



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

RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES NEUROINMUNOLÓGICAS:  
REVISIÓN DE LA LITERATURA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

 DRA. ANAY CERVANTES SÁNCHEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. JUAN CARLOS GARCIA BERISTAIN

ASESOR DE TESIS: DR. EDUARDO BARRAGAN PEREZ



Ciudad de México, Febrero 2021



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**

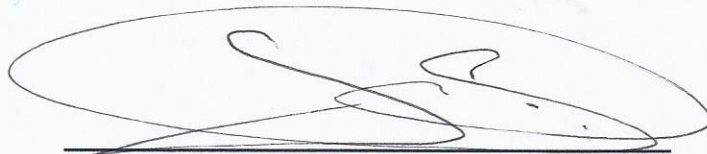
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**HOJA DE FIRMAS**

---

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



---

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



---

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

# **RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES NEUROINMUNOLÓGICAS: REVISIÓN DE LA LITERATURA**

## **INVESTIGADORES:**

Director de Tesis:

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

Asesores de Tesis

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

Tesista:

Dra. Anay Cervantes Sánchez  
Residente de 5º grado de la Subespecialidad de Neurología Pediátrica  
Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez

## **DEDICATORIA**

A mis padres quienes aún en la distancia siempre se hacen presentes, siguen guiándome y son los pilares de mi vida.

A mi persona favorita y el motor de mis actos: mi hermano.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por ponerme en el lugar correcto con las personas correctas y permitirme estar en la especialidad más apasionante de la pediatría. Al Hospital Infantil de México Federico Gómez, por ser mi escuela y casa durante este tiempo de aprendizaje. A todos mis maestros que han sido parte de mi formación: al Dr. Carlos Sánchez, mi guía, y ejemplo a seguir, a la Dra. Julia Ribbon por creer en mi capacidad de estar en el Mejor hospital para hacer Neurología Pediátrica a mis asesores de tesis: Dr. JC, gracias por sus grandes enseñanzas y por ir siempre de la mano en este ciclo llamado Residencia, compartir sus conocimientos y pasión por la neurología, a mis compañeros y amigos: sin ustedes lo aprendido no significaría tanto: gracias a los 4; y sobre todo a mis pacientes, porque es a ellos a quienes debemos el honor de servir y sin ellos esta tesis no tendría razón de ser.

## INDICE

<b>HOJA DE FIRMAS.....</b>	<b>2</b>
<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>4</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>7</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>8</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>22</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>24</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>29</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>39</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>42</b>
<b>LIMITACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>42</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>43</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>44</b>

## RESUMEN

**Introducción.** Las enfermedades neuroinmunológicas comprenden patologías como Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica (NMOSD), Esclerosis múltiple (MS), encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), miastenia gravis (MG), encefalitis con anticuerpos anti receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato). El tratamiento con anticuerpos monoclonales tales como el Rituximab es una opción actual en el manejo de enfermedades del SNC de origen inmunológico. De igual manera la prevención contra las recaídas es una prioridad a fin de disminuir la discapacidad residual y disminuir secuelas en la población pediátrica: resultados que ofrece el tratamiento con rituximab.

**Objetivo.** Realizar una revisión actualizada de la literatura que sustente el manejo con Rituximab como una línea de tratamiento en trastornos neuroinmunológicos pediátricos.

**Método.** Revisión de la literatura de: estudios clínicos, revisiones sistemáticas de la literatura mediante el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings) en la base de datos PubMed, Cochrane, EMBASE y ClinicalKey. Selección de estudios que incluyeran la tasa de recaídas anualizadas (ARR), Expanded Disability Status Scale (EDSS) o Modified Rankin Scale (mRS) con el fin de evaluar eficacia y reporte del número y descripción de los eventos adversos encontrados.

**Resultados.** Existe evidencia en la literatura acerca de la eficacia en el uso de rituximab en patologías como NMOSD; MT, MS, NO, NMDA. Con dosis de 375mg/m<sup>2</sup> o 500mg/m<sup>2</sup> según la patología. Con base en mejoría de la calidad de vida y tiempo de recuperación. Los principales efectos adversos son reacciones a infusión, cefalea, náusea, vómito, rash, ansiedad, infecciones. Ninguno de estos adversos ameritó la suspensión de la infusión con rituximab y fueron transitorio y/o autolimitados.

