



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA
RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

**"EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN LA PRACTICA CLINICA
ROUTINARIA: UN ANALISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES MEXICANOS
CON ESCLEROSIS MULTIPLE PROGRESIVA."**

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO EN NEUROLOGIA CLINICA

PRESENTA:

DR. DAVID AUGUSTO BERNAL VARELA

ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRION

CIUDAD DE MÉXICO 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

DR. JESUS ARENAS OZUNA
JEFATURA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

DR EMMANUEL RODRIGUEZ CHAVEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

DR LUIS ENRIQUE MOLINA CARRION
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

DR DAVID AUGUSTO BERNAL VARELA
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE NEUROLOGIA CLINICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

NOMBRE: LUIS ENRIQUE MOLINA CARRION
MATRICULA: 99362076
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA
RAZA
CARGO INSTITUCIONAL: MEDICO DE BASE.
SERVICIO: NEUROLOGIA CLINICA
DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N
COLONIA LA RAZA DELEGACION AZCAPOTZALCO,
MEXICO, DISTRITO FEDERAL.
CORREO: neuromol@hotmail.com
TELEFONO: 5554088091

INVESTIGADOR ASOCIADO:

NOMBRE: BERNAL VARELA DAVID AUGUSTO.
MATRICULA: 98057935
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA
RAZA CARGO INSTITUCIONAL: RESIDENTE 3º. AÑO DE LA ESPECIALIDAD
DE NEUROLOGIA CLINICA.
SERVICIO: NEUROLOGIA CLINICA.
CORREO: dvd_262@hotmail.com
TELEFONO: 6181873748

ÍNDICE

RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO	8
JUSTIFICACIÓN	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
OBJETIVOS	22
HIPÓTESIS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
VARIABLES	24
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	29
RECURSOS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD	29
ASPECTOS ETICOS	30
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	31
RESULTADOS	32
DISCUSION	57
CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFÍA	64
ANEXOS	67

ABREVIATURAS

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

CMN: Centro Médico Nacional

EM: Esclerosis múltiple

EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva

EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva

FDA: Food and Drug Administration

TME: Tratamiento modificador de la enfermedad

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad

LCR: Líquido cefalorraquídeo

BOC: Bandas oligoclonales

AAR: Tasa de recaída anualizada

RRI: reacciones menores relacionadas con la infusión

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

VJC: Virus Jonh Cunninham

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

AR: Artritis reumatoide

NK: Natural Killer

LNH: Linfoma no Hodking

ADN: Acido desoxirribonucleico

“EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN LA PRACTICA CLINICA RUTINARIA: UN ANALISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES MEXICANOS CON ESCLEROSIS MULTIPLE PROGRESIVA”

RESUMEN

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno crónico, en su mayoría progresivo, inflamatorio, desmielinizante y neurodegenerativo del sistema nervioso central (SNC). Existen diversos fenotipos de la enfermedad siendo mas frecuente el fenotipo de esclerosis múltiple remitente-recurrente hasta en 85%, seguido por las formas primarias y secundarias progresivas con un 10% aproximadamente. Actualmente no existe tratamiento en el IMSS para formas progresivas, el rituximab ha demostrado ser un fármaco útil en formas remitentes-recurrentes, sin embargo no hay estudios que demuestren efectividad y seguridad en formas progresivas de la enfermedad en base a la escala de discapacidad extendida (EDSS), número de lesiones activas en resonancia magnética y al índice de progresión.

Objetivo

Determinar la efectividad y seguridad del tratamiento con rituximab en los pacientes del servicio de Neurología con diagnostico de esclerosis múltiple progresiva del Hospital CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret de Enero del 2010 a Enero del 2019.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, observacional y cohorte longitudinal en donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años con los diagnósticos de esclerosis múltiple primaria y secundaria progresiva que hayan sido manejados con rituximab, evaluados con la escala de discapacidad extendida (EDSS), número de lesiones activas en resonancia magnética así como con el índice de progresión previo y posterior a la aplicación de rituximab a 12, 18, 24 y mayor de 24 meses de la aplicación, utilizando prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

Resultados

Resultado significativo antes y después de la aplicación de rituximab en escala EDSS $p= 0.003$, así como con respecto al número de lesiones activas $p= 0.005$ y en cuanto al índice de progresión $p= 0.001$. Se presento efectos adversos de la infusión con rituximab en 1 paciente (1.6%) infección de tracto urinario recurrente, 4 pacientes presentaron recaída posterior a la administración de rituximab (6.3%), mientras que 60 pacientes (93.8%) no presentaron recaída posterior a tratamiento con rituximab. El EDSS previo a la aplicación de rituximab se encontró con una media de 6.5, en comparación con el EDSS posterior 6.0, mejorando entre el puntaje 8.0 previo, 7.5 posterior, 4 puntos previo, 3.5 posterior.

Conclusión

El tratamiento con rituximab mejora significativamente la evolución de los pacientes con diagnostico de exlerosis múltiple primaria y secundaria progresiva, mostrando efectividad y seguridad durante su aplicación.

“EFFECTIVENESS AND SAFETY OF RITUXIMAB IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MEXICAN PATIENTS WITH PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS”.

Luis Enrique Molina Carrion¹ David Augusto Bernal Varela²

¹Clinical Neurologist. ²Neurology resident

Background

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, mostly progressive, inflammatory, demyelinating, and neurodegenerative disorder of the central nervous system (CNS). There are various phenotypes of the disease, with the phenotype of relapsing-remitting (RR) multiple sclerosis being more frequent up to 85%, followed by the progressive primary and secondary forms with approximately 10%. Currently there is no treatment in the Mexican Social Security Institute for progressive forms, rituximab has been shown to be a useful drug in RR forms, there are no studies demonstrating effectiveness and safety in progressive forms of the disease.

Objective

To determine the effectiveness and safety of rituximab treatment in patients of the Neurology service with a diagnosis of progressive multiple sclerosis at the Dr. Antonio Fraga Mouret Hospital from January 2010 to January 2019.

Material and methods

Retrospective, observational, longitudinal cohort study that included patients older than 18 years with diagnoses of primary and secondary progressive multiple sclerosis who had been managed with rituximab, evaluated with the Extended Disability Status Scale (EDSS), number of active lesions in MRI as well as the rate of progression before and after the application of rituximab at 12, 18, 24 and more than 24 months after application, using the Wilcoxon signed rank test.

Results

Significant result before and after the application of rituximab on the EDSS scale $p = 0.003$, as well as with respect to the number of active lesions $p = 0.005$ and regarding the rate of progression $p = 0.001$. Adverse effects of infusion with rituximab occurred in 1 patient (1.6%) with recurrent urinary tract infection, 4 patients presented a relapse after administration of rituximab (6.3%), while 60 patients (93.8%) did not present a relapse after rituximab treatment. The EDSS prior to the application of rituximab was found to have a mean of 6.5, compared to the subsequent EDSS 6.0

Conclusion

Treatment with rituximab significantly improves the evolution of patients diagnosed with progressive primary and secondary multiple sclerosis, showing effectiveness and safety during its application.

“EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN LA PRACTICA CLINICA RUTINARIA: UN ANALISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES MEXICANOS CON ESCLEROSIS MULTIPLE PROGRESIVA”

MARCO TEORICO

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno crónico, en su mayoría progresivo, inflamatorio, desmielinizante y neurodegenerativo del sistema nervioso central (SNC). Si bien se ha pensado que la inflamación estaba causando las manifestaciones clínicas en las primeras etapas de enfermedad, se ha observado más recientemente que la neurodegeneración y el daño axonal también están presentes en las lesiones tempranas de la EM¹.

Existen distintas terapias modificadoras de la enfermedad disponibles entre ellas se incluyen agentes inyectables (interferón y acetato de glatiramero), agentes orales, quimioterapéuticos (mitoxantrona) y anticuerpos monoclonales como Rituximab, natalizumab y alemtuzumab².

La EM se clasifica de acuerdo a variantes fenotípicas, en formas remitente-recurrente, primaria progresiva y secundaria progresiva. De acuerdo a los criterios de clasificación de Lublin en 2014 re-definió el concepto de enfermedad secundariamente progresiva en pacientes que se les había hecho el diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente que empeoraba significativamente con o sin exacerbaciones durante su curso progresivo.

En cuanto a la esclerosis múltiple primaria progresiva existen algunas evidencias que sugieren que se presenta con una patología distinta a las formas remitentes recurrentes. Diversos análisis de cohorte de historia natural de la enfermedad demuestran empeoramiento de la enfermedad dentro del primer año de diagnóstico, los cuales se consideran similares de las formas primarias que de las formas secundarias progresivas.

Durante este año se realizaron modificaciones de los fenotipos básicos de la esclerosis múltiple incorporando actividad de la enfermedad y progresión de la

enfermedad ya que en cuanto a la clasificación de la enfermedad una variante remitente o una variante progresiva no proporcionan información temporal sobre el proceso de la enfermedad en curso.

Se define como actividad la presencia de recaídas clínicas o lesiones que realzan a la administración de gadolinio en la secuencia T1 o en su defecto lesiones nuevas en la secuencia de resonancia magnética T2 así como la progresión de la discapacidad, que pueden ser descripciones cruciales en la enfermedad recidivante o progresiva, en este contexto se clasificó como esclerosis múltiple remitente recurrente ACTIVA a la que se presenta con lesiones que refuerzan al gadolinio, por el contrario se estadificó como NO ACTIVO para indicar a un paciente que se presente con curso remitente recurrente pero sin recaídas, lesiones captantes de gadolinio en T1 o aparición de lesiones nuevas en T2.

Evaluación de la progresión. Es importante señalar durante evolución de la enfermedad si existe o no evidencia de progresión clínica de la enfermedad, independientemente de las recaídas, durante un periodo de tiempo determinado en pacientes que tienen curso progresivo de la enfermedad (Primaria o secundaria) y la progresión se evalúa anualmente por la historia clínica o evidencia objetiva del cambio. Por lo tanto un paciente con esclerosis múltiple primaria progresiva que no ha progresado durante 1 año se clasificaría como NO PROGRESIVO, en cambio en paciente con esclerosis múltiple secundaria progresiva que ha empeorado gradualmente y tiene lesiones nuevas que realzan a la administración de gadolinio se clasifica como esclerosis múltiple secundariamente progresiva activa y con progresión³.

La terapia de la esclerosis múltiple (EM) ha evolucionado rápidamente con una mayor disponibilidad de varias terapias inmunomoduladoras en las últimas dos décadas. Las terapias modificadoras de la enfermedad han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la EM remitente recurrente (EMRR). Sin embargo, los ensayos clínicos que involucran algunos de los mismos agentes para la EM progresiva secundaria y progresiva primaria (EMSP y EMPP) han sido en gran parte negativos. La patogénesis de la EM progresiva sigue sin estar clara, pero las células

B pueden desempeñar un papel significativo en la inflamación compartimentalizada crónica, lo que probablemente contribuya a la progresión de la enfermedad. Los productos biológicos dirigidos a las células B, como el rituximab, son eficaces en el tratamiento de la EMRR.

El natalizumab, una molécula selectiva que previene la migración de linfocitos del sistema nervioso central (SNC) mediante el bloqueo de la unión de la integrina linfocítica a los receptores de superficie endotelial, se demostró en ensayos controlados con placebo que tiene efectos sólidos contra las recaídas y la enfermedad inflamatoria. En pacientes que ya estaban en tratamiento con IFN β -1a, la adición de natalizumab redujo aún más la probabilidad de progresión, la tasa de recaída anualizada (ARR) y la lesión T2 nueva o en aumento. Sin embargo, un gran estudio reciente de EM progresiva secundaria (ASCEND) con natalizumab arrojó resultados negativos.

Después del natalizumab, otro anticuerpo monoclonal, el rituximab, que se dirige a los antígenos CD20 que se encuentran principalmente en las células B, también ganó impulso en la EM después de que los ensayos de Fase I y II mostraron eficacia en la EMRR. Un ensayo de Fase II / III en EMPP rituximab no fue tan alentador, dando resultados mixtos en diferentes subgrupos. Sin embargo, esto condujo al avance de un espectro completo de anticuerpos monoclonales específicos de células utilizados en la terapia con EM. El alemtuzumab, que se dirige al antígeno CD52 expresado en las células B y T, fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para tratar la EMRR en 2013 después de que mostró una marcada reducción en las recaídas y las medidas de progresión de la discapacidad. Daclizumab, otro anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para atacar CD25 en células T, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de EMRR en 2016. Ocrelizumab, el enfoque de este artículo, es un anticuerpo monoclonal diseñado para atacar CD20⁺ expresado en células B prematuras. Actualmente se está sometiendo a una evaluación acelerada de la FDA para EMPP. Es el primero de los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) en EM que ha mostrado resultados beneficiosos en una población de EM puramente progresiva. Ofatumumab es un anticuerpo similar que también se dirige

a CD20⁺ y actualmente se está evaluando su eficacia tanto en EMRR como en EMPP⁴.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión, de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, que incluye procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral; se une específicamente con el antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no-glucosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros, tanto en células normales como malignas, pero no en células progenitoras hematopoyéticas, pro-células B, células plasmáticas u otros tejidos normales⁵.

El efecto del rituximab en la EM progresiva se investigó en el ensayo OLYMPUS un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de Fase II / III que compara rituximab con placebo en pacientes con EMPP. Aproximadamente 439 pacientes recibieron 4 dosis de 1,000 mg de rituximab infundido cada 24 semanas con 96 semanas de seguimiento. Rituximab no mostró eficacia para retrasar la progresión de la enfermedad o la atrofia cerebral al final del período de estudio de 96 semanas; sin embargo, el grupo que recibió rituximab sí mostró una reducción en la progresión del volumen cerebral en secuencia T2 de resonancia magnética y puntuaciones más bajas de caminata de 25 pies en comparación con el placebo. En análisis de subgrupos adicionales, el rituximab pareció ser más eficaz para retrasar la progresión de la enfermedad en una cohorte más joven (menos de 51 años) que tenía lesiones captantes de gadolinio o enfermedad activa al inicio del estudio. El perfil de seguridad de rituximab fue similar al del ensayo de Fase I en EMRR en el que hubo efectos adversos similares relacionados con la infusión leve; reacciones adversas graves 4 neumonía, 2 (infección de tracto urinario) Un

gran registro reciente de más de 800 sujetos tratados con rituximab en Suecia demostró un excelente control de la actividad de la enfermedad con estabilidad relativa de las medidas de EDSS en pacientes con EMRR; sin embargo, no mostró eficacia en pacientes EMSP y EMPP. La tolerabilidad y la seguridad fueron similares a lo descrito con estudios observacionales previos. Este mismo grupo realizó un estudio observacional comparativo de fingolimod y rituximab en 256 sujetos con EMRR y mostró mejores resultados en aquellos tratados con rituximab.

