

Experiencia clínica con rituximab en el manejo de pacientes con *miastenia gravis* refractaria a tratamiento convencional

Guenther Guido,* Núñez-Orozco Lilia*

*Departamento de Neurología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE. Ciudad de México, D.F.

Revista Mexicana de Neurociencia

Noviembre-Diciembre, 2011; 12(6): 340-345

INTRODUCCIÓN

La *miastenia gravis* (MG) es la enfermedad autoinmune más frecuente de la unión neuromuscular, se caracteriza principalmente por debilidad muscular fluctuante de predominio proximal. Los autoanticuerpos dirigidos contra receptores musculares de acetilcolina (AChR, por sus siglas en inglés), contra tirosina quinasa muscular (MuSK, por sus siglas en inglés) o contra la recientemente descrita proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP-4, por sus siglas en inglés) son los principales responsables de la enfermedad.¹ La incidencia anual de la enfermedad se sitúa aproximadamente en 4 casos por millón de habitantes y la prevalencia en 60 a 100 casos por millón. Las tasas de inciden-

cia se distribuyen de forma bimodal con cifras máximas entre los 20 y 40 años y entre los 60 y 80 años.² De acuerdo con los datos obtenidos en un meta-análisis reciente, las mujeres predominan en el primer grupo y los hombres en el segundo.³

El tratamiento actual se basa en la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa como piridostigmina. Su efectividad máxima se observa en etapas iniciales de la enfermedad, pero conforme pasa el tiempo, se presenta tolerancia a sus efectos.⁴ La prednisona es el tratamiento inmunosupresor de primera línea y constituye la terapia con efectividad más consistente.⁵ Los inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, metotrexato y tacrolimus se consideran de segunda línea y ha sido

RESUMEN

Introducción: La *miastenia gravis* (MG) es un trastorno autoinmune con variable respuesta al tratamiento. Los casos refractarios pueden imponer un importante reto en la práctica clínica. **Objetivos:** Describir la prevalencia de MG refractaria a tratamiento convencional en un hospital de referencia de tercer nivel en México y evaluar la respuesta clínica a la administración de rituximab en casos refractarios seleccionados. **Métodos:** Consultamos los expedientes de pacientes diagnosticados con MG en el Servicio de Neurología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, de enero de 2000 a diciembre de 2010, e identificamos los casos refractarios a los que se les manejó con rituximab, 1 g IV c/semana, durante dos semanas cada seis meses de un año (dosis total acumulada 4 g). Se evaluó la fuerza muscular mediante la escala *Quantitative Myasthenia Gravis Score* (QMGS: 0 el mejor y 39 puntos el peor puntaje) a los tres, seis y nueve meses postratamiento. **Resultados:** Se registraron 376 casos de MG en un periodo de diez años. Seis (1.6%) pacientes resultaron refractarios al tratamiento convencional y a cuatro de ellos (dos hombres y dos mujeres) se les administró rituximab. Todos los pacientes presentaron mejoría significativa en la fuerza muscular: un paciente mostró una disminución del puntaje de

Clinical experience with rituximab in the management of patients with myasthenia gravis refractory to conventional treatment

ABSTRACT

Introduction: *Myasthenia gravis* (MG) is an autoimmune disorder with a variable response to treatment. Refractory cases may pose a significant challenge in clinical practice. **Objectives:** To describe the prevalence of refractory MG in a third-level reference hospital in Mexico and to evaluate the clinical response to rituximab in selected refractory cases. **Methods:** We consulted clinical files of patients diagnosed with MG in the Department of Neurology of the National Medical Center "20 de Noviembre", ISSSTE, from January 2000 to December 2010, and identified refractory cases who received rituximab, 1 g IV per week, during 2 weeks of every 6 months in a year (total cumulative dose: 4 g). Muscle strength was evaluated by means of the *Quantitative Myasthenia Gravis Score* (QMGS: 0 the best and 39 the worst scoring) at 3, 6 and 9 months posttreatment. **Results:** A total of 376 MG cases were registered in a 10-year period. Six (1.6%) patients were refractory to conventional treatment and 4 of them (two women and 2 men) received rituximab. All patients presented

la escala QMGS de 75% entre la medición basal y a los nueve meses, otro de 20%, otro de 59% y el último una disminución de 19%. No se observaron reacciones adversas mayores durante el seguimiento clínico. **Conclusión:** El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 en MG refractaria representa una opción terapéutica que muestra resultados favorables.

