



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFICACIA DEL RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO DE
CUARTA LÍNEA EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS
REFRACTARIA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ARMIJOS SACA GABRIELA ESTEFANÍA

DIRECTOR: DRA. OCHOA BRAVO ANDREA CATALINA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“EFICACIA DEL RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO DE CUARTA LÍNEA EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS REFRACTARIA”

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ARMIJOS SACA GABRIELA ESTEFANÍA

DIRECTOR: DRA. OCHOA BRAVO ANDREA CATALINA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Gabriela Estefanía Armijos Saca portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105300271**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia del Rituximab como tratamiento de cuarta línea en pacientes con Miastenia Gravis refractaria”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 30 de julio de 2024



F:
Gabriela Estefanía Armijos Saca
C.I. **0105300271**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Eficacia del Rituximab como tratamiento de cuarta línea en pacientes con Miastenia Gravis refractaria**" realizado por **ARMIJOS SACA, GABRIELA ESTEFANÍA** con documento de identidad **No. 0105300271**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 29 de Julio de 2024

F: 

Dra. Ochoa Bravo Andrea Catalina
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

En este momento de culminación académica, no puedo evitar pensar en lo mucho que deseaba compartir esta felicidad juntos, ver su sonrisa de orgullo, escuchar palabras de felicitación que sin duda resonarían en mi corazón, sin embargo, estoy segura que desde el cielo me está sonriendo y celebrando junto a mí.

*Quiero dedicar estas palabras llenas de agradecimiento y reconocimiento a mi padre **Henry Ibogni Armijos Rodríguez**, aunque ya no esté a mi lado físicamente, sé que su espíritu y legado siguen vivos en cada logro que alcanzo.*

Quiero expresar mi gratitud eterna por el amor incondicional, apoyo constante y confianza para alcanzar mis metas y a pesar de su partida siempre fue mi mayor inspiración, su ausencia ha dejado un vacío inmenso en mi corazón, pero su recuerdo y sabiduría siguen guiando cada uno de mis pasos.

Cada palabra escrita en esta tesis está impregnada de su sabiduría y enseñanzas y aunque sé que no podrá leer estas palabras quiero dar las gracias desde lo más profundo de mi corazón por ser mi ejemplo de perseverancia y dedicación.

Papi de mi corazón esta tesis es un tributo a su memoria y a todo lo que me enseñó porque fue un camino difícil, pero en cada situación que me sentía abrumada recordaba sus palabras de aliento y de sabiduría las cuales han sido la brújula en mi vida.

Le extraño y le honro en cada logro.

Gabriela Estefanía Armijos Saca

AGRADECIMIENTO

El principal agradecimiento es a Dios por haberme dado la oportunidad de vivir y por haberme dado el mejor regalo en mi vida “Mi familia”.

A mi padre Henry Armijos quien desde el cielo me ilumina con su sabiduría y protección.

Con todo el amor y cariño desde el fondo de mi ser agradezco a mi madre Rosa Saca

Urgilés quien ha sido un pilar fundamental en mis logros, caídas y avances tanto en mi

vida afectiva y académica; quiero dedicar estas palabras de agradecimiento por nunca

dejar me sola y siempre haberme inculcado valores que han sido indispensables para esta

meta; agradezco por su comprensión en los momentos difíciles; gracias por nunca

soltarme y por ser mi ejemplo de mujer luchadora, valiente y por enseñarme a salir de

las adversidades siempre con la cabeza en alto y sobre todo gracias por formarme como

una persona de bien, le amo con todo mi corazón y sin su apoyo nada de esto hubiese

sido posible.

A mi hermano Miguel Armijos Saca, a quien quiero expresarle mi más profundo

agradecimiento por haber sido mi apoyo, mi inspiración a pesar de ser el menor ha

sabido guiarme y reconfortarme cuando he sentido que la vida se derrumba; agradecer

por cada una de sus palabras de aliento, tus ánimos constantes, las tazas de café que no

me faltaron y sobre todo gracias por no dejarme sola.

A mi gran amigo Dany Álvarez con quien compartimos historias, llantos, tristezas,

alegrías, fiestas, peleas por los grupos desde nuestros primeros pasos en la universidad

quiero darte las gracias por tu amistad y quiero expresarte que para mí es una felicidad muy grande el saber que iniciamos y culminamos juntos nuestro sueño con altos y bajos, pero siempre supimos salir adelante.

De manera especial quiero extender mis agradecimientos a la Dra. Andrea Ochoa, quien me ha brindado su apoyo, su cariño y sus conocimientos profesionales desde que fue mi docente de Semiología 1, le agradezco porque fue parte de una etapa muy dura en mi vida y me ayudo a sobreponerme y sobre todo a no descuidar mis estudios, gracias por ser un excelente ser humano y una docente de admirar.

RESUMEN

La Miastenia Gravis refractaria es un estadio en el cual el paciente posee exacerbación de los síntomas, recaídas constantes y sobretodo posee fracaso terapéutico a la terapia convencional de la Miastenia Gravis. Es importante considerar que la incidencia es alta en mujeres que oscilan entre los 20 – 30 años, por lo tanto, el analizar sobre la eficacia del anticuerpo monoclonal, Rituximab, como tratamiento de cuarta línea es de relevancia debido a que depende de su espectro y su adherencia para poder incluirlo en líneas de tratamiento más próximas, tales como primera o segunda, pensando en la calidad de vida de los pacientes al saber que esta enfermedad es incurable.

Es importante saber que, a pesar de los esfuerzos médicos y terapéuticos, estos pacientes experimentan una persistencia o agravamiento de los síntomas, lo que presenta un desafío significativo tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud. El Rituximab en el tratamiento de la miastenia gravis refractaria ha representado un hito significativo en la búsqueda de soluciones efectivas para aquellos pacientes que no responden adecuadamente a las terapias convencionales mejorando notablemente su estado de salud a pesar de que se encuentran en un estadio final. En Ecuador las alternativas terapéuticas son a base de inhibidores de la colinesterasa, corticoesteroides y terapia inmunosupresora, pero no le consideran al Rituxibam como terapia convencional para la miastenia ya que no se encuentra enlistada dentro de las enfermedades catastróficas, huérfanas o raras.

Palabras Clave: Anticuerpo monoclonal, Inmunomodulación, Miastenia gravis, Rituximab.

ABSTRACT

Refractory Myasthenia Gravis is a stage in which the patient presents exacerbation of symptoms, constant relapses, and, above all, therapeutic failure to conventional myasthenia gravis therapy. It is important to consider that the incidence is high in women between 20 and 30 years old. Therefore, analyzing the efficacy of the monoclonal antibody, Rituximab as a fourth-line treatment is relevant because it depends on its spectrum and adherence to include it in closer lines of treatment, as first or second, thinking about the quality of life of patients knowing that this disease is incurable.

It is essential to know that, despite medical and therapeutic efforts, these patients experience symptoms persistence or worsening, which is a significant challenge for both patients and healthcare professionals. Rituximab in treating refractory myasthenia gravis has represented a critical milestone in the search for practical solutions for those patients who do not respond adequately to conventional therapies, significantly improving their health status even in the terminal stage. In Ecuador, therapeutic alternatives are based on cholinesterase inhibitors, corticosteroids, and immunosuppressive therapy. However, Rituximab is not considered a conventional therapy for myasthenia gravis since it is not on the list of catastrophic, orphan, or rare diseases.