Dado que el rituximab se dirige principalmente a las células B, se ha propuesto que afecta significativamente la producción de anticuerpos monoclonales. Los datos de inmunogenicidad del ensayo EMRR de Fase I mostraron que los niveles de IgM disminuyeron selectivamente después de dos dosis de rituximab, mientras que los niveles de IgG e IgA permanecieron iguales en aproximadamente la mitad de los pacientes. Esto se informó de manera similar en pacientes con EMPP cuyos niveles de IgM permanecieron por debajo de lo normal en aproximadamente 1/3 de los pacientes que recibieron rituximab. Sin embargo, en otros estudios, los datos de inmunogenicidad solo han demostrado niveles de asociación más leves entre el fármaco del estudio y los niveles de inmunoglobulina. En pacientes con EMRR que recibieron solo una dosis única de rituximab, solo el 22.4% tenían niveles de IgM por debajo de lo normal, pero los niveles medios de IgM, IgG e IgA no fueron significativamente diferentes de los normales. Otro estudio que evalúa los cambios en el líquido cefalorraquídeo (LCR) después de la terapia con rituximab encontró que las células B estaban significativamente agotadas; sin embargo, el índice de bandas oligoclonales (BOC) e IgG no se vieron afectados a pesar del agotamiento de las células B. Esta interesante observación quizás se explique por el hecho de que las células plasmáticas, que son las células de destino para la producción de anticuerpos, tienen una expresión de la membrana CD20 regulada por disminución y, por lo tanto, están menos afectadas por el rituximab.

En base a los resultados de estos ensayos de rituximab mencionados anteriormente en pacientes con EM, se puede concluir que el rituximab generalmente es seguro de usar, y la mayoría de los efectos adversos EA informados son reacciones menores relacionadas con la infusión (RRI) y eventos infecciosos leves. Hubo 3

muertes en el ensayo EMPP, sin embargo, solo 1 de cada 3 pacientes recibió rituximab, y la muerte no se relacionó directamente con el rituximab, sino que se debió más bien a la neumonía por aspiración en el contexto de lesiones existentes del tallo cerebral. Los efectos secundarios a largo plazo de la infusión de rituximab en pacientes con EM aún no se han dilucidado, ya que ninguno de los estudios publicados actuales ha seguido a los pacientes a largo plazo.

También existe la preocupación por la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) dado el grado de inmunomodulación. La LMP es una enfermedad desmielinizante del SNC difusa casi fatal causada por la reactivación del virus John Cunningham (VJC) en el SNC. Se ve con mayor frecuencia en pacientes infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) cuyos mecanismos de vigilancia inmunitaria están alterados, lo que lleva a infecciones oportunistas. Del mismo modo, en pacientes con EM que están en terapias inmunomoduladoras, especialmente natalizumab, existe un mayor riesgo de LMP. Se han asociado otros TME en EM, incluidos fingolimod, dimetilfumarato y rituximab, con casos de LMP. Los mecanismos para la reactivación de JCV en esta población de pacientes en particular aún no se han investigado. Una hipótesis sostiene que la presencia latente de VJC en el SNC con una disminución de la vigilancia inmunitaria en el establecimiento de cepas patógenas de VJC resulta en LMP. Otra hipótesis postula que el VJC latente está alojado en células pre-B y células CD34 +. En el caso del natalizumab, las células CD34 + que albergan JVC se movilizan desde la médula ósea a la sangre periférica debido al bloqueo de las moléculas de adhesión que unen estas células a la matriz medular. En el caso de la depleción de células B inducida por rituximab, las células precursoras que albergan al VJC se expanden clásicamente y se repoblan en la periferia. En ambos casos, la viremia de VJC puede ocurrir y causar LMP. No hay casos reportados de LMP en pacientes con EM tratados con rituximab. Aunque en este grupo particular de pacientes, es difícil caracterizar el verdadero riesgo ya que los 4 casos informados de pacientes con artritis reumatoide (AR) que desarrollaron LMP tenían otros factores de riesgo de LMP como la linfopenia crónica y el historial de uso prolongado de terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras⁴.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El rituximab se encuentra aprobado desde 1997 para el tratamiento de linfomas no Hodgkin, en un esquema que consiste en 4-8 infusiones semanales de 375 mg/m² y desde entonces sus indicaciones se han diversificado, incluyendo otros tipos de neoplasias y patologías autoinmunes, como mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de Castleman, linfoma gástrico difuso de células B y linfoma del manto⁶.

Se han comunicado reacciones adversas en relación a la infusión del medicamento (50%), que son más frecuentes en la primera dosis y en su mayoría son leves. En las series más grandes, que corresponden a pacientes con neoplasias hematológicas, no se demostró un aumento significativo del riesgo de infecciones asociadas a la quimioterapia al agregar rituximab⁷.

MECANISMO DE ACCION

Actúa selectivamente en células B que expresan CD20.

La reducción de células B periféricas se produce por 3 mecanismos:

Unión a C1q (Lisis por sistema del complemento)

Unión a receptores Fc de macrófagos y células NK.

Inducción de apoptosis.

Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo y no se desprende de la superficie celular, el CD20 no circula en plasma como antígeno libre y por esta razón, no compite por la unión con los anticuerpos. El dominio Fab del rituximab se une con el antígeno CD20 y restablece funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de las células B vía dominio Fc.⁸⁻⁹ Los mecanismos posibles de la lisis celular incluyen citotoxicidad complemento-dependiente como resultado de la unión de C1q; y la citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células citotóxicas naturales. Este anticuerpo monoclonal también actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, regulando el ciclo celular e induciendo la apoptosis a través de los canales de calcio, la activación de proteínas tirosina cinasas, principalmente la *lyk* y *fyn*, y la activación de la vía de las caspasas.

Otra de las vías que utiliza este medicamento para inducir la apoptosis es la desregulación de la proteína anti-apoptótica bcl2 presente en más del 70 % de los pacientes con LNH

TABLA 1: MECANISMOS DE ACCIÓN DE RITUXIMAB.

Mecanismo de acción	Ejemplo de mecanismo de resistencia	Medios potenciales para superar resistencia
Unión CD 20	↓/ ausencia de expresión CD20	Alta/ dosis más frecuentes
		Citocinas que ↑ expresión CD 20
	↑ accesibilidad CD 20	Terapia citoreductiva+ rituximab
	CD 20 soluble	
	↑ Peso tumoral	
	↑ Metabolismo anormal	Administrar con IVIg
	Pobre penetración tumoral	Afinidad alterada, carga o tamaño de Ab
Post unión CD20		
Señalización Célula B	Membranas agrupadas	
	Alteración PLC	Moléculas pequeñas
	Alteración tirosina cinasa	Activadores/Inhibidores cinasa
Apoptosis directa	Bcl-2 elevado	Anti bcl-2
Activación del complemento	Inhibidores de complemento	Fludarabina para ↓ CD55/CD99

		Anticuerpos para CD55/CD99
Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos	Polimorfismo FCãRIIIA	Ab modificado para unir a FCãRIIIA/F158
	↓ Células efectoras (ej. Después de quimioterapia)	Restaurar células efectoras (ej. Transferencia de células o expansión de citoquinas)
	Inhibe perforinas/granzimas	Moléculas pequeñas para bloquear inhibidores.

Efectos intracelulares de la unión a CD20 (cruzada):

- Movilización de las reservas de calcio intracelular.
- Activación de las quinasas, aumento de la fosforilación de la tirosina.
- Activación de la caspasa.
- Inhibición de la síntesis de ADN.
- Translocación de los fosfolípidos de la superficie celular.
- Apoptosis.
- Rituximab en combinación con metotrexato induce una rápida y casi completa depleción de LB periféricos durante 24 semanas.
- Los recuentos de células B se agotaron al máximo el día 15
- La cifra de células B empieza a recuperarse 6 meses después del primer curso de tratamiento.

Indicaciones

- Trombocitopenia inmune
- Anemia hemolítica autoinmune
- Enfermedad por aglutininas frías

- Lupus eritematoso sistémico
- Neuropatías asociadas a auto anticuerpos
- Dermatomiositis
- Granulomatosis con poliangitis.
- Síndrome de Goodpasture
- Otras formas de Glomerulonefritis
- Miastenia gravis
- Esclerosis múltiple
- Síndrome anti fosfolípidos
- Síndrome de Sjogren
- Esclerosis sistémica

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa.
- Infecciones activas graves.
- Insuficiencia cardíaca grave o cardiopatía isquémica no controlada.
- No se recomienda su uso en el embarazo y la lactancia¹⁰.

RITUXIMAB EN ESCLEROSIS MULTIPLE

En un ensayo preliminar aleatorizado de 104 pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente, el tratamiento con rituximab intravenoso (1000 mg) 375 mg/m²/dosis administrado los días 1 y 15 se asoció con una reducción significativa de las lesiones totales y nuevas de gadolinio en la resonancia magnética cerebral a las 24 semanas cuando se comparó con placebo. Además, el tratamiento con rituximab se asoció con una reducción significativa en la proporción de pacientes que tuvieron una recaída clínica en la semana 24¹¹.

Ademas en otro estudio se incluyeron 822 pacientes tratados con rituximab con EM: 557 EM remitente recurrente (EMRR), 198 EM progresiva secundaria (SPMS) y 67 EM progresiva primaria (EMPP). Al inicio del estudio, el 26,2% tenía lesiones que realizaban el contraste. Los pacientes fueron tratados con 500 o 1,000 mg de

rituximab IV cada 6-12 meses, durante una media de 21.8 (DE 14.3) meses. Durante el tratamiento, las tasas de recaída anualizadas fueron 0.044 (EMRR), 0.038 (EMSP) y 0.015 (EMPP), y el 4.6% de los pacientes presentaron lesiones que realzan al contraste. La Escala de estado de discapacidad expandida EDSS mediana permaneció sin cambios en EMRR ($p = 0,42$) y se incrementó en 0.5 y 1.0 en EMSP y EMPP, respectivamente ($p= 0.10$ y 0.25)¹².

EXPERIENCIA EN OTRAS CONDICIONES

La depleción de las células B se ha explorado en trombocitopenia inmune primaria, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad por aglutininas frías, lupus eritematoso sistémico, neuropatías asociadas a auto anticuerpos, dermatomiositis, granulomatosis con poliangiitis, Síndrome de Goodpasture, otras formas de glomerulonefritis, miastenia Gravis, esclerosis múltiple, síndrome anti-fosfolípidos, síndrome de Sjogren y la esclerosis sistémica (revisado por Edwards y colegas).^{13,16} La mayoría de los estudios están abiertos, pero se están estableciendo ensayos controlados de fase II. La impresión es que el agotamiento de células B puede producir un beneficio importante en una proporción de pacientes en la mayoría de estas condiciones. Sin embargo, la proporción de la duración de la respuesta en estos pacientes parece variar, tal vez en parte debido a las variaciones en los protocolos.¹³⁻¹⁶

Una alta proporción de pacientes con trombocitopenia inmune primaria presentan una respuesta completa durante largos períodos de tiempo (N. Cooper, y colaboradores 2003). Esto se ha visto en un paciente con lupus con afección hematológica grave, que mostraba citopenias que ha permanecido en remisión durante 2 años. Aunque una longitud similar de la remisión se ha visto en los casos de AR, existe sospecha de que esto puede reflejar diferencias sutiles en la cinética de la unidad inmunológica subyacente¹⁸.

REACCIONES DE INFUSIÓN

Cuando se utiliza en el linfoma se encontró que produce frecuentemente reacciones adversas sistémicas; sin embargo, la experiencia en la enfermedad autoinmune

sugiere que las reacciones de infusión son menos frecuentes; esto puede referirse a la ausencia de una alta carga de células B anormales, particularmente en el sistema circulatorio.^{19, 20}

La incidencia de efectos adversos es baja; las reacciones a la infusión son las más frecuentes y sólo en la primera dosis hasta en 35% y con la segunda infusión disminuye a 10%. Son menos frecuentes si se administra simultáneamente una dosis de esteroides.

En 62 tratamientos en la UCL (University College London), sólo se ha observado un breve episodio hipotensión, dos episodios febriles ocurridos 24 horas después, ambos en el mismo paciente.

Dos pacientes que suspendieron infliximab debido a reacciones de infusión, toleraron de manera adecuada la infusión de Rituximab.

En el caso de lupus eritematoso sistémico, se reporta un paciente que sufrió pancitopenia aguda severa, que revirtió con metilprednisolona intravenosa en unos pocos días.¹⁷

No se han observado reacciones de infusión documentadas en la fase II de un ensayo de AR por lo que la impresión continua siendo que las reacciones adversas no son un factor limitante en el uso de rituximab, así como tampoco hay pruebas de la experiencia en UCL que las reacciones de la infusión sean más comunes con dosis repetidas del fármaco¹⁶.

En un metanálisis realizado por Salliot en el 2009 que incluyó diversos estudios que comparaban la toxicidad de diversos biológicos, se observó que rituximab a dosis de 500 mg no presenta riesgo de infecciones severas; sin embargo, con dosis mayores a 1000 mg el riesgo de infecciones severas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, principalmente en las vías respiratorias, se encuentra aumentado en 2.3%. En este metanálisis sólo hubo un caso de hepatitis B aguda. Sin embargo, no se reportaron infecciones por microorganismos oportunistas, como *Mycobacterium tuberculosis*.²¹

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, el conocimiento cada vez más amplio de las bases fisiopatológicas y celulares de la enfermedad ha posibilitado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas entre las que se encuentra Rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico específico de la molécula de superficie CD20 que se expresa en las células B (combina la fracción variable para CD20 de origen murino con la constante de Ig G1 humana).

Este anticuerpo tiene la capacidad de unirse a células citotóxicas y de activar el complemento y es muy eficaz en la depleción de linfocitos B. las células madre y las células plasmáticas de vida media larga, que probablemente son las responsables de alterar la conducción típica del sistema nervioso lo que ocasiona enlentecimiento axonal.

La terapia biológica en general ha mejorado sensiblemente la capacidad de inducir remisión en muchos pacientes y de modificar significativamente su evolución en otros; según la clasificación fenotípica de la EM la que mas frecuentemente se presenta es la forma remitente recurrente, sin embargo en 10-15% de los pacientes corresponde al fenotipo de formas progresivas las cuales en 2013 se clasificaron en formas activas y no activas, con y sin progresión, con mala respuesta a terapias utilizadas, no hay medicamentos en la actualidad con indicación para las formas progresivas de la enfermedad, de ahí que el objetivo de este proyecto se ha destinado a describir cual es la eficacia y seguridad de uso de rituximab en población del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional la Raza Dr. Antonio Fraga Mouret, siendo en la actualidad el primer reporte que se realiza en población mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El departamento de neurología clínica del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional La Raza maneja un gran número de pacientes con diversas patologías neurológicas, a los que se da seguimiento por consulta externa, sin embargo es muy frecuente la hospitalización en el caso de esclerosis múltiple por casos que tienen falla a tratamiento de primera y segunda línea, y por recaídas severas.

La experiencia clínica del departamento puede servir como precedente y guía en cuanto a uso de rituximab en diversas patologías neurológicas sobretodo esclerosis múltiple primaria progresiva y secundaria progresiva, vigilando respuesta al mismo, y la presencia de efectos adversos, aunque existen diferentes fuentes bibliográficas sobre el uso de terapia biológica en población adulta, el estudio podría orientar y dar información para llegar a un consenso sobre el uso de rituximab en pacientes con patología neurológica refractaria a tratamientos de primera y segunda línea.