Palabras clave: Anti-CD20, anticuerpos monoclonales, Evaluación, *miastenia gravis*, rituximab, tratamiento.

significant improvement in muscle strength: one patient showed a 75% reduction in QMGS between basal and 9-month evaluations, other patient showed 20% reduction, other 59% and the last one 19%. No major adverse reactions were registered during follow-up. **Conclusion:** Treatment with monoclonal anti-CD20 antibodies in refractory MG represents a therapeutic option that shows favorable results.

Key words: Anti-CD20, monoclonal antibodies, evaluation, myasthenia gravis, rituximab, treatment.

utilizados con resultados variables como medidas terapéuticas en combinación con piridostigmina.⁶ El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o plasmaféresis se reservan para pacientes que cursan con exacerbaciones de la enfermedad que requieren de hospitalización o para pacientes cuyo estado necesita estabilizarse antes de una cirugía.⁷

Existen algunas series de casos de pacientes con formas de MG refractarias a los tratamientos de primera y segunda línea en los que se han utilizado anticuerpos monoclonales contra el receptor CD20 (anti-CD20) de linfocitos B.⁸⁻¹² Los resultados han sido favorables tanto para pacientes AChR+ como para MuSK+, aunque al parecer este último grupo parece beneficiarse en un mayor grado.⁸⁻¹²

Este estudio tiene el propósito de conocer la prevalencia de casos de MG refractarios a tratamiento de primera y segunda línea en un centro hospitalario de referencia. Asimismo, reportamos la evolución a los tres, seis y nueve meses de los pacientes identificados como refractarios a los que se les administró rituximab. Hasta donde sabemos, este estudio constituye la primera serie de casos reportados en Latinoamérica sobre la experiencia de anti-CD20 en el tratamiento de la MG refractaria.

MÉTODOS

Se identificaron todos los casos de MG atendidos en el Servicio de Neurología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2010, con la finalidad de establecer la prevalencia de los casos refractarios al tratamiento convencional. La refractariedad al tratamiento convencional se definió como la falta de respuesta favorable al tratamiento con piridostigmina, inmunosupresores de primera y segunda línea, terapia inmunológica de acción rápida y timentomía. Una vez identificados los casos, se contactó a los pacientes y se les planteó la posibilidad

de tratamiento inmunológico monoclonal anti-CD20. Se les informó sobre las complicaciones probables y el curso del estudio. Bajo consentimiento informado se administró rituximab a dosis de 2 g divididos en dos dosis semanales de cada seis meses, con un total de 4 g en un año. La infusión de rituximab se realizó previa administración (1 h) de 1 g de paracetamol VO, 100 mg de hidrocortisona IV y 10 mg de difenhidramina IV para disminuir la probabilidad de reacciones alérgicas inmediatas. La velocidad de infusión inicial fue de 50 mg/h y ésta se aumentaba en 50 mg/h cada 30 min si el paciente la toleraba adecuadamente, hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.