**Conclusión.** Según la revisión realizada Rituximab mostró una mejoría significativa en padecimientos tales como: NMOSD; MT, MS, NO, NMDA. Siendo administrado como terapia de primera y segunda línea

**Palabras clave.** *Rituximab, Pediatría, Encefalitis autoinmune, NMOSD, miastenia gravis.*



## MARCO TEÓRICO

### 1.- VISION GENERAL DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL SISTEMA NERVIOSO.

La práctica de la neurología autoinmune se centra en el diagnóstico y el tratamiento de un amplio espectro de afecciones neurológicas impulsadas por respuestas inmunes anormales dirigidas contra los tejidos neurales.<sup>1</sup> Los trastornos autoinmunes del sistema nervioso son causados por una respuesta inmune adaptativa dirigida contra un antígeno expresado dentro del sistema nervioso.<sup>2</sup>

Dentro de las enfermedades neuroinmunológicas se encuentran:

- *Las enfermedades desmielinizantes* que son patologías caracterizadas por una afectación inflamatoria de la mielina. Entre las más frecuentes se encuentran: (A) Esclerosis múltiple: Enfermedad por alteración de la mielina del sistema nervioso central y es más frecuente en la población adulta. (B) Enfermedades del Espectro de la Neuromielitis Óptica: patología autoinmune crónica que se manifiesta en forma de ataque del sistema inmunitario contra las neuronas del nervio óptico y de la médula espinal.<sup>3</sup> (C) Encefalomielitis diseminada aguda: se caracteriza por una respuesta autoinmune contra la sustancia blanca de forma predominante que se suele desencadenar tras una infección.
- *Las encefalitis autoinmunes pediátricas*: Este tipo de enfermedades afectan de forma predominante a la sustancia gris. Hasta hace poco la mayoría eran de causa desconocida, recientemente se ha descubierto que gran parte de ellas son causadas por anticuerpos dirigidos contra proteínas que se encuentran en la superficie de las neuronas.<sup>4</sup> Pueden tener síntomas muy diversos que incluyen trastornos del movimiento, síntomas psiquiátricos y crisis epilépticas.<sup>5,6</sup> (A) Encefalitis anti NMDAR: El anticuerpo anti-NMDAR actúa contra los receptores neuronales y causa alteraciones psiquiátricas, trastornos del movimiento y crisis. El 50% de los afectados son niños.<sup>6</sup> (B) Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de GABA-A: El anticuerpo GABA AR actúa contra este receptor neuronal y causa encefalitis y crisis epilépticas refractarias. El 40% de los afectados son niños.<sup>7,8</sup>
- *Trastornos de la unión neuromuscular autoinmune*: (A) La Miastenia Gravis es el trastorno adquirido de la unión neuromuscular más frecuente. Se trata de una enfermedad autoinmune que altera la transmisión nerviosa en la sinapsis neuromuscular, produciendo clínicamente debilidad fluctuante. En la mayoría de los pacientes se detecta la presencia de anticuerpos contra diferentes componentes de la membrana postsináptica de la Unión Neuromuscular, específicamente a los anticuerpos dirigidos contra el receptor de acetilcolina.<sup>9</sup>

## 2. PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

A) INMUNIDAD, AUTOINMUNIDAD, CELULAS B Y CELULAS T: La autoinmunidad representa el resultado final de la falla de los mecanismos que regulan la tolerancia inmune. El rasgo esencial de una enfermedad autoinmune es el daño del tejido ocasionado por una respuesta inmune contra los propios tejidos del cuerpo.<sup>10</sup> Por otra parte, la autoinmunidad implica solo la presencia de autoanticuerpos o células T que son reactivas contra autoantígenos y esto no necesariamente indica que el desarrollo de la autorreactividad tenga consecuencias perjudiciales. Además, hay evidencia de que la diferenciación parcial de las células T cooperadoras (TH1) puede causar daño a los órganos. Las alteraciones principales de la actividad de las células T y/o B, la desregulación de la citosina y el déficit en las rutas inmunorregulatorias pueden también jugar un papel relevante en el desarrollo de la autoinmunidad.<sup>11</sup>

B) CÍRCULO DE VIDA DE CÉLULAS B Y HOMEOSTASIS EN EL SISTEMA NERVIOSO: Las células B derivadas de la médula ósea se dividen tradicionalmente en dos subgrupos, las líneas B1 y B2. Las células B1 son longevas, se renuevan por sí mismas, son parte del sistema inmune 'innato' y tienen la capacidad de producir grandes cantidades de anticuerpos IgM polirreactivos.<sup>9-11</sup> En contraste, las células B2 representan el sistema inmune adaptativo y se diferencian en la médula ósea, independientemente de un antígeno, en células B inmaduras. Posteriormente ingresan a la fase dependiente de antígeno en los tejidos linfoides periféricos, pero también en el cerebro, donde se diferencian de las células maduras pero ingenuas en células de memoria, plasmablastos y células plasmáticas de larga vida. Marcadores específicos de CD (grupo de diferenciación), como CD20, CD19, CD138, para garantizar la auto-tolerancia, las células B autorreactivas se rechazan en dos puntos de control principales. El primer punto de control está en la médula ósea mediante eliminación, anergia y edición del receptor; el segundo punto de control está en la periferia, posiblemente con selecciones positivas y negativas.<sup>12</sup> La evidencia reciente sugiere que la migración de células B productoras de anticuerpos al sistema nervioso central está regulada por una red de citocinas inflamatorias o quimiocinas homeostáticas.<sup>12</sup>