PREGUNTA CIENTIFICA

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple progresiva, en el servicio de Neurología del Hospital Centro Médico Nacional la Raza Dr. Antonio Fraga Mouret?

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la efectividad y seguridad del tratamiento con rituximab en los pacientes del servicio de Neurología con diagnóstico de esclerosis múltiple progresiva del Hospital CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret de Enero del 2010 a Enero del 2019.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Establecer cual es la mejoría clínica en base a escala EDSS de los pacientes con formas progresivas de esclerosis múltiple tratados con rituximab del Hospital CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret de Enero del 2010 a Enero del 2019
- Evaluar el número de recaídas de la enfermedad previo y posterior a la aplicación de rituximab en pacientes con esclerosis múltiple progresiva del Hospital CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret de Enero del 2010 a Enero del 2019
- Determinar número de lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética antes y posterior al tratamiento con rituximab en pacientes tratados en Hospital CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret de Enero del 2010 a Enero del 2019
- Determinar los efectos adversos del tratamiento con rituximab en los pacientes del servicio de Neurología con diagnóstico de esclerosis múltiple progresiva del Hospital CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret de Enero del 2010 a Enero del 2019

HIPÓTESIS:

El uso de rituximab en formas progresivas de esclerosis múltiple mejora el curso clínico de la enfermedad con mantenimiento o mejoría de la escala de discapacidad extendida (EDSS) y disminuyendo el número de lesiones activas en la resonancia magnética en 74% de los pacientes.

HIPOTESIS NULA.

El uso de rituximab no modifica curso clínico de pacientes con diagnóstico de formas progresivas de esclerosis múltiple

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

Retrospectivo, observacional, cohorte longitudinal.

Ubicación, estado, tiempo y espacio

Pacientes con diagnóstico de formas progresivas de esclerosis múltiple a los que se les haya administrado rituximab en el servicio de Neurología clínica en el CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret, en el periodo comprendido de enero del 2010 a enero 2019.

Muestreo.

No probabilístico y por conveniencia.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva, que hayan requerido tratamiento con rituximab al menos durante 12 meses, atendidos en el servicio de Neurología clínica en el CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret.

Pacientes con expediente clínico completo.

Criterios de no inclusión

Pacientes con expediente clínico incompleto.

Pacientes embarazadas

Criterios de eliminación

Pacientes con alguna contraindicación de uso de rituximab

Tamaño de la muestra:

No requiere dado que se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo, se incluirán todos los expedientes que cumplieron con los criterios de selección (64), en el periodo comprendido de Enero 2010 a Enero 2019.

Variables de estudio.

Se incluyeron variables demográficas, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio y tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y secundaria progresiva a los que se les haya administrado rituximab en el servicio de Neurología en el CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret en el periodo comprendido de Enero 2010 a Enero 2019.

DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Nivel de medición	Indicadores
Características demográficas	Edad; Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona	Edad; Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona	Cuantitativas as continúa. Numérica	Edad: en años
	Sexo: Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo: sexo masculino y sexo femenino	Sexo : Lo referido en el expediente clínico	Cualitativa nominal. Dicotómica	Masculino Femenino
	Edad al diagnóstico: Tiempo que ha transcurrido	Edad; Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta	Cuantitativas as continúa. Numérica	Edad: en años Años

	<p>desde el nacimiento de una persona hasta el momento en que se diagnostica la enfermedad.</p> <p>Tiempo de evolución: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento del estudio</p> <p>Diagnóstico: Calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte.</p>	<p>el diagnóstico de la enfermedad</p> <p>Tiempo de evolución: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento del estudio</p>	<p>Cuantitativas</p> <p>Numérica</p> <p>Cualitativa.</p> <p>Nominal.</p> <p>Policotómica</p>	<p>-Esclerosis Múltiple Primaria progresiva</p> <p>- Esclerosis Múltiple secundaria progresiva</p>
--	---	---	--	--

VARIABLE DEPENDIENTE	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
----------------------	------	------------------------	--------------------

RITUXIMAB (RTX)	28 Anticuerpo monoclonal quimérico Ig G1 dirigido contra el CD 20, de las células B, eficaz para el tratamiento de diversas patologías en combinación con otros inmunosupresores	Paciente al que se le haya administrado terapia anti CD20 , por lo menos 4 dosis (12 meses).	Cualitativa Antes Después
Número de infusiones de RTX (mediana)	Cuantitativa Discreta	Número de dosis (1000 mg) que se administró a los pacientes hasta su análisis en este estudio.	1. 1 a 4 2. 5 a 8 3. 9 a 12 4. 13 a 16 5. > 17
Seguimiento desde el inicio de RTX, meses (media)	Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido en meses desde que inició Rituximab.	1. 0 a 6 2. 7 a 12 3. 13 a 18 4. 19 a 24 5. > 24
ESCLEROSIS MULTIPLE (VARIABLE INDEPENDIENTE) RECAIDA	Cuantitativa discreta	Recaída: Presencia de evento nuevo neurológico que dura mas de 24 horas en ausencia	1. 0 2. 1 3. 2 4. 3

TASA ANUAL DE RECAIDA		de fiebre o infección TASA ANUAL DE RECAIDA: $n = \frac{\text{Número de recaídas}}{12}$	
EDSS Previo a Rituximab (mediana)	Cuantitativa Discreta	Escala de discapacidad extendida antes del inicio del tratamiento con Rituximab.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5 • 6 • 7 • 8 • 9
EDSS Posterior a Rituximab (mediana)	Cuantitativa Discreta	Escala de discapacidad tras haber recibido cuatro o más dosis de Rituximab.	<ul style="list-style-type: none"> ○ 1 ○ 2 ○ 3 ○ 4 ○ 5 ○ 6 ○ 7 ○ 8 ○ 9
RMN Número de lesiones activas,	Cuantitativa Discreta	Lesiones en resonancia magnética que	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 a 2 2. 3 a 4 3. 5 a 6

previo a rituximab, (media)		presente realce con gadolinio antes de inicio de Rituximab.	4. 7 a 8 5. > 8
RMN Número de lesiones activas, posterior a rituximab, (media)	Cuantitativa Discreta	Lesiones en resonancia magnética que presenten realce con gadolinio después de inicio Rituximab.	1. 1 a 2 2. 3 a 4 3. 5 a 6 4. 7 a 8 5. > 8

Abreviaturas: EDSS = Expanded Disability Status Scale; RTX = Rituximab, EMSP = Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva, EMPP = Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva.

Descripción del estudio

Del registro de hospitalización y consulta externa del servicio de Neurología en el CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret se identificarán los pacientes con esclerosis múltiple primaria y secundaria progresiva a los que se les haya administrado rituximab en el periodo de enero 2010 a enero del 2019, aquellos que cumplan con los criterios de inclusión se realizara la revisión del expediente clínico.

En la hoja de recolección de datos se obtendrá la información de las características demográficas, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio y tratamiento.

Se hará una recopilación en la hoja de recolección de datos (Anexo 1) para posteriormente realizar un análisis estadístico y finalmente presentar resultados con respecto a la evolución clínica de los pacientes, previa y post infusión de rituximab, así como los efectos secundarios mas comúnmente observados.

Análisis estadístico.

Se utilizara estadística descriptiva con cálculo de media, frecuencias y porcentajes, así como test de Wilcoxon y McNemar para medir las diferencias entre dos muestras relacionadas.

Se usara el programa Microsoft Excel 2016 para la captura de datos de cada paciente con el programa SPSS versión 22 se realizara el análisis estadístico de los resultados.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

a) Asesor de Tesis, Dr. Luis Enrique Molina Carrion, médico adscrito al servicio de Neurología de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Asesora al médico investigador asociado.

b) Investigador asociado. Dr. David Augusto Bernal Varela residente de 3º. Año de la especialidad médica Neurología Clínica de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Elabora protocolo, revisará los expedientes y captura los datos en la hoja de recolección, analizará resultados, realizará discusión y conclusiones.

Recursos materiales:

Se utilizan recursos propios del servicio, este trabajo no requiere financiamiento del hospital.

Factibilidad

En el servicio de Neurología clínica de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS se atienden 1588 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple, de los cuales 142 cuentan con diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva y secundaria progresiva, a los que se les ha administrado al menos un ciclo de rituximab; por lo que es factible realizar el estudio

Difusión

Esta investigación se presentara ante el comité de investigación de salud con el fin de publicación de un artículo médico en revista médica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se llevará a cabo el estudio de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

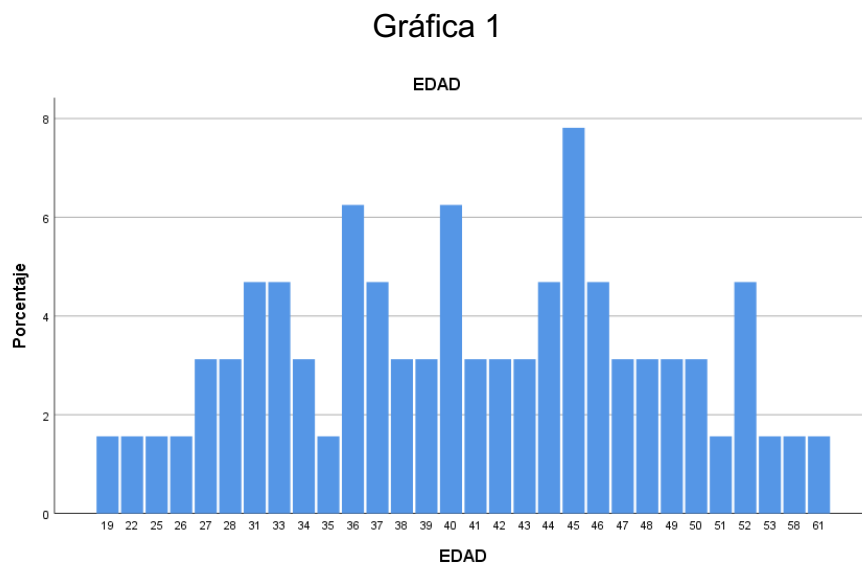
El estudio se someterá a valoración por el Comité de investigación, de la UMAE “Hospital Centro Médico Nacional La Raza”

3.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

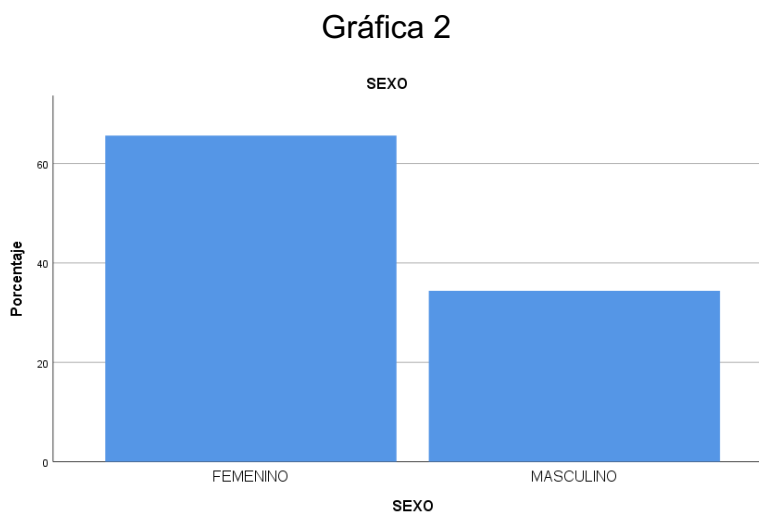
ABRIL 2019	BÚSQUEDA DE EXPEDIENTES SELECCIÓN DE PACIENTES CAPTURA DE INFORMACIÓN
MAYO DE 2019	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
JULIO DE 2019	FINALIZACIÓN DE TRABAJO POR ESCRITO PRESENTACIÓN DE TRABAJO

4.- RESULTADOS

Se recabaron un total de 64 expedientes de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple primaria y secundaria progresiva dentro de los cuales el mínimo de edad fue 19 años y el mayor 61 años con media de edad de 40 años (gráfica 1)

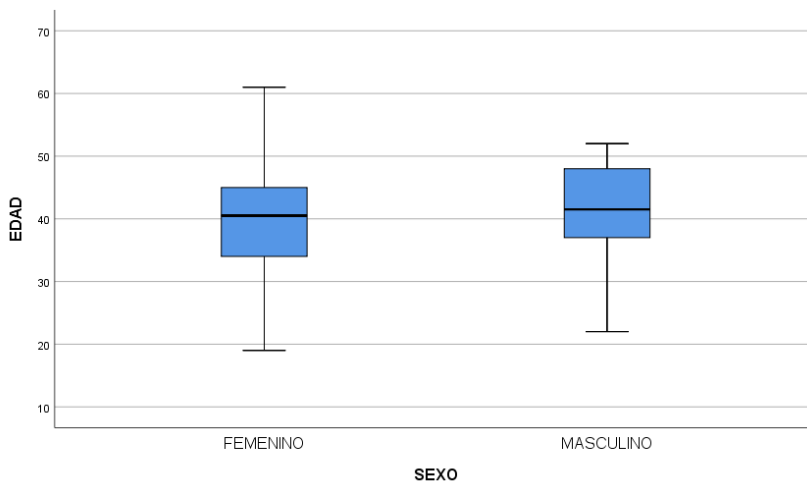


Del total de los 64 expedientes recolectados se encontró mayor prevalencia en el sexo femenino 42 pacientes (65.6%) y de hombres 22 pacientes (34.4%) (gráfica 2)



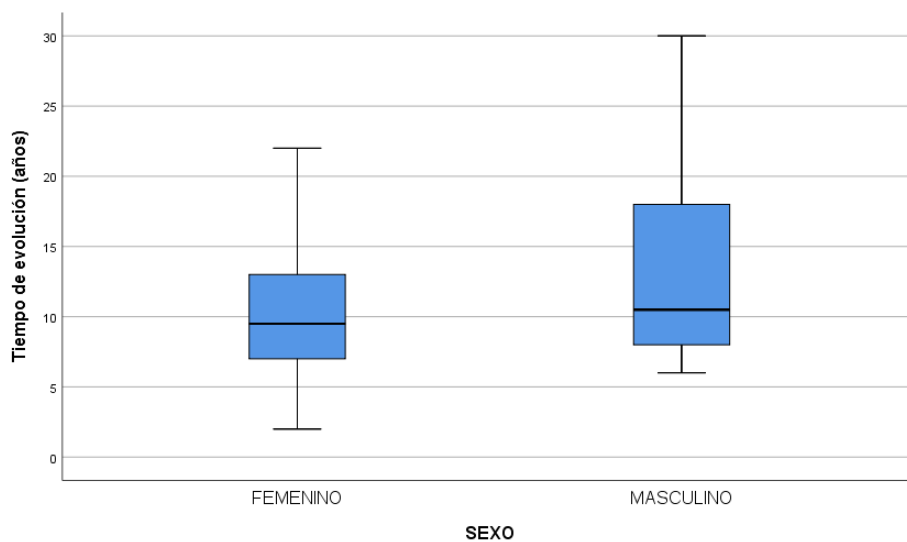
La edad y sexo sin diferencia significativa en relación con diagnóstico de esclerosis múltiple primaria o secundaria progresiva $p=0.651$. (gráfica 3)