Keywords: Monoclonal antibody, Immunomodulation, Myasthenia Gravis, Rituximab

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	8
ABSTRACT.....	10
ABREVIATURAS.....	12
INTRODUCCIÓN	13
MeTODOLOGÍA.....	16
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	18
1. GENERALIDADES Y CARACTERÍSTICAS DE LA MIASTENIA GRAVIS.....	18
1.1 Definición de Miastenia Gravis	18
1.2 Definición de Miastenia Gravis refractaria.....	19
1.3 Incidencia y prevalencia de la Miastenia Gravis.....	20
1.4 Historia natural de la Miastenia Gravis.....	21
1.5 Inmunopatogenia.....	22
2. LINEAMIENTOS TERAPÉUTICOS PARA LA MIASTENIA GRAVIS.....	23
2.1 Primera línea terapéutica.	24
2.2 Segunda línea terapéutica.	24
2.3 Tercera línea terapéutica.	25
3. UTILIDAD DEL RITUXIMAB EN MIASTENIA GRAVIS.	25
3.1 Generalidades del Rituximab.	25
3.2 Mecanismo de acción.	26
3.3 Estudios que respaldan la eficacia del Rituximab en Miastenia Gravis refractaria.	27
3.4 Uso del Rituximab en Ecuador.	29
.....	30
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	33
ANEXOS	38
ANEXOS 1. Diagrama de flujo selección de estudios.....	38
ANEXO 2. Tabla de selección de estudios.....	39
ANEXO 3. Glosario.	50

ABREVIATURAS

<i>Abreviatura</i>	<i>Significado</i>
AMES	Asociación de Miastenia de España
LOMG	Miastenia Gravis de inicio tardío
MDA	Muscular Dystrophy Association
MG	Miastenia Gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MSP	Ministerio de Salud Pública
QMG	The Quantitative Myasthenia Gravis
RAch	Receptores de acetilcolina
RTX	Rituximab
QMG	The Quantitative Myasthenia Gravis

INTRODUCCIÓN

La Miastenia Gravis (MG) trata de una patología de origen autoinmune con la presencia de anticuerpos en contra de los receptores nicotínicos de la unidad neuromuscular lo cual altera la función del músculo esquelético (1). Es una degeneración asociada a fatiga en los músculos oculares, cervicales y extremidades (2). Es de relevancia analizar el espectro terapéutico puesto que un porcentaje notable de pacientes con MG no logran una respuesta adecuada o son intolerantes al tratamiento convencional afectando más a menudo a mujeres jóvenes quienes experimentan una importante carga de enfermedad que afecta su calidad de vida ya que esta enfermedad es incurable y sobretodo es importante reducir las recaídas reincidentes. Además, al indagar sobre la eficacia de los agentes biológicos, como es el rituximab (RTX) se podría considerar tratamiento de segunda línea y no considerarlo como recurso de cuarta línea, es decir, cuando el paciente ha sufrido fracaso terapéutico (3).

La Academia Mexicana de Neurología, refiere que esta patología denota un rango de incidencia de 4 por 1'000.000 individuos, mientras que su prevalencia oscila entre 60 a 100 casos por millón de individuos (4). La Asociación de Miastenia de España (AMES) en fecha 2018 indica que afecta alrededor de 10.000 individuos por año. Así también, la Sociedad Española de Neurología (SEN) aduce que anualmente se diagnostican alrededor de 700 casos nuevos en estadios tempranos, lo cual se considera que tendría una mejor

expectativa de vida con relación a los diagnósticos tardíos (5). En Ecuador no existen estudios epidemiológicos detallados sobre MG (6).

El manejo terapéutico se basa en medicamentos anticolinesterásicos y terapias inmunosupresoras, sin embargo, es necesario examinar otras alternativas terapéuticas, entre ellos, el RTX, inmunomodulador quimérico, el cual consiente una eficacia clínica y remisiones en la MG (7). Entre el 15-20% de los pacientes poseen persistencia de la sintomatología más fracaso terapéutico por lo que son considerados como pacientes en enfermedad refractaria presentando recaídas a repetición (8). La AMES, mantiene como primera línea de tratamiento los fármacos anticolinesterásicos como medida sintomática; sin embargo, el Rituximab es considerado como cuarta línea (9). Por el contrario, la Sociedad Ecuatoriana de Neurología (SEN) toma en cuenta el uso de inmunosupresores como tratamiento de primera línea y el Rituximab no es considerado como tratamiento debido a que la MG no se encuentra en el listado de enfermedades establecidas por el Ministerio de salud pública (MSP) (10).

El problema que se va a abordar en este trabajo de investigación es la Miastenia Gravis refractaria (P); el tipo de intervención llevado a cabo es el análisis de la eficacia del Rituximab como tratamiento de cuarta línea (I) comparando con las líneas de tratamiento establecidas para la Miastenia Gravis considerando que el estadio refractario presenta múltiples recaídas y síntomas exacerbados pese a haber recibido tratamiento terapéutico (C). Mediante esta revisión se quiere llegar a establecer los criterios de inclusión y/o

exclusión que debe tener un paciente con Miastenia Gravis para poder acceder al tratamiento con Rituximab evitando llegar al estadio refractario (O).

METODOLOGÍA

El presente trabajo de titulación consiste en una revisión bibliográfica, la misma que se realizara a través de búsqueda, revisión, análisis y contraste de información sobre el fármaco Rituximab como método terapéutico de cuarta línea en Miastenia Gravis refractaria en el marco de la eficacia y seguridad terapéutica, en base en documentos bibliográficos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, libros y guías clínicas de sociedades científicas dentro de las áreas de Medicina Interna y Neurología; los cuales datan de los últimos ocho años hasta la fecha actual, basados en estudios sobre Miastenia Gravis Refractaria y el uso del inmunomodulador Rituximab; cabe mencionar que la información se tomará de bases confiables como ScienDirect, PubMed, Scopus y Web of Science mediante palabras claves basadas en descriptores de ciencias de la Salud, Subject Headings (DeCS/MESH) logrando un estudio selectivo tomando en cuenta dos idiomas específicos, español e inglés. Así también se incorporó operadores lógicos de búsqueda AND, OR y NOT para la elección y selección de 55 artículos previamente comprobados su validez científica según Scimago Journal & Country Rank.

Criterios de inclusión

- Libros en medicina interna y neurología, documentos científicos y ensayos clínicos.
- Artículos científicos con originalidad.
- Artículos científicos considerando los idiomas español e inglés.

- Artículos científicos dentro de los años 2015 – 2023.
- Artículos científicos que mantenga un rango de Q1, Q2 y Q3 en Scimago Journal & Country Rank.

Criterios de Exclusión

- Artículos de contenido científico duplicados en las bases de datos a considerar dentro de la búsqueda.
- Artículos científicos que no cumplen con los objetivos planteados dentro de esta revisión bibliográfica.
- La población deberá tener diagnóstico establecido de Miastenia Gravis Generalizada.

Extracción de la información

La extracción de información se basará en tablas de recopilación con los siguientes parámetros: Autores, año de publicación, revista en donde fue publicada, título, tipo de estudio, población estudiada y con énfasis en los resultados asociados al Rituximab como tratamiento de la Miastenia Gravis Refractaria.

Aspectos éticos

Para esta revisión bibliográfica no fue necesaria la presencia y/o ayuda de pacientes, por lo tanto, el consentimiento informado no fue requerido para la extracción y recopilación subsecuente de información.

DESARROLLO DEL TRABAJO

1. GENERALIDADES Y CARACTERÍSTICAS DE LA MIASTENIA GRAVIS

1.1 Definición de Miastenia Gravis

La Miastenia Gravis (MG) es una patología crónica de etiología autoinmune, considerada como trastorno neuromuscular que provoca la disminución de los receptores de acetilcolina en la placa motora afectando de manera directa a la unidad motora, específicamente en la unión neuromuscular (11). La MG Se caracteriza por presentar debilidad y fatiga muscular fluctuante afectando de manera especial a los músculos que se encuentran inervados por los pares craneales por lo que se ve afectada la masticación, y se debilitan las extremidades debido a que el daño inicial es a nivel de los pares craneales mesencefálicos: Oculomotor (III), Patético (IV), Motor ocular externo (VI); seguido de alteración de los pares bulbares: Glossofaríngeo (IX) y Vago (X) (12).

Según la Asociación de Miastenia de España (AMES), la línea terapéutica de primera instancia de la MG se basa en fármacos anticolinesterásicos como tratamiento sintomático; sin embargo, los fármacos inmunosupresores como el Rituximab es considerado como segunda línea de tratamiento sin la necesidad de llegar a la intervención quirúrgica, tal como, la timectomía (13).