Durante un proceso autoinmune en el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), estas citocinas no están reguladas, modulan el tráfico de células B y mejoran la supervivencia de las células B. La migración de las células B al tejido nervioso también se ve facilitada por las moléculas de adhesión, expresadas en la superficie de las células B.<sup>13</sup> La supervivencia de las células B en el sistema nervioso central se ve facilitada en gran medida por dos miembros de la

superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), el ligante inductor de la proliferación (APRIL) y el factor de activación de las células B (BAFF).<sup>14-15</sup>

En este trabajo, por frecuencia en el servicio de Neurología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez nos enfocaremos en el entendimiento de tres de ellas, las cuales son: Encefalitis Autoinmune anti-NMDAR, Espectro de Neuromielitis Óptica y Miastenia Gravis.

### **3.- DESCRIPCION DE LAS GENERALIDADES DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES: ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI-NMDAR, ESPECTRO DE NEUROMIELITIS OPTICA Y MIASTENIA GRAVIS**

#### **A) Encefalitis Autoinmune anti-NMDAR**

La encefalitis es un desorden inflamatorio del encéfalo que deriva en un estado mental alterado, crisis epilépticas, déficits neurológicos focales, acompañado usualmente de signos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo y hallazgos en la resonancia magnética que pueden ir desde normalidad hasta anormalidades extensas. La encefalitis puede ocurrir como resultado de una infección primaria del sistema nervioso central, o bien, por un proceso autoinmune desencadenado por una infección, vacuna o neoplasia oculta.<sup>16</sup>

La encefalitis por anticuerpos del receptor de N-metil- D- aspartato (NMDAR) es una enfermedad autoinmune en la que se producen autoanticuerpos contra receptores de glutamato NMDA sinápticos. Aunque inicialmente se describió en 2005 como una enfermedad neurológica paraneoplásica asociada con teratomas ováricos en mujeres jóvenes,<sup>17</sup> los estudios posteriores en poblaciones de pacientes más grandes mostraron que puede afectar a ambos sexos, tiene la mayor prevalencia entre adultos jóvenes y niños, y ocurre más comúnmente como enfermedad autoinmune no paraneoplásica.<sup>16,18</sup>

La mayoría de los pacientes con encefalitis autoinmune no tienden a presentarse clínicamente con un síndrome definido, pero la descripción clásica es de un cuadro subagudo (< 3 meses de evolución); se describe con alteraciones en la memoria, síntomas psiquiátricos y estado mental alterado <sup>8,16,18</sup> Dentro de las características clínicas más frecuentes destaca la presentación de fiebre con anormalidades psiquiátricas, movimientos anormales y disquinesias orofaciales; estas últimas se presentan con mayor frecuencia en el paciente pediátrico.<sup>18,19</sup>

#### ***ABORDAJE DIAGNÓSTICO***

Ante un cuadro de sospecha debemos realizar estudios de imagen, electroencefalograma y punción lumbar. Los hallazgos clínicos asociados con alteraciones en el líquido cefalorraquídeo, como pleocitosis, presentan un aumento de proteínas y en un 60% se encuentran bandas oligoclonales o índice de IgG

elevado; <sup>20</sup> esto en alrededor de dos tercios de los pacientes. También se presentan hallazgos en la resonancia magnética de encéfalo de encefalitis (hiperintensidades en regiones temporales o frontales), lo cual orienta al diagnóstico. Al momento de realizarse un electroencefalograma en pacientes con encefalitis autoinmune se observa actividad delta en regiones temporales, o actividad delta rítmica generalizada con actividad rápida superpuesta (delta brush), aunque en los más recientes estudios se describe como una lenificación difusa (difusión generalizada) o actividad epiléptica.<sup>8,16,21</sup> La tomografía computada con emisión de positrones puede mostrar cambios hipo o hipermetabólicos en diversas áreas del cerebro de pacientes con cuadro clínico sugestivo, pero sin hallazgos en resonancia magnética.<sup>21</sup>

### *TRATAMIENTO*

El tratamiento es dirigido a la eliminación de los anticuerpos basados en la patogenia de la enfermedad. El tratamiento incluye la administración de inmunoglobulina intravenosa, corticoesteroides, plasmaféresis, o combinaciones de las previas; por lo regular, la respuesta efectiva a las terapias es evidente en las primeras cuatro semanas posteriores a la administración. <sup>22</sup> En cuanto al manejo se sugiere: (A) Inmunoglobulina intravenosa Dosis: 2 gr/kg/dosis total (dividido en 2 días de administración) Contraindicaciones: deficiencia de IgA, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, pacientes con riesgo de trombosis.<sup>22</sup> (B) Metilprednisolona Dosis: 30 mg/kg/dosis (en bolos, por 3 a 5 días) en niños. 1 g/día en adultos Contraindicaciones: proceso infeccioso activo.<sup>23</sup> (C) Plasmaféresis Procedimiento estándar: usualmente requiere de 3 a 5 recambios plasmáticos Contraindicaciones: inestabilidad hemodinámica, angina de pecho, pericarditis, sepsis.<sup>16</sup> (D) Rituximab Dosis: 375 mg/m<sup>2</sup> /sc una vez a la semana, por 4 semanas Contraindicaciones: infecciones activas, sepsis.<sup>16</sup> (E) Azatioprina Dosis: 2-3 mg/kg/día vía oral Contraindicaciones: infecciones activas, insuficiencia renal crónica. (F) Micofenolato Dosis: 1-2 g/día Contraindicaciones: infecciones activas.