Gráfica 3



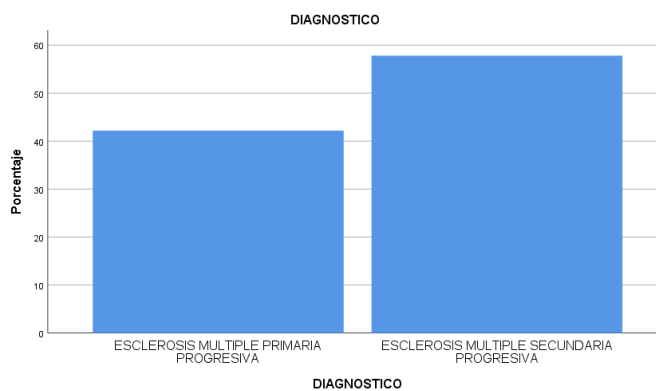
Resultado no significativo el sexo no se correlaciona con tiempo de evolución en años $p= 0.134$. (gráfica 4)

Gráfica 4



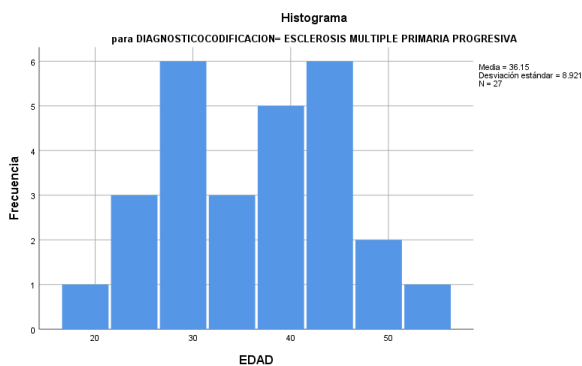
Al momento del diagnóstico resulto más frecuentemente diagnosticada la variante de esclerosis múltiple secundaria progresiva 37 pacientes (57.8%) en comparación con la variedad primaria progresiva (42.2%) (gráfica 5)

Grafica 5

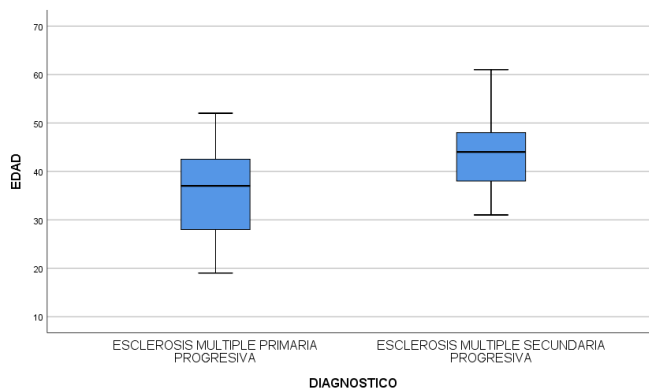


Se observa diferencia significativa en T de student con $p= 0.001$ en los pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva en comparación con la edad, en relación a los pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva. (gráficas 6, 7)

Gráfica 6

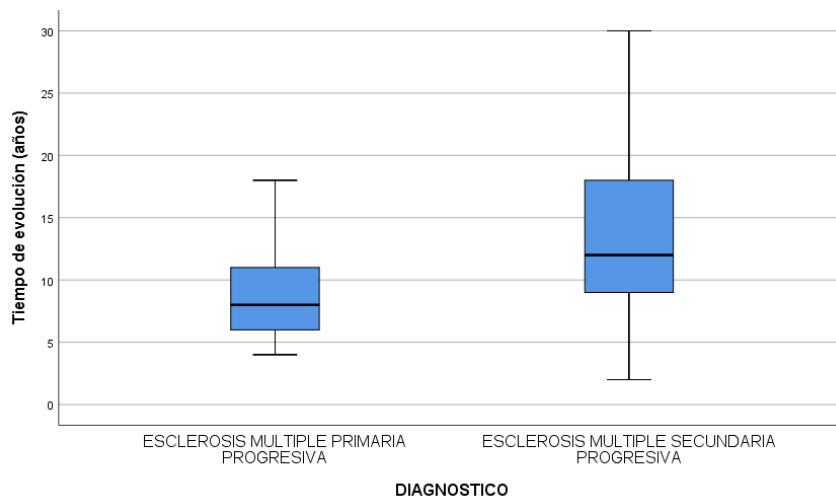


Gráfica 7

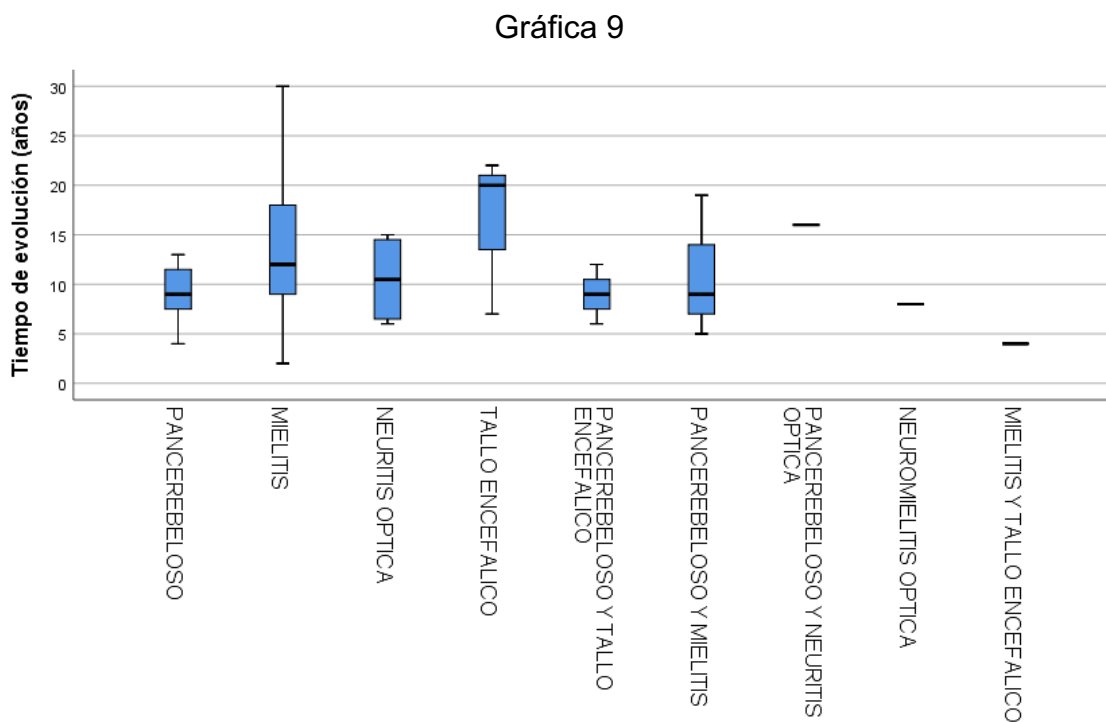


Resultado significativo, el tiempo de evolución en años se correlaciona con el diagnostico, los pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva tienen menos tiempo de evolución que los de secundaria progresiva $p= 0.001$. (gráfica 8)

Gráfica 8.



Resultado no significativo, el tiempo de evolución no correlaciona con la manifestación clínica $p= 0.195$. (gráfica 9)

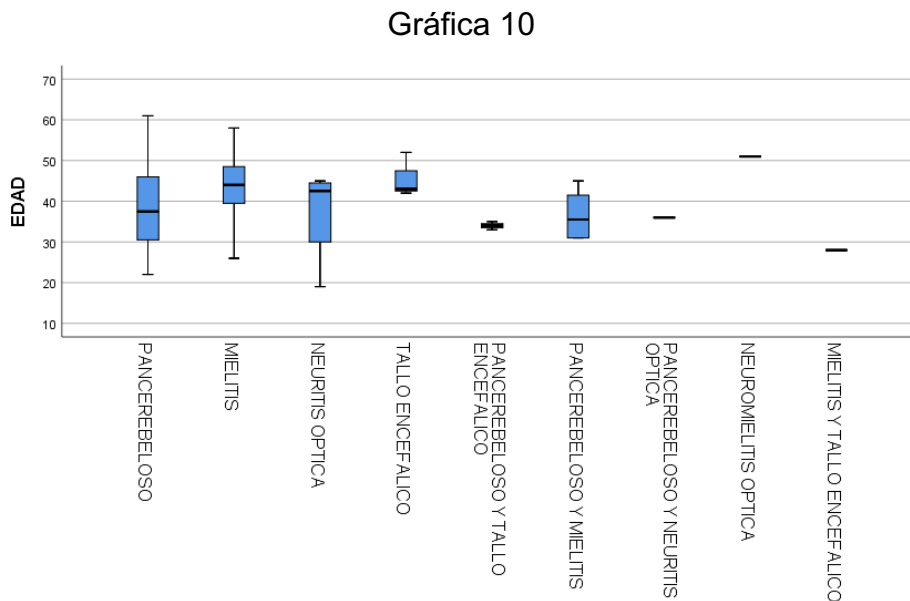


En cuanto a las manifestaciones clínicas presentadas por el paciente al momento del diagnóstico de esclerosis múltiple primaria y secundaria progresiva la mielitis transversa fue la frecuentemente encontrada en 27 pacientes (42.2%), seguido del síndrome pancerebeloso 16 pacientes (25%), se presentó como manifestación inicial neuritis óptica en 4 pacientes (6.3%), 3 pacientes presentaron síndrome de tallo encefálico (4.7%), así como también 3 pacientes presentaron síndrome de tallo encefálico y síndrome pancerebeloso (4.7%), sin embargo 8 pacientes presentaron síndrome pancerebeloso en asociación con mielitis transversa (12.5%), solamente un paciente presentó asociación de síndrome pancerebeloso y neuritis óptica (1.6%), 1 paciente con inicio con síndrome hemisférico cerebeloso (1.6%) y 1 paciente con asociación de mielitis y síndrome de tallo encefálico (1.6%) (tabla 1)

Tabla 1
Manifestación clínica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Pancerebeloso	16	25.0	25.0	25.0
	Mielitis.	27	42.2	42.2	67.2
	Neuritis óptica.	4	6.3	6.3	73.4
	Tallo encefálico.	3	4.7	4.7	78.1
	Pancerebeloso, tallo encefálico.	3	4.7	4.7	82.8
	Pancerebeloso, mielitis.	8	12.5	12.5	95.3
	Pancerebeloso, neuritis óptica	1	1.6	1.6	96.9
	Síndrome hemisférico cerebeloso	1	1.6	1.6	98.4
	Mielitis, síndrome de tallo encefálico	1	1.6	1.6	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

La edad no es significativa en relación con el grupo por manifestación con $p=0.125$.
(gráfica 10)



De los pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple en variantes progresivas un total de 25 pacientes recibieron como tratamiento previo interferón B 8 millones de unidades (39.1%), mientras que 29 pacientes recibieron tratamiento de interferón sin mejoría escalados con algún otro fármaco modificador de la enfermedad (45.3%), 1 paciente se trató únicamente con monoterapia con natalizumab (1.6%), 2 pacientes recibieron tratamiento con natalizumab y posteriormente otro fármaco modificador de la enfermedad (3.2%), 2 pacientes fueron tratados con mitoxantrona (3.2%), 1 paciente fue tratado con teriflunamida (1.6%) y 4 pacientes no recibieron terapia previa con ningún fármaco antes del inicio de terapia con rituximab (6.3%). (Tabla 2)

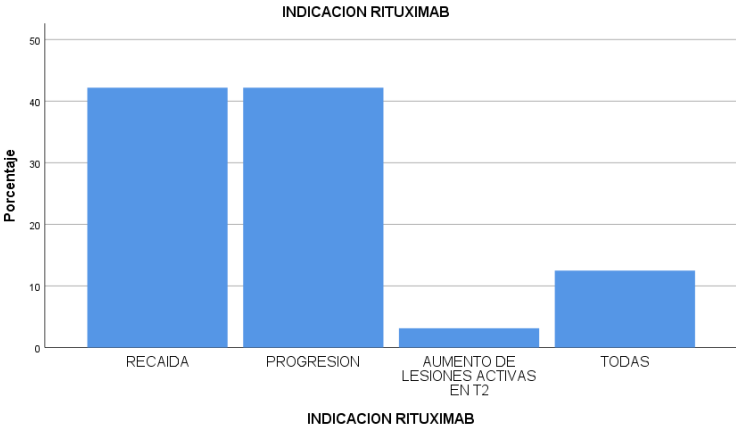
Tabla 2
TRATAMIENTO PREVIO RITUXIMAB

Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
------------	------------	----------------------	-------------------------

Válido	Interferon B 8millones	25	39.1	39.1	39.1
	Interferón B 8 millones, Fingolimod	5	7.8	7.8	46.9
	Interferón B 8millones, Natalizumab	4	6.3	6.3	53.1
	Interferón B 8millones, Natalizumab, Interferon B 1 ^a	3	4.7	4.7	57.8
	Interferón B 8millones, Acetato de Glatiramer	1	1.6	1.6	59.4
	Interferón B 8 millones, Interferon B 1 ^a	1	1.6	1.6	60.9
	Interferón B 8 millones, Interferón B 1 ^a , Mitoxantrona	4	6.3	6.3	67.2
	Interferón B 8millones, Mitoxantrona	10	15.6	15.6	82.8
	Fingolimod, Natalizumab	1	1.6	1.6	84.4
	Natalizumab	1	1.6	1.6	85.9
	Acetato de Glatiramer, Fingolimod	1	1.6	1.6	87.5
	Acetato de Glatiramer, Interferon B 1 ^a	1	1.6	1.6	89.1
	Mitoxantrona	2	3.1	3.1	92.2
	Teriflunamida	1	1.6	1.6	93.8
	Ninguno	4	6.3	6.3	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

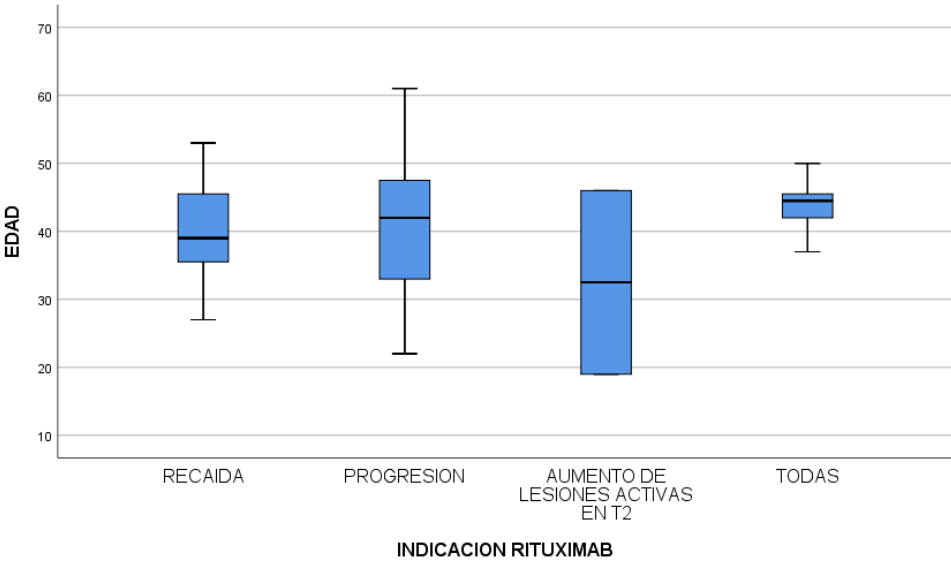
En cuanto a la indicación del inicio de tratamiento con rituximab 27 pacientes la indicación fue recaída (42.2%), 27 pacientes fue progresión de la enfermedad (42.2%), 2 pacientes por aumento de lesiones activas en resonancia magnética (3.1%) y 8 pacientes fue por todas las anteriores (12.5%). (gráfica 11)