1.2 Definición de Miastenia Gravis refractaria.

La Fundación Americana de MG (MGFA) define MG refractaria cuando la clínica del paciente después de ser tratado con terapia convencional no demostró ningún cambio, por el contrario, empeoró posterior a la terapia corticoidea e inmunosupresora, en dosis y tiempo adecuados, además existió efectos adversos de los fármacos limitando así su uso, lo cual fue corroborado a través del paciente y su galeno (14). La MG refractaria afecta alrededor del 10 al 15% de pacientes con MG considerando que esta enfermedad es de carácter heterogéneo, es por ello que no existe un lineamiento terapéutico universal para todos los pacientes (15). Las terapias biológicas surgieron como un arma terapéutica relevante que oferta brindar un efecto muy significativo en comparación con los corticoides y demás terapias estándar (16). Los tratamientos biológicos se consideran opciones de cuarta línea, excepto en la Miastenia Gravis AntiMuSK, porque se lo considera como tratamiento de segunda línea debido a que el Rituximab actúa como un inhibidor del complemento ya que cuenta con una aprobación para su uso terapéutico (17). Sin embargo, en este tipo de miastenia se debe considerar que dentro de los efectos adversos se tiene hipersensibilidad, fiebre, escalofríos, trombocitopenia, exceso de liberación de citoquinas y entre otros.

1.3 Incidencia y prevalencia de la Miastenia Gravis.

La incidencia y prevalencia de la Miastenia Gravis varían según la zona geográfica y los grupos étnicos. Generalmente, se estima que la tasa de incidencia es de aproximadamente cinco a treinta por cada millón de personas en un año, mientras que la prevalencia oscila entre 150 y 250 casos por millón de habitantes (18). Sin embargo, estas cifras pueden subestimar la verdadera incidencia debido a la dificultad en el diagnóstico, especialmente en casos leves o atípicos (19).

La Academia Mexicana de Neurología, refiere que esta patología denota un rango de incidencia de 4 por cada 1'000.000 de personas, mientras que su prevalencia fluctúa entre 60 a 100 casos por millón de individuos (20). En cambio, el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Ourense, en España la incidencia de esta patología es mayor en el sexo femenino (4:1), en un rango de edad de 20-40 años mientras que en el sexo masculino es recurrente en adultos mayores (21).

Según la AMES publicada el 2018 indica que afecta alrededor de 10.000 individuos por año en España (22). Así también, la Sociedad Española de Neurología (SEN) aduce que anualmente se diagnostican alrededor de 700 casos nuevos en estadios tempranos, lo cual se considera que tendría una mejor expectativa de vida con relación a los diagnósticos tardíos (23).

1.4 Historia natural de la Miastenia Gravis.

Dentro de la historia natural de la MG se recalca que esta enfermedad no sigue un patrón hereditario, por el contrario, posee un inicio insidioso de carácter agudo o subagudo íntimamente relacionado a un factor predisponente como es el estrés, embarazo, puerperio, trauma físico y/o emocional (24). Se considera importante que al permanecer activa la enfermedad no solo afecta lo somático sino también el estado emocional del paciente debido a que la fatiga crónica predispone a un estado de parálisis limitando sus actividades cotidianas y por ende se limitan en el ámbito social. Esta patología es potencialmente mortal dentro de los primeros 7 años de vida con regresión espontánea muy rara lo cual la convierte en crónica con periodos de exacerbaciones recurrentes (25). Aunque, la Miastenia Gravis refractaria, no se encuentra establecida como una clasificación de esta enfermedad es importante mencionar que es una condición que influye de manera negativa en la calidad de vida del paciente debido a que no existe mejoría clínica, más bien presenta un empeoramiento que se puede cuantificar mediante la escala de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (26). Así también, repercute en la adherencia al tratamiento y evolución de la patología; el estadio refractario provoca que el paciente permanezca sintomático y con recaídas a repetición pese a la terapia a base de corticoesteroides e inmunosupresores llegando a provocar sintomatología muy incapacitante y con desenlace de la muerte (27).

1.5 Inmunopatogenia.

La acetilcolina es un neurotransmisor que se une a los receptores nicotínicos permitiendo la despolarización de la fibra muscular lo cual permite la activación del potencial de acción obteniendo como resultado la contracción muscular (28). Sin embargo, en esta enfermedad se observa un ataque inmunitario en el cual existe la presencia de anticuerpos que bloquean a los receptores nicotínicos causando disminución de los mismos. Por ello es importante reconocer que la etiología de la MG es la disminución de los receptores nicotínicos más no un daño directo en ellos (29). Este bloqueo produce un fenómeno en el cual se activa el sistema del complemento, aumentando la endocitosis y por consiguiente existe un déficit de acetilcolina a expensas de los anticuerpos, es decir, existe un bloqueo postsináptico de la transmisión neuromuscular (30).

Cabe mencionar que los anticuerpos en contra de los receptores nicotínicos se desarrollan porque las células mioides del timo realizan un falso reconocimiento de estos y como consecuencia se da un desarrollo policlonal de linfocitos B, por lo tanto, se sintetiza más anticuerpos en contra de los receptores de acetilcolina produciendo un daño en la membrana postsináptica (31). La disregulación de la respuesta inmune interfiere en el nivel de tolerancia de las células B asociadas también a las células T en el timo ocasionando una respuesta en contra de los RACH, siendo así que uno de los lineamientos terapéuticos en MG es la timectomía (32).

Otro punto importante es entender que es y cómo funciona el sistema de complemento. Padilla et al (33). Define al sistema de complemento como un mediador humoral que mide las reacciones inmunes innatas, del cual se han observado entre 30 proteínas séricas que tienen la capacidad de interactuar con anticuerpos y con las membranas celulares (34). Siendo así que, cuando se los factores C3 y C4 se asocia a inmunocomplejos cuando se encuentran en estadio activo (35). Los niveles de C3 son de gran ayuda para poder diferenciar la etiología autoinmune, y así llevar un seguimiento del avance de la enfermedad (36).

En España, México, la Península Ibérica y ciertos países de Latinoamérica, la plasmaferesis es considerado como tercera línea de tratamiento en pacientes con MG. Sin embargo, se debe considerar que la infusión de plasma fresco congelado induce a la activación del sistema de complemento por ende se llega a entender por qué las recidivas de las crisis miasténicas, la exacerbación de la sintomatología, recaídas recidivantes, fracaso terapéutico al tratamiento convencional para finalmente llegar a un estadio refractario (37).

2. LINEAMIENTOS TERAPÉUTICOS PARA LA MIASTENIA GRAVIS

Considerando que el 15% de pacientes con MG poseen un tumor en el timo, denominado timoma, el tratamiento de elección es la timectomía; pero no se debe olvidar que la MG tiene varias presentaciones (38).

2.1 Primera línea terapéutica.

Países como México, España, Minnesota, Ecuador y sobretodo The Muscular Dystrophy Association (MDA) dentro de su cuadro de líneas terapéuticas a los inhibidores de la acetilcolinesterasa como primera línea terapéutica, siendo el fármaco protagonista, la piridostigmina, sin embargo, es un tratamiento sintomático ya que disminuye la debilidad muscular y mejora la comunicación entre los nervios y los músculos. Pero debemos tener en cuenta que al ser una enfermedad con origen autoinmune tiene refractariedad a este fármaco ya que uno de sus efectos secundarios de importancia es la arritmia cardiaca (39).

2.2 Segunda línea terapéutica.

Siguiendo con el esquema de encontramos a los fármacos de segunda línea que son empleados para diversas formas de MG generalizada, siendo está la basada en la terapia inmunosupresora con un manejo inicial de esteroides orales, sin embargo, existe un alto índice de refractariedad a los corticoesteroides, mala adherencia al tratamiento y la posibilidad de que el paciente desarrolle dependencia a estos fármacos a esto se suma los efectos adversos de esta terapia a largo plazo como complicaciones a nivel renal, hipertensión arterial, retención de líquido con presencia de edema en extremidades inferiores y reacciones asociadas al estado de ánimo. También se utiliza a la azatioprina como terapia inmunosupresora, pero la limitación es que a largo plazo aumenta el riesgo de cáncer de piel y linfoma (40).