Una revisión sistemática publicada en The Lancet Psychiatry en febrero de 2019 abordó las características psiquiátricas de la encefalitis por anticuerpos del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR). Estas características a menudo aparecen antes de cualquier signo y síntoma neurológico pero, sin un diagnóstico precoz (mediante punción lumbar), los pacientes podrían no recibir de manera urgente la inmunoterapia que necesitan. Este estudio encontró que los pacientes con encefalitis por anticuerpos NMDAR presentaban una gama compleja de síntomas coexistentes, como trastorno del estado de ánimo, psicosis, trastornos del sueño y catatonía, un perfil psiquiátrico que podría ser un indicador importante para hacer un diagnóstico preciso, reduciendo la probabilidad de discapacidad duradera, así como de muertes.<sup>24</sup>

## **B) Miastenia Gravis**

La miastenia gravis es la enfermedad autoinmune más frecuente de la unión neuromuscular, se caracteriza principalmente por debilidad muscular fluctuante de predominio proximal. La mayoría de los pacientes desarrollan miastenia en la adolescencia o la edad adulta y tienen autoanticuerpos de inmunoglobulina G1 (IgG1) y G3 (IgG3) que juegan un papel patogenéticamente importante atacando el receptor de acetilcolina (AChR), fijando el complemento y reduciendo el número de AChR con el tiempo.<sup>25</sup>

*ANTICUERPOS DEL RECEPTOR DE ACETILOLINA:* Aproximadamente del 80 al 90% de los pacientes con miastenia gravis tienen autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR) detectable en el suero, y se cree que estos anticuerpos juegan un papel central en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad.<sup>25-26</sup>

Mecanismos patológicos de los anticuerpos AChR: la miastenia gravis es una afección que cumple con todos los criterios principales para un trastorno mediado por autoanticuerpos contra el AChR: (A) Los autoanticuerpos están presentes en 80 a 90 por ciento de los pacientes afectados. (B) Los autoanticuerpos reaccionan con un antígeno específico, AChR (C) La condición puede ser transferida pasivamente por los autoanticuerpos a un modelo animal, produciendo una condición clínica similar. (D) La inyección repetida del antígeno humano en otras especies produce una enfermedad modelo. (E) La reducción de los niveles de autoanticuerpos se asocia con una mejoría clínica.<sup>26</sup>

### *MANIFESTACIONES CLÍNICAS:*

La miastenia gravis produce un cuadro motor indoloro de debilidad, transitorio o permanente, acompañado de fatigabilidad en cualquiera de los músculos esqueléticos de la economía. La ptosis palpebral uni- o bilateral acompañada o no de diplopía es la clínica de inicio más frecuente, llegando a alcanzar hasta tres cuartas partes de los pacientes. Un 10% de los pacientes presenta clínica de comienzo en forma de debilidad de los miembros inferiores y, en tan solo un 5% de los casos, los pacientes refieren como queja inicial disfagia, disartria, dificultad en la masticación o en la flexión del cuello. De manera mucho más infrecuente, el paciente comienza con dificultad para la respiración debido a la afectación de la musculatura respiratoria.<sup>27</sup>

El curso clínico de los síntomas motores es muy característico, siendo una pieza clave para el diagnóstico.

### *CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS IMPORTANTES:*

- La debilidad es mínima por las mañanas y empeora a lo largo del día.
- La debilidad empeora con el ejercicio y el estrés emocional, y mejora con el reposo.

