en su enfermedad (38.5% de los pacientes), por año, previo al empleo de los anti-CD20. No obstante, llama la atención que 4 de los pacientes (10.3%), tuvieron un promedio de 4 recaídas por año, previo al uso de los anti-CD20.

Tabla 17: Medidas de tendencia central de la media de recaídas por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Media de recaídas por año previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20		
N	Válido	39
	Perdidos	0
Media	2.00	
Error estándar de la media	0.156	
Mediana	2.00	
Moda	2	
Desv. Estándar	0.973	
Varianza	0.947	
Rango	3	
Mínimo	1	
Máximo	4	
Suma	78	

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 8: Histograma de las medidas de tendencia central en relación al promedio de recaídas por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

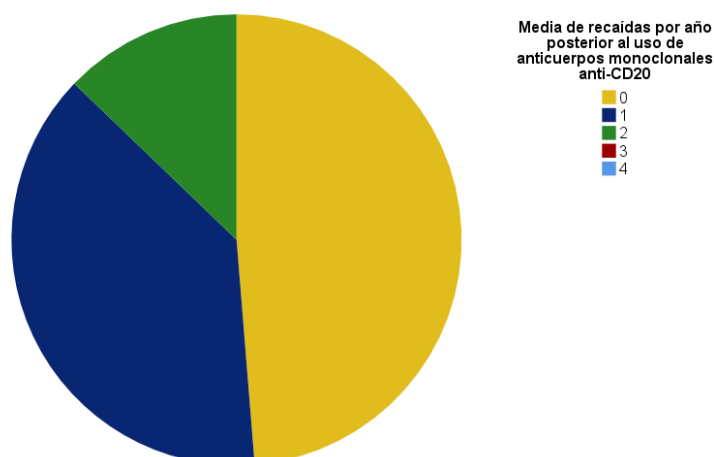
La media obtenida en cuanto al promedio de recaídas por año antes del uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en los pacientes con enfermedades neurológicas con componente autoinmune fue de 2.00, una mediana de 2, una moda de 2. La suma total de recaídas por año fue de 78 entre todos los pacientes. Además, se observa una desviación estándar de 0.973 y un error estándar de la media de 0.156 del total de 39 pacientes de la muestra estudiada.

Tabla 18: Media de recaídas por año posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Número de recaídas	0	19	48.7	48.7	48.7
	1	15	38.5	38.5	87.2
	2	5	12.8	12.8	100.0
	Total	39	100.0	100.0	

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 9: Media de recaídas por año posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

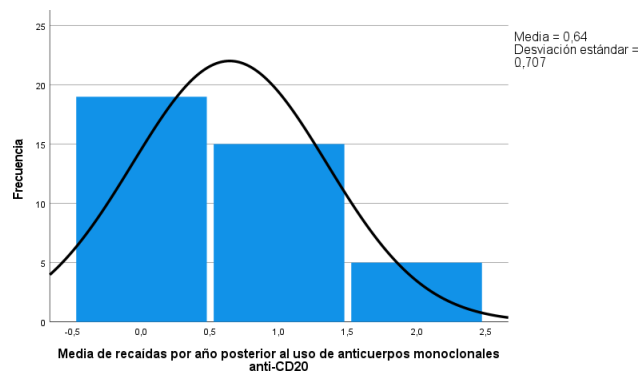
Desde el empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD20, 19 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo han tenido 0 recaídas por año en su enfermedad (48.7% de los pacientes), 15 han tenido en promedio una recaída por año (38.5%), y solo 5 pacientes (12.8%) tuvieron dos recaídas por año, posterior al empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD20 dentro de su esquema terapéutico.

Tabla 19: Medidas de tendencia central de la media de recaídas por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Media de recaídas por año posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20		
N	Válido	39
	Perdidos	0
Media		0.64
Error estándar de la media		0.113
Mediana		1.00
Moda		0
Desv. Estándar		0.707
Varianza		0.499
Rango		2
Mínimo		0
Máximo		2
Suma		25

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 10: Histograma de las medidas de tendencia central en relación a la media de recaídas por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

La media obtenida en cuanto al promedio de recaídas por año posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en los pacientes fue de 0.64, una mediana de 1 y una moda de 0. La suma total de recaídas fue de 25 entre todos los pacientes. Además, se observa una desviación estándar de 0.707 y un error estándar de la media de 0.113 del total de 39 pacientes de la muestra estudiada.

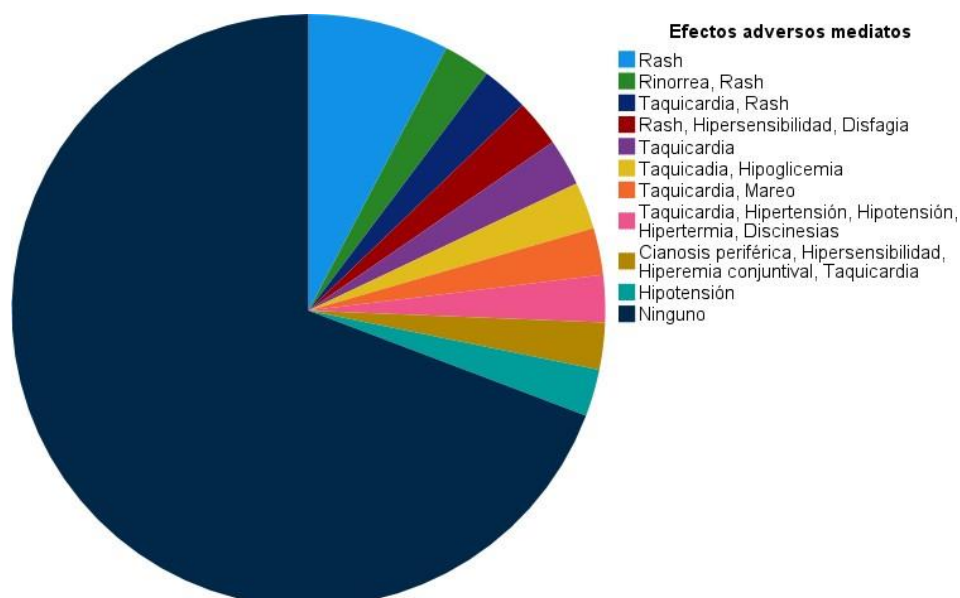
4.1.3 Efectos adversos mediatos y tardíos debido al empleo de anti-CD20

Tabla 20: Efectos adversos mediatos debido al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Recuento	Porcentaje
Efectos adversos mediatos	Rash	3	7.7%
	Rinorrea, Rash	1	2.6%
	Taquicardia, Rash	1	2.6%
	Rash, Hipersensibilidad, Disfagia	1	2.6%
	Taquicardia	1	2.6%
	Taquicardia, Hipoglicemia	1	2.6%
	Taquicardia, Mareo	1	2.6%
	Taquicardia, Hipertensión, Hipotensión, Hipertermia, Discinesias	1	2.6%
	Cianosis periférica, Hipersensibilidad, Hiperemia conjuntival, Taquicardia	1	2.6%
	Hipotensión	1	2.6%
	Ninguno	27	69.2%
	Total	39	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 11: Efectos adversos mediatos por uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

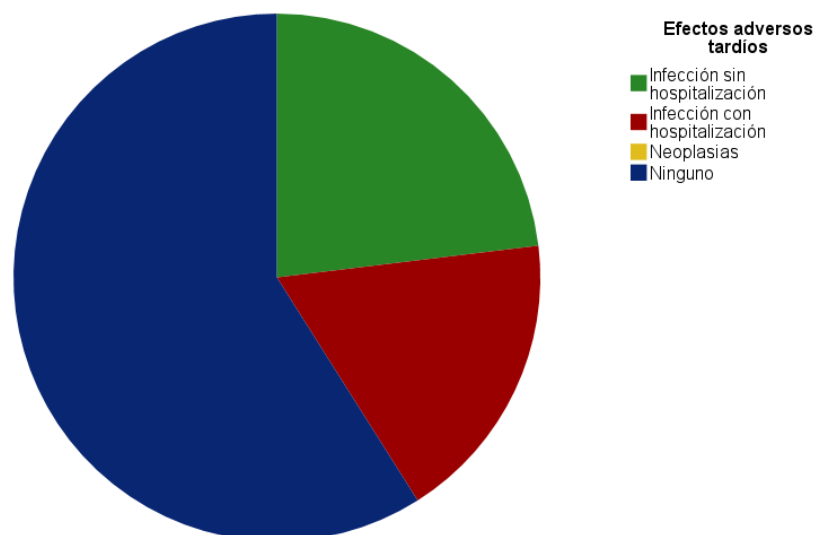
Los efectos adversos mediatos que se ha presentado durante la infusión de anticuerpos monoclonales anti-CD20, por lo general, se presentan juntos en un solo paciente. Sin embargo, realizando un enfoque individual de estos, se observa que los más comunes son el rash y la taquicardia, presentándose en un total de 6 pacientes (15.6%) cada uno. A su vez, la mayoría de los pacientes (69.2%), no presentaron ningún efecto adverso mediato durante la infusión de los anti-CD20.

Tabla 21: Efectos adversos tardíos por uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

	Recuento	Porcentaje
Efectos adversos tardíos		
Infección sin hospitalización	9	23.1%
Infección con hospitalización	7	17.9%
Neoplasias	0	0.0%
Ninguno	23	59.0%
Total	39	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 12: Efectos adversos tardíos por uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

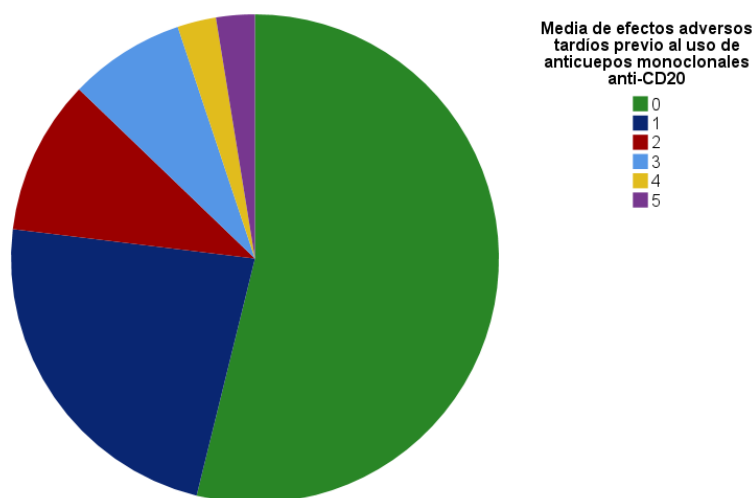
Los efectos adversos tardíos observados en los pacientes con diagnóstico de enfermedad con componente autoinmune del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2017-2022, han sido procesos infecciosos, los cuales se diferencian entre aquellos que han necesitado hospitalización para su resolución (17.9%), frente aquellos que se han resuelto de manera ambulatoria sin necesidad de hospitalización (23.1%). La mayor parte de los pacientes (59.0%) no ha presentado ningún efecto adverso tardío y ningún paciente ha desarrollado neoplasias relacionadas al uso de los anticuerpos monoclonales anti-CD20.