2.3 Tercera línea terapéutica.

Como tercera línea de tratamiento se tiene presente la plasmaferesis, muy útil para pacientes con afectación a nivel bulbar o para administrar previo a timentomía. Se trata de un procedimiento de purificar el torrente sanguíneo, mediante el retiro de sustancias de bajo peso molecular, tales como, anticuerpos, citoquinas e inmunocomplejos. Sin embargo, se ha evidenciado que este método activa el sistema de complemento siendo así que el 40% de los pacientes que reciben plasmaferesis realizan recidivas con exacerbación de los síntomas, fracaso terapéutico y caen en un estadio refractario (41).

3. UTILIDAD DEL RITUXIMAB EN MIASTENIA GRAVIS.

3.1 Generalidades del Rituximab.

El Rituximab (RTX) es un fármaco que pertenece a la familia de los anticuerpos monoclonales quiméricos, es decir, de características murino/humano, su mecanismo de acción es unirse al antígeno de membrana CD20 de los linfocitos B que son los involucrados en la producción de anticuerpos en contra de los receptores nicotínicos de acetilcolinesterasa causando esta patología (42). La finalidad de este fármaco es modular la activación de la enfermedad tras bloquear la producción de linfocitos B (43). El RTX ha sido aprobado como tratamiento de linfoma de células B no Hodking, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, no obstante, en las

últimas décadas ha existido la opción de implementar el RTX en la terapia para pacientes con MG (44).

3.2 Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción del RTX es actuar en contra de una proteína llamada CD20, la cual está ubicada en la superficie de las células B normales y cancerosas, además se ha descrito que en esta enfermedad intervienen una subpoblación de linfocitos TCD20+ conformando así el sistema inmunitario (45). Este fármaco produce una depleción de los linfocitos B cuya función es la producción de anticuerpos, presentación de antígenos, activación de citoquinas y estimula los linfocitos T, los mismos que son atacados por el efecto de este fármaco (46).

En los últimos años se ha implementado al RTX como cuarta línea de tratamiento, por lo tanto, es considerado su uso cuando la enfermedad se encuentre en estadio refractario, datos extraídos de evidencia empírica ya que no existen ensayos clínicos bien diseñados que se enfoquen en la eficacia y seguridad del RTX en relación a los corticoesteroides o inmunosupresores (47). Sin embargo, existe un ensayo clínico en fase II que demostró que el uso de RTX en estadios agudos y tempranos ha mejorado notablemente la calidad de vida y el progreso de la enfermedad especialmente reduciendo las formas más agresivas que se exacerban en pacientes con MG refractaria; por ello se piensa que el RTX es una buena opción terapéutica considerando que al ser administrado por sangre

periférica su efecto es inmediato a diferencia de las otras líneas de tratamiento como son los inmunosupresores (48).

3.3 Estudios que respaldan la eficacia del Rituximab en Miastenia Gravis refractaria.

En teoría, el inicio temprano de Rituximab después del inicio de la enfermedad podría impedir la acumulación de un conjunto de células plasmáticas asociadas a la enfermedad que, de otro modo, escaparía al objetivo (49). De hecho, en un estudio observacional, encontramos evidencia preliminar de una mayor efectividad de RTX en comparación con el tratamiento estándar en pacientes con enfermedad generalizada de aparición reciente (50). Teniendo como resultado que la asignación a un protocolo de Rituximab en dosis bajas denotó una mayor proporción de pacientes con manifestaciones mínimas de la enfermedad, a pesar de dosis bajas de corticoesteroides y sin uso de terapias de rescate, a las 16 semanas en comparación con el placebo (51).

En un ensayo clínico realizado por la MGFA con una muestra de 20 pacientes con MG clase IV, siendo esta un estadio refractario, con la particularidad de que todos demostraron fracaso terapéutico ante el tratamiento de inmunosupresores previos; se llegó a obtener como resultado posterior a la administración de RTX una respuesta del 75% de seguridad y eficacia lo cual permitió la remisión completa con la posibilidad de retirar terapias adicionales con corticoesteroides en el 60% de los pacientes involucrados. Un apartado

demuestra que el RTX tuvo una eficacia del 100% en pacientes con MG anti –Musk debido a la intervención directa sobre los linfocitos T (52).

En los países asiáticos el RTX se ha implementado como terapia de segunda línea para la MG refractaria ya que reduce significativamente la puntuación en The Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) en 1,55; mientras que la dosis de glucocorticoides redujo en 1,46 (53). Además, se demostró que los pacientes tuvieron la alternativa de dejar de tomar inmunosupresores orales; por ello se corrobora que el implementar al RTX como terapia terapéutica para la miastenia gravis refractaria alivia eficazmente la sintomatología, así también disminuye la puntuación QMG lo cual es beneficioso porque permite reducir la dosis de esteroides y agentes inmunosupresores no esteroides utilizados como tratamiento en esta enfermedad (54).

Martínez et al (55) En México durante los años 2014 – 2020 realizó un estudio de tipo retrospectivo en México de pacientes con MG que hayan recibido tratamiento basado en RTX en el cual se recogieron datos demográficos, de serología, sintomatología y tratamiento previo con sus efectos adversos. Se tomó en consideración 20 pacientes con MG generalizada de los cuales 70% con inicio tardío y 30% de inicio temprano. Todos con fracaso terapéutico previo el 100% con corticoterapia, 100% inmunoglobulinas, 55% inmunosupresores y 35% con timentomía. Posterior a la administración de RTX hubo una respuesta del 75% de los pacientes, es decir, 12 personas con remisión completa con la opción de suspensión de corticoterapia y 3 pacientes con remisión parcial con la

posibilidad de reducir la dosis de los corticoesteroides y el 25% fracasaron con el Rituximab. El 100% de los pacientes con MG antiMusK+ y el 92,8% de inicio tardío (LOMG). Sin embargo, el 66% fracasaron. Por lo que concluyeron que el RTX es un tratamiento seguro y eficaz en la MG agresiva o de inicio tardío.

3.4 Uso del Rituximab en Ecuador.

En Ecuador, no existe evidencia científica de la epidemiología, incidencia y prevalencia de la MG, sin embargo, un estudio transversal realizado en el periodo de 2013-2017 denotó que hubo un incremento de 105 pacientes nuevos con diagnóstico de MG generalizada, quienes son tratados con piridostigmina. Es de relevancia mencionar que a nivel de nuestro país la piridostigmina es escasa y de difícil acceso a pesar de que este fármaco es empleado en esta patología. En el año 2016, el MSP mediante un Censo enlistó las enfermedades consideradas como catastróficas, huérfanas o raras. Pero, llama la atención que la MG no está contemplada en estas categorías pese a que es una enfermedad incurable, incapacitante con una tasa de mortalidad que no puede ser descrita con exactitud debido a que no hay información sobre esta enfermedad en Ecuador. Por lo tanto, los pacientes que padecen esta patología no tienen acceso fácil al RTX (56).