- La debilidad empeora de leve a grave en un periodo de semanas/meses con presencia de exacerbaciones y remisiones.
- El patrón de progresión de los síntomas es: ocular, facial, bulbar, axial, de las extremidades y respiratorio, aunque no siempre se cumple en todos los pacientes.
- El síntoma de inicio más frecuente es la debilidad en un grupo muscular específico, más que debilidad generalizada.
- Los síntomas de inicio más frecuentes son oculares: ptosis palpebral y/o diplopía que ocurren en el 75% de los casos.
- El 90% de los pacientes desarrollan una clínica ocular en algún momento de la evolución de la miastenia gravis.
- Puede haber debilidad generalizada sin presentar clínica ocular.
- El 15% de los pacientes presenta únicamente clínica ocular sin que aparezca Debilidad en otros músculos.
- La sintomatología bulbar: disfagia y/o disartria se asocia a debilidad cervical.
- La afectación de la musculatura en miembros es de claro predominio proximal.
- En menos del 10% la debilidad inicial está restringida a una extremidad. <sup>25-28</sup>

### TRATAMIENTO

Las terapias para la miastenia gravis incluyen tratamiento sintomático e inmunosupresor / inmunomodulador. Las opciones para la inmunosupresión incluyen corticoesteroides, azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, metotrexato, rituximab, ciclofosfamida, eculizumab, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina subcutánea, plasmaféresis y timentomía. La aplicación de una o más de estas terapias específicas se basa en la eficacia conocida, el perfil de efectos adversos, el subtipo y la gravedad de la enfermedad en particular y las comorbilidades del paciente. <sup>29-30</sup>

Descripción general de las terapias: existen cuatro terapias principales para tratar la Miastenia gravis: (A) Tratamiento sintomático (inhibición de la acetilcolinesterasa) para aumentar la cantidad de acetilcolina (ACh) disponible en la unión neuromuscular. (B) Terapias inmunosupresoras crónicas (glucocorticoides y agentes inmunosupresores no esteroideos) para atacar la desregulación inmune subyacente (C) Tratamientos inmunomodulares rápidos pero de acción corta (intercambio plasmático terapéutico e inmunoglobulina intravenosa Y Tratamientos inmunosupresores de larga duración: Rituximab, ciclofosfamida, eculizumab, entre otros. (D) Tratamiento quirúrgico (timentomía) <sup>31</sup>

Los objetivos de la terapia en la Miastenia gravis son hacer que los pacientes tengan síntomas mínimos o mejores, mientras se minimizan los efectos secundarios de los medicamentos.

La miastenia gravis es una enfermedad crónica pero tratable, y muchos pacientes pueden lograr una remisión sostenida de los síntomas y una capacidad funcional completa.<sup>32</sup>

La respuesta a la piridostigmina y otras terapias se juzga por la mejora en los síntomas clínicos y los déficits neurológicos en el examen. La función neurológica basal y los déficits deben documentarse al comienzo de la terapia y monitorearse para detectar cambios a lo largo del tiempo a medida que se agregan o disminuyen las terapias.<sup>33</sup>

Evitar los medicamentos que pueden exacerbar la miastenia: ciertos medicamentos, como los aminoglucósidos y los agentes bloqueantes neuromusculares, han establecido efectos adversos farmacológicos en la transmisión neuromuscular. <sup>34</sup>

### **C) Trastornos del Espectro de Neuromielitis Óptica**

Los trastornos del espectro de Neuromielitis óptica (NMOSD, anteriormente conocidos como enfermedad Devic o Neuromielitis óptica [NMO]) son trastornos inflamatorios del sistema nervioso central caracterizados por desmielinización severa, mediada por el sistema inmune y daño axonal dirigido principalmente a los nervios ópticos y la médula espinal. Las primeras descripciones clínicas de NMOSD surgieron hace más de un siglo cuando Devic y Gault <sup>35</sup> documentaron una serie de pacientes con un curso monofásico de neuritis óptica y mielitis bilateral (o rápidamente secuencial). La discapacidad después de estos ataques fue a menudo severa. Anteriormente se creía que NMOSD y la esclerosis múltiple representaban una entidad de enfermedad, con fenotipos y expresión variables.<sup>36</sup>

El descubrimiento de un anticuerpo de la NMO-inmunoglobulina G (IgG) de suero específico de la enfermedad que se une selectivamente a la aquaporina-4 (AQP4) ha llevado a una mayor comprensión de un espectro diverso de trastornos.<sup>37</sup> Este espectro incluye un subconjunto potencial de pacientes con un fenotipo de NMOSD que tienen glicoproteína oligodendrocítica anti-mielina (MOG).

En NMOSD, la desmielinización e inflamación florida implican múltiples segmentos de la médula espinal y los nervios ópticos con pérdida axonal asociada, infiltración linfocítica perivascular y proliferación vascular. La fisiopatología de NMOSD está mediada principalmente por el sistema inmune humoral. AQP4, el antígeno objetivo de NMO-IgG, <sup>37-38</sup> es una proteína del canal de agua altamente concentrada en la materia gris de la médula espinal, las regiones periacueductal y periventricular, y los procesos astrocíticos del pie en la barrera hematoencefálica.<sup>38</sup>

Las características distintivas de NMOSD incluyen ataques agudos de neuritis óptica bilateral o secuencialmente rápida (que conduce a una pérdida visual grave) o mielitis transversa (que a menudo causa debilidad de las extremidades, pérdida

sensorial y disfunción de la vejiga). La afectación del sistema nervioso central fuera de los nervios ópticos y la médula espinal se reconoce en pacientes con NMOSD. Otros síntomas sugestivos incluyen episodios de náuseas intratables, vómitos, hipo, somnolencia o narcolepsia excesiva durante el día, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, trastornos neuroendocrinos y convulsiones las cuales son más frecuentes en niños.<sup>39</sup>

*LA NEURITIS ÓPTICA* - La neuritis óptica (inflamación del nervio óptico) puede ser causada por cualquier afección inflamatoria o puede ser idiopática. La neuritis óptica se presenta con diversos grados de pérdida de visión y casi siempre se asocia con dolor ocular que empeora con el movimiento del ojo.