Gráfica 11



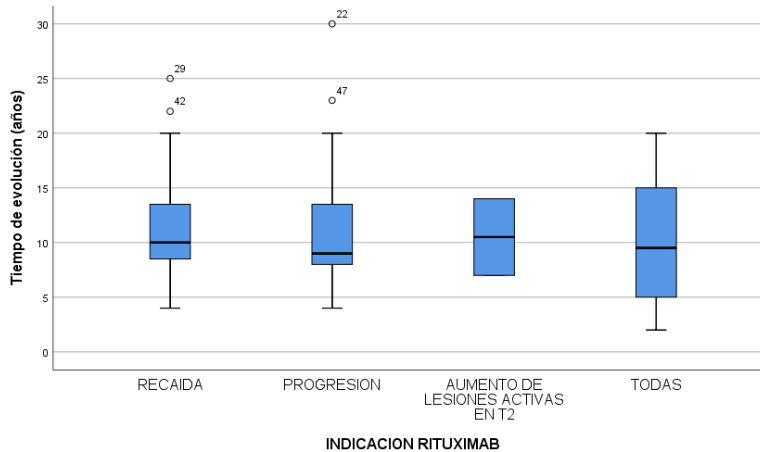
No hay diferencia significativa entre la edad y la indicación de rituximab $p=0.400$. (gráfica 12)

Gráfica 12



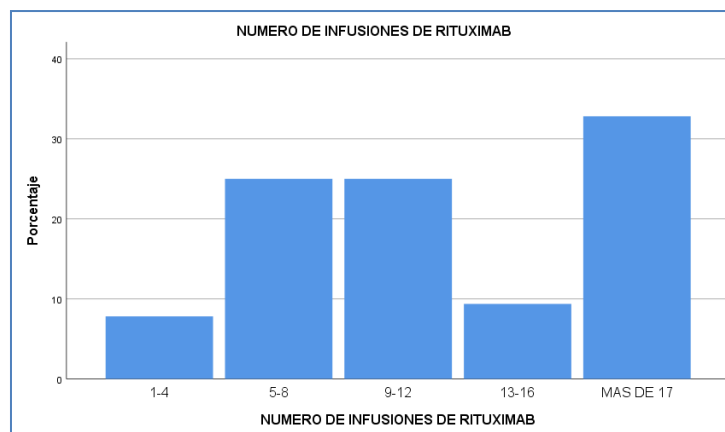
Resultado no significativo el tiempo de evolución no correlaciona con la indicación de terapia con rituximab $p= 0.147$. (gráfica 13)

Gráfica 13



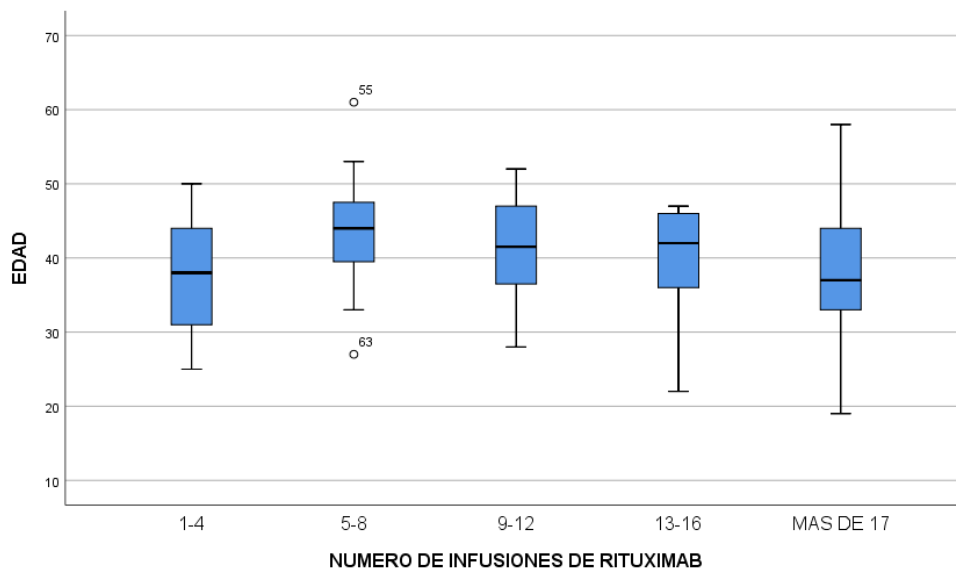
Dentro de nuestra población de pacientes con esclerosis múltiple 5 pacientes han recibido al menos 4 infusiones de rituximab (7.8%), 16 pacientes se encuentran en el rango de 5-8 infusiones de rituximab (25%), 16 pacientes en rango de infusión de 9-12 (25%), 6 pacientes se encuentran en un rango de infusiones de entre 13-16 (9.4%) y 21 pacientes se encuentran en seguimiento con mas de 17 infusiones de rituximab (32.8%) (gráfica 14)

Gráfica 14



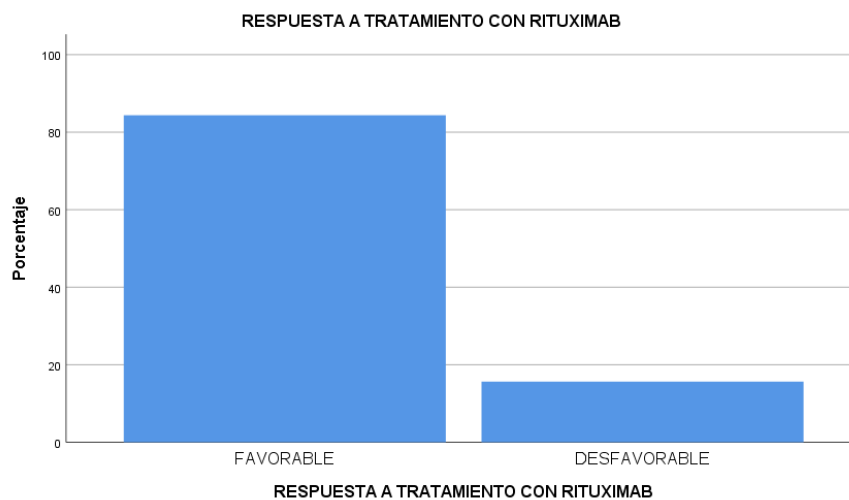
No hay diferencia significativa entre la edad y el número de infusiones de rituximab $p=0.383$. (gráfica 15)

Gráfica 15



De los 64 pacientes se encontró respuesta favorable al tratamiento en 54 pacientes (84.4%), desfavorable en 10 pacientes (15.6%) (gráfica 16)

Gráfica 16



Al comparar las medias e intervalos de confianza, se observa que las dos son parecidas y que una contiene a la otra, por que quizá no sea significativa la edad como parámetro de comparación entre respuesta favorable y no favorable en el tratamiento con rituximab. (tabla 3)

Tabla 3

Descriptivos

RESPUESTA A TRATAMIENTO CON RITUXIMAB			Estadístico	Dev. Error	
EDAD	FAVORABLE	Media	40.57	1.227	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	38.11	
			Límite superior	43.04	
		Media recortada al 5%	40.67		
		Mediana	41.00		
		Varianza	81.306		
		Desv. Desviación	9.017		
		Mínimo	19		
		Máximo	61		
		Rango	42		
	Rango intercuartil	12			
	Asimetría	-.223	.325		
	Curtosis	-.143	.639		
	DESFAVORABLE	Media	38.90	2.223	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	33.87	
			Límite superior	43.93	
		Media recortada al 5%	38.94		
		Mediana	38.50		
		Varianza	49.433		
		Desv. Desviación	7.031		
Mínimo		28			
Máximo		49			
Rango		21			
Rango intercuartil	13				
Asimetría	-.110	.687			
Curtosis	-1.274	1.334			

La prueba de normalidad resulta no significativa, por lo que se utiliza prueba no paramétrica en este caso T de student para muestras independientes. (tabla 4)

Tabla 4

Pruebas de normalidad

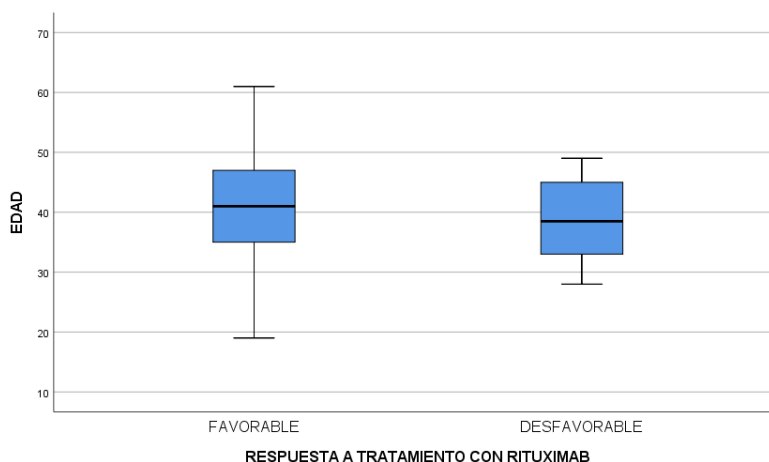
RESPUESTA A TRATAMIENTO CON RITUXIMAB		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EDAD	FAVORABLE	.059	54	.200*	.990	54	.933
	DESFAVORABLE	.166	10	.200*	.959	10	.776

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

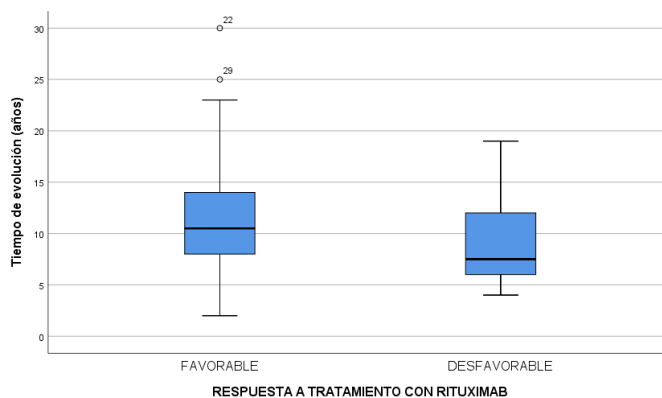
En esta grafica de cajas y bigotes las medias son muy similares por lo que quizás no sea significativa la edad con relación a los resultados. (gráfica 17)

Gráfica 17



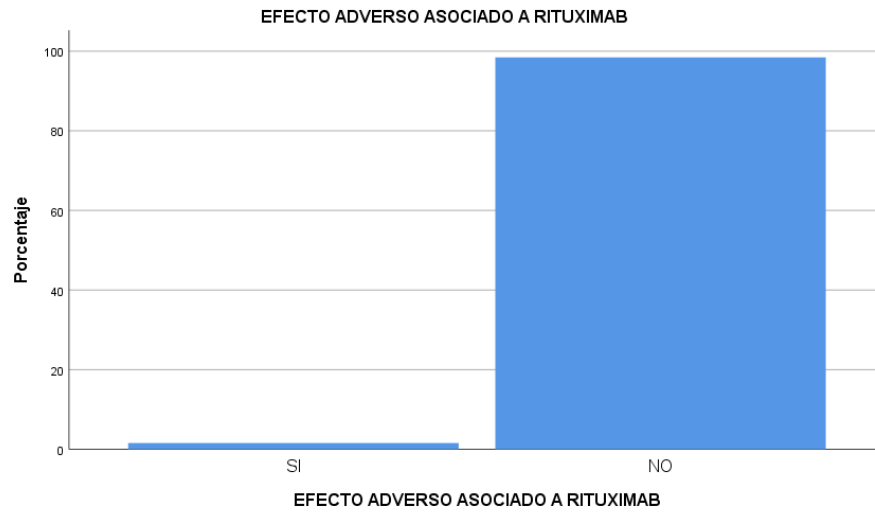
Resultado no significativo, el tiempo de evolución en años no correlacionó con la respuesta a tratamiento con rituximab $p= 0.115$ (gráfica 18)

Gráfica 18



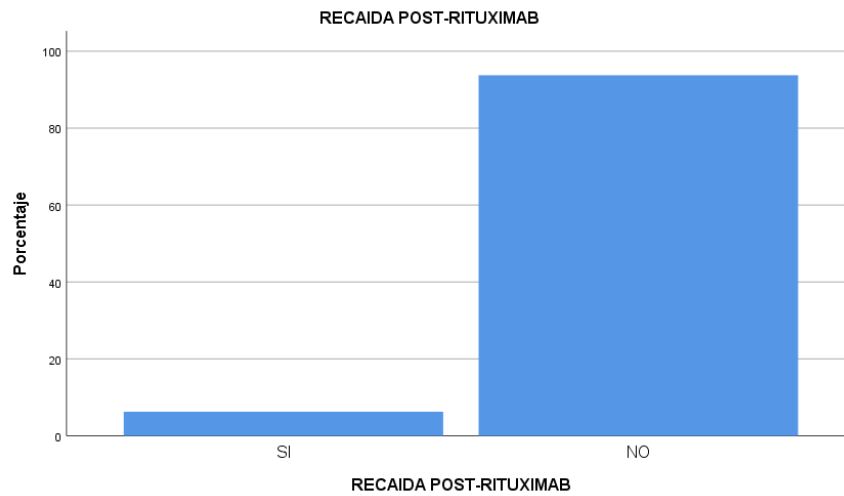
Se presento efectos adversos de la infusión con rituximab en 1 paciente (1.6%) infección de tracto urinario recurrente mientras en 63 pacientes (98.4%) no se encontraron efectos adversos relacionados con la infusión. (gráfica 19)

Gráfica 19



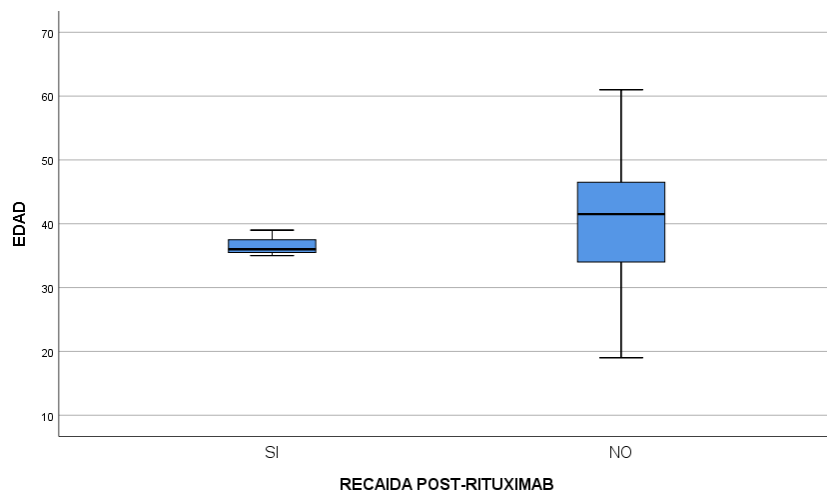
4 pacientes presentaron recaída posterior a la administración de rituximab (6.3%), mientras que 60 pacientes (93.8%) no presentaron recaída posterior a tratamiento con rituximab. (gráfica 20).