La clasificación clínica inicial de los pacientes se llevó a cabo de acuerdo con los grupos musculares afectados y la severidad de la debilidad mediante la escala validada por la *Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification*. La fuerza muscular se cuantificó mediante el sistema de puntaje *Quantitative MG Score* (QMGS). Este sistema de puntaje se basa en la evaluación objetiva de determinados grupos musculares y se utiliza en conjunto con la escala de clasificación clínica MGFA y la determinación del estado post-intervención. La puntuación mínima es de 0 y expresa la ausencia total de debilidad en los músculos explorados, mientras que la puntuación máxima es de 39 y expresa el grado máximo de debilidad.¹³ La fuerza muscular fue evaluada mediante el sistema de puntaje QMGS antes de la administración de rituximab y a los tres, seis y nueve meses.

RESULTADOS

En un periodo de diez años se identificaron 376 pacientes atendidos en nuestro servicio que cumplieron con diagnóstico clínico, electrofisiológico y/o serológico (principalmente anti-ACh) de MG. Seis (1.6%) pacientes resultaron refractarios al tratamien-

to convencional. De los seis casos encontrados, tres eran hombres y tres mujeres. El rango de edad se situó entre 19 y 80 años, con un promedio de edad de 48.5 años y mediana de 48 años. El promedio de años de evolución desde el diagnóstico y la primera aplicación de rituximab fue de 12.2 años. A tres de los cuatro pacientes se les realizó timentomía y dos de ellos tuvieron más de dos ingresos en la UTI por exacerbación de los síntomas. Las características de los pacientes se resumen en la *tabla 1*.

Basados en la escala de severidad clínica de la MGFA, dos pacientes fueron clasificados como IIIb y dos más como IVb. Después de la administración de rituximab, el paciente 1 mostró una disminución del puntaje de la escala QMGS de 75% entre la medición basal y a los nueve meses, el paciente 2 de 20%, el paciente 3 de 59% y el paciente 4 de 19%. La medición de la fuerza muscular basal y las sucesivas a los tres, seis y nueve meses después del tratamiento para el paciente 1 fueron de 24, 17, 7 y 6 puntos, respectivamente; para el paciente 2: 25, 23, 22 y 20 puntos; para el paciente 3: 37, 24, 20 y 15 puntos; y para el paciente 4: 16, 14, 12 y 13 puntos, respectivamente (*Figura 1*). Se resumen las características clínicas de los casos como sigue:

Caso 1

Mujer de 19 años de edad, con diagnóstico de MG desde los 15 años, caracterizada por disminución generalizada de la fuerza de predominio vespertino y fluctuante que condicionaba caídas relacionadas con el esfuerzo físico. Presentó además visión doble, ptosis bilateral y debilidad de los músculos del cuello y masticatorios. Fue hospitalizada para diagnóstico y durante su internamiento se realizaron exámenes generales de laboratorio y anti-AChR, prueba de estimulación repetitiva (PER) y TAC de tórax. Los anti-AChR resultaron positivos,

así como la PER. En la TAC de tórax no se encontraron alteraciones. Se realizó timentomía y el resultado de la biopsia reportó hiperplasia tímica. Tanto en noviembre de 2008 como en mayo y agosto de 2009 presentó crisis miasténicas que requirieron internamiento y cuidados en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con apoyo ventilatorio mecánico. La paciente recibió tratamiento con piridostigmina, prednisona, azatioprina, plasmaféresis e IGIV, sin mejoría notable, por lo que en junio de 2010 se inició tratamiento con rituximab. Desde entonces no ha presentado nuevas crisis miasténicas y recuperó funcionalidad, lo que le permite realizar labores cotidianas. Actualmente se encuentra únicamente en tratamiento con piridostigmina a dosis de 60 mg cada 6 h.