Los ataques individuales de neuritis óptica en NMOSD son indistinguibles de síndromes aislados de neuritis óptica o aquellos relacionados con la esclerosis múltiple, aunque la pérdida visual es generalmente más grave en NMOSD. Mientras que la mayoría de los ataques de neuritis óptica en NMOSD son unilaterales, la neuritis óptica secuencial en rápida sucesión o neuritis óptica simultánea bilateral es altamente sugestiva de NMOSD.<sup>40</sup>

*MIELITIS TRANSVERSA* - mielitis transversa se define como disfunción de la médula espinal en desarrollo en horas o días, en ausencia de una lesión de la médula espinal estructural. La mielitis transversal se revisa aquí brevemente y se discute en mayor detalle por separado.

La afectación de la médula espinal en el NMOSD generalmente se presenta con mielitis transversa, caracterizada por paraparesia simétrica o cuadriparesia, disfunción de la vejiga y pérdida sensorial por debajo del nivel de la lesión de la médula espinal. Los síntomas acompañantes pueden incluir espasmos tónicos paroxísticos del tronco o las extremidades, dolor radicular o signo de Lhermitte. Por el contrario, la mielitis en la esclerosis múltiple tiende a ser incompleta y asimétrica. Los pacientes con NMOSD generalmente tienen un mayor grado de desmielinización de la médula espinal que los pacientes con esclerosis múltiple, que generalmente involucra tres o más segmentos vertebrales en la resonancia magnética.<sup>41</sup>

Aunque las conclusiones firmes están limitadas por un pequeño número de pacientes, los datos disponibles sugieren que una minoría sustancial de niños con NMOSD tienen afectación cerebral en la presentación asociada con características clínicas de encefalopatía, convulsiones y / o lesiones en la IRM cerebral que se asemejan a las observadas típicamente con esclerosis múltiple o encefalomiелitis aguda diseminada.<sup>42</sup>



**Patrones de enfermedad:** NMOSD tiene un curso recurrente en el 90% o más de los casos. En algunos pacientes, la neuritis óptica y la mielitis transversa ocurren simultáneamente; en otros, los episodios clínicos están separados por un retraso de tiempo variable. La recaída <sup>43</sup> ocurre dentro del primer año después de un evento inicial en el 60% de los pacientes y dentro de los tres años en el 90%. Como regla general, los déficits residuales severos siguen a los ataques iniciales y posteriores, lo que lleva a un rápido desarrollo de la discapacidad debido a la ceguera y la paraplejia en cinco años. A diferencia de la esclerosis múltiple, una fase progresiva secundaria de la enfermedad es rara. Los pacientes con presentaciones cerebrales pueden tener ataques cerebrales continuos sin afectación de los nervios ópticos o la médula espinal.

Las presentaciones clínicas que deberían levantar sospechas de NMOSD incluyen lo siguiente: <sup>44</sup>

- La neuritis óptica es simultáneamente bilateral, involucra el quiasma óptico, causa un defecto en el campo visual altitudinal o causa una pérdida visual residual severa
- Un síndrome de la médula espinal completo (en lugar de parcial), especialmente con espasmos tónicos paroxísticos
- Un síndrome clínico de área posterior al síndrome que consiste en hipo intratable o náuseas y vómitos.

Los criterios de diagnóstico para NMOSD con estado negativo o desconocido de anticuerpos AQP4-IgG son más exigentes: <sup>44</sup>

- Al menos dos características clínicas principales que se producen como resultado de uno o más ataques clínicos y que cumplen con todos los siguientes requisitos:
- Al menos una característica clínica central debe ser neuritis óptica, mielitis aguda con mielitis transversa longitudinalmente extensa o síndrome de postrema de área.
- Difusión en el espacio (dos o más características clínicas centrales diferentes)
- Cumplimiento de los requisitos adicionales de resonancia magnética según corresponda
- Pruebas negativas para AQP4-IgG (NMO-IgG) utilizando el mejor método de detección disponible, o, alternativamente, pruebas no disponibles
- Exclusión de diagnósticos alternativos.

La presentación clínica determina los requisitos adicionales de IRM para el estado del anticuerpo AQP4-IgG negativo o desconocido para NMOSD.