Tabla 22: Media de efectos adversos tardíos por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Número de efectos adversos tardíos	0	21	53.8	53.8	53.8
	1	9	23.1	23.1	76.9
	2	4	10.3	10.3	87.2
	3	3	7.7	7.7	94.9
	4	1	2.6	2.6	97.4
	5	1	2.6	2.6	100.0
Total		39	100.0	100.0	

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 13: Media de efectos adversos tardíos por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

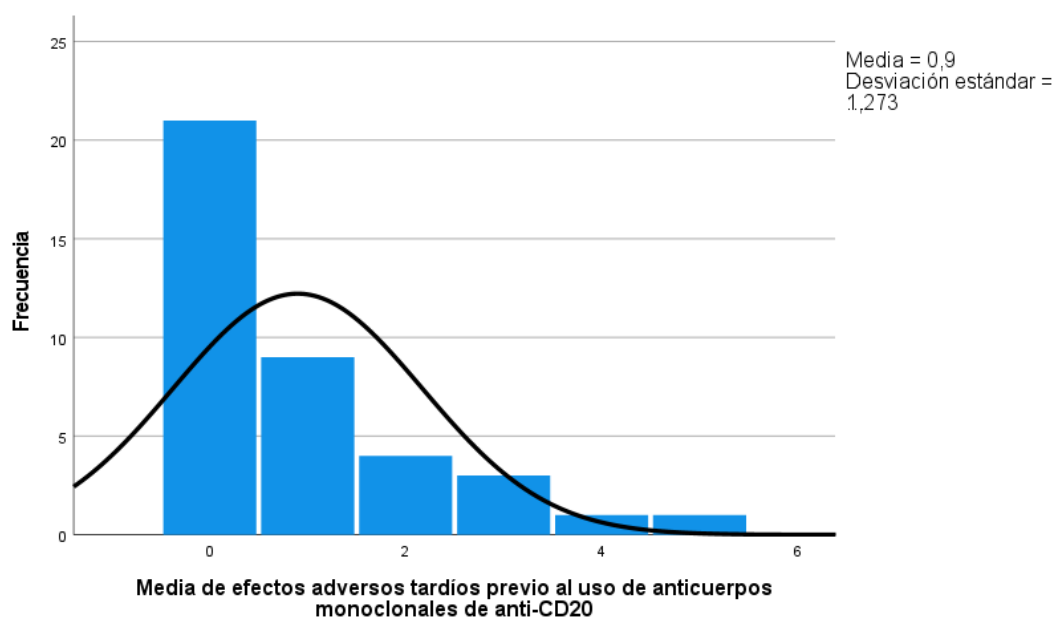
Se puede observar que, previo al tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20, 21 de los pacientes con enfermedad neurológica autoinmune del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, tuvieron un promedio 0 efectos adversos tardíos por año (53.8%). No obstante, 18 pacientes sí presentaron efectos adversos, de los cuales se destacan dos pacientes, uno que tuvo 4 efectos adversos por año y otro 5 por año (2.6% para cada uno).

Tabla 23: Medidas de tendencia central de la media de efectos adversos por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Media de efectos adversos tardíos por año previo al uso de anticuerpos monoclonales de anti-CD20		
N	Válido	39
	Perdidos	0
Media		0.90
Error estándar de la media		0.204
Mediana		0.00
Moda		0
Desv. Estándar		1.273
Varianza		1.621
Rango		5
Mínimo		0
Máximo		5
Suma		35

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 14: Histograma de las medidas de tendencia central de la media de efectos adversos tardíos por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

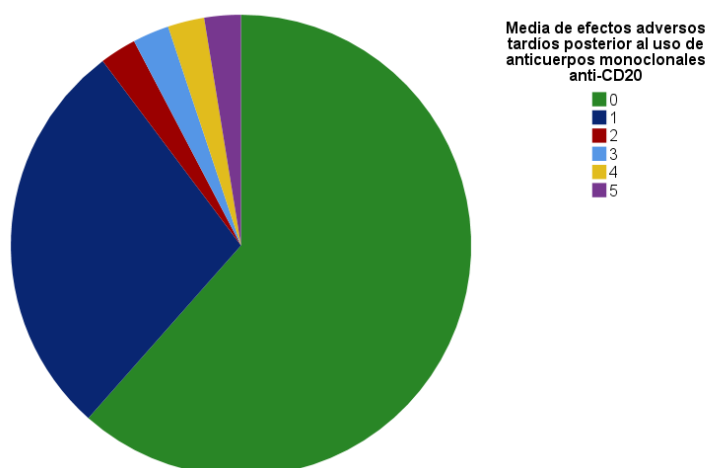
La media obtenida en cuanto al promedio de efectos adversos tardíos por año, previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en los pacientes fue de 0.90, una mediana de 0 y una moda de 0. La suma total de efectos adversos tardíos por año fue de 35 entre todos los pacientes. Además, se observa una desviación estándar de 1.273 y un error estándar de la media de 0.204 del total de 39 pacientes de la muestra estudiada.

Tabla 24: Media de efectos adversos tardíos por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Número de efectos adversos tardíos	0	24	61.5	61.5	61.5
	1	11	28.2	28.2	89.7
	2	1	2.6	2.6	92.3
	3	1	2.6	2.6	94.9
	4	1	2.6	2.6	97.4
	5	1	2.6	2.6	100.0
Total		39	100.0	100.0	

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022

Gráfico 15: Media de efectos adversos tardíos por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

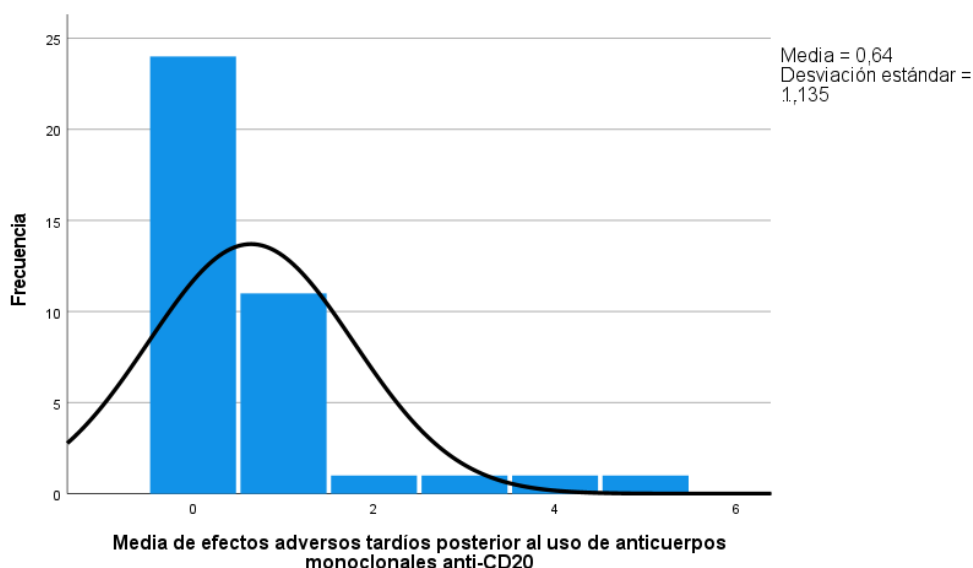
Posterior al empleo de los anti-CD20, se observa que, 24 pacientes con enfermedad neurológica autoinmune del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, tuvieron 0 efectos adversos tardíos (61.5%), por año. Disminuyó a 15 los pacientes que presentaron efectos adversos tardíos por año, se redujeron a 1 los pacientes que presentaron entre 2 y 3 (2.6%), y se mantuvo igual el número de pacientes que presentó entre 4 y 5 (2.6%).

Tabla 25: Medidas de tendencia central de la media de efectos adversos tardíos por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

Media de efectos adversos tardíos posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20		
N	Válido	39
	Perdidos	0
Media		0.64
Error estándar de la media		0.182
Mediana		0.00
Moda		0
Desv. Estándar		1.135
Varianza		1.289
Rango		5
Mínimo		0
Máximo		5
Suma		25

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 16: Histograma de las medidas de tendencia central de la media de efectos adversos tardíos por año, posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

La media obtenida respecto al promedio de efectos adversos tardíos por año posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017 – 2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo fue de 0.64, una mediana de 0 y una moda de 0. La suma total de efectos adversos tardíos por año fue de 25 entre todos los pacientes. Además, se observa una desviación estándar de 1.135 y un error estándar de la media de 0.182 del total de 39 pacientes de la muestra estudiada.

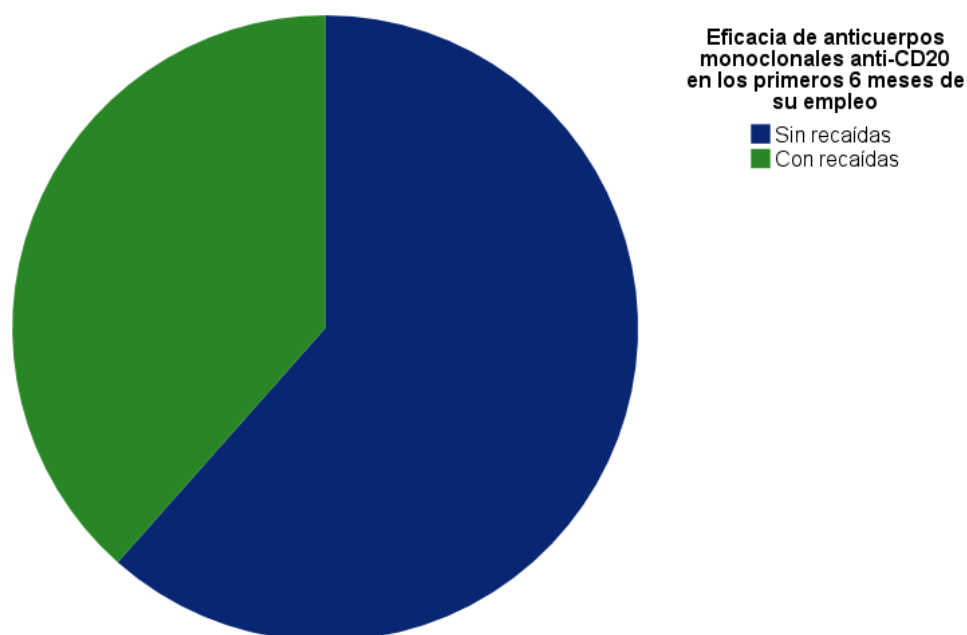
4.1.4 Eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-CD20 en enfermedades neurológicas con componente autoinmune

Tabla 26: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 durante los primeros 6 meses de su empleo en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Recuento	Porcentaje
Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 durante los primeros 6 meses de su empleo	Sin recaídas	24	61.5%
	Con recaídas	15	38.5%
	Total	39	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 17: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 durante los primeros 6 meses de su empleo en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

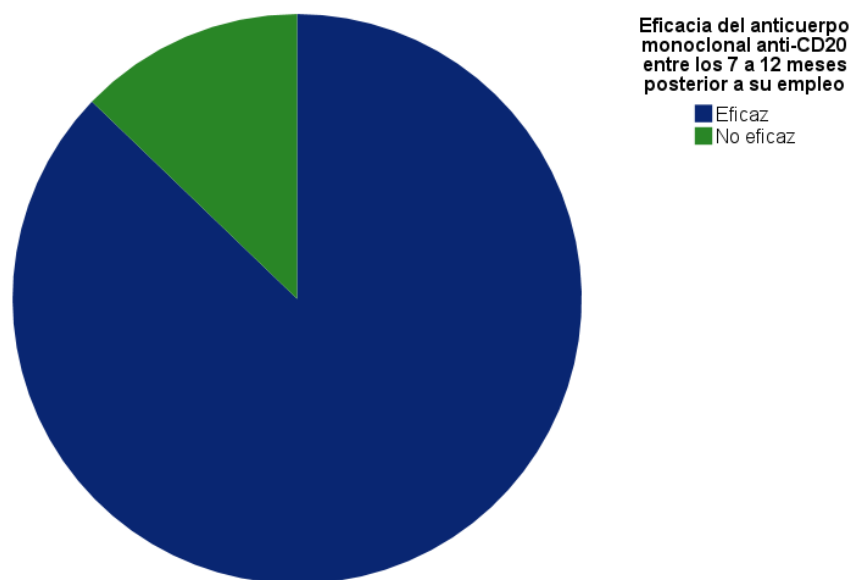
Se observa que, en cuanto a la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 durante los primeros 6 meses posteriores a su empleo, en los pacientes con enfermedades neurológicas con componente autoinmune en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2017 – 2022, en 24 pacientes (61.5%) sí fue eficaz, a diferencia de 15 pacientes (38.5%) en donde no fue eficaz, lo cual fue medido según el paciente haya presentado recaídas (no eficaz) o no (eficaz), durante el tiempo mencionado.