Gráfica 20



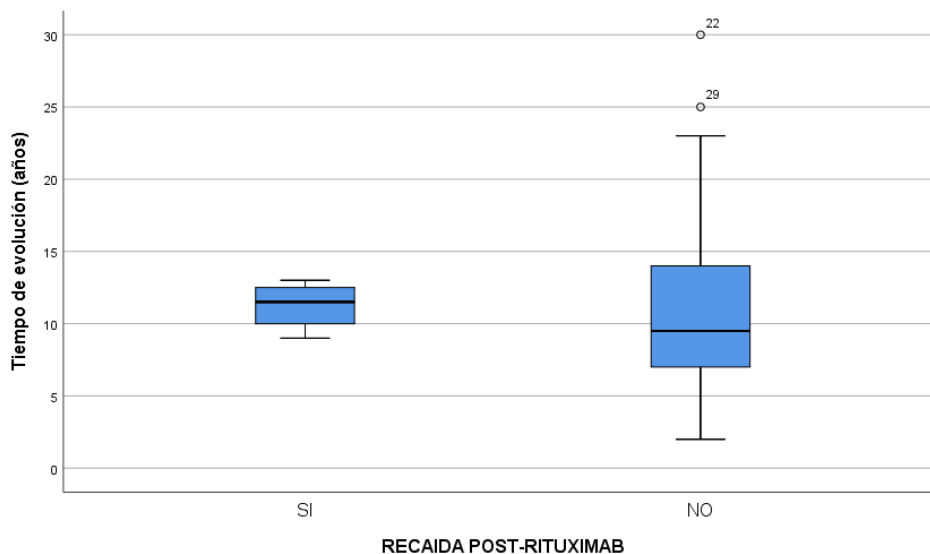
Prueba con resultado significativo con $p= 0.011$ la edad de los pacientes con recaída post rituximab es mas baja que los pacientes que no recaen, la media de edad de los que recaen es de 36 años mientras que de los que no recaen es de 40 años, los intervalos de confianza apenas se tocan. (gráfica 21)

Gráfica 21



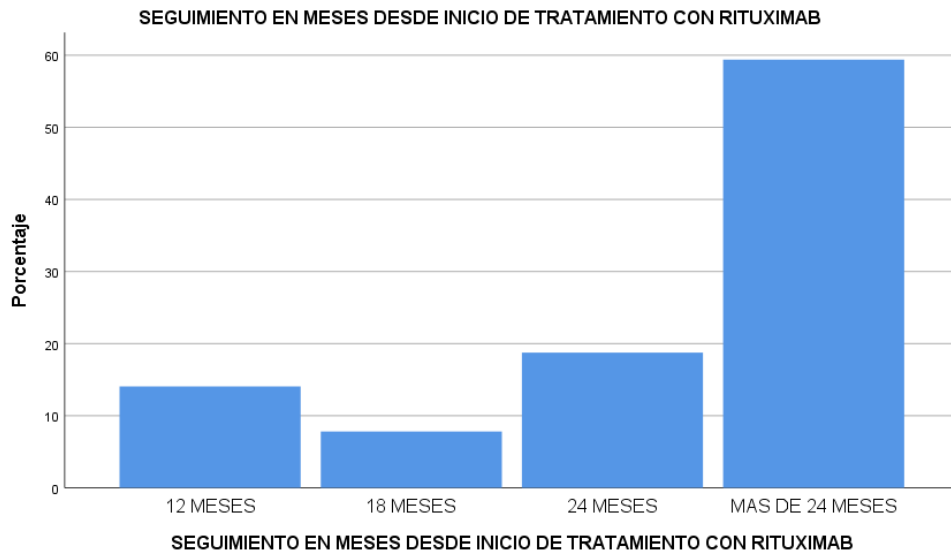
Resultado no significativo, el tiempo de evolución no se correlaciona con la recaída post rituximab $p= 0.640$ (gráfica 22)

Gráfica 22



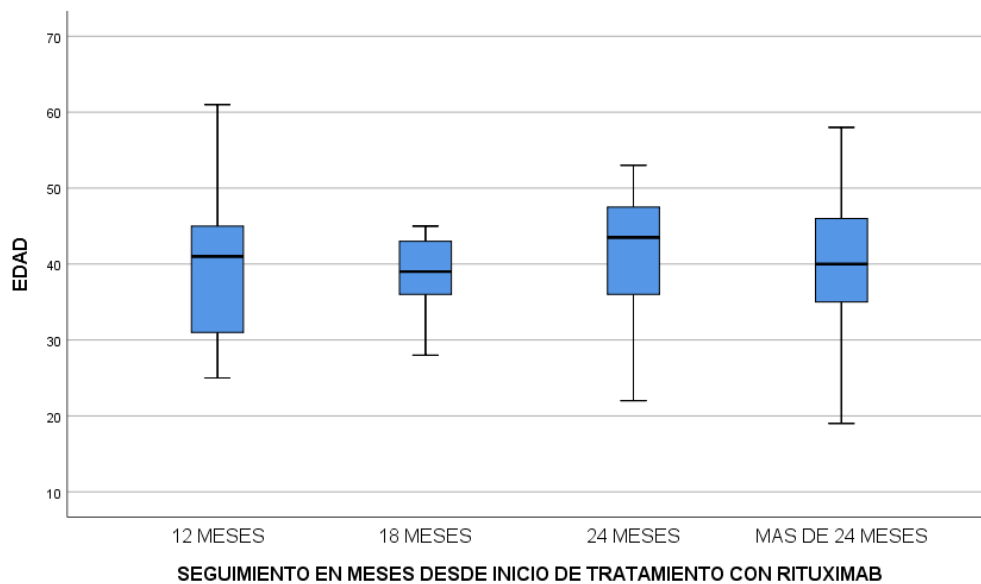
Para el seguimiento de los pacientes a través del tiempo encontramos 9 pacientes con seguimiento a 12 meses (14.1%), 5 pacientes con seguimiento a 18 meses (7.8%), 12 pacientes con seguimiento a los 24 meses (18.8%), y 38 pacientes cuyo seguimiento ha sido posterior a 24 meses (59.4%) (gráfica 23)

Gráfica 23



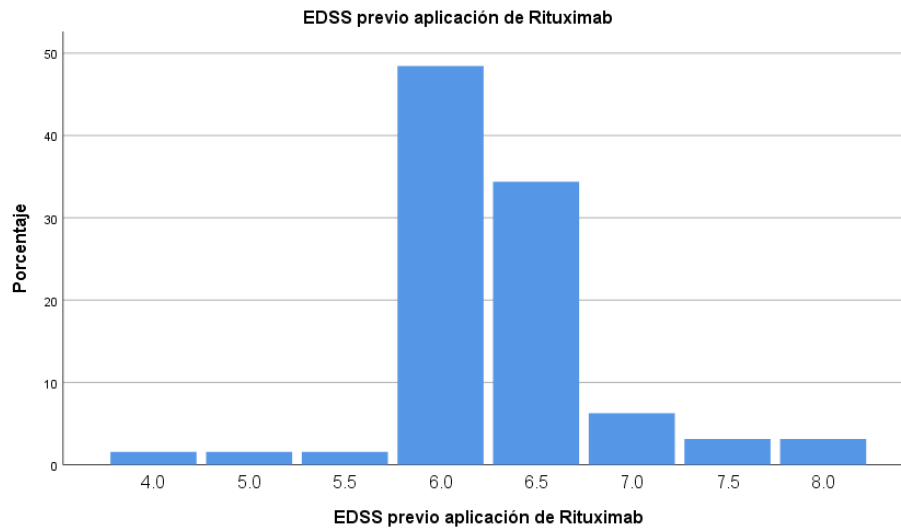
Resultado no significativo, la edad no correlacionó con el seguimiento en meses $p=0.917$ (gráfica 24)

Gráfica 24



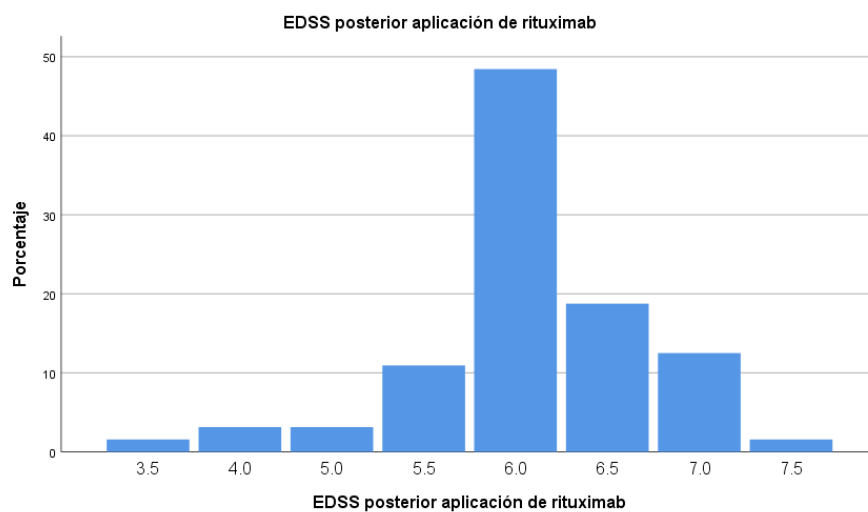
El EDSS previo a la aplicación de rituximab se encontró con una media de 6.5, encontrándose 1 paciente con el mínimo EDSS 4.0 (1.6%) y 2 pacientes con nuestra puntuación máxima 8.0 (3.6%) (gráfica 25)

Grafica 25



El EDSS posterior a la aplicación de tratamiento con rituximab tuvo una media de 6.0, 1 paciente con EDSS de 3.5 (1.6%) como puntaje mínimo y 2 pacientes con EDSS de 7.5 (3.6%) puntaje máximo. (gráfica 26)

Gráfica 26



En las pruebas de normalidad de la muestra el valor de P en kolmogorov (tabla 4) es significativo en la prueba de EDSS previo y posterior aplicación de rituximab, la muestra no se distribuye de manera normal como se observa en los histogramas por lo que la prueba utilizada en este caso es Wilcoxon. (gráficas 26, 27)

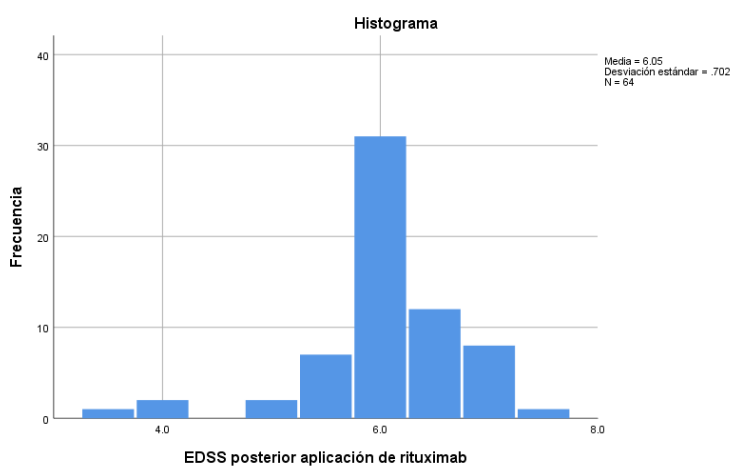
Tabla 4

Pruebas de normalidad

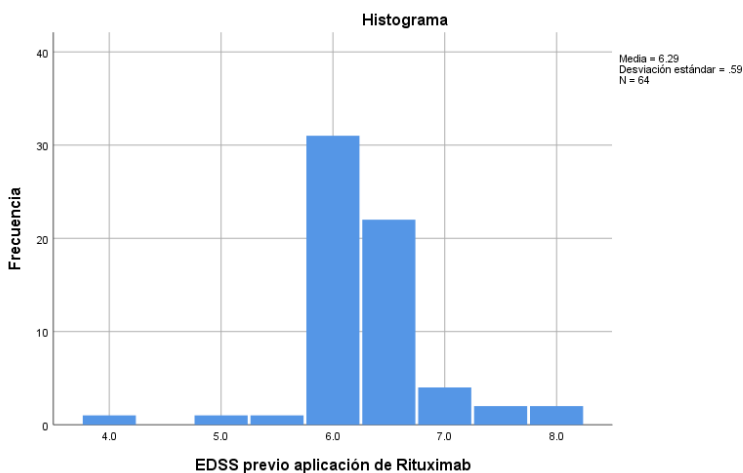
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EDSS posterior aplicación de rituximab	.281	64	.000	.841	64	.000
EDSS previo aplicación de Rituximab	.265	64	.000	.803	64	.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Gráfica 26

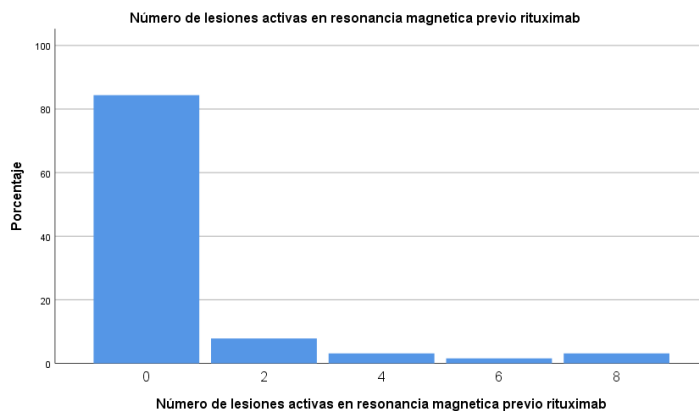


Gráfica 27



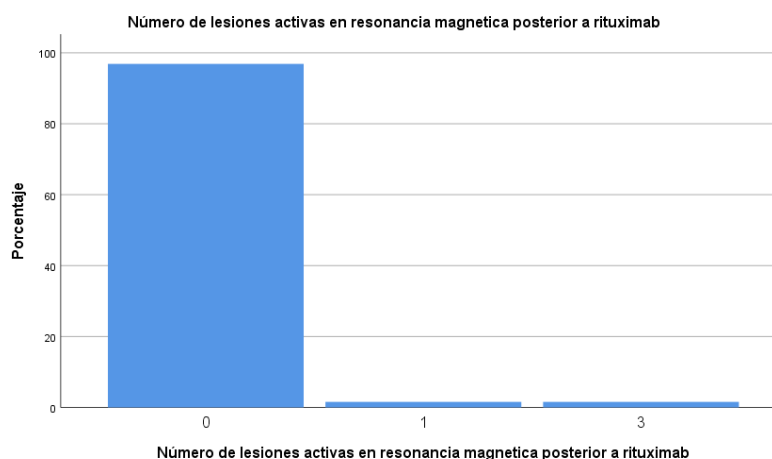
El número de lesiones activas en resonancia magnética previo a la aplicación de rituximab se encontró que 54 pacientes (84.4%) no presentaban lesiones al inicio de tratamiento, 5 pacientes (7.8%) presento 2 lesiones activas, 2 pacientes (3.1%) presento 4 lesiones activas en resonancia magnética, 1 paciente (1.6%) presento 6 lesiones activas al inicio del tratamiento y 2 pacientes (3.1%) presentaron 8 lesiones activas al momento del inicio de terapia con rituximab. (gráfica 28)