**MRI de la médula espinal** - longitudinalmente extensas lesiones de la médula espinal en la RM ponderada en T2, en particular los que se extiende por tres o más segmentos vertebrales y que afecta principalmente a la materia gris medular central en secciones axiales, son muy sugerente de NMOSD. Las lesiones agudas generalmente involucran la mayor parte del área de la sección transversal de un segmento espinal, con edema y realce de gadolinio. El signo de "ojo de búho" se debe a las hiperintensidades de las células del asta anterior en la materia gris espinal, lo que sugiere isquemia de la arteria espinal; puede verse agudamente y la cavitación está presente en casos. La mejora del gadolinio desaparece con el tratamiento y las lesiones de la médula espinal disminuyen durante las remisiones.<sup>45</sup>

**Resonancia magnética del cerebro y las órbitas:** en la presentación, la resonancia magnética del cerebro es normal en 55 a 84 de los pacientes con NMOSD, aparte de la mejora de los nervios ópticos con gadolinio. Las lesiones se describen en la médula central, el hipotálamo y el diencefalo, que corresponden a regiones de alta expresión de AQP4, pero también se encuentran dentro de la sustancia blanca subcortical. Estas lesiones en pacientes con NMOSD ocasionalmente cumplen criterios de diagnóstico de esclerosis múltiple para diseminación en el espacio.<sup>46</sup>

**AQP4 autoanticuerpo-** El autoanticuerpo suero AQP4-IgG, también conocido como NMO-IgG basado en su nombre original, es un biomarcador específico para NMOSD. El receptor de aquaporina-4 es el antígeno diana de NMO-IgG, que tiene un papel directo en el diagnóstico.<sup>47</sup>

**Líquido cerebroespinal:** durante los ataques agudos de NMOSD, las anomalías en el LCR son comunes, incluida la pleocitosis y los niveles elevados de proteínas. La pleocitosis se detecta en 14 a 79% de los pacientes con NMOSD, típicamente monocitos o linfocitos, aunque pueden predominar los neutrófilos. Se informa un recuento de glóbulos blancos en el LCR > 50 células / mm<sup>3</sup> en 13 a 35% de los pacientes con NMOSD; aquellos con lesiones medulares longitudinales extensas muestran una mayor incidencia que aquellos con neuritis óptica. En particular, las bandas oligoclonales suelen estar ausentes (70 a 85 por ciento de los casos)

La justificación del tratamiento de los ataques agudos y recurrentes en el NMOSD se basa en la evidencia de que la autoinmunidad humoral juega un papel en la patogénesis del NMOSD, y está impulsada por la alta discapacidad relacionada con el ataque, el mal pronóstico y el alto riesgo general de mortalidad en pacientes no tratados. Pacientes.<sup>48</sup>

**Ataques agudos:** todos los pacientes con sospecha de NMOSD deben ser tratados por ataques agudos. Sugerimos el tratamiento inicial con dosis altas de metilprednisolona intravenosa (1 gramo al día durante tres a cinco días consecutivos), de acuerdo con las recomendaciones del panel de expertos y en base a estudios de esclerosis múltiple y neuritis óptica idiopática.

Para los pacientes con síntomas graves, que no responden a los glucocorticoides, el intercambio terapéutico de plasma es el tratamiento de rescate sugerido. Los intercambios se llevan a cabo cada dos días hasta un total de siete intercambios.<sup>49</sup>

**Prevención de ataques:** la evidencia de la eficacia para la inmunosupresión sistémica proviene principalmente de estudios observacionales de agentes que incluyen: azatioprina micofenolato mofetilo rituximab, metotrexato, mitoxantrona y glucocorticoides orales. Entre estos, los agentes considerados con mayor frecuencia como tratamientos efectivos para NMOSD son azatioprina, rituximab y micofenolato mofetilo.<sup>50</sup>

#### **4.- GENERALIDADES DE RITUXIMAB**

También conocido como anti-CD20 o IDEC-C2B, el Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano y murino diseñado por ingeniería genética. Este anticuerpo es una inmunoglobulina kappa IgG1 que contiene sustancia murina de la región variable y secuencias humanas de la región constante de las cadenas ligeras y pesada. El rituximab está compuesto de dos cadenas pesadas de 451 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 213 aminoácidos (basados en el análisis de ADNc) y tiene un peso molecular aproximado de 145kDa. El rituximab tiene una afinidad de unión para el antígeno CD20 de aproximadamente 8.0 nmoL.<sup>51</sup>

El anticuerpo quimérico anti-CD20 está producido en células del ovario del hámster Chino cultivadas en una suspensión con un medio nutriente con gentamicina dirigido contra el antígeno CD20. El anticuerpo anti-CD20 está purificado por medio de cromatografía de afinidad de intercambio iónico. El proceso de purificación incluye la inactivación viral específica y los procedimientos de remoción.<sup>52</sup>