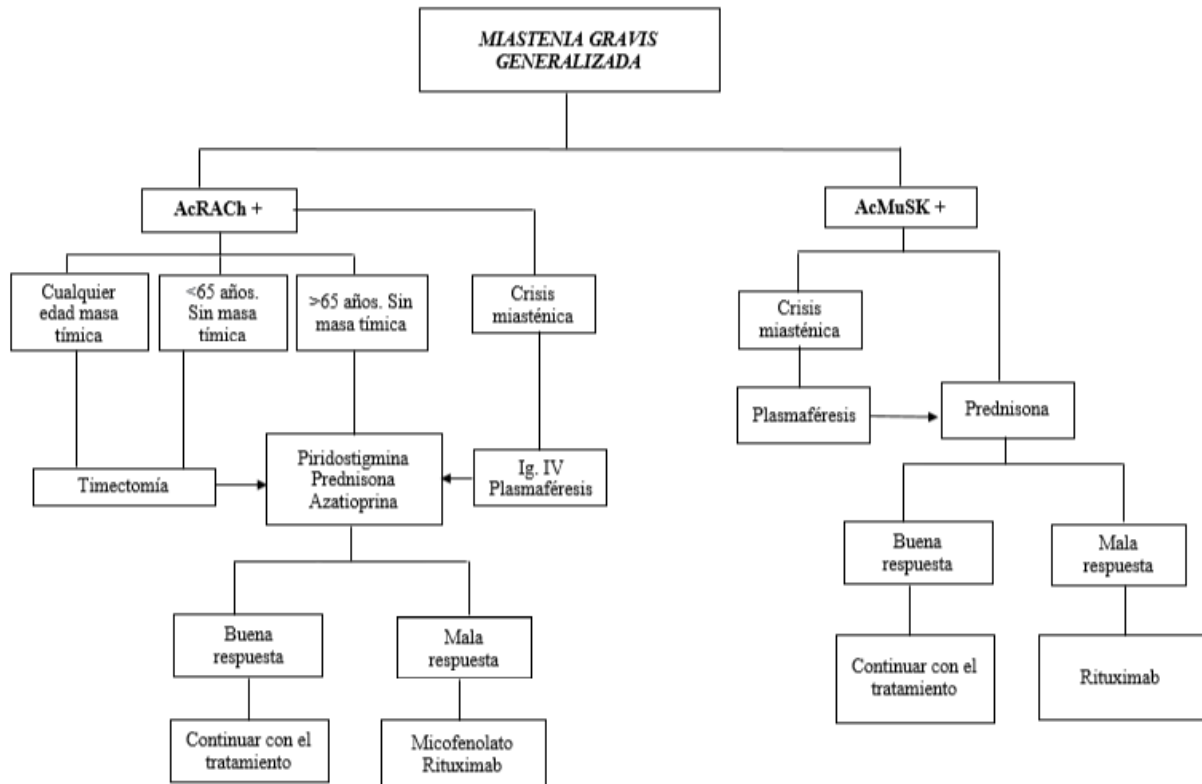


Tabla I Algoritmo de tratamiento de Miastenia Gravis
Autor: Elaboración propia

CONCLUSIONES

El estadio refractario en la Miastenia Gravis hasta la fecha actual no es considerado como parte de la clasificación de la enfermedad, pese a que denota una progresión agresiva con exacerbación de la sintomatología posterior al fracaso terapéutico con las terapias convencionales.

A nivel mundial se demostró que existe mayor efectividad del RTX comparado con el tratamiento estándar en pacientes con MG generalizada, más aún si se trata de un estadio refractario de la MG, el RTX logró una remisión completa en el 60% de los casos. En Asia, el RTX se usa como terapia de segunda línea, reduciendo significativamente la puntuación en el Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) y permitiendo la suspensión de inmunosupresores orales y disminuyendo la dosis de inmunosupresores en los pacientes sin presentar recaídas y evitando así que lleguen a un estadio refractario. En México entre el RTX es usado como cuarta línea terapéutica demostrando su seguridad y eficacia para MG agresiva o de inicio tardío, logrando remisión completa en el 75% de los pacientes tratados. Por lo que evidencia que el RTX es una opción terapéutica prometedora para la MG, particularmente en casos refractario.

La Plasmaféresis y Rituximab son opciones de tercera y cuarta línea, respectivamente. Sin embargo, se ha demostrado que la Plasmaféresis a través de su mecanismo de acción puede activar el sistema de complemento, exacerbando los síntomas y favoreciendo a la refractariedad. En contraste, el Rituximab, al ser un anticuerpo monoclonal que actúa en

contra de los linfocitos B y linfocitos TCD20 ha indicado ser competente en ensayos clínicos y estudios observacionales, induciendo la remisión completa y parcial de la enfermedad refractaria, principalmente la MG con anticuerpos anti-MuSK. Es por ello que, se evidencia que el inicio temprano del Rituximab podría prevenir la acumulación de células plasmáticas asociadas a la Miastenia Gravis.

En Ecuador la MG es una patología infradiagnosticada y no se cuenta con estudios sobre esta patología ni la asociación de anticuerpos monoclonales para tratamiento de la misma. Además, es de relevancia mencionar que los pacientes con un diagnóstico de MG no pueden acceder al tratamiento con Rituximab, pese a que se trata de una enfermedad incurable e incapacitante, puesto que no es contemplada dentro de las enfermedades catastróficas, huérfanas o raras según el censo realizado por el MSP.

Esta investigación subraya la necesidad de estudios más amplios sobre la efectividad y seguridad del Rituximab, así como la importancia de recopilar datos epidemiológicos para optimizar el manejo de la MG a nivel mundial promoviendo un abordaje farmacológico seguro e integral que se adapte a las necesidades individualizadas evitando a cabalidad que el paciente llegue a un estadio refractario para ser un candidato óptimo para recibir terapia con anticuerpos monoclonales como es el Rituximab considerando que este fármaco ha demostrado tener alta eficacia en la mejoría clínica de la MG, más aún si es empleado en etapas tempranas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. Puesta al día en la miastenia gravis. *Semergen*. 2018;44:351–4.
2. Ramírez MRH, Jiménez DEB, Celi JC. Trastornos de la unión neuromuscular: miastenia gravis. *Medicine*. 2023;13:4574–84.
3. Li H, Huang Z, Jia D, Xue H, Pan J, Zhang M, Shi K, Shi FD, Zhang C. Low-dose rituximab treatment for new-onset generalized myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2021.
4. Cárdaba García ME, Izquierdo Muñoz S, Izquierdo Navarro MC, Sánchez-Sánchez MT. Rituximab en el tratamiento de la miastenia gravis refractaria. *Revista de la OFIL*. 2018.
5. Milanés-Armengol A, Molina-Castellanos K, Pino-Mas J, Milanés-Molina M, Ojeda-Leal Á. Una mirada actual a la miastenia gravis. *Medisur*. 2020.
6. Paredes p, Viñán i. Miastenia Gravis. Un estudio retrospectivo. *Rev Cien Med*. 2017;17(1-4) 9-13.
7. Cortés-Vicente E, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Querol L, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, et al. The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018.
8. Jiménez-Alonso J, Navarrete-Navarrete N, Jiménez-Jáimez E, Jáimez L. Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus: presentation of 5 cases and PubMed review. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36(7):556-557.
9. García AL, Rosa JPC. Miastenia gravis y trastornos relacionados con la unión neuromuscular. *The New England Journal of Medicine (NEJM)*. 2015.
10. Santiago Cortés, E. de, Cortés Durán, P. M., Bedoya, M. J., Terrón Barbosa, R., & Innerarity Martínez, J. Miastenia gravis de rápida instauración. *Revista Neurología Medico-Chirurgica*. 2018.
11. D.A. García Estévez, L.M. López Díaz, M. Pardo Parrado, G. Pérez Lorenzo, N.A. Sabbagh Casado, G. Ozaita Arteché, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain). *Sociedad Española de Neurología*. 2020.
12. Guido G, Lilia N-O. Experiencia clínica con rituximab en el manejo de pacientes con miastenia gravis refractaria a tratamiento convencional. *Revista Neurología Medico-Chirurgica*. 2016.

13. Ménéndez AP. En España existen cerca de 10.000 afectados por Miastenia Gravis. Sociedad Española de Neurología. 2016;3.
14. Gasque P, Dean YD, McGreal EP, VanBeek J, Morgan BP. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology* 2018; 49: 171-86
15. Ménéndez AP. En España existen cerca de 10.000 afectados por Miastenia Gravis. Sociedad Española de Neurología. 2016;3.
16. A. Suárez G. Miastenia gravis: Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Ecuatoriana de Neurología. 2016;9.
17. Suárez H. F, Urrutia E. D. Miastenia gravis refractaria con buena respuesta a rituximab. Caso clínico. *Rev Med Chile*. 2020;148:1031–3.
18. Díaz-Maroto I, García-García J, Sánchez-Ayaso PA, Alcahut-Rodríguez C, González-Villar E, Pardal-Fernández JM, et al. Miastenia gravis ocular y factores asociados al desarrollo de una generalización secundaria: descripción de una serie española. *Revista Neurologia Medico-Chirurgica*.2023;38:229–35.
19. Sussman J, et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists management guidelines. *Pract Neurol*. 2015;15:199-206
20. Principal P. Miastenia gravis: Diagnóstico y Tratamiento. *Revecuatneurol.com* 2021.
21. Santiago Cortés, E. de, Cortés Durán, P. M., Bedoya, M. J., Terrón Barbosa, R., & Innerarity Martínez, J. Miastenia gravis de rápida instauración. *Revista clínica de medicina de familia*. 2018.
22. D.A. García Estévez, L.M. López Díaz, M. Pardo Parrado, G. Pérez Lorenzo, N.A. Sabbagh Casado, G. Ozaita Arteché, D. Rodríguez Gómez. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain). *Sociedad Española de Neurología*. 2020
23. Guido G, Lilia N-O. Experiencia clínica con rituximab en el manejo de pacientes con miastenia gravis refractaria a tratamiento convencional. *Revista mexicana de neurociencia*. 2016.
24. E. Martínez-Monte, F. Gascón-Giménez, J.A. Domínguez-Morán, J.M. Láinez-Andres. Rituximab para el tratamiento de la miastenia grave generalizada: experiencia en la práctica clínica. *Revista de neurología*. 2021.