Gráfica 28



El número de lesiones activas posterior a tratamiento con rituximab se encontró que 62 pacientes (96.9%) de la población estudiada no presenta lesiones activas en la resonancia magnética, 1 paciente (1.6%) presentó 1 lesión activa y 1 paciente (1.6%) presentó 3 lesiones activas al momento de la medición posterior administración de rituximab (gráfica 29)

Gráfica 29



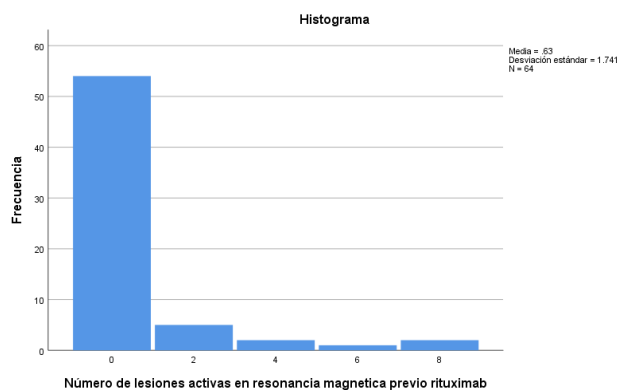
En las pruebas de normalidad de la muestra el valor de P en kolmogorov es significativo (tabla 5) en el número de lesiones activas en resonancia magnética previo y posterior aplicación de rituximab, la muestra no se distribuye de manera normal como se observa en los histogramas por lo que la prueba utilizada en este caso es Wilcoxon. (gráficas 30, 31)

Tabla 5

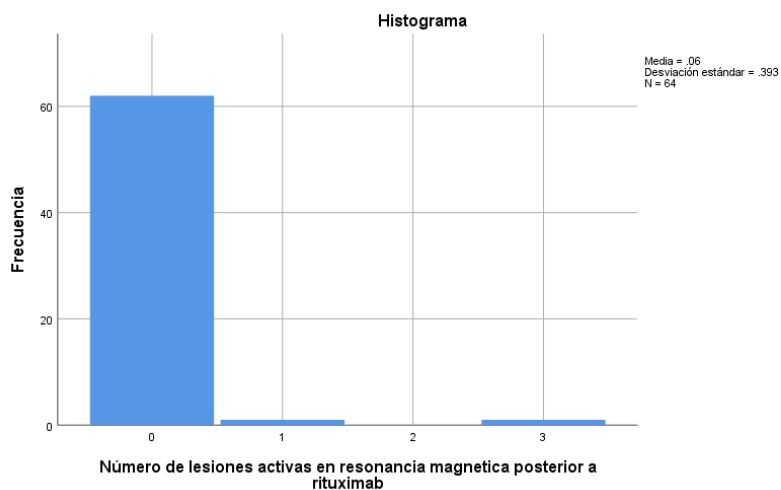
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Número de lesiones activas en resonancia magnética previo rituximab	.484	64	.000	.414	64	.000
Número de lesiones activas en resonancia magnética posterior a rituximab	.532	64	.000	.151	64	.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Gráfica 30

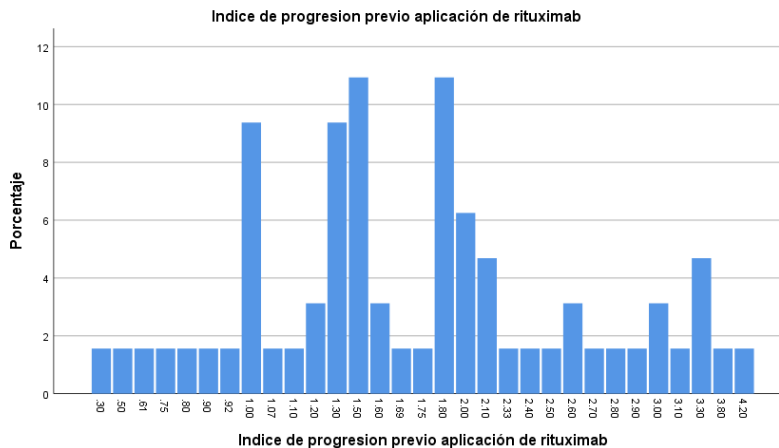


Gráfica 31



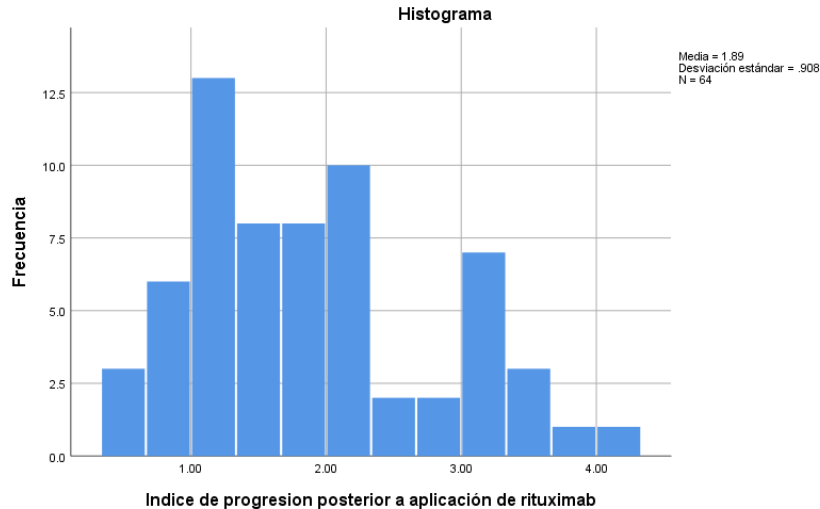
En relación con el índice de progresión en pacientes tratados con rituximab previa infusión se encontró una media de 1.79. (gráfica 32).

Gráfica 32



El índice de progresión posterior a tratamiento con rituximab se encontró con una media de 1.89. (gráfica 33).

Gráfica 34



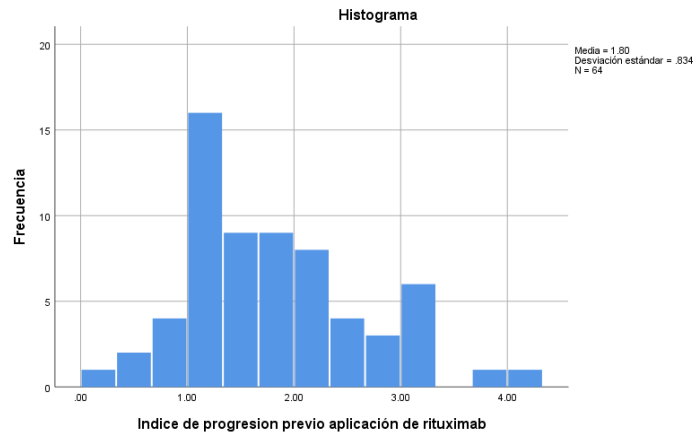
En las pruebas de normalidad de la muestra el valor de P en kolmogorov es significativo (tabla 6) en el en el índice de progresión previo y posterior aplicación de rituximab, la muestra no se distribuye de manera normal como se observa en los histogramas por lo que la prueba utilizada en este caso es Wilcoxon. (gráfica 34, 35)

Tabla 6

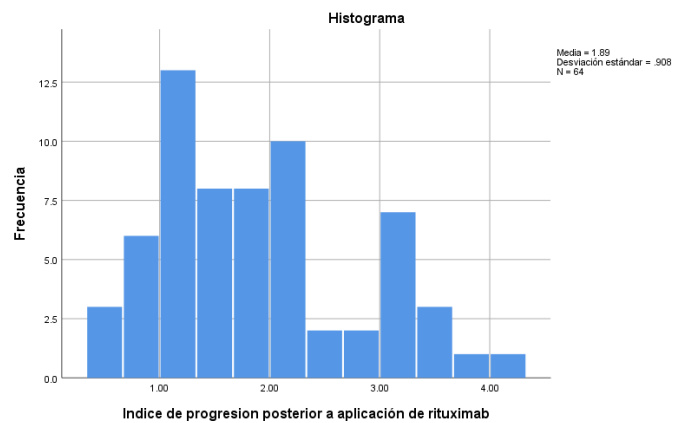
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Índice de progresion previo aplicación de rituximab	.139	64	.004	.952	64	.014
Índice de progresion posterior a aplicación de rituximab	.138	64	.004	.940	64	.004

a. Corrección de significación de Lilliefors

Gráfica 34



Gráfica 35



Resultado significativo antes y después de aplicación de escalas utilizadas en cuanto al tratamiento con rituximab (tabla 7)

Tabla 7

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
EDSS posterior aplicación de rituximabnegativos	Rangos	27 ^a	20.15	544.00
- EDSS previo aplicación de Rituximab	Rangos positivos	10 ^b	15.90	159.00
	Empates	27 ^c		
	Total	64		

Número de lesiones activas en resonancia magnética posterior a rituximab - Número de lesiones activas en resonancia magnética previo rituximab	Rangos negativos	10 ^d	5.50	55.00
	Rangos positivos	0 ^e	.00	.00
	Empates	54 ^f		
	Total	64		
Índice de progresión posterior a aplicación de rituximab - Índice de progresión previo aplicación de rituximab	Rangos negativos	11 ^g	10.50	115.50
	Rangos positivos	25 ^h	22.02	550.50
	Empates	28 ⁱ		
	Total	64		

a. EDSS posterior aplicación de rituximab < EDSS previo aplicación de Rituximab

b. EDSS posterior aplicación de rituximab > EDSS previo aplicación de Rituximab

c. EDSS posterior aplicación de rituximab = EDSS previo aplicación de Rituximab

d. Número de lesiones activas en resonancia magnética posterior a rituximab < Número de lesiones activas en resonancia magnética previo rituximab

e. Número de lesiones activas en resonancia magnética posterior a rituximab > Número de lesiones activas en resonancia magnética previo rituximab

f. Número de lesiones activas en resonancia magnética posterior a rituximab = Número de lesiones activas en resonancia magnética previo rituximab

g. Índice de progresión posterior a aplicación de rituximab < Índice de progresión previo aplicación de rituximab

h. Índice de progresión posterior a aplicación de rituximab > Índice de progresión previo aplicación de rituximab

i. Índice de progresión posterior a aplicación de rituximab = Índice de progresión previo aplicación de rituximab

Resultado significativo antes y después de la aplicación de rituximab en escala EDSS $p= 0.003$, así como con respecto al número de lesiones activas $p= 0.005$ y en cuanto al índice de progresión $p= 0.001$. (tabla 8)

Tabla 8.

Estadísticos de prueba^a

	EDSS posterior aplicación de rituximab - EDSS previo aplicación de Rituximab	Número de lesiones activas en resonancia magnética posterior a rituximab - Número de lesiones activas en resonancia magnética previo rituximab	Índice de progresión posterior a aplicación de rituximab - Índice de progresión previo aplicación de rituximab
Z	-3.012 ^b	-2.823 ^b	-3.432 ^c
Sig. asintótica(bilateral)	.003	.005	.001

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos positivos.

c. Se basa en rangos negativos.

5.- DISCUSION

Entre las diferentes patologías estudiadas en las que se indico rituximab fue el primer lugar la esclerosis múltiple secundaria progresiva con 37 pacientes (57.8%) en comparación con la variedad primaria progresiva con 27 pacientes (42.2%). Lo cual correlaciona con la literatura ya que del 10% de los pacientes que cursan con variedades progresivas se presenta con mayor frecuencia la forma secundaria progresiva que la primaria progresiva, dentro de los fenotipos que existen de la enfermedad existen variantes pseudotumorales, que no entran dentro de la clasificación de remitente-recurrente, primaria o secundaria progresiva, teniendo en cuenta esto seria motivo de estudio la inclusión de estas variantes dentro del espectro de las variedades progresivas de la enfermedad principalmente dentro de las formas primarias.

Al centrarse en las características demográficas estudiadas para nuestra población la edad mas baja fue de 19 años y el mayor con 61 años, con una media de 40 años, del total de los expedientes recolectados se encontró mayor prevalencia en sexo femenino con 42 pacientes (65.6%) en comparación con 22 hombres (34.4%), no se encontró correlación estadísticamente significativa al comparar edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad con respuesta a tratamiento con rituximab. Lo cual significa que el inicio de terapia con anti-CD20 en este caso rituximab no correlaciona con variables demográficas estudiadas.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la edad y diagnostico siendo mas jóvenes los pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva en comparación con los pacientes con diagnostico de esclerosis múltiple secundaria progresiva, así como también se encontró diferencia estadística en cuanto al tiempo de evolución siendo los pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva los de menor tiempo de evolución comparados con los pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva, correlacionando con la literatura en todo el mundo siendo los pacientes mas jóvenes los que presentan formas mas agresivas de la enfermedad con mayor acumulación de discapacidad, los pacientes con formas secundarias progresivas cursan en inicio con fenotipo remitente-recurrente en algunos casos hasta 10 años antes de presentar formas secundarias progresivas.

En cuanto a las manifestaciones clínicas presentadas por el paciente al momento del diagnóstico de esclerosis múltiple primaria y secundaria progresiva la mielitis transversa fue la frecuentemente encontrada en 27 pacientes (42.2%), seguido del síndrome pancerebeloso 16 pacientes (25%), se presentó como manifestación inicial neuritis óptica en 4 pacientes (6.3%), 3 pacientes presentaron síndrome de tallo encefálico (4.7%), así como también 3 pacientes presentaron síndrome de tallo encefálico y síndrome pancerebeloso (4.7%), sin embargo 8 pacientes presentaron síndrome pancerebeloso en asociación con mielitis transversa (12.5%), solamente un paciente presentó asociación de síndrome pancerebeloso y neuritis óptica (1.6%), 1 paciente con inicio con síndrome hemisférico cerebeloso (1.6%) y 1 paciente con asociación de mielitis y síndrome de tallo encefálico (1.6%). Dichas manifestaciones clínicas, se consideran la mayoría atípicas de presentación de esclerosis múltiple, dentro de los síndromes clásicos se encuentra la neuritis óptica típica como forma de presentación inicial hasta en 25% de los pacientes para fenotipos remitente-recurrente, seguida de la mielitis transversa, síndrome de tallo encefálico, y síndrome piramidal, para las formas progresivas se presentan síndromes atípicos y más agresivos que para las formas remitentes-recurrentes, el síndrome pancerebeloso por mucho es la manifestación en nuestros pacientes más frecuentemente presentada, seguida de la mielitis transversa y síndrome de tallo encefálico, lo cual presenta un reto diagnóstico para el clínico ya que la enfermedad con la enfermedad con la que se realiza diagnóstico diferencial dentro de las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central es el espectro de neuromielitis óptica el cual tiene como síndromes característicos 6: neuritis óptica bilateral, mielitis longitudinal extensa, síndrome de tallo encefálico, síndrome cerebral sintomático, síndrome del área postrema, narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico agudo. Hallazgo bastante interesante ya que el tratamiento que se utiliza con mayor frecuencia para esclerosis múltiple de primera línea suele empeorar a los pacientes con espectro de neuromielitis óptica.