El rituximab se une específicamente al antígeno CD20 (antígeno de diferenciación restringido hacia células B humanas, Bp35) que es una proteína hidrofóbica transmembrana con un peso molecular de aproximadamente 35kDa, localizada sobre células pre-B y B, tanto normales como malignas. El CD20 regula una etapa temprana del proceso de activación de la iniciación y la diferenciación durante el ciclo celular, y probablemente funciona como un canal de iones de calcio. El CD20 no se disemina y no se internaliza con la unión al anticuerpo. El antígeno CD20 libre no se encuentra en circulación. Además, el antígeno está ausente en las células

madre hematopoyéticas, las células B activadas (células plasmáticas) y en los tejidos normales.<sup>53</sup>

Se observa la unión a Rituximab en las células linfoides del timo, en la pulpa blanca del bazo y en la mayoría de las células B de la sangre periférica y de los nódulos linfáticos. En contraste, existe poca o ninguna unión a los tejidos no linfoides examinados. El dominio Fab del Rituximab se une al antígeno CD20 sobre las células B; y el dominio Fc realiza funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de las células B in vitro. El Rituximab disminuye la cantidad de células B de la sangre periférica, los nódulos linfáticos y la medula espinal, pero no afecta la hematopoyesis de las células madre. El desarrollo de los anticuerpos humanos contra Rituximab es poco común. Sin embargo, esta reportada la pérdida de expresión del antígeno CD20 sobre las células B durante o después del tratamiento con Rituximab.<sup>54</sup>

El tratamiento con Rituximab destruye las células B maduras en los órganos linfoides centrales, en el área sinovial y en la sangre periférica sin inhibir la regeneración de las células B por parte de las células madre. Existen cuatro mecanismos de acción plausibles: El Rituximab puede: (1) activar el sistema del complemento y destruir las células diana, proceso conocido como citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); (2) permitir la citotoxicidad mediada por las células dependiente del anticuerpo (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity); (3) alterar la habilidad de las células B para responder al antígeno o a otro estímulo; o (4) iniciar la muerte celular programada (apoptosis).<sup>55</sup>

## ANTECEDENTES

Las primeras descripciones de enfermedades neuroinflamatorias provienen de notas personales, autores tempranos y diaristas. El primer informe que pretendía ser de Esclerosis Múltiple fue en una mujer islandesa (en aproximadamente 1200) y Santa Lidwina de Schiedam (1380–1433), mientras que los diarios personales detallados de Sir Augustus d'Esté, y el escritor británico WNP Barbellion revelan su lucha diaria con los síntomas de la EM.<sup>56</sup>

Con el paso del tiempo se fueron escribiendo más textos pero fue hasta 1982 donde se usara por primera vez el término Neuroinmunología en PubMed coincidiendo con el primer Congreso de Neuroinmunológicas en Stresa, Italia y después del lanzamiento de la Revista de Neuroinmunología en 1981.

Sin embargo no fue en enfermedades neuroinmunológicas donde se usara por primera vez Rituximab, ya que este anticuerpo monoclonal fue usado por primera vez para tratar Linfoma, es decir en enfermedades hematológicas. En noviembre de 1997, la *Food and Drug Administration*, (FDA), EE.UU., aprobó el primer anticuerpo monoclonal: el rituximab (Mabthera®, Rituxan®, La Roche, Basilea, Suiza), para el uso clínico en el tratamiento de pacientes con LNH de bajo grado folicular, refractario o en recaída tanto en población adulta y pediátrica. <sup>57</sup>.

Uno de los ensayos más importantes en el que se reportaron los principales efectos adversos fue realizado por *McLaughlin en 1998* en pacientes con LNH folicular refractario o en recaída.<sup>58</sup> La mayoría de estos eventos estuvieron relacionados con la infusión del medicamento y se presentaron entre los 30-120 min de iniciado el tratamiento. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, escalofríos, náuseas, astenia, broncoespasmo, disnea, prurito, hipotensión y cefalea. Aproximadamente el 90 % de estos eventos ocurrieron solo en la primera infusión. Dentro de los trastornos hematológicos se comprobó anemia (10 %), leucopenia (7 %), neutropenia (4 %) y trombocitopenia (3 %), todos entre grado I-II.

En la década de 2000 a 2010 se incrementó el estudio acerca del uso de las terapias biológicas y se ha extendido en los últimos años al campo de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). En 2006 se publican dos estudios primordiales del uso de rituximab como terapia en Artritis Reumatoide: estos dos estudios que sirven para repuntar el uso de anticuerpos monoclonales para futuros manejos en otras enfermedades sistémicas ya para la siguiente década, como se menciona anteriormente el estudio DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab) de fase IIB <sup>59</sup> y el estudio REFLEX (Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab) de fase III <sup>60</sup> en los cuales se utilizan ciclos con

Rituximab: con un ciclo de 2x500 mg o 2 x1000 mg con infusiones IV en los días 1 y 15, generaron una depleción casi completa de las células B en sangre periférica a lo largo de