Tabla 27: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los 7 a 12 meses posteriores a su empleo, en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Recuento	Porcentaje
Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los 7 a 12 meses posteriores a su empleo	Sin recaídas	34	87.2%
	Con recaídas	5	12.8%
	Total	39	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 18: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 entre los 7 a 12 meses posteriores a su empleo, en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

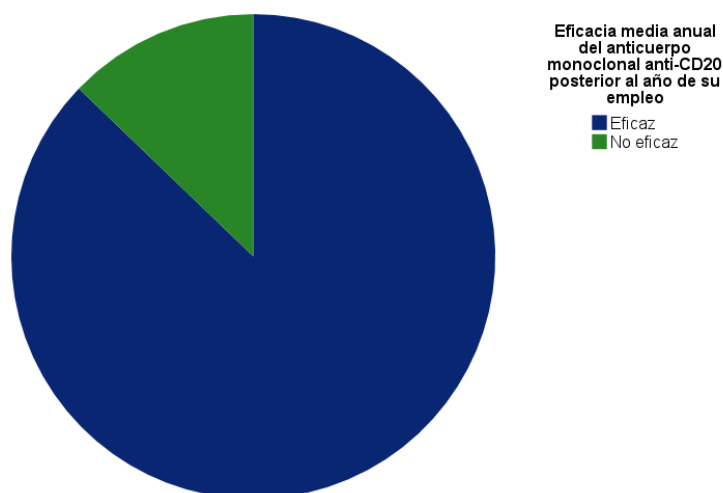
En su gran mayoría, se evidencia que, en cuanto a la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 entre los 7 a 12 meses posterior su empleo en los pacientes con enfermedades neurológicas con componente autoinmune en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2017 – 2022, 34 pacientes no presentaron recaídas, por lo que se consideraría que sí fue eficaz en el 87.2% de los pacientes. En contraste, 5 pacientes (12.8%) sí presentaron recaídas (no eficaz) durante el periodo de tiempo previamente mencionado.

Tabla 28: Eficacia media anual del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior al año de su empleo, en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Recuento	Porcentaje
Eficacia media anual del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior al año de su empleo	Eficaz: mejoría de síntomas y disminución de recaídas en un 50% o más	34	87.2%
	No eficaz: sintomático sin disminución de recaídas en un 50% o más	5	12.8%
	Total	39	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 19: Eficacia media anual del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior al año de su empleo, en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

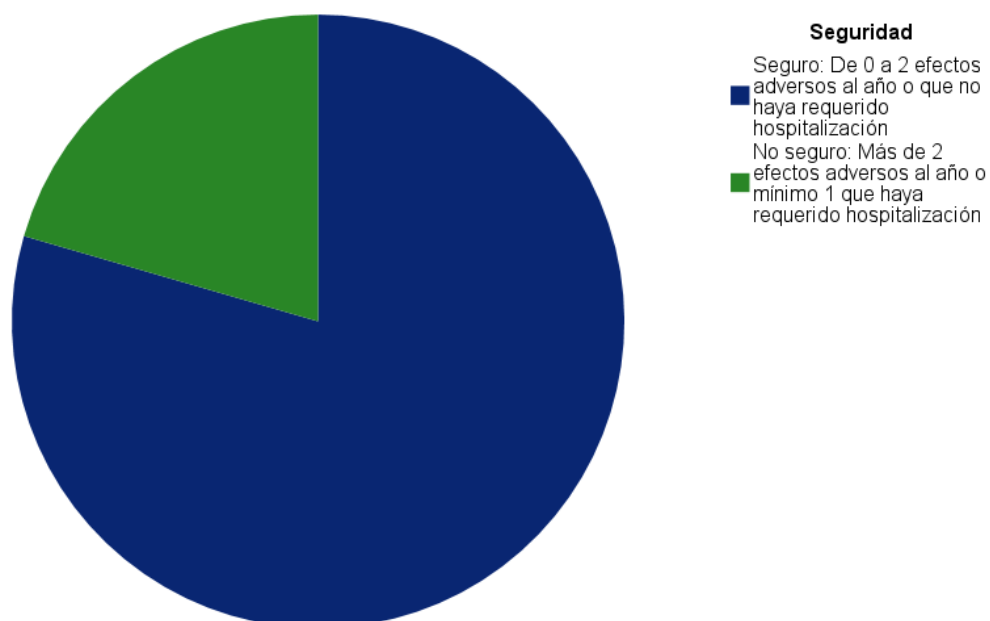
Con respecto a la eficacia media anual de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 posterior al año de su empleo, se debe mencionar que esta fue valorada de acuerdo a si existió o no una mejoría sintomática con disminución del 50% o más del número de recaídas en los pacientes con enfermedades neurológicas con componente autoinmune en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2017 – 2022. Se observó que 34 pacientes tuvieron una mejoría sintomática con una reducción igual o mayor a un 50% de recaídas posterior al uso de los anticuerpos monoclonales anti-CD20, por lo que, se consideró eficaz en un 87.2% de los pacientes. En 5 pacientes (12.8%) no se consideró eficaz, al no cumplir con los criterios señalados con anterioridad.

Tabla 29: Seguridad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior a su empleo en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Recuento	Porcentaje
Seguridad	Seguro: De 0 a 2 efectos adversos al año o que no haya requerido hospitalización	31	79.5%
	No seguro: Más de 2 efectos adversos al año o mínimo 1 que haya requerido hospitalización	8	20.5%
	Total	39	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Gráfico 20: Seguridad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior a su empleo en pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo



Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

Con respecto a la seguridad del empleo de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 en los pacientes con enfermedades neurológicas con componente autoinmune en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2017 – 2022, se considera que el fármaco es seguro si el paciente presentó 2 o menos efectos adversos tardíos en un año, así como también que no haya requerido de hospitalización al momento de presentar estos efectos adversos. Tomando esto en consideración, del total de 39 pacientes, esto se cumplió en 31 (79.5%), en los cuales se puede considerar seguro el empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD20. Sin embargo, es importante señalar que existieron 8 pacientes (20.5%), en donde el fármaco no se consideró seguro, debido a que no cumplieron con los criterios establecidos previamente, sea porque hayan presentado más de 2 efectos adversos tardíos en un año o por haber requerido de hospitalización así hayan presentado únicamente un solo efecto adverso tardío en un año.

Tabla 30: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior a su empleo en los primeros 6 meses, en relación a su eficacia entre los 7-12 meses después de su utilización en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Eficacia de 7 a 12 meses		
		Sin recaídas	Con recaídas	Total
Eficacia de 0 a 6 meses	Recuento	24	0	24
	% dentro de Eficacia de 0 a 6 meses	100.0%	0.0%	100.0%
	Sin recaídas	% dentro de Eficacia de 7 a 12 meses	0.0%	61.5%
		% del total	0.0%	61.5%
		Recuento	10	15
	Con recaídas	% dentro de Eficacia de 0 a 6 meses	33.3%	100.0%
		% dentro de Eficacia de 7 a 12 meses	100.0%	38.5%
		% del total	12.8%	38.5%
Total	Recuento	34	5	39
	% dentro de Eficacia de 0 a 6 meses	87.2%	12.8%	100.0%
	% dentro de Eficacia de 7 a 12 meses	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	87.2%	12.8%	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

De acuerdo a la tabla de contingencia, se puede observar que, del total de 39 pacientes, 24 de ellos (61.5%) no padecieron recaídas ni en los primeros 6 meses ni entre los 7-12 meses posterior al uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20, resultando eficaz en ambos periodos de tiempo. Existieron 10 pacientes (25.6%) en donde los anti-CD20 no fueron eficaces en el primer periodo, pero sí lo fueron en el segundo, ya que presentaron recaídas en los primeros 6 meses, pero ninguna entre los 7-12 meses. Por último, un total de 5 pacientes (12.8%), no presentó eficacia de acuerdo a estos criterios, debido a que presentaron recaídas en ambos periodos.

Tabla 31.1 y 31.2: Pruebas de chi-cuadrado y medidas simétricas de relación entre la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 posterior a su empleo en los primeros 6 meses junto con la eficacia entre los 7-12 meses después de su utilización en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	9.176 ^a	1	0.002	0.005	0.005	
Corrección de continuidad^b	6.436	1	0.011			
Razón de verosimilitud	10.775	1	0.001	0.005	0.005	
Prueba exacta de Fisher				0.005	0.005	
Asociación lineal por lineal	8.941 ^c	1	0.003	0.005	0.005	0.005
N de casos válidos	39					

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.92.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. El estadístico estandarizado es 2.990.

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

		Valor	Significación aproximada	Significación exacta
Nominal por Nominal	Phi	0.485	0.002	0.005
	V de Cramer	0.485	0.002	0.005
N de casos válidos		39		

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

De acuerdo a la relación establecida por chi-cuadrado, se obtuvo un valor de $p < 0.05$, e incluso < 0.01 (significación exacta de 0.005), con una asociación moderada (0.485) según el coeficiente de Phi y V de Cramer. Por lo tanto, rechazamos la hipótesis nula (H_0) y aceptamos la hipótesis del investigador (H_1): “Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 presentan una gran eficacia y seguridad para su uso en pacientes con patologías neurológicas que tienen un componente autoinmune”.

Tabla 32: Eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 en los 7-12 meses posteriores a su empleo, en relación a su eficacia media anual de acuerdo a la mejoría sintomática y disminución de recaídas en un 50% o más, en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

		Eficacia media por año			
		Eficaz: mejoría de síntomas y disminución de recaídas en un 50% o más	No eficaz: sintomático sin disminución de recaídas en un 50% o más	Total	
Eficacia de 7 a 12 meses	Sin recaídas	Recuento	32	2	34
		% dentro de Eficacia de 7 a 12 meses	94.1%	5.9%	100.0%
		% dentro de Eficacia media por año	94.1%	40.0%	87.2%
		% del total	82.1%	5.1%	87.2%
	Con recaídas	Recuento	2	3	5
		% dentro de Eficacia de 7 a 12 meses	40.0%	60.0%	100.0%
		% dentro de Eficacia media por año	5.9%	60.0%	12.8%
		% del total	5.1%	7.7%	12.8%
	Total	Recuento	34	5	39
		% dentro de Eficacia de 7 a 12 meses	87.2%	12.8%	100.0%
		% dentro de Eficacia media por año	100.0%	100.0%	100.0%
		% del total	87.2%	12.8%	100.0%

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

La tabla de contingencia demuestra que, de un total de 39 pacientes, 32 (82.1%) de 34 pacientes (87.2%) de los que no presentaron recaídas (eficaz) en los 7-12 meses posteriores al empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD20, coincidieron también en ser considerados eficaces de forma anual al tener una mejoría sintomática y disminución de sus recaídas en un 50% o más, con respecto al año previo al empleo del fármaco. Por otra parte, de los 5 pacientes (12.8%) que sí presentaron recaídas durante dicho periodo, solo 2 (5.1%) fueron considerados eficaces de forma anual, tomando en cuenta los criterios de sintomatología y reducción porcentual de las recaídas.

Tabla 33.1 y 33.2: Pruebas de chi-cuadrado y medidas simétricas de relación entre la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 en los 7-12 meses posteriores a su empleo, junto con la eficacia media anual según la mejoría sintomática y reducción de recaídas en un 50% o más en comparación con el año previo al uso del fármaco, en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	11.422 ^a	1	< 0.001	0.010	0.010	
Corrección de continuidad^b	7.093	1	0.008			
Razón de verosimilitud	7.928	1	0.005	0.010	0.010	
Prueba exacta de Fisher				0.010	0.010	
Asociación lineal por lineal	11.129 ^c	1	< 0.001	0.010	0.010	0.010
N de casos válidos	39					

a. 3 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.64.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. El estadístico estandarizado es 3.336.

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

		Valor	Significación aproximada	Significación exacta
Nominal por Nominal	Phi	0.541	< 0.001	0.010
	V de Cramer	0.541	< 0.001	0.010
N de casos válidos		39		

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

De acuerdo a la relación establecida por chi-cuadrado, se obtuvo un valor de $p < 0.05$ e igual a 0.01 (significación exacta de 0.01), con una asociación moderada (0.541) según el coeficiente de Phi y V de Cramer. Por lo tanto, rechazamos la hipótesis nula (H_0) y aceptamos la hipótesis del investigador (H_1): “Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 presentan una gran eficacia y seguridad para su uso en pacientes con patologías neurológicas que tienen un componente autoinmune”.