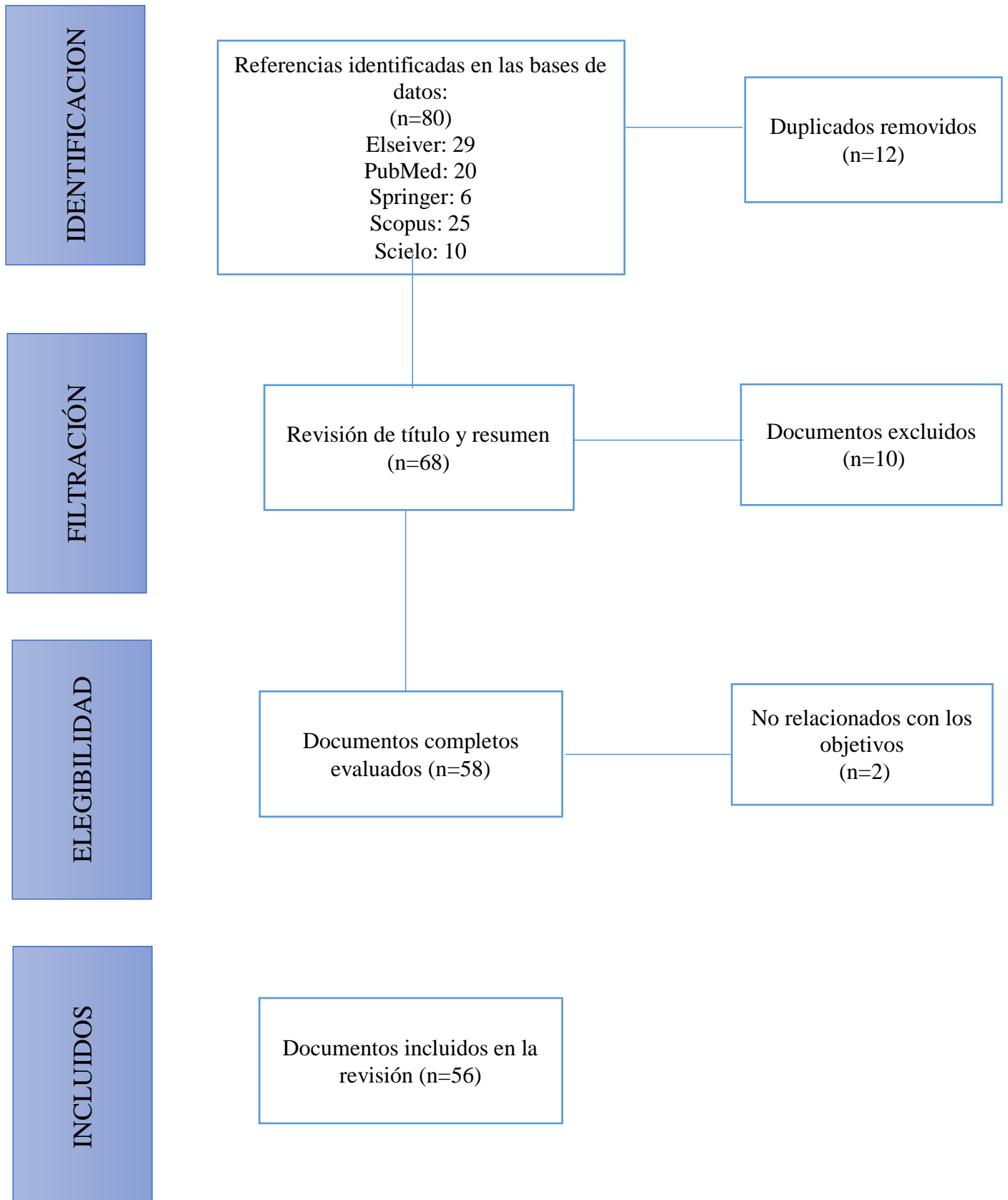
25. Yokoyama K, Hattori N. Management of myasthenia gravis in daily practice for general neurologists and healthcare professionals. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2017;8:162–70.
26. García Estévez DA, Pardo Fernández J. Miastenia gravis. Actualización diagnóstica y terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2023;161:119–27.
27. López-Herrera G. Los linfocitos B y las inmunodeficiencias primarias. *Revista Alergia México*. 2016;63:58–70.
28. Castro-Suarez S, Caparó-Zamalloa C, Meza-Vega M. Actualización en Miastenia gravis. *Rev Neuropsiquiatra*. 2017;80:247.
29. G. Moríz. Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular junction. *Medicine programa de formación médica*. 2019.
30. Garcia-Garcia J, Díaz-Maroto I, Martínez-Martín A, Pardal-Fernández JM, Segura T. A series of patients with refractory myasthenia gravis. *Neurol (Engl Ed)*. 2023;38:256–61.
31. Larrosa-Dominguez M, Reverté-Villarroya S. El soporte social, la calidad de vida y las actividades de la vida diaria en pacientes con miastenia gravis en España y Latinoamérica. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol* 2022.
32. Estephan E de P, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr* 2022;80:257–65.
33. . Veerhuis R, Janssen I, De Groot CJ, Van Muiswinkel FL, Hack CE, Eikelenboom P. Cytokines associated with amyloid plaques in Alzheimer's disease brain stimulate human glial and neuronal cell cultures to secrete early complement proteins, but not C1-inhibitor. *Exp Neurol* 2018; 160: 289-99. 15.
34. Rozemuller AJ, Eikelenboom P, Theeuwes JW, Jansen Steur EN, de Vos RA. Activated microglial cells and complement factors are unrelated to cortical Lewy bodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 2017; 100: 701-8. 16. Thorlacius S, Mollnes TE,
35. Garred P, Aarli JA, Matre R, Tonder O, et al. Plasma exchange in myasthenia gravis: changes in serum complement and immunoglobulins. *Acta Neurol Scand* 2018; 78: 221-7
36. Carroll MC. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 2016; 16: 545-68. 2.
37. Jiménez-Alonso J, Navarrete-Navarrete N, Jiménez-Jáimez E, Jáimez L. Asociación de miastenia gravis, reporte de casos. *Journal of Neuroimmunology*. *Neurologia* 2021;36:556–7.

38. Hehir MK, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis. *Neurology*. 2017; 89; 1069-1077.
39. Christina B. Treatment, Research, Coping, Clinical Trials, Prevention. Rituximab (Rituxan®). Penn Medicine. 2023.
40. Fernández Fresnedo G, López-Hoyos M, Arias M. Rituximab en el tratamiento de las enfermedades. *Neurology*. 2019;2:24–33.
41. Felipe Suárez H, Daniela Urrutia E. Miastenia gravis refractaria con buena respuesta a rituximab. Caso clínico. *Rev Med Chile*. 2020; 148: 1031-1033.
42. Anderson D, Phan C, Johnston WS, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016.
43. Robeson KR, et al. Durability of the Rituximab Response in Acetylcholine Receptor Autoantibody-Positive Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol*. 2017.
44. Tejera-Segura B, Ferraz-Amaro I. Terapias biológicas y manifestaciones neurológicas. *Reumatol Clin*. 2017;13:102–6.
45. Mohammad Ursani. Rituximab (Rituxan y MabThera) Español. American College of Rheumatology. 2022.
46. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: The RINOMAX randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79:1105.
47. Sussman J, et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists management guidelines. *Pract Neurol*. 2015;15:199-206.
48. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. *Neurologic clinics*. 2018;36(2):339–53.
49. Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Frontiers in neurology*. 2020
50. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015 May;262(5):1115-9.
51. Marino M, Basile U, Spagni G, Napodano C, Iorio R, Gulli F, Todi L, Provenzano C, Bartoccioni E, Evoli A. Long-Lasting Rituximab-Induced Reduction of Specific-But Not Total-IgG4 in MuSK-Positive Myasthenia Gravis. *Front Immunol*. 2020. 5;11:613.

52. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(5):259-68.
53. Di Stefano V, Lupica A, Rispoli MG, Di Muzio A, Brighina F, Rodolico C. Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):392-395.
54. 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*. 2019;266(3):699-706.
55. James F, Howard J. *Myasthenia Gravis a manual for the health care provider*. J. Neurol. 2020.
56. Ministerio de salud pública. *Enfermedades catastróficas, raras o huérfanas, según Ministerio de Salud. Censo*. 2016

ANEXOS

ANEXOS 1. Diagrama de flujo selección de estudios.



ANEXO 2. Tabla de selección de estudios.

No	Año de publicación	Autor	Título del estudio	Nombre de la Revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivo de la exclusión
1	2018	Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R	Puesta al día en la miastenia gravis.	Semergen	Q3	X		
2	2023	Ramírez MRH, Jiménez DEB, Celi JC.	Trastornos de la unión neuromuscular: miastenia gravis	The New England Journal of Medicine (NEJM)	Q1	X		
3	2021	Li H, Huang Z, Jia D, Xue H, Pan J, Zhang M, Shi K, Shi FD, Zhang C.	Low-dose rituximab treatment for new-onset generalized myasthenia gravis.	Journal of Neuroimmunology	Q2	X		
4	2018	Cortés-Vicente E, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Querol L, Casanovas C, Guerrero-Sola A, et al. 2018.	The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. Ann Clin Transl Neurol.	Ann Clin Transl Neurol	Q1	X		
5	2021	Jiménez-Alonso J, Navarrete-Navarrete	Asociación de miastenia gravis y	Neurología Medico-Chirurgical	Q1	X		

		N, Jiménez-Jáimez E, Jáimez L.	lupus eritematoso sistémico: aportación de 5 casos y revisión					
6	2015	García AL, Rosa JPC.	Miastenia gravis y trastornos relacionados con la unión neuromuscular.	The New England Journal of Medicine (NEJM)	Q2	X		
7	2018	Santiago Cortés, E. de, Cortés Durán, P. M., Bedoya, M. J., Terrón Barbosa, R., & Innerarity Martínez, J	Miastenia gravis de rápida instauración.	Revista Neurologia Medico-Chirurgica.	Q1	X		
8	2020	D.A. García Estévez, L.M. López Díaz, M. Pardo Parrado, G. Pérez Lorenzo, N.A. Sabbagh Casado, N.A. Sabbagh Casado, G. Ozaita Arteche, et al.	Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain).	Sociedad Española de Neurología	Q2	X		
9	2016	Guido G, Lilia N-O.	Experiencia clínica con rituximab en el manejo de pacientes con miastenia gravis refractaria a tratamiento convencional.	Revista Neurologia Medico-Chirurgica	Q1	X		

10	2016	Ministerio de salud pública	Listado de enfermedades catastróficas, rara o huérfanas según el ministerio de salud	Ministerio de Salud Publica		X		
11	2016	Ménéndez AP.	En España existen cerca de 10.000 afectados por Miastenia Gravis.	Sociedad Española de Neurología.	Q2	X		
12	2016	A. Suárez G.	Miastenia gravis: Diagnóstico y Tratamiento	Sociedad Ecuatoriana de Neurología.	Q3	X		
13	2020	Suárez H. F, Urrutia E. D.	Miastenia gravis refractaria con buena respuesta a rituximab. Caso clínico.	Rev Med Chile	Q3	X		
14	2023	Díaz-Maroto I, García-García J, Sánchez-Ayaso PA, Alcahut-Rodríguez C, González-Villar E, Pardal-Fernández JM, et al.	Miastenia gravis ocular y factores asociados al desarrollo de una generalización secundaria: descripción de una serie española	Revista Neurologia Medico-Chirurgica.	Q1	X		

15	2021	Principal P	Miastenia gravis: Diagnóstico y Tratamiento	Sociedad Ecuatoriana de Neurología.	Q3	X		
16	2021	E. Martínez- Monte, F. Gascón- Giménez, J.A. Domínguez- Morán, J.M. Láinez- Andres.	Rituximab para el tratamiento de la miastenia grave generalizada: experiencia en la práctica clínica.	Revista Neurologia Medico-Chirurgica.	Q1	X		
17	2017	Yokoyama K, Hattori N.	Management of myasthenia gravis in daily practice for general neurologists and healthcare professionals.	Journal of Neuroimmunology	Q2	X		
18	2023	García Estévez DA, Pardo Fernández J.	Miastenia gravis. Actualización diagnóstica y terapéutica	Med Clin (Barc).	Q3	X		
19	2016	López-Herrera G.	Los linfocitos B y las inmunodeficiencias primarias	Revista Alergia México	Q3	X		
20	2019	Castro-Suarez S, Caparó-Zamalloa C, Meza-Vega M.	Actualización en Miastenia gravis.	Archivos de Neuro- Psiquiatria	Q3	X		

21	2019	G. Moríz.	Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular junction	Revista Neurologia Medico-Chirurgica.	Q1	X		
22	2023	Garcia-Garcia J, Díaz-Maroto I, Martínez-Martín A, Pardal-Fernández JM, Segura T	A series of patients with refractory myasthenia gravis	Neurol (Eng)	Q1	X		
23	2022	Larrosa-Dominguez M, Reverté-Villarroya S.	El soporte social, la calidad de vida y las actividades de la vida diaria en pacientes con miastenia gravis en España y Latinoamérica.	Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol	Q2	X		
24	2022	Estephan E de P, Baima JPS, Zambon AA.	Myasthenia gravis in clinical practice.	Journal of Neuroimmunology	Q2	X		
25	2021	Navarrete-Navarrete N, Jiménez-Jáimez E	Asociación de miastenia gravis. Reporte de casos	Journal of Neuroimmunology	Q2	X		
26	2017	Hehir MK, et al	Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis	Neurology	Q2	X		
27	2023	Christina B	Treatment, Research, Coping,	Penn Medicine.	Q2	X		

			Clinical Trials, Prevention. Rituximab (Rituxan®).					
28	2019	Fernández Fresnedo G, López-Hoyos M, Arias M.	Rituximab en el tratamiento de las enfermedades.	Neurology.	Q2	X		
29	2020	Felipe Suárez H, Daniela Urrutia E.	Miastenia gravis refractaria con buena respuesta a rituximab. Caso clínico.	Rev Med Chile	Q3	X		
30	2016	Anderson D, Phan C, Johnston WS, Siddiqi ZA	Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up	American Neurological Association	Q1	X		
31	2017	Robeson KR, et al.	Durability of the Rituximab Response in Acetylcholine Receptor Autoantibody-Positive Myasthenia Gravis	JAMA Neurol	Q1	X		