Con respecto a los tratamientos previos un total de 25 pacientes recibieron como tratamiento previo con interferón B 8 millones de unidades (39.1%), mientras que 29 pacientes recibieron tratamiento de interferón combinado con algún otro fármaco

modificador de la enfermedad (45.3%), 1 paciente se trató únicamente con monoterapia con natalizumab (1.6%), 2 pacientes recibieron tratamiento con natalizumab y algún otro fármaco modificador de la enfermedad (3.2%), 2 pacientes fueron tratados con mitoxantrona (3.2%), 1 paciente fue tratado con teriflunamida (1.6%) y 4 pacientes no recibieron terapia previa con ningún fármaco antes del inicio de terapia con rituximab (6.3%). Lo que significa que se utilizaron terapias de primera y segunda línea para esclerosis múltiple incluso catalogada como altamente agresiva sin resultados favorables, en este escenario se decide iniciar terapia con rituximab ya que dentro del cuadro básico del IMSS no contamos con otro tipo de terapias como ocrelizumab, rituximab actualmente se utiliza como terapia OFF LABEL para el tratamiento de formas agresivas de EM hasta ahora sin estudios que comprueben efectividad o seguridad de su uso en este tipo de patologías.

La indicación de tratamiento con rituximab 27 pacientes la indicación fue recaída (42.2%), 27 pacientes fue progresión de la enfermedad (42.2%), 2 pacientes por aumento de lesiones activas en resonancia magnética (3.1%) y 8 pacientes fue por todas las anteriores (12.5%). Al comparar con la edad y la indicación con terapia con rituximab no se encontró diferencia significativa, tampoco la indicación de rituximab con el tiempo de evolución de la enfermedad. Dentro de la fisiopatología de la enfermedad se podrían distinguir 2 fases, una inflamatoria y una degenerativa, la segunda como su nombre lo dice se caracteriza por acumulación progresiva de discapacidad (progresión) de la enfermedad la cual se asocia íntimamente con las recaídas que presentan los pacientes, concluyendo en este caso la indicación de la infusión mas frecuentemente es el aumento de discapacidad en la escala EDSS.

El número de infusiones que han recibido 5 pacientes han recibido al menos 4 infusiones de rituximab (7.8%), 16 pacientes se encuentran en el rango de 5-8 infusiones de rituximab (25%), 16 pacientes en rango de infusión de 9-12 (25%), 6 pacientes se encuentran en un rango de infusiones de entre 13-16 (9.4%) y 21 pacientes se encuentran en seguimiento con mas de 17 infusiones de rituximab (32.8%), sin encontrarse estadísticamente significativo la edad con respecto al número de infusiones recibidas. Nuestros pacientes en la republica mexicana específicamente dentro de la población de nuestro servicio en el hospital de

especialidades el centro médico nacional "La raza." tenemos la clínica mas grande de esclerosis múltiple de Latinoamérica, de estos pacientes contamos con 64 pacientes con variedad progresiva de la enfermedad y dentro de los estudios revisados a nivel mundial contamos con pacientes con seguimiento de mas de 17 infusiones, lo cual aun no se ha reportado en la literatura hasta ahora, únicamente con infusiones entre 12-14, lo cual quiere decir que este estudio demuestra la seguridad del tratamiento a largo plazo, al no contar con la terapia de primera línea para EMPP, y EMSP (ocrelizumab).

De los 64 pacientes se encontró respuesta favorable al tratamiento en 54 pacientes (84.4%), desfavorable en 10 pacientes (15.6%), al realizar análisis estadístico con respecto a si la respuesta es favorable o no con respecto a la edad o tiempo de evolución no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Por mucho la respuesta favorable que se presento en nuestra población no cuenta con precedentes en otros estudios para comparación.

Se presentaron efectos adversos en 1 paciente (1.6%) infección de tracto urinario recurrente, en comparación con 63 pacientes (98.4%) que no se presentaron efectos adversos, en esclerosis múltiple primaria y secundaria progresiva el perfil de seguridad de rituximab se demuestra en este estudio ya que solamente 1 paciente presento efecto secundario directamente relacionado con la aplicación de rituximab, 4 pacientes (6.3%) presentaron recaída de la enfermedad mientras que 60 pacientes (93.8%) no presentaron recaída posterior al tratamiento. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad y las recaídas post aplicación de rituximab, siendo los pacientes mas afectados los mas jóvenes en comparación con los pacientes con mayor edad que tienen menos recaída, la media de edad de los pacientes que recaen es de 36 años, mientras que los pacientes que no recaen tienen una media de 40 años, el tiempo de evolución de la enfermedad no correlacionó estadísticamente significativa. Este fenómeno es esperado por dos razones, la primera es que el porcentaje de pacientes que presentaron recaída es muy bajo, menor del 7% correspondiendo con la literatura mencionada, y de esos pacientes que presentaron recaída posterior a la aplicación de rituximab son los pacientes mas jóvenes, ya que las variedades primarias progresivas tienden a ser

mas agresivas en comparación con las variedades secundarias progresivas, y además las variedades primarias progresivas son mas frecuentes en población mas joven, en este estudio con media de edad de 36 años.

Respecto al seguimiento 9 pacientes con seguimiento a 12 meses (14.1%), 5 pacientes con seguimiento a 18 meses (7.8%), 12 pacientes con seguimiento a los 24 meses (18.8%), y 38 pacientes cuyo seguimiento ha sido posterior a 24 meses (59.4%), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa al comparar la edad con respecto al seguimiento en meses. Contamos con el seguimiento mas amplio dentro del continente con mas de 24 meses en comparación con la literatura en donde únicamente se encuentra el seguimiento a 18 meses, con respuesta favorable.

En las escalas de evaluación el EDSS previo a la aplicación de rituximab se encontró con una media de 6.5, encontrándose 1 paciente con el mínimo EDSS 4.0 (1.6%) y 2 pacientes con nuestra puntuación máxima 8.0 (3.6%) y el EDSS posterior a la aplicación de tratamiento con rituximab tuvo una media de 6.0, 1 paciente con EDSS de 3.5 (1.6%) como puntaje mínimo y 2 pacientes con EDSS de 7.5 (3.6%) puntaje máximo, encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre el antes y el después de la aplicación de la terapia con rituximab en escala de discapacidad aplicada. Uno de los resultados mas sorprendentes dentro de las variables estudiadas es la disminución de la discapacidad acumulada medida por la escala EDSS con diferencia significativa antes y después de la aplicación de rituximab con disminución de 2.5 puntos de diferencia de una con respecto a la segunda, lo cual demuestra sin lugar a duda el resultado positivo de la terapia con rituximab en formas progresivas de EM.

El número de lesiones activas en resonancia magnética previo a la aplicación de rituximab se encontró que 54 pacientes (84.4%) no presentaban lesiones al inicio de tratamiento, 5 pacientes (7.8%) presento 2 lesiones activas, 2 pacientes (3.1%) presento 4 lesiones activas en resonancia magnética, 1 paciente (1.6%) presento 6 lesiones activas al inicio del tratamiento y 2 pacientes (3.1%) presentaron 8 lesiones activas al momento del inicio de terapia con rituximab y posterior a tratamiento con rituximab se encontró que 62 pacientes (96.9%) de la población estudiada no

presenta lesiones activas en la resonancia magnética, 1 paciente (1.6%) presento 1 lesión activa y 1 paciente (1.6%) presento 3 lesiones activas al momento de la medición posterior administración de rituximab encontrándose diferencia estadísticamente significativa en el conteo de lesiones activas antes y después de la terapia con rituximab. Otro de los parámetros estudiados es el número de lesiones activas dentro de la EM una lesión activa significa actividad de la enfermedad, es decir que la región del cerebro involucrada se encuentra con inflamación activa, es importante tener en cuenta que con la terapia modificadora de la enfermedad se tienen varios objetivos, uno de los cuales es disminuir la actividad (lesiones captantes de gadolinio) y la progresión (EDSS), con lo cual la administración de rituximab no solo es benéfica si no también segura y efectiva.

El índice de progresión previo a tratamiento tuvo una media de 1.79 y posterior 1.89 encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre el antes y después de aplicación de rituximab. La progresión de la enfermedad es un parámetro importante si bien la historia natural de enfermedad es la progresión hasta la muerte por esclerosis múltiple, la aplicación de terapia con RTX resulto beneficiosa retrasando importantemente la progresión tanto que ninguno de nuestros pacientes tiene EDSS mas de 8.0

6.- CONCLUSIONES

Los pacientes mas jóvenes presentan la variedad primaria progresiva.

Las manifestaciones clínicas mas frecuentemente mente presentadas son el síndrome pancerebeloso, mielitis transversa, síndrome de tallo encefálico, y con menos frecuencia neuritis óptica

Los tratamientos previos mas frecuentemente utilizados son interferón B 1 b, asociado a otros fármacos modificadores de la enfermedad incluyendo los indicados para esclerosis múltiple altamente agresiva (natalizumab).

La indicación para el inicio de terapia con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple primaria y secundaria progresiva fue en primer lugar la progresión de la enfermedad seguida de las recaídas.

El mayor número de infusiones en los pacientes de nuestro estudio es mayor a 17. EL 84.4% de los pacientes con EMP presentaron respuesta favorable a la administración de rituximab.

Solamente se presento 1 efecto secundario a la administración de rituximab, infección de tracto urinario recurrente.

Nuestro seguimiento supera los 24 meses en comparación con el resto de la literatura mundial con 18 meses

Se demostró estadísticamente la reducción de la escala de EDSS antes y después de la aplicación de rituximab a dosis de 375mg/m²/dosis en 2.5 puntos

El número de lesiones activas en los pacientes antes y después mejoro significativamente en 27 pacientes, sin presentar lesiones activas al final de nuestro estudio

La progresión de la enfermedad es un parámetro importante si bien la historia natural de enfermedad es la progresión hasta la muerte por esclerosis múltiple, ninguno de nuestros pacientes durante el tiempo evaluado progreso a EDSS de 10.0.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Awad, A. M., & Stüve. IMMUNOPATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS. CONTINUUM (MINNEAP MINN). 2010, 16, 166–180.
- 2.- Scotti B, Disanto G, Sacco R, Guigli M, Zecca C, Gobbi C. Effectiveness and safety of Rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. 2018, PLoS ONE 13(5): e0197415.
- 3.- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sorensen, P. S., Thompson, A. J., ... Polman, C. H. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. 2014. *Neurology*, 83(3), 278–286.
- 4.- Feng, J., & Ontaneda, D. Treating primary-progressive multiple sclerosis: potential of ocrelizumab and review of B-cell therapies. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*. 2017, Volume 7, 31–45.
- 5.- Nwobi O, Abitbol C, Chandar J, Seeherunvong W, Zilleruelo G. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *PediatrNephrol*. 2008; 23 (3):413–419
- 6.- Silverman G, Weisman S. Rituximab Therapy and Autoimmune Disorders Prospects for Anti-B Cell, Therapy *Arthritis & rheumatism*. 2003 48(6):1484–1492
- 7.- Maloney D. Preclinical and phase I and II trial of Rituximab. *SeminOncol*. 1999, 26 (5):74-8.
- 8.- Onrust S, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs* 1999, 1:79-88.
- 9.- Hainsworth J. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003, 5 (4): 12-6.

10.- Looney R, Anolik J, Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004. 16(3): 180-5.

11.- He, D., Guo, R., Zhang, F., Zhang, C., Dong, S., & Zhou, H. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.

12.- Salzer, J., Svenningsson, R., Alping, P., Novakova, L., Björck, A., Fink, K., Islam-Jakobsson, P., Malmeström, C., Axelsson, M., Vågberg, M., Sundström, P., Lycke, J., Piehl, F., ... Svenningsson, A. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*, 2016, 87(20), 2074-2081.

13.- Edwards, J. C. W., & Cambridge, G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology*. 2001, 40(2), 205–211.

14.- Leandro, M. J., Edwards, J. C., & Cambridge, G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002, 61(10), 883-8.

15.- Leandro M, Edwards J, Cambridge G. B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: early evidence for safety, efficacy, and dose response. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):370.

16.- Edwards, Jonathan & Szczepanski, Leszek & Szechinski, J & Filipowicz-Sosnowska, A & Close, David & Stevens, R.M.. Efficacy and safety of rituximab, a B-cell targeted chimeric monoclonal antibody: A randomized, placebo controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002, 46. S197.

17.- Vita, S. D., Zaja, F., Sacco, S., Candia, A. D., Fanin, R., & Ferraccioli, G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: Evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis & Rheumatism*. 2002, 46(8), 2029–2033.

18.- Edwards, J. C. ., Leandro, M. ., & Cambridge, G. B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2004, 30(2), 393–403.

19.- Smith, M. R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003, 22(47), 7359–7368.

20.- Van Vollenhoven, R. F., Emery, P., Bingham, C. O., Keystone, E. C., Fleischmann, R. M., Furst, D. E., ... Lehane, P. B. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012, 72(9), 1496–1502.

21.- Salliot, C., Dougados, M., & Gossec, L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008, 68(1), 25–32.

8.- ANEXOS

Anexo 1

“EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN LA PRACTICA CLINICA ROUTINARIA: UN ANALISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES MEXICANOS CON ESCLEROSIS MULTIPLE PROGRESIVA”

Hoja de recolección de datos ESCLEROSIS MULTIPLE

Nombre: _____ NSS: _____

Edad: _____ Sexo: a) Masculino b) Femenino

Edad al diagnóstico: _____ Tiempo de evolución
(meses): _____

Manifestaciones clínicas:

Sistema afectado	Manifestación clínica
EDSS	a. Pre-rituximab b. Post-rituximab
Esclerosis Múltiple	a. Primaria Progresiva b. Secundaria Progresiva

Tratamiento

Fármaco	Terapia	
TRANSPLANTE AUTOLOGO	Especificar _____	Dosis: _____

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD	Especificar_____	Dosis:_____
INMUNOSUPRESOR	Especificar_____	Dosis:_____
TERAPIA BIOLÓGICA	Especificar_____	Dosis:_____

Rituximab

Indicación:	
Dosis	Especificar_____
Número de ciclos	Especificar_____
Respuesta	Especificar_____
Efecto adverso	Especificar_____