Tabla 34: Efectos adversos tardíos del anticuerpo monoclonal anti-CD20, en relación a su seguridad, de acuerdo a un valor promedio de 0-2 efectos adversos tardíos por año o de su requerimiento hospitalario, en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

			Seguridad		
			Seguro: De 0 a 2 efectos adversos al año o que no haya requerido hospitalización	No seguro: Más de 2 efectos adversos al año o mínimo 1 que haya requerido hospitalización	Total
Efectos adversos tardíos	Infección sin hospitalización	Recuento	8	1	9
		% dentro de Efectos adversos tardíos	88.9%	11.1%	100.0%
		% dentro de Seguridad	25.8%	12.5%	23.1%
		% del total	20.5%	2.6%	23.1%
	Infección con hospitalización	Recuento	0	7	7
		% dentro de Efectos adversos tardíos	0.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de Seguridad	0.0%	87.5%	17.9%
		% del total	0.0%	17.9%	17.9%
	Ninguno	Recuento	23	0	23
		% dentro de Efectos adversos tardíos	100.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de Seguridad	74.2%	0.0%	59.0%
		% del total	59.0%	0.0%	59.0%
Total	Recuento	31	8	39	
	% dentro de Efectos adversos tardíos	79.5%	20.5%	100.0%	
	% dentro de Seguridad	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	79.5%	20.5%	100.0%	

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

A través de la tabla de contingencia se puede observar que, de un total de 39 pacientes, 9 pacientes (23.1%) presentaron como efecto adverso tardío infección sin hospitalización, considerándose seguro el anti-CD20 solo en 8 (20.5%), ya que el paciente restante presentó más de dos infecciones por año. A esto, se añaden 7 pacientes (17.9%) que requirieron hospitalización (no seguro), dando un total de 8 pacientes (20.5%) donde el fármaco no demostró seguridad. En los 23 restantes (59%), sí se consideró seguro, debido a que no presentaron ningún efecto adverso tardío.

Tabla 35.1 y 35.2: Pruebas de chi-cuadrado y medidas simétricas de relación entre los efectos adversos tardíos presentados, junto con la seguridad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 según el requerimiento hospitalario para el tratamiento de su efecto adverso, así como el presentar 2 o menos efectos adversos tardíos por año, en los pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica con componente autoinmune entre los años 2017-2022 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	33.548 ^a	2	< 0.001	< 0.001		
Razón de verosimilitud	33.301	2	< 0.001	< 0.001		
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	27.812			< 0.001		
Asociación lineal por lineal	6.691 ^b	1	0.010	0.008	0.008	0.005
N de casos válidos	39					

a. 3 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.44.

b. El estadístico estandarizado es -2.587.

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

		Valor	Significación aproximada	Significación exacta
Nominal por Nominal	Phi	0.927	<0.001	<0.001
	V de Cramer	0.927	<0.001	<0.001
N de casos válidos		39		

Fuente: Elaborado por Díaz G, Villavicencio A. 2022.

De acuerdo a la relación establecida por chi-cuadrado, se obtuvo un valor de $p < 0.05$, e incluso < 0.01 (significación exacta < 0.001), con una muy buena asociación (0.927) según el coeficiente de Phi y V de Cramer. Por lo tanto, rechazamos la hipótesis nula (H_0) y aceptamos la hipótesis del investigador (H_1): “Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 presentan una gran eficacia y seguridad para su uso en pacientes con patologías neurológicas que tienen un componente autoinmune”.

4.2 DISCUSIÓN

Los hallazgos obtenidos a partir del presente estudio de investigación, han logrado cumplir con cada uno de los objetivos planteados, los cuales, de forma resumida en este apartado, consistían en demostrar el impacto que pueden tener los anticuerpos monoclonales anti-CD20 en el tratamiento de enfermedades neurológicas con componente autoinmune, tanto en la eficacia que estos poseen para prevenir y disminuir los brotes, recaídas o progresión de la enfermedad, como en qué tan seguro resulta su empleo de acuerdo a los efectos adversos que pueden presentar los pacientes posterior a su utilización. Todo esto, en base a una descripción epidemiológica detallada sobre los pacientes que forman parte del trabajo investigativo.

De un total de 39 pacientes ($n=39=100\%$) que padecen enfermedades neurológicas con componente autoinmune, muestra que se obtuvo mediante criterios de inclusión señalados con anterioridad, el 61.5% (24 pacientes) correspondía a pacientes con diagnóstico de EM (Tabla 13). Tanto la NMO, como la MG, contaban con el 15.4% de pacientes, es decir, 6 pacientes para cada enfermedad. La EA contó con el 5.1% de casos (2 pacientes), mientras que, existió un paciente que no contó con un diagnóstico definitivo, cuyo caso fue catalogado dentro de otras enfermedades desmielinizantes del SNC, el cual representa al 2.6% del total. De esta manera, se corrobora que la mayoría de los casos en los que fueron empleados los anti-CD20, pertenecen a EM.

Desglosando la información obtenida, por sexo y edad (Tabla 10-12), se obtuvo que el 64.1% del total de la muestra ($n=39$), pertenecen al sexo femenino, mientras que, independientemente del sexo, la edad media fue de 39.59, medida de tendencia central que se aproxima al rango de edad que más casos presenta (40-49 años), contando con 12 pacientes (30.8%) del total ($n=39$). La conjunción de los datos previamente mencionados (Tabla 14) (Gráfico 5), arroja como resultados que las mujeres que padecen EM y se encuentran entre los 40-49 años, corresponden al grupo de pacientes más numeroso de la muestra total, contando con 5 pacientes que representan el 12.8% del total.

De los 24 pacientes con EM, 15 de ellos (62.5% de los 24), comenzaron con su sintomatología entre los 20-40 años de edad, lo cual coincide con los datos

presentados por Daroff RB et al. (11). No obstante, de la muestra obtenida, se destaca que 3 de los 24 pacientes (12.5%) comenzaron con su sintomatología antes de cumplir los 20 años de edad, y los 6 restantes (25%), tuvieron sus primeros síntomas posterior a los 40 años de edad, lo cual discrepa un poco con los datos epidemiológicos presentados en otras fuentes bibliográficas.

En cuanto a la NMO, se observa que, de los 6 pacientes de la muestra, 5 son de sexo femenino (83.3% del total de NMO), y 1 de sexo masculino (16.7%), denotando una relación 5:1, concordando con los datos presentados por Sepúlveda M et al. (5); no obstante, tal como se menciona, la epidemiología de la enfermedad aún no está del todo esclarecida, lo cual se demuestra en que 3 de los 6 pacientes con NMO (50%), presentaron los primeros síntomas de la enfermedad antes de los 33 años de edad.

La muestra de los pacientes con MG, cumple con la distribución bifásica de la edad, señalada por Asmail A et al. (10), al observar que 5 (83.3%) de los 6 pacientes (100%) con MG son de sexo femenino y 4 de ellas comenzaron con su enfermedad entre los 20-40 años de edad. Al mismo tiempo, el único paciente de sexo masculino, coincide con la incidencia máxima de presentación de la MG entre los 40-70 años de edad.

Por su parte, los dos casos de EA, ambos positivos con anti-NMDAR, se encuentran en un rango de edad entre los 18-35 años de edad, son de sexo femenino, requirieron de hospitalización en UCI y una de las pacientes (50%) se asoció con la coexistencia de un teratoma ovárico, el tumor que más se asocia a la enfermedad (14).

En Ecuador y en Latinoamérica, es muy escasa la información en cuanto al perfil epidemiológico, diagnóstico y tratamiento sobre estas enfermedades, razón por la cual, es realmente fundamental aportar con los resultados obtenidos a partir del presente trabajo de investigación y, en cierta forma, reflejar datos de los que prácticamente no se tenía conocimiento alguno, hasta ahora. El mayor aporte en el tema proviene de Estados Unidos, países de Europa y Asia.

Actualmente, existe poca información destinada al análisis conjunto del impacto que tienen los anticuerpos monoclonales anti-CD20, en relación a patologías neurológicas autoinmunes. Si bien es cierto, hay varios estudios que

recomiendan su empleo, sobre todo en pacientes refractarios a los tratamientos convencionales, la mayoría de estos lo realizan de manera individual para cada enfermedad y no de forma colectiva.

En la EM, dentro de las líneas de tratamiento disponibles se encuentra el OCR, un anti-CD20 humanizado. A pesar de que existen varios estudios en donde se destaca que, los pacientes han recibido RTX, un anti-CD20 quimérico, en lugar de OCR, su uso no se encuentra totalmente aprobado. A pesar de esto, se lo está empleando con mayor frecuencia que antes, demostrando buenos resultados en pacientes con EM-RR y EM-PP (23). Por el contrario, en NMO, el RTX sí es considerado como tratamiento de primera o segunda línea, cuando no existe respuesta a otros inmunosupresores como los corticoides o azatioprina (8). En la MG el RTX es utilizado en casos refractarios, principalmente anti-MuSK+ (61), y la EA, al no tener muchas investigaciones, cuenta con el RTX como una de sus principales herramientas terapéuticas (13).

La importancia de señalar cuál de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 se emplea en cada enfermedad, así como cuándo y en qué momento, radica en que, a los 39 pacientes de la muestra estudiada, el anti-CD20 que se le aplicó al 100% fue el RTX.

Previo a la aplicación del RTX, cabe señalar que, de 39 pacientes (100%), 38 de ellos (97.4%) ya habían recibido como mínimo una línea de tratamiento, es decir que, la gran mayoría de pacientes venían siendo refractarios a algún método terapéutico. De estos, a 17 pacientes (43.6%) ya se les había administrado inmunosupresores distintos al RTX (azatioprina, ciclofosfamida, prednisona), en conjunto con inmunoterapia de acción rápida en caso de presentarse alguna recaída (metilprednisolona, plasmaféresis, gammaglobulina). Dentro de la muestra también existieron 11 pacientes (28.2%) que, además de recibir inmunosupresores distintos al RTX e inmunoterapia de acción rápida, también se les administró inmunomoduladores (interferón beta-1a, acetato de glatiramer, fingolimod, teriflunomide) (Tabla 15).

Tomando en cuenta lo expuesto anteriormente, está de más decir que, una de las razones principales por las que se comenzó a emplear anti-CD20 en estos pacientes, fue el hecho de poder disminuir los brotes o recaídas que afectan la

calidad de vida del paciente y, por ende, ocasionan una progresión en su discapacidad. Para poder demostrar si esto era posible, se midió la eficacia del fármaco tomando en cuenta los siguientes criterios: presentación de recaídas en los 6 meses posteriores a su empleo, presentación de recaídas en los 7-12 meses posteriores a su empleo y si existe una mejoría sintomática junto con una disminución promedio de recaídas en un 50% o más durante el primer año de su empleo.

Estos resultados siempre se analizaron comparando la situación del paciente, previo al uso del fármaco, y, estableciendo una hipótesis con su respectiva relación estadística, la cual permita aceptarla o no como válida.

Para evidenciar el estado de refractariedad de los pacientes previo al uso del fármaco, un indicador que se consideró fue la cantidad de recaídas totales que presentaron los pacientes antes del RTX. De un total de 39 pacientes (100%), 3 pacientes (7.7%) presentaron más de 10 recaídas desde el inicio de su enfermedad hasta el empleo de RTX, 8 casos (20.5%) tuvieron entre 6-10 recaídas, otros 24 pacientes (61.5%) tuvieron entre 2-5 recaídas totales. Solamente 4 pacientes presentaron solo una recaída desde el inicio de su enfermedad hasta la utilización de RTX. No se consideró apropiado realizar una comparativa con el número total de recaídas posterior al anti-CD20, debido a que, un gran número de pacientes llevaba más tiempo con la enfermedad antes de utilizar el fármaco, en contraste con el tiempo que tienen empleándolo.

Una forma más adecuada de poder analizar un antes y un después del anticuerpo monoclonal anti-CD20, es la media o número promedio de recaídas o brotes por año que sufrieron los pacientes. Previo a este, de los 39 pacientes (100%), 14 de ellos (35.9%) presentaban en promedio 1 recaída por año, 15 casos (38.5%) tenían una media de 2 recaídas por año, otros 6 pacientes (15.4%) sufrían alrededor de 3 recaídas por año y 4 pacientes (10.3%) tenían en promedio 4 recaídas por año (Tabla 16). La media representativa de las recaídas por año, del 100% de los pacientes, fue de 2 recaídas por año (Tabla 17).

Posterior a la terapia con anticuerpo monoclonal anti-CD20, se observa lo siguiente: de los 39 pacientes (100%), 19 se mantuvieron sin presentar recaídas

(48.7%), el número de pacientes que presentan una recaída por año ascendió de 14 (35.9%) a 15 (38.5%); no obstante, se redujo el número de pacientes que presentaban 2 recaídas por año, el cual disminuyó de 15 (38.5%) a 5 (12.8%). Al mismo tiempo, los resultados demuestran que, posterior al empleo de anti-CD20, no se han registrado pacientes con 3 o 4 recaídas por año (0% para cada uno), situación que sí ocurría previo al empleo del tratamiento, en donde encontramos 6 pacientes con 3 recaídas por año (15.4%) y 4 pacientes con 4 recaídas por año (10.3%) (Tabla 18). La media también decayó de 2 a 0.64 recaídas por año, tomando en cuenta el 100% de los pacientes.