32	2017	Tejera-Segura B, Ferraz-Amaro I.	Terapias biológicas y manifestaciones neurológicas	Reumatol	Q2	X		
33	2022	Mohammad Ursani.	Rituximab (Rituxan y MabThera)	Rheumatology.	Q2	X		
34	2022	Piehl F, Eriksson- Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al.	Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: The RINOMAX randomized clinical trial	JAMA Neurol	Q1	X		
35	2015	Sussman J, et al.	Myasthenia gravis: Association of British Neurologists management guidelines.	Journal of Neuroimmunology	Q2	X		
36	2018	Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ.	Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis.	Neurologic clinics	Q2	X		
37	2020	Thomsen JLS, Andersen H.	Outcome Measures in Clinical Trials	Journal of Neuroimmunology	Q2	X		

			of Patients With Myasthenia Gravis.					
38	2015	Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A.	Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis	Journal of Neuroimmunology	Q2	X		
39	2020	Marino M, Basile U, Spagni G, Napodano C, Iorio R, Gulli F, Todi L, Provenzano C, Bartoccioni E, Evoli A.	Long-Lasting Rituximab-Induced Reduction of Specific-But Not Total-IgG4 in MuSK-Positive Myasthenia Gravis.	Front Immunol	Q3	X		
40	2016	Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S	Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy	Journal of Neuroimmunology	Q2	X		
41	2020	Di Stefano V, Lupica A, Rispoli MG, Di Muzio A, Brighina F, Rodolico C.	Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: systematic review.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	Q1	X		
42	2019	Topakian R, Zimprich F, Iglseider S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, et al.	High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive	Journal of Neuroimmunology	Q2	X		

			nationwide study in Austria					
43	2020	Suárez H. F, Urrutia E. D.	Miastenia gravis refractaria con buena respuesta a rituximab. Caso clínico.	Rev Med Chile	Q3	X		
44	2023	C, González-Villar E, Pardo-Fernández JM, et al.	Miastenia gravis y factores asociados al desarrollo de una generalización secundaria: descripción de una serie española	Revista Neurologia Medico-Chirurgica.	Q1	X		
45	2021	Principal P	Miastenia gravis: Diagnóstico y Tratamiento	Sociedad Ecuatoriana de Neurología.	Q3	X		
46	2021	. Domínguez-Morán, J.M. Láinez-Andres.	Rituximab para el tratamiento de la miastenia grave	Revista Neurologia Medico-Chirurgica.	Q1	X		
47	2017	Yokoyama K, Hattori N.	Management of myasthenia gravis in daily practice for general neurologists and healthcare professionals.	Journal of Neuroimmunology	Q2	X		

48	2020	Daniela Urrutia E.	Miastenia gravis refractaria con buena respuesta a rituximab. Caso clínico.	Rev Med Chile	Q3	X		
49	2016	Siddiqi ZA	Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up	American Neurological Association	Q1	X		
50	2017	& Innerarity Martínez, J	Durability of the Rituximab Response in Acetylcholine Receptor Autoantibody-Positive Myasthenia Gravis	JAMA Neurol	Q1	X		
51	2017	Ferraz-Amaro I.	Terapias biológicas y manifestaciones neurológicas	Reumatol	Q2	X		
52	2022	Mohammad Ursani.	Rituximab (Rituxan y MabThera)	Rheumatology.	Q2	X		
53	2018	Terrón Barbosa, R.,	Miastenia gravis de rápida instauración.	Revista Neurologia Medico-Chirurgica.	Q1	X		

54	2020	Casado, G.	Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain).	Sociedad Española de Neurología	Q2	X		
55	2016	Pérez Lorenzo, N.A.	Rituximab en el manejo de pacientes con miastenia gravis refractaria	Revista Neurologia Medico-Chirurgica	Q1	X		
56	2016	Ministerio de Salud Pública	Enfermedades catastróficas, raras o huérfanas, según Ministerio de Salud.	Censo		X		

ANEXO 3. Glosario.

1. **Miastenia Gravis (MG):** Enfermedad neuromuscular autoinmune caracterizada por debilidad y fatiga rápida de los músculos voluntarios. Esta condición es causada por una interrupción en la comunicación entre los nervios y los músculos.
2. **Miastenia Gravis Refractaria:** Forma de Miastenia Gravis que no responde adecuadamente a los tratamientos convencionales, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, los corticosteroides y otros inmunosupresores.
3. **Crisis Miasténica:** Emergencia médica caracterizada por una debilidad muscular severa que puede afectar la respiración y la deglución, poniendo en peligro la vida del paciente.
4. **Autoinmunidad:** Condición en la cual el sistema inmunológico del cuerpo ataca sus propias células y tejidos, confundiéndolos con agentes extraños.
5. **B-Linfocitos (Células B):** Tipo de célula blanca de la sangre que forma parte del sistema inmunológico. Las células B producen anticuerpos que ayudan a combatir infecciones.
6. **CD20:** Antígeno de superficie presente en los linfocitos B. Es el objetivo del Rituximab, que se une a este antígeno para destruir las células B.
7. **Acetilcolina:** Neurotransmisor que transmite señales entre los nervios y los músculos en el sistema nervioso.

- 8. Receptor de Acetilcolina (AChR):** Proteína en la superficie de las células musculares que responde a la acetilcolina para permitir la contracción muscular. En la miastenia gravis, los anticuerpos bloquean o destruyen estos receptores, causando debilidad muscular.
- 9. Inhibidores de la Acetilcolinesterasa:** Medicamentos que aumentan los niveles de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular, mejorando la comunicación entre los nervios y los músculos en pacientes con Miastenia Gravis.
- 10. Corticosteroides:** Medicamentos antiinflamatorios e inmunosupresores que se utilizan en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la Miastenia Gravis.
- 11. Inmunoglobulina Intravenosa (IVIg):** Tratamiento que implica la administración de inmunoglobulina por vía intravenosa para modular el sistema inmunológico y tratar enfermedades autoinmunes.
- 12. Timectomía:** Procedimiento quirúrgico que implica la extirpación del timo, una glándula implicada en la regulación del sistema inmunológico. Puede ser beneficioso en algunos pacientes con Miastenia Gravis.
- 13. Tratamiento de Cuarta Línea:** Intervención terapéutica utilizada después de que las tres primeras líneas de tratamiento han fallado. En el contexto de la Miastenia Gravis, incluye opciones avanzadas como Rituximab para pacientes que no han respondido a tratamientos estándar.

- 14. Terapia Inmunosupresora:** Uso de medicamentos para suprimir o reducir la fuerza del sistema inmunológico del cuerpo. Se utiliza para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos y para tratar enfermedades autoinmunes.
- 15. Plasmaféresis:** Procedimiento médico que elimina el plasma de la sangre y lo reemplaza con otro líquido. Se utiliza para tratar diversas enfermedades autoinmunes, incluida la miastenia gravis.
- 16. Anticuerpo Monoclonal:** Proteína producida en el laboratorio diseñada para unirse a antígenos específicos en el cuerpo. Rituximab es un ejemplo de anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes y ciertos tipos de cáncer.
- 17. Rituximab:** Anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 en los linfocitos B. Se utiliza para tratar diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo la miastenia gravis refractaria, y ciertos tipos de cáncer, como el linfoma no Hodgkin.
- 18. Respuesta Terapéutica:** Evaluación de la eficacia de un tratamiento en un paciente, medida por la mejora de los síntomas y la calidad de vida.
- 19. Ensayo Clínico:** Investigación médica que involucra a personas para probar la seguridad y eficacia de nuevos tratamientos, medicamentos o dispositivos médicos.

- 20. Remisión:** Periodo durante el cual los síntomas de una enfermedad disminuyen o desaparecen.
- 21. Respuesta Parcial:** Mejora significativa de los síntomas de una enfermedad, pero no la eliminación completa de estos.
- 22. Respuesta Completa:** Eliminación completa de los síntomas de una enfermedad durante un periodo significativo.
- 23. Mantenimiento Terapéutico:** Uso continuado de un tratamiento para mantener la mejoría de los síntomas y prevenir recaídas.
- 24. Biomarcadores:** Indicadores biológicos medibles que pueden ser utilizados para evaluar la presencia o progresión de una enfermedad, así como la respuesta a un tratamiento.
- 25. Desensibilización:** Proceso mediante el cual el sistema inmunológico se vuelve menos reactivo a un antígeno específico, a menudo utilizado en el contexto de alergias y enfermedades autoinmunes.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Gabriela Estefanía Armijos Saca portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105300271**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Eficacia del Rituximab como tratamiento de cuarta línea en pacientes con Miastenia Gravis refractaria**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de julio de 2024



F:
GABRIELA ESTEFANÍA ARMIJOS SACA
C.I. 0105300271