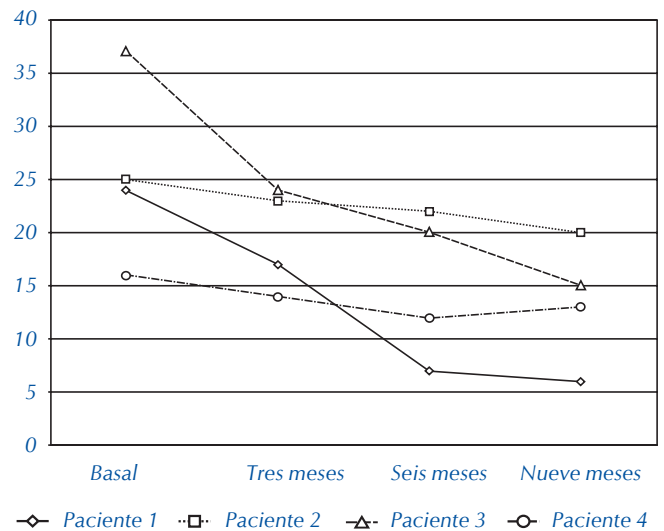


Figura 1. Medición basal de fuerza muscular a los tres, seis y nueve meses mediante puntuación de la QMGS (Quantitative Myasthenia Gravis Score). La puntuación mínima es de 0 (ausencia de debilidad) y la puntuación máxima es de 39.

Tabla 1
Características generales de los cuatro pacientes con *miastenia gravis refractaria* a tratamiento convencional que recibieron rituximab

Paciente	Sexo	Edad	Anti-AChR	Inicio	PR	PD	Aza	Tratamiento				Timectomía	UTI	CC MGFA
								MF	CP	IGIV	PF			
1	F	19	+	2007	+	+	+	-	-	+	-	+	3	IVa
2	M	80	+	2005	+	+	+	-	-	+	-	-	0	IIIb
3	M	56	+	1992	+	+	+	+	+	+	+	+	3	IVa
4	F	31	+	1992	+	+	+	+	+	+	-	+	0	IIIb

Anti-AChR: Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. **PR:** Piridostigmina. **PD:** Prednisona. **Aza:** Azatioprina. **MF:** Micofenolato de mofetilo. **CP:** Ciclosporina. **IGIV:** Inmunoglobulina intravenosa. **PF:** Plasmaféresis. **CC MGFA:** Clasificación Clínica de la Myasthenia Gravis Foundation of America.

Caso 2

Hombre de 80 años de edad que inició su padecimiento en 2005 con debilidad generalizada y fluctuante que se exacerbaba con la actividad física. Después de algunos meses presentó visión doble y ptosis de predominio derecho. En 2008 inició con debilidad de los músculos del cuello, con flexión persistente y dificultades para deglutir. En 2009 se realizó PER y determinación de anti-AChR con resultados positivos. Se inició piridostigmina a dosis de 60 mg VO c/4 h con pobre respuesta clínica, por lo que se agregó azatioprina e IGIV, sin buen efecto. En julio de 2010 se aplicó la primera dosis de rituximab sin mejoría franca en la evolución. No presentó ninguna exacerbación de los síntomas que haya requerido de internamientos en la UTI. Se realizó como parte del protocolo diagnóstico TAC de tórax sin evidencia de timoma, se realizaron marcadores tumorales siendo éstos también negativos.

Caso 3

Hombre de 56 años con diagnóstico de MG diagnosticada desde 1992. Inició su padecimiento con diplopía fluctuante, ptosis derecha, debilidad generalizada de predominio vespertino y dificultades para la deglución y el habla. Se realizó prueba terapéutica con piridostigmina a la que tuvo buena respuesta clínica. Se confirmó diagnóstico con PER y se solicitaron anti-AChR, los cuales resultaron positivos. En 1993 se realizó timectomía por la presencia de masa mediastinal detectada mediante TAC de tórax, que requirió de una segunda intervención en 2002 por remanente tímico. No contamos con el resultado de la biopsia. En la segunda cirugía se dificultó la extubación, por lo que se realizó traqueostomía. Se mantuvo estable hasta 2010, cuando ingresó de nuevo a la UTI por insuficiencia ventilatoria, lo que hace necesaria la colocación de sonda de gastrostomía y apoyo ventilatorio mecánico. Permaneció alrededor de un mes en la UTI, de donde egresó con CPAP (*continuous positive airway pressure*). Se aplicó rituximab por primera ocasión el 31 de diciembre de 2010. Su egreso sin ventilación asistida fue posible el primero de marzo de 2011. Durante su internamiento se realizaron marcadores tumorales, siendo todos negativos. Se llevó a cabo la PER a altas y bajas frecuencias, los resultados apoyaron el diagnóstico de MG. Tratamientos previos: piridostigmina, prednisona, azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, IGIV y plasmaféresis. La fuerza muscu-