Una vez realizada la comparación entre el promedio de recaídas por año, antes y después del tratamiento, se realizaron tablas de contingencia, aplicando las pruebas de chi-cuadrado y medidas simétricas, con la finalidad de demostrar el grado de significancia exacta que apruebe o no la hipótesis planteada en cuanto a la eficacia, y, observar el grado de asociación o relación existente entre las variables.

La primera prueba de chi-cuadrado relaciona la eficacia demostrada por los anti-CD20 en los primeros 6 meses posteriores a su uso y la demostrada entre los 7-12 posteriores, en base a, si los pacientes presentaron recaídas o no. Se observa que, la utilización de anticuerpos monoclonales anti-CD20 tiende a ser más eficaz conforme va avanzando el tiempo desde su empleo, por ende, determinar si el fármaco va a ser eficaz en el segundo semestre de su empleo, depende de la eficacia demostrada en el primer semestre siguiente al tratamiento.

Del 100% de pacientes (n=39), 24 pacientes (61.5%) que no presentaron recaídas en el primer semestre (eficaz), se mantuvieron de igual manera en el segundo semestre. A pesar de que, 15 pacientes (38.5%) presentaron recaídas en los primeros 6 meses, catalogando al fármaco como no eficaz durante ese periodo; no obstante 10 de ellos (25.6%) no tuvieron recaídas en el segundo periodo, considerando al fármaco como eficaz, resultando así en un total de 34 pacientes (87.1%) en los que el fármaco ha demostrado tener eficacia en el tratamiento de enfermedades neurológicas autoinmunes. Solamente 5 pacientes (12.8%) sufrieron recaídas en ambos periodos, perteneciendo al

grupo de pacientes en donde el fármaco no demostró una eficacia franca (2 pacientes de NMO y 3 de EM) (Tabla 30).

Si se realiza una comparativa con otros estudios, podemos mencionar que, Ineichen BV et al. (17) resalta como en una muestra de 26 pacientes que padecían EM-RR, el número promedio de lesiones evidenciadas por resonancia magnética contrastada, pasó de 1.31 previo al tratamiento con RTX, a 0.73 en la 4 semana posterior al tratamiento, y luego pasó a tener un valor promedio de 0 alrededor de la semana 72 de haberse implementado el tratamiento. Al mismo tiempo, señala que la tasa media anual de recaídas presentada por los pacientes, decayó de 1.27, previo al empleo de RTX, a 0.18 en la semana 72 de haberse utilizado el fármaco. Estos resultados son similares a los obtenidos en la presente investigación, al observar cómo los anti-CD20, y, específicamente el RTX, demuestra su eficacia conforme avanza el tiempo desde su uso inicial.

Resultados similares se observan en estudios enfocados en MG. Topakian R et al. (16) enfatiza que, de un total de 53 pacientes con MG refractaria, posterior a los 3 meses del empleo de RTX, 14 de ellos (26.4%) se encontraban en remisión de su enfermedad. Este número va en aumentando con el tiempo, y es así como, para los 20 meses ya son 24 pacientes de un total de 56 (se añadieron 3 al estudio), los que se encuentran en periodo de remisión (42.9%).

Por otra parte, Tahara M et al. (18) se enfoca en el análisis de la eficacia del RTX en pacientes con NMO y, sus resultados muestran que en un seguimiento de 72 semanas posterior al tratamiento, 7 de 19 pacientes con placebo (36.8%) presentaron recaídas, mientras que, ningún paciente de un total de 19 (100%), presentó recaídas con RTX. Los datos contrastan con los obtenidos en el presente trabajo de investigación, en donde de un total de 6 pacientes con NMO (100%), la aplicación de anti-CD20 no demostró ser eficaz en dos pacientes (33.3%), dependiendo de, si los individuos presentaron o no recaídas en el primer y segundo semestre.

Debido a que, la muestra de pacientes no es tan extensa ($n=39$), al momento de aplicar relaciones estadísticas que permitan corroborar o rechazar la hipótesis planteada, es fundamental obtener la significación exacta de las mismas. En este caso, la significación exacta del chi-cuadrado, razón de

verosimilitud y prueba exacta de Fisher, arrojaron un valor de $p=0.005$, es decir que, el valor de p es menor a 0.05 y hasta menor a 0.01, lo cual permite corroborar la H_1 en parte, mas no en su totalidad (Tabla 31.1). La parte que se puede aceptar como verdadera, corresponde a la gran eficacia que presentan los anticuerpos monoclonales anti-CD20 en patologías neurológicas autoinmunes.

El grado de asociación de las variables es moderado, de acuerdo con el coeficiente de Phi y V de Cramer, los cuales muestran un valor de 0.485 (entre 0.40-0.60) (Tabla 31.2). Esto quiere decir que, las variables empleadas, además de aceptar la H_1 como verdadera, pueden considerarse como variables indicadas y aceptables, al momento de medir el fenómeno de eficacia de los anti-CD20.

Se realizó una segunda tabla de contingencia (Tabla 32) enfocada en demostrar la eficacia del tratamiento. En esta ocasión, se consideró analizar la relación existente entre la eficacia del anti-CD20 entre los 7-12 meses posteriores a su empleo (medido de acuerdo con las recaídas que haya tenido o no el paciente), con la eficacia media anual del fármaco, medido según la mejoría sintomática y la disminución de un 50% o más en las recaídas, en comparación al promedio de recaídas anuales previas al tratamiento.

Al tener conocimiento de que, el RTX aumenta su eficacia conforme va avanzando el tiempo, desde su empleo, la finalidad de la relación de ambas variables, consistió en demostrar si la eficacia reflejada en el segundo semestre, se asocia al impacto que tiene el fármaco, en cuanto a mejoría sintomática y reducción del valor numérico de recaídas, en base a los indicadores previamente mencionados; dando como resultado que, la eficacia no se centra únicamente en la presencia o no de recaídas, sino también, en que estas pueden existir, sin embargo, si el número se reduce en la mitad o más de la mitad, en comparación al periodo previo al tratamiento, estamos ante la presencia de un fármaco más eficaz que todos los que se hayan utilizado con anterioridad.

Del 100% de los pacientes ($n=39$), un total de 32 (82.1%) no tuvo recaídas (eficaz) entre los 7-12 meses posteriores al tratamiento. Esto coincidió con el hecho de que los mismos individuos también presentaron una mejoría

sintomática y una reducción de un 50% o más en sus brotes en el año posterior al anti-CD20, en comparación al promedio de recaídas previas al uso del fármaco. Existieron 2 pacientes (5.1%) que, a pesar de presentar recaídas (no eficaz) en el segundo semestre, al momento de observar su balance anual y compararlo con su situación previa al anti-CD20, cumple con los criterios establecidos y demuestra tener una buena eficacia media anual.

Se observó que 3 pacientes (7.7%), presentaron recaídas en el segundo semestre y al mismo tiempo, tampoco presentaron una buena eficacia media anual (2 con NMO y 1 con EM). Otros 2 pacientes (5.1%) se mantuvieron sin recaídas entre los 7-12 meses (eficaz), sin embargo, al momento de comparar la eficacia media anual, no cumplen con los dos criterios propuestos en su totalidad.

De todo el grupo de pacientes, estos dos últimos (ambos con EM), si bien es cierto, forman parte de los pacientes en donde no se consideraría eficaz el fármaco en esta tabla de contingencia, cabe mencionar que el estudio se está centrando solo en el primer año y que, la recaída que presentaron fue en el primer semestre, lo cual denota una limitante para el correcto análisis de la investigación al conocer que la eficacia del anti-CD20 aumenta conforme avanza el tiempo.

Los datos obtenidos muestran que, al igual que en la primera tabla de contingencia, un total de 5 pacientes de los 39 (12.8% del 100%), 2 con diagnóstico de NMO y 3 con EM, no cumplen con los criterios establecidos y forman parte del grupo de pacientes en donde el fármaco no demostró la eficacia deseada. La significación exacta del chi-cuadrado, razón de verosimilitud y prueba exacta de Fisher, dieron como resultado un valor de $p=0.01$, el cual, si bien es cierto, acepta como verdadera la H_1 , tiene una menor significancia en comparación con las primeras pruebas de chi-cuadrado. El grado de asociación entre las variables, según el coeficiente de Phi y V de Cramer, aumentó a 0.541, sin embargo, se mantiene en un grado de asociación moderado.

Es importante señalar que, la administración del RTX no se basa en una dosis única, sino que, consiste en dos dosis (un ciclo), separadas en 15 días cada una, calculada a razón de 375 mg/m² de superficie corporal, las cuales se

repiten cada 6 meses, es decir, 2 ciclos al año, 4 dosis en total. En su gran mayoría, los pacientes recibían una dosis de 1000 mg, en los intervalos de tiempo determinados, similar a la dosificación empleada en otras investigaciones (16–18).

Posterior a un año del inicio del tratamiento, 8 de 39 pacientes (20.5% de 100%) presentaron recaídas. Sin embargo, dichos brotes se relacionan a distintas circunstancias.

De los casos mencionados, 5 contaban con el diagnóstico de EM (12.8%). Tres pacientes de ellos (7.7%) no recibieron el medicamento por un periodo mayor al intervalo de 6 meses establecidos entre cada ciclo, por cuestiones de la emergencia sanitaria ocasionada por la COVID-19; los 2 individuos restantes (5.12%) presentaron procesos infecciosos recurrentes, en donde a uno se le discontinuó por completo el tratamiento y posterior a eso presentó la recaída, mientras que, al otro paciente se le cambió el anti-CD20, de RTX a OCR. Luego del primer ciclo con OCR, este no estuvo disponible, razón por la cual el paciente estuvo sin tratamiento por un periodo superior a los 6 meses, tiempo en el que sufrió recaída de su enfermedad.

Uno de los individuos que presentó recaída de su enfermedad, diagnosticado con MG, tuvo una mala adherencia al tratamiento, en donde presentó la misma, luego de pasar un año sin recibir la infusión con RTX.

Los dos pacientes restantes del grupo de 8, fallecieron. Uno de ellos, correspondía a un paciente con diagnóstico de NMO, el cual era anti-AQP4 positivo y presentaba como comorbilidad siringomielia. Este mismo paciente, pertenecía al grupo de pacientes en el que el anticuerpo monoclonal anti-CD20 demostró no tener eficacia en ambas tablas de contingencia, previamente analizadas.

El otro individuo, corresponde al paciente que no contaba con un diagnóstico definitivo, catalogado como otra enfermedad desmielinizante del SNC. Este perteneció al grupo de pacientes que presentó eficacia en ambas tablas de contingencia, no obstante, su enfermedad dejó de presentar recaídas y comenzó a tener un progreso paulatino de su enfermedad hasta su fallecimiento, dejando la interrogante de cuál podría haber sido la patología que padecía.

Como ya fue mencionado, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 analizado en gran parte del estudio, fue el RTX, ya que fue administrado al 100% de pacientes (n=39). No obstante, 3 pacientes tuvieron un cambio en su anti-CD20, pasando de RTX a OCR. Uno de los casos ya fue analizado. En los dos casos restantes, se desconoce el porqué del cambio de fármaco, al no encontrarse especificado el motivo del mismo, en el historial clínico del sistema AS400 del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. Aun así, se destaca que estos pacientes han presentado una gran eficacia y buena tolerancia al OCR.

En lo que respecta a la seguridad, al momento de emplear anticuerpos monoclonales anti-CD20, el paciente, además de beneficiarse, también corre el riesgo de presentar efectos adversos, los cuales han sido divididos en mediatos y tardíos, en el presente estudio.

La mayoría de investigaciones, se centran más en el análisis de los efectos adversos tardíos provocados por los anti-CD20, que en los efectos adversos que pueden ocurrir mientras se está administrando el fármaco al paciente, es decir, los mediatos. La importancia de conocer esto, radica en que, si no se prevé el posible escenario en donde un individuo presente algún efecto adverso mediato, ponemos en riesgo la infusión del medicamento, ya que, si estos no son bien tolerados, la administración se puede detener por completo, y, por lo tanto, el paciente resulta perjudicado en cuanto al tratamiento de su enfermedad.

Tal como lo menciona Gelfand JM et al. (67), dentro del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, se tiene protocolizado un esquema de premedicación, previo a la infusión con anti-CD20. La premedicación consiste en la administración de corticoides (hidrocortisona, metilprednisolona), antihistamínicos (clemastina, difenhidramina) y antipiréticos (paracetamol).

Del 100% de pacientes (n=39), 27 de ellos (69.2%) no presentaron ningún efecto adverso mediato al momento de la infusión del fármaco. Eso nos deja un restante de 12 pacientes (30.8%), que sí presentaron efectos adversos mediatos, a pesar de la administración de la premedicación, estableciendo una relación aproximada de 2:1.

Un solo paciente puede presentar más de uno, o incluso más de dos efectos adversos durante la infusión, lo cual puede ocasionar la suspensión temporal de

la infusión, ya sea que se la retome el mismo día, en horas posteriores, o que se la retome en los siguientes días. Tal es el caso de dos pacientes (5.2%), en donde uno presentó taquicardia, hipertensión arterial, luego hipotensión, hipertermia y discinesias; el otro presentó cianosis periférica, hipersensibilidad, hiperemia conjuntival y taquicardia. En ambos casos, las infusiones fueron suspendidas y retomadas en días posteriores, en donde, de igual manera se prescribió la premedicación y la infusión fue mejor tolerada.

Los efectos adversos que más se presentaron son el rash y la taquicardia, los cuales estuvieron presentes en 6 pacientes cada uno (15.6%), le siguen la hipotensión y la hipersensibilidad, los cuales se registran en un total de 2 pacientes cada uno (5.2%). El resto de efectos secundarios (rinorrea, disfagia, hipoglicemia, mareo, hipertensión, hipertermia, discinesias, cianosis periférica, hiperemia conjuntival) se presentan una sola vez, en un solo paciente, siempre acompañados de otros efectos adversos (Tabla 20).

Al considerarse fármacos inmunosupresores, el empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD20 también implica un riesgo aumentado de padecer efectos adversos tardíos como procesos infecciosos, principalmente. Es por este motivo que, todo paciente incluido en este estudio, fue sometido a una serie de pruebas y exámenes que busquen evidenciar que el individuo es apto para recibir el medicamento. Dentro de las pruebas principales que se realizan a todo paciente que va a recibir anti-CD20, se pueden mencionar: serología para citomegalovirus, VIH, herpes I, herpes II, hepatitis B, hepatitis C, Epstein-Barr, perfil hepático, perfil renal, valoración cardiológica, endocrinológica y reumatológica.

También vale aclarar que, se han descrito otras complicaciones asociadas a la administración de anticuerpos monoclonales anti-CD20, tales como hipogammaglobulinemia, leucoencefalopatía, así como, un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias (17).

Al poner en evidencia los efectos adversos tardíos presentes en el grupo de pacientes estudiados, se obtuvo que, de todas las complicaciones posibles, descritas en la literatura, solamente se han desarrollado procesos infecciosos dentro de la muestra estudiada. De 100% de pacientes (n=39), existieron 16

casos (41%) en donde se registraron infecciones, como efectos adversos tardíos, posterior al empleo del fármaco. No se registró el desarrollo de neoplasias, probablemente por el poco tiempo de uso del fármaco en los pacientes, evidenciando así una limitante en el estudio; y un total de 23 pacientes (59%), no desarrollaron complicaciones tardías.

A simple vista, se aprecia que no es mucha la diferencia entre las personas que desarrollaron efectos adversos tardíos y las que no lo hicieron, demostrando que el efecto inmunosupresor de los anticuerpos monoclonales anti-CD20, sí repercute en el desarrollo de infecciones en aquellos pacientes que los utilizan como parte de su tratamiento.

A pesar de que, en primera instancia, se confirma el riesgo que conlleva utilizar anti-CD20, para poder analizar la seguridad que realmente ofrece el fármaco a los pacientes, se decidió enfocar el análisis en cuántas infecciones por se producen por el empleo de anti-CD20, con su respectiva comparativa con la etapa previa a su utilización; además de, observar si dichos procesos infecciosos involucraban o no la necesidad de hospitalización para su resolución.

Antes de la entrada del RTX en la muestra de pacientes estudiada, del 100% de los involucrados (n=39), 21 pacientes (53.8%) se mantuvieron sin presentar ningún efecto adverso tardío por año. De los pacientes que sí presentaban complicaciones, 9 de ellos (23.1%), que corresponde a la mayoría, en promedio desarrollaban 1 proceso infeccioso anual, 4 pacientes (10.3%) tenían alrededor de 2 eventos adversos por año y, 3 personas más (7.7%) tenían un promedio de 3 infecciones por año. Es llamativo que también se registren 2 pacientes adicionales, en donde uno de ellos presentaba alrededor de 4 eventos adversos por año, y el restante, 5 al año. La media obtenida de efectos adversos tardíos que se producían anualmente, previo al uso de anti-CD20, fue de 0.90 (Tabla 23).

Una vez que se comenzó a aplicar el RTX, se observó que, del 100% (n=39), el número de pacientes que no presentaba efectos adversos tardíos al año, aumentó de 21 (53.8%) a 24 casos (61.5%). El número de personas que presentaba 1 proceso infeccioso al año también aumentó de 9 (23.1%) a 11

casos (28.2%). Sin embargo, también se logra evidenciar que existió una reducción en los pacientes que presentaban entre 2-3 eventos adversos por año, teniendo en ambos casos, solo un paciente que los represente (2.6%). Por otra parte, la cantidad de individuos que mostraban entre 4-5 procesos infecciosos al año, se mantuvo igual, con un paciente en cada caso (2.6%).

La media de efectos adversos por año, que presentaron los pacientes luego de usar RTX, fue de 0.64 (Tabla 25), observándose una disminución en comparación con la media antes del empleo del fármaco.

Se procedió a definir que, el empleo del anticuerpo monoclonal anti-CD20 se considera seguro, siempre y cuando la cantidad promedio de efectos adversos tardíos que desarrolle el paciente en un año, sea igual o inferior a 2. Además del criterio señalado, para que se considere al fármaco como seguro, el paciente no debe presentar infecciones que requieran de hospitalización, sin importar la cantidad que desarrolle en un año, es decir que, basta con un solo proceso infeccioso, para que no se considere como seguro al anti-CD20.

Por medio de una tercera tabla de contingencia, se estableció que, del 100% de la muestra (n=39), 8 de los pacientes (20.5%) que presentaron procesos infecciosos, no requirieron de hospitalización y se mantuvieron dentro del rango de 0-2 eventos al año, catalogando el empleo de anti-CD20, como seguro en estos pacientes, dando un total de 31 pacientes (79.5%), junto con aquellos pacientes que no presentaron ninguna complicación. No obstante, encontramos que uno de los pacientes (2.6%) que presentó infecciones sin requerimiento de hospitalización, sobrepasó la barrera de 2 infecciones promedio al año, por lo que, sumado a los pacientes que necesitaron hospitalizarse, tenemos un total de 8 individuos (20.5%) en los que el fármaco no fue considerado como seguro (Tabla 34).

No está demás, señalar que, dentro de las infecciones que se produjeron en los pacientes que requirieron hospitalización, se encuentran principalmente las infecciones respiratorias (neumonía bacteriana, tuberculosis, COVID-19) y las infecciones de vías urinarias (una originó una sepsis bacteriana), siendo estas las más frecuentes de acuerdo con la literatura (17). Entre otras infecciones, que no requirieron de hospitalización para su resolución, repiten las infecciones

respiratorias (rinofaringitis, COVID-19) y las infecciones de vías urinarias. A estas se le suman la presencia de infecciones gastrointestinales e infecciones cutáneas (reactivación del virus herpes simple, abscesos de partes blandas).

La significación exacta de las pruebas de chi-cuadrado, la razón de verosimilitud y la prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton, revelan un valor de $p < 0.001$ (Tabla 35.1), por lo que, al encontrarse valores de p por debajo de 0.05 y 0.01, se acepta que la segunda parte de la H_1 , también es válida, confirmando de esta manera que, la H_1 ha quedado comprobada en su totalidad: “Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 presentan una gran eficacia y seguridad para su uso en pacientes con patologías neurológicas que tienen un componente autoinmune”.

Este último resultado va de la mano con una muy buena asociación entre las variables que miden la seguridad del anticuerpo monoclonal anti-CD20, ya que, se obtuvo un valor de 0.927, según el coeficiente de Phi y V de Cramer (Tabla 35.2), indicando una fuerte relación entre ambas.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo investigativo son las siguientes:

- Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento de enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un componente autoinmune, en los pacientes pertenecientes a la población adulta del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, durante el periodo 2017-2022.
- Epidemiológicamente hablando, el grupo más representativo de los pacientes que padecen enfermedades neurológicas autoinmunes, que, a su vez, han recibido anticuerpos monoclonales anti-CD20 como tratamiento, corresponden a pacientes de sexo femenino, que se encuentran en un rango de edad entre los 30-49 años, diagnosticadas principalmente con EM, y le siguen las pacientes con MG y NMO. Las personas que padecen EA se caracterizan por ser mujeres con una edad inferior a los 30 años.
- Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 son capaces de disminuir el valor promedio de brotes o recaídas que se presentan durante un año, así como un enlentecimiento en la progresión de la discapacidad por medio de una mejoría sintomática, en los pacientes diagnosticados con enfermedades neurológicas en las que se ha identificado un componente autoinmune.
- En los pacientes que han recibido como tratamiento anticuerpos monoclonales anti-CD20 y tienen una enfermedad neurológica autoinmune, los principales efectos adversos mediatos que se presentan son el rash, taquicardia, hipotensión e hipersensibilidad; mientras que, los efectos adversos tardíos están representados en su mayoría por procesos infecciosos en la vía respiratoria y en las vías urinarias.

5.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda que, partiendo de los resultados obtenidos del presente estudio, se realicen nuevas investigaciones que busquen analizar la eficacia y seguridad del empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD20, por medio de un seguimiento más prolongado en el tiempo, lo cual permita detallar como ha ido evolucionando el perfil clínico de los pacientes adultos que padecen enfermedades neurológicas con componente autoinmune, del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.
- Se recomienda hacer énfasis en el reporte obligatorio del perfil epidemiológico de los pacientes que padecen enfermedades neurológicas autoinmunes, con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno que, eviten un progreso rápido de estas patologías discapacitantes.
- Se recomienda medir la efectividad que tienen los anticuerpos monoclonales anti-CD20, para disminuir el número y el tamaño de las lesiones desmielinizantes, detectadas por medio de estudios de imágenes como la resonancia magnética contrastada, en patologías neurológicas con componente autoinmune, como EM y NMO.
- Se recomienda realizar un estudio comparativo, en donde se evidencie un tiempo mínimo y máximo de aparición de efectos adversos tardíos, ocasionados por el empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD20, en pacientes con enfermedades reumatológicas, debido a que, se tiene más conocimiento del impacto de estos fármacos en estas patologías. Esto se realizaría, con la finalidad de realizar estimaciones predictivas que puedan aplicarse en investigaciones destinadas a la utilización de anti-CD20 en enfermedades de neurológicas en las que se a identificado un mecanismo autoinmune.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect*. diciembre de 2019;7(6):e00535.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. febrero de 2018;17(2):162-73.
3. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. enero de 2019;26(1):27-40.
4. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses: Contin Lifelong Learn *Neurol*. junio de 2019;25(3):655-69.
5. Sepúlveda M, Arrambide G, Cobo-Calvo A. [Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum. New and old challenges]. *Rev Neurol*. 1 de enero de 2022;74(1):22-34.
6. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 14 de julio de 2015;85(2):177-89.
7. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, Paul F. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol*. 2018;9:888.
8. Whittam D, Wilson M, Hamid S, Keir G, Bhojak M, Jacob A. What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist. *J Neurol*. noviembre de 2017;264(11):2330-44.
9. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. [An update on myasthenia gravis]. *Semergen*. agosto de 2018;44(5):351-4.
10. Asmail A, Kesler A, Kolb H, Drory VE, Karni A. A tri-modal distribution of age-of-onset in female patients with myasthenia gravis is associated with the gender-related clinical differences. *Int J Neurosci*. 3 de abril de 2019;129(4):313-9.
11. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's neurology in clinical practice*. London: Elsevier; 2016.
12. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primer*. 2 de mayo de 2019;5(1):30.
13. Guasp M, Dalmau J. Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor. *Med Clin (Barc)*. 23 de julio de 2018;151(2):71-9.
14. Liu C yun, Zhu J, Zheng XY, Ma C, Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1-14.

15. Otero-Ortega A. Enfoques de la investigación [Internet]. Vol. 1. 2018. 32 p. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/326905435_ENFOQUES_DE_INVESTIGACION
16. Topakian R, Zimprich F, Iglseder S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol*. marzo de 2019;266(3):699-706.
17. Ineichen BV, Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. febrero de 2020;26(2):137-52.
18. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. abril de 2020;19(4):298-306.
19. Martínez-Monte E, Gascón-Giménez F, Domínguez-Morán JA, Láinez-Andres JM. [Rituximab for the treatment of generalised myasthenia gravis: experience in clinical practice]. *Rev Neurol*. 16 de noviembre de 2021;73(12):416-20.
20. Nutma E, Willison H, Martino G, Amor S. Neuroimmunology – the past, present and future. *Clin Exp Immunol*. 14 de agosto de 2019;197(3):278-93.
21. Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, Amor S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*. junio de 2018;154(2):204-19.
22. Ropper AH, Klein JP, Samuels MA, Prasad S. Adams y Victor. Principios de neurología [Internet]. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.s; 2019 [citado 12 de junio de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2942>
23. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. abril de 2018;391(10130):1622-36.
24. Levin LI. Temporal Relationship Between Elevation of Epstein-Barr Virus Antibody Titers and Initial Onset of Neurological Symptoms in Multiple Sclerosis. *JAMA*. 25 de mayo de 2005;293(20):2496.
25. Tracy SI, Kakalacheva K, Lünemann JD, Luzuriaga K, Middeldorp J, Thorley-Lawson DA. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *J Virol*. noviembre de 2012;86(22):12330-40.
26. Mitsdoerffer M, Peters A. Tertiary Lymphoid Organs in Central Nervous System Autoimmunity. *Front Immunol* [Internet]. 25 de octubre de 2016 [citado 25 de junio de 2022];7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2016.00451/full>
27. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun*. marzo de 2014;48-49:134-42.

28. Kantarci OH. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis: Contin Lifelong Learn Neurol. junio de 2019;25(3):636-54.
29. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. JAMA. 23 de febrero de 2021;325(8):765.
30. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 15 de julio de 2014;83(3):278-86.
31. Saguil A, Kane S, Farnell E. Multiple sclerosis: a primary care perspective. Am Fam Physician. 1 de noviembre de 2014;90(9):644-52.
32. Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. Am J Neuroradiol. 6 de agosto de 2020;ajnr;ajnr.A6649v1.
33. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. Brain J Neurol. 1 de julio de 2019;142(7):1858-75.
34. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. Front Immunol. 12 de abril de 2019;10:726.
35. Olek MJ. Multiple Sclerosis. Ann Intern Med. junio de 2021;174(6):ITC81-96.
36. Wang C, Ruiz A, Mao-Draayer Y. Assessment and Treatment Strategies for a Multiple Sclerosis Relapse. J Immunol Clin Res. 2018;5(1):1032.
37. Abboud H, Mente K, Seay M, Kim J, Ali A, Bermel R, et al. Triaging Patients with Multiple Sclerosis in the Emergency Department. Int J MS Care. 1 de noviembre de 2017;19(6):290-6.
38. Metz LM. Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing Multiple Sclerosis: Contin Lifelong Learn Neurol. junio de 2019;25(3):670-88.
39. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. Neurotherapeutics. octubre de 2017;14(4):974-84.
40. Tobin WO. Management of Multiple Sclerosis Symptoms and Comorbidities: Contin Lifelong Learn Neurol. junio de 2019;25(3):753-72.
41. Andersen JB, Kopp TI, Sellebjerg F, Magyari M. Pregnancy-Related and Perinatal Outcomes in Women With Multiple Sclerosis: A Nationwide Danish Cross-sectional Study. Neurol Clin Pract. agosto de 2021;11(4):280-90.
42. Krysko KM, Bove R, Dobson R, Jokubaitis V, Hellwig K. Treatment of Women with Multiple Sclerosis Planning Pregnancy. Curr Treat Options Neurol. abril de 2021;23(4):11.

43. Ferrán C, Pedemonte V, Turcatti E, González G. [Neuromyelitis optica]. *Medicina (Mex)*. 2019;79 Suppl 3:60-5.
44. Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Fujihara K. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neuroimaging Clin N Am*. mayo de 2017;27(2):251-65.
45. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. abril de 2017;92(4):663-79.
46. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol*. enero de 2015;72(1):81-7.
47. Gombolay GY, Chitnis T. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2 de mayo de 2018;20(6):19.
48. Priola AM, Priola SM. Imaging of thymus in myasthenia gravis: From thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clin Radiol*. mayo de 2014;69(5):e230-45.
49. Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Front Immunol*. 2020;11:212.
50. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Eur J Neurol*. junio de 2005;12(6):413-8.
51. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin*. mayo de 2018;36(2):253-60.
52. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Contin Minneap Minn*. diciembre de 2019;25(6):1767-84.
53. Stetefeld H, Schroeter M. SOP myasthenic crisis. *Neurol Res Pract*. 2019;1:19.
54. Stetefeld HR, Schroeter M. [Myasthenic Crisis]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. mayo de 2018;86(5):301-7.
55. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. mayo de 2018;36(2):261-74.
56. De Moura Campos MH, Magno Gonçalves MV. Ice Pack Test in Myasthenic Ptosis as an Important Tool for Clinical Practice. *J Clin Neuromuscul Dis*. 1 de diciembre de 2021;23(2):110-1.
57. Naji A, Owens ML. Edrophonium. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 9 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554566/>

58. Bourque PR, Breiner A. Myasthenia gravis. *Can Med Assoc J*. 24 de septiembre de 2018;190(38):E1141-E1141.
59. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. mayo de 2018;36(2):311-37.
60. Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Rheumatol*. noviembre de 2019;31(6):623-33.
61. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 19 de enero de 2021;96(3):114-22.
62. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. julio de 2021;92(7):757-68.
63. Jammoul A, Li Y, Rae-Grant A. Autoantibody-mediated encephalitis: Not just paraneoplastic, not just limbic, and not untreatable. *Cleve Clin J Med*. enero de 2016;83(1):43-53.
64. Harvard Health Publishing. Immunotherapy [Internet]. Immunotherapy. 2022. Disponible en: <https://www.drugs.com/health-guide/immunotherapy.html>
65. Grilo AL, Mantalaris A. The Increasingly Human and Profitable Monoclonal Antibody Market. *Trends Biotechnol*. enero de 2019;37(1):9-16.
66. AMBOSS. Immunosuppressants [Internet]. AMBOSS. 2022. Disponible en: <https://next.amboss.com/us/article/qM0Cpg?q=immunosuppressants#Zbe2f99ecf3c73cc831a5c78ef2226ffd>
67. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. octubre de 2017;14(4):835-41.
68. Rougé L, Chiang N, Steffek M, Kugel C, Croll TI, Tam C, et al. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science*. 13 de marzo de 2020;367(6483):1224-30.
69. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *mAbs*. febrero de 2013;5(1):22-33.

ANEXOS

ANEXO I. FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA PROPUESTA DE TRABAJO DE TITULACIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

TRABAJO DE TITULACIÓN

Nombre de la propuesta de trabajo de la titulación:	EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-CD20 EN RELACIÓN A PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS EN ADULTOS		
Nombre del estudiante (s):	DÍAZ SUÁREZ GABRIEL OMAR VILLAVICENCIO PALMA ANDREA NICOLE		
Facultad:	Ciencias Médicas	Carrera:	Medicina
Línea de Investigación:	Salud humana, animal y del ambiente	Sub-línea de Investigación:	Metodologías diagnósticas y terapéuticas, biológicas, bioquímicas y moleculares
Fecha de presentación de la propuesta de trabajo de Titulación:	5 de mayo del 2022	Fecha de evaluación de la propuesta de trabajo de Titulación:	1 de julio del 2022

ASPECTO A CONSIDERAR	CUMPLIMIENTO		OBSERVACIONES
	SI	NO	
Título de la propuesta de trabajo de Titulación:			
Línea de Investigación / Sublínea de Investigación:			
Planteamiento del Problema:			
Justificación e importancia:			
Objetivos de la Investigación:			
Metodología a emplearse:			
Cronograma de actividades:			
Presupuesto y financiamiento:			

☐
☐
☐

APROBADO
 APROBADO CON OBSERVACIONES
 NO APROBADO



Firmado digitalmente por:
 FRANCISCO XAVIER
 FELIX HERNANDEZ
 MANRIQUE

Dr. Francisco Hernández Manrique
 Presidente del Consejo de Facultad

ANEXO II. ACUERDO DEL PLAN DE TUTORÍA DE TRABAJO DE TITULACIÓN

FACULTAD CIENCIAS MÉDICAS - CARRERA DE MEDICINA

Guayaquil, 16 de mayo del 2022

Sr. Dr. José Luis Rodríguez Matías
Director (a) de Carrera
En su despacho. -

De nuestra consideración:

Nosotros, **MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG**, docente tutor del trabajo de titulación y los estudiantes **GABRIEL OMAR DÍAZ SUÁREZ Y ANDREA NICOLE VILLAVICENCIO PALMA** de la Carrera de **MEDICINA**, comunicamos que acordamos realizar las tutorías semanales en el siguiente horario **VIERNES DE 13:00 A 15:00**, durante el periodo ordinario 2022 – 2023. De igual manera entendemos que los compromisos asumidos en el proceso de tutoría son:

- Asistir a las tutorías individuales 2 horas a la semana, con un mínimo de porcentaje de asistencia de 70%.
- Asistir a las tutorías grupales (3 horas a la semana), con un mínimo de porcentaje de asistencia de 70%.
- Cumplir con las actividades del proceso de titulación conforme al calendario académico.

Tengo conocimiento que son requisitos para la presentación a la sustentación del trabajo de titulación, haber culminado el plan de estudios, y haber aprobado las fases de tutoría y revisión y las materias del módulo de actualización de conocimientos (en el caso que se encuentre fuera del plazo reglamentario para la titulación).

Agradeciendo la atención, quedamos de Ud.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:
**GABRIEL OMAR
DÍAZ SUAREZ**

Gabriel Omar Díaz Suárez
C. I.: 0929154680



Firmado electrónicamente por:
**ANDREA NICOLE
VILLAVICENCIO
PALMA**

Andrea Nicole Villavicencio Palma
C. I.: 1311597718



Firmado electrónicamente por:
**MARIA
GABRIELA
ACUNA CHONG**

María Gabriela Acuña Chong
C. I.: 0918148842

ANEXO III. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha	Actividades
13 – 29 de mayo 2022	Matriculación de titulación
30 de mayo – 30 de junio 2022	Fase 1: Registro de temas y asignación de docentes tutores
1 – 3 de junio 2022	Definición del tema del trabajo de investigación
6 – 10 de junio 2022	Revisión de la estructura del tema y estructuración del capítulo 1
13 – 17 de junio 2022	Planteamiento y formulación del problema
20 – 24 de junio 2022	Elaboración de la justificación del problema planteado
27 de junio – 01 de julio 2022	Determinación de las variables del estudio e inicio del capítulo 2 y recepción de la base de datos otorgado por el HETMC
4 – 8 de julio 2022	Desarrollo de la operacionalización de las variables y revisión bibliográfica general sobre el marco teórico
11 – 15 de julio 2022	Elaboración de los antecedentes y continuación de la revisión bibliográfica para el marco teórico
18 – 22 de julio 2022	Estructuración del marco conceptual y fundamentación teórica del trabajo investigativo
25 – 29 de julio 2022	Inicio de recolección de datos por medio de la base de datos facilitada por el HETMC
1 – 5 de agosto 2022	Elaboración del capítulo 3: marco metodológico, determinación del enfoque, tipo, diseño y nivel de investigación
8 – 12 de agosto 2022	Determinación de la población, muestra, criterios de inclusión, exclusión, técnicas de recolección de datos y aspectos éticos
15 – 19 de agosto 2022	Inicio de capítulo 4: tabulación y análisis estadístico
22 – 26 de agosto 2022	Desarrollo de la discusión
22 de agosto – 2 de septiembre 2022	Elaboración de capítulo 5: conclusiones y recomendaciones. Revisión final
5 – 10 de septiembre 2022	Antiplagio
12 – 16 de septiembre 2022	Ingreso de calificación de los tutores
12 – 16 de septiembre 2022	Fase 2: Asignación de revisores
12 – 20 de septiembre 2022	Revisión de los trabajos de titulación e ingreso de calificaciones por los revisores
23 de septiembre – 07 de octubre 2022	Fase 3: Sustentaciones
07 – 24 de octubre 2022	Generación de actas de calificación final