lar mejoró en 40%, siendo capaz de deglutir líquidos, movilizarse y deambular por sí mismo, aunque se mantiene con diplopía a la mirada extrema y el cuello presenta fuerza normal. Se encuentra actualmente en tratamiento con micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida y prednisona.

Caso 4

Mujer de 31 años quien inició su padecimiento en 1992 con debilidad de miembros pélvicos y dificultad para la deglución y articulación del lenguaje sin presentar disnea. En 1993 se hospitalizó para pruebas diagnósticas, se realizó PER, determinación de anticuerpos anti-AChR y TAC de tórax. La PER resultó positiva, así como los anticuerpos. Se realizó timectomía en 1993 en la que se observó mejoría clínica al cabo de tres semanas. Posteriormente continuó su tratamiento con piridostigmina a dosis de 30 mg VO c/4 h. El resultado de la biopsia fue hiperplasia del timo. Los síntomas se exacerbaron en mayo de 2005 y presentó visión doble, ptosis bilateral y debilidad generalizada sin requerir de manejo en la UTI. No mostró respuesta al tratamiento con prednisona, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo o con IGIV. Se aplicó la primera dosis de rituximab en julio de 2010 y hasta la fecha se mantiene estable. La paciente desea un embarazo.

Las reacciones adversas a la administración de rituximab, se presentaron en tres de cuatro pacientes. Uno de ellos manifestó prurito orofaríngeo que mejoró espontáneamente al disminuir la velocidad de infusión del rituximab, sin necesidad de suspenderla. Otro paciente presentó prurito generalizado y en una paciente fue necesario suspender la infusión debido a que refirió dificultad respiratoria, misma que fue reiniciada a una menor velocidad después de 30 minutos sin complicaciones. Ninguno de los cuatro pacientes presentó alteraciones en la biometría hemática, química sanguínea o en las pruebas de función hepática de control realizadas a los tres, seis y nueve meses posteriores a la primera infusión.

DISCUSIÓN

Hasta el momento existen diversas series de casos o casos aislados reportados en las que se han utilizado anticuerpos monoclonales contra el receptor CD20 de linfocitos B para el tratamiento de MG.⁸⁻¹⁹ Illa, *et al.*¹⁹ reportaron seis casos graves de pacientes con MG catalogados como no respondedores a trata-

miento convencional. Tres de ellos con positividad para anticuerpos contra el receptor ACh y otros tres con positividad para anticuerpos contra MuSK (*Muscle Specific Kinase*). Tras la administración de rituximab observaron una mejoría clínica dramática en todos ellos y, sobre todo, en los pacientes con positividad para anticuerpos contra MuSK. Nuestros resultados coinciden también con los reportados recientemente por Lindberg *et al.*²⁰ quienes administraron rituximab a cinco pacientes (Anti-AChR+) con diagnóstico de MG severa y observaron mejoría clínica en todos ellos. Sin embargo, en nuestra serie no se identificó a ningún paciente con empeoramiento de los síntomas hasta los nueve meses posteriores a la administración de rituximab, a diferencia de lo encontrado por Lindberg, *et al.*²⁰ La mejoría de la fuerza más evidente en las mediciones realizadas con el puntaje QMGs se observó en los pacientes que contaban con antecedente de internamientos en la UTI debido a exacerbación de los síntomas. Hasta el momento no conocemos ningún reporte publicado previamente en el que se hayan identificado casos similares.