ANEXO IV. INFORME DE AVANCE DE GESTIÓN TUTORIAL

Tutor: Dra. María Gabriela Acuña Chong

Tipo de trabajo de titulación: Tesis de Titulación

Título del trabajo: Eficacia y seguridad del uso de anticuerpo anti-CD20 en patologías neurológicas en adultos

Carrera: Medicina

No. DE SESIÓN	FECHA TUTORÍA	ACTIVIDADES DE TUTORÍA	DURACIÓN:		OBSERVACIONES Y TAREAS ASIGNADAS
			INICIO	FIN	
1.	03.06.2022	Definición de tema del trabajo de tesis.	13:00	15:00	Mejorar la estructuración del tema propuesto.
2.	10.06.2022	Revisión de la estructura del tema y estructuración del capítulo 1.	13:00	15:00	Tema propuesto concretado, desarrollo del planteamiento y formulación del problema.
3.	17.06.2022	Revisión del planteamiento y formulación del problema. Continuación del capítulo 1.	13:00	15:00	Desarrollo de la justificación del problema planteado.
4.	24.06.2022	Revisión de la justificación del problema planteado. Continuación con el capítulo 1.	13:00	15:00	Desarrollo del objetivo general y objetivos específicos, así como culminación del capítulo 1.
5.	01.07.2022	Revisión del capítulo 1 terminado. Determinación de las variables del estudio e inicio del capítulo 2.	13:00	15:00	Elaboración de la tabla de operacionalización de las variables.
6.	08.07.2022	Revisión de la operacionalización de las variables. Revisión bibliográfica general sobre el marco teórico.	13:00	15:00	Elaboración de los antecedentes del marco teórico. Solicitud de base de datos al departamento de Investigación del HETMC.
7.	15.07.2022	Revisión de los antecedentes. Continuación de la revisión bibliográfica sobre el marco teórico.	13:00	15:00	Corrección de los antecedentes. Elaboración del marco conceptual y fundamentación teórica.
8.	22.07.2022	Revisión de los antecedentes corregidos, marco conceptual y fundamentación teórica.	13:00	15:00	Culminación del capítulo 2. Inicio de la recolección de datos por medio de la base

					de datos facilitada por el HETMC.
9.	29.07.2022	Revisión de los datos recolectados.	13:00	15:00	Inicio del capítulo 3: elaboración del marco metodológico, determinación del enfoque, tipo, diseño y nivel de investigación.
10.	05.08.2022	Revisión del enfoque, tipo, diseño y nivel de investigación	13:00	15:00	Determinación de la población, muestra, criterios de inclusión, exclusión, técnicas de recolección de datos y aspectos éticos.
11.	11.08.2022	Revisión del capítulo 3 finalizado. Inicio del capítulo 4: resultados y discusión.	13:00	15:00	Inicio de la tabulación y análisis estadístico.
12.	19.08.2022	Revisión de la tabulación y análisis estadístico.	13:00	15:00	Inicio de la discusión.
13.	26.08.2022	Revisión del capítulo 4 finalizado. Inicio del capítulo 5: conclusiones y recomendaciones.	13:00	15:00	Culminación del capítulo 5.
14.	02.09.2022	Revisión del capítulo 5 terminado.	13:00	15:00	Certificación de antiplagio con plataforma Turnitin.



Firmado electrónicamente por:

**MARIA
GABRIELA
ACUNA CHONG**

Dra. María Gabriela Acuña Chong
C.I.: 0918148842

Gestor de Integración Curricular
C.I.:



Firmado electrónicamente por:

**GABRIEL OMAR
DÍAZ SUAREZ**

Gabriel Omar Díaz Suárez
C.I.: 0929154680



Firmado electrónicamente por:

**ANDREA NICOLE
VILLAVICENCIO
PALMA**

Andrea Nicole Villavicencio Palma
C.I.: 1311597718

ANEXO V. RÚBRICA DE EVALUACIÓN DOCENTE TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Título del trabajo: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ANTICUERPO ANTI-CD20 EN PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS EN ADULTOS. Autor (es): Díaz Suárez Gabriel Omar, Villavicencio Palma Andrea Nicole		
ASPECTOS EVALUADOS	PUNTAJE MÁXIMO	CALIFICACIÓN
ESTRUCTURA ACADÉMICA Y PEDAGÓGICA	4.5	4.5
Propuesta integrada a Dominios, Misión y Visión de la Universidad de Guayaquil.	0.3	0.3
Relación de pertinencia con las líneas y sublíneas de investigación Universidad / Facultad/Carrera.	0.4	0.4
Base conceptual que cumple con las fases de comprensión, interpretación, explicación y sistematización en la resolución de un problema.	1	1
Coherencia en relación con los modelos de actuación profesional, problemática, tensiones y tendencias de la profesión, problemas a encarar, prevenir o solucionar de acuerdo con el PND-BV.	1	1
Evidencia el logro de capacidades cognitivas relacionadas al modelo educativo como resultados de aprendizaje que fortalecen el perfil de la profesión.	1	1
Responde como propuesta innovadora de investigación al desarrollo social o tecnológico.	0.4	0.4
Responde a un proceso de investigación – acción, como parte de la propia experiencia educativa y de los aprendizajes adquiridos durante la carrera.	0.4	0.4
RIGOR CIENTÍFICO	4.5	4.5
El título identifica de forma correcta los objetivos de la investigación.	1	1
El trabajo expresa los antecedentes del tema, su importancia dentro del contexto general, del conocimiento y de la sociedad, así como del campo al que pertenece, aportando significativamente a la investigación.	1	1
El objetivo general, los objetivos específicos y el marco metodológico están en correspondencia.	1	1
El análisis de la información se relaciona con datos obtenidos y permite expresar las conclusiones en correspondencia a los objetivos específicos.	0.8	0.8

Actualización y correspondencia con el tema, de las citas y referencia bibliográfica.	0.7	0.7
PERTINENCIA E IMPACTO SOCIAL	1	1
Pertinencia de la investigación.	0.5	0.5
Innovación de la propuesta proponiendo una solución a un problema relacionado con el perfil de egreso profesional.	0.5	0.5
CALIFICACIÓN TOTAL *10		10
* El resultado será promediado con la calificación del Tutor Revisor y con la calificación obtenida en la Sustentación oral. **El estudiante que obtenga una calificación menor a 7/10 en la fase de tutoría de titulación, no podrá continuar a las siguientes fases (revisión, sustentación).		



Firmado electrónicamente por:

**MARIA
GABRIELA
ACUNA CHONG**

DRA. MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG

C.I. 0918148842

FECHA: 14 de septiembre del 2022

ANEXO IX. RÚBRICA DE EVALUACIÓN DOCENTE REVISOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Título del trabajo: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ANTICUERPO ANTI-CD20 EN PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS EN ADULTOS.			
Autor (es): Díaz Suárez Gabriel Omar, Villavicencio Palma Andrea Nicole			
ASPECTOS EVALUADOS	PUNTAJE MÁXIMO	CALIFICACIÓN	COMENTARIOS
ESTRUCTURA Y REDACCIÓN DE LA MEMORIA	3	3	
Formato de presentación acorde a lo solicitado.	0.6	0.6	
Tabla de contenidos, índice de tablas y figuras.	0.6	0.6	
Redacción y ortografía.	0.6	0.6	
Correspondencia con la normativa del trabajo de titulación.	0.6	0.6	
Adecuada presentación de tablas y figuras.	0.6	0.6	
RIGOR CIENTÍFICO	6	6	
El título identifica de forma correcta los objetivos de la investigación.	0.5	0.5	
La introducción expresa los antecedentes del tema, su importancia dentro del contexto general, del conocimiento y de la sociedad, así como del campo al que pertenece.	0.6	0.6	
El objetivo general está expresado en términos del trabajo a investigar.	0.7	0.7	
Los objetivos específicos contribuyen al cumplimiento del objetivo general.	0.7	0.7	
Los antecedentes teóricos y conceptuales complementan y aportan significativamente al desarrollo de la investigación.	0.7	0.7	
Los métodos y herramientas se corresponden con los objetivos de la Investigación.	0.7	0.7	
El análisis de la información se relaciona con datos obtenidos.	0.4	0.4	
Factibilidad de la propuesta.	0.4	0.4	

Las conclusiones expresan el cumplimiento de los objetivos específicos.	0.4	0.4	
Las recomendaciones son pertinentes, factibles y válidas.	0.4	0.4	
Actualización y correspondencia con el tema, de las citas y referencia Bibliográfica.	0.5	0.5	
PERTINENCIA E IMPACTO SOCIAL	1	1	
Pertinencia de la investigación/ Innovación de la propuesta.	0.4	0.4	
La investigación propone una solución a un problema relacionado con el perfil de egreso profesional.	0.3	0.3	
Contribuye con las líneas / sublíneas de investigación de la Carrera.	0.3	0.3	
CALIFICACIÓN TOTAL *10		10	
* El resultado será promediado con la calificación del Tutor y con la calificación de obtenida en la Sustentación oral. ****El estudiante que obtiene una calificación menor a 7/10 en la fase de tutoría de titulación, no podrá continuar a las siguientes fases (revisión, sustentación).			



Firmado electrónicamente por:
MARITZA
ALEXANDRA BORJA
SANTILLAN

DRA. MARITZA BORJA SANTILLAN PhD.

C.I. 0603105966

FECHA: 20 DE SEPTIEMBRE 2022

**ANEXO XV. CERTIFICADO DE APROGACIÓN DEL TEMA DE
TESIS POR PARTE DE DECANO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS**



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

CERTIFICACIÓN

En mi calidad de Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil, tengo a bien Certificar:

El tema de tesis **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ANTICUERPO ANTI CD20 EN PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS EN ADULTOS** de los/as estudiantes **DIAZ SUAREZ GABRIEL OMAR** con CI. **0929154680** y **VILLAVICENCIO PALMA ANDREA NICOLE** con CI. **1311597718** de la Carrera de Medicina, el cual ha sido **APROBADO** en sesión de Consejo de Facultad, mediante Resolución No. UG-CFCM-EX-32-01-2022-R en el Período Lectivo 2022-2023 T11.

El interesado (a) puede hacer uso del presente para solicitar información relacionada con el tema de Tesis.

Guayaquil, Julio 1 del 2022

Atentamente



Firmado digitalmente por:
FRANCISCO XAVIER
FELIX HERNANDEZ
MANRIQUE

**Dr. Francisco Hernández Manrique MSc
DECANO**

ANEXO XVI. APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN POR EL COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN DEL HETMC



Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2020-0185-FDQ
Guayaquil, 30 de Junio de 2022

PARA: ANDREA NICOLE VILLAVICENCIO PALMA
Estudiante de Medicina
Universidad de Guayaquil

GABRIEL OMAR DÍAZ SUAREZ
Estudiante de Medicina
Universidad de Guayaquil

De mi consideración:

Por medio de la presente, informo a usted que ha sido resuelto factible su solicitud para que pueda realizar su trabajo de Titulación: **"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-CD20 EN RELACION A PATOLOGIAS NEUROLÓGICAS EN ADULTOS"** presentado por Andrea Nicole Villavicencio Palma y Gabriel Omar Díaz Suarez, estudiantes de la Universidad de Guayaquil, en la carrera de Medicina, una vez que por medio del memorando N° IESS-HTMC-JUTNEURO-2022-0585-M de fecha 28 de Junio del presente, firmado por el Esp. Filadelfo Saltos Mata - Jefe de Unidad de Neurología, hemos recibido el informe favorable de la misma.

Por lo antes expuesto reitero que puede realizar su trabajo de titulación siguiendo las normas y reglamentos del hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Atentamente,



Firmado digitalmente por:
**JAVIER HUMBERTO
CARRILLO UBIDIA**

M. Sc. Javier Carrillo Ubidia

**COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO**

Referencias:

- Solicitud

mm