Después del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20, tres de los cuatro pacientes se encuentran tratados farmacológicamente bajo un régimen de monoterapia con piridostigmina a dosis de 60 mg VO c/4 h, aunque ninguno de los pacientes alcanzó la remisión completa de los síntomas hasta el final del seguimiento clínico. La prevalencia de casos refractarios encontrada fue del 1.6%. En la consulta de la literatura médica es inexistente la información concerniente a la prevalencia de casos de MG refractarios a tratamiento convencional en distintos centros hospitalarios de referencia o en la población general.²¹

Desconocemos la asociación existente entre los títulos de anticuerpos contra el receptor de ACh y la mejoría de los síntomas en nuestros pacientes. Existen reportes anteriores como el de Díaz-Manera, *et al.*²² en el que se observó una mejoría de los síntomas y una disminución de 81% de los títulos de anticuerpos contra MuSK y de 52% de los anticuerpos contra el receptor de ACh a los dos meses de la administración de rituximab en pacientes con formas severas de MG. A la fecha únicamente conocemos los resultados de series de casos para el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 de formas severas de MG o refractarias a tratamiento convencional. Sin excepción, en todos los casos se han reportado beneficios.¹⁰⁻¹⁸

CONCLUSIÓN

El manejo de casos de MG refractarios a tratamiento convencional con anticuerpos monoclonales anti-CD20 puede ser considerado como una buena opción, quizá de forma independiente al la positividad para anticuerpos contra el receptor de ACh o contra MuSK.

REFERENCIAS

1. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, Melms A, Kröger S. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2011; [Epub ahead of print]
2. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12: 263-71.
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010; 10: 46.
4. Suárez GA. Miastenia Gravis: diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 1999; 29: 162-5.
5. Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 1006-10.
6. Juel VC, Massey JM. Autoimmune myasthenia gravis: recommendations for treatment and immunologic modulation. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7: 3-14.
7. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001; 25: 967-73.
8. Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010; 41: 375-8.
9. Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 259-66.
10. Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-García R, Pradas J, Rey A, Blesa R, et al. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008; 201: 90-4.
11. Zaja F, Russo D, Fuga G, Perella G, Baccarani M. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology* 2000; 55: 1062-3.
12. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003; 143: 674-7.
13. Jaretzki III A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55: 16-23.
14. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003; 143: 674-7.
15. Hain BH, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle and Nerve* 2006; 33: 575-80.
16. Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eu J Neurol* 2009; 16: 246-50.
17. Thakre M, Inshasi J, Marashi M. Rituximab in refractory MuSK antibody myasthenia gravis. *J Neurol* 2007; 254: 968-9.
18. Baek WS, Bashey A, Sheean GL. Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 771.

19. Illa I, Díaz-Manera J, Rojas-García R, Pradas J, Rey A, Blesa R, et al. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008; 201: 90-4.
20. Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis-experience from five patients. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 225-8.
21. Echeverría-Galindo G, Mardueño-Ibarra MT, González-Jaime JJ, Márquez-Magaña I, Chiquete E, Sandoval-Virgen F, et al. Miastenia gravis en un hospital de referencia del occidente de México. *Rev Mex Neuroci* 2008; 9: 278-82.
22. Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, Juárez C, Martínez-Domene A, Martínez-Ramírez S, et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 405-10.



Correspondencia: Dr. Guido Guenther.
Departamento de Neurología. Centro Médico Nacional "20 de
Noviembre" ISSSTE. Av. Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, C.P.
03229. Deleg. Benito Juárez, México, D.F. Ciudad de México, D.F.
Tel.: (55)5200-5003.
Correo electrónico: odiug44@hotmail.com

*Artículo recibido: Noviembre 2, 2011.
Artículo aceptado: Noviembre 17, 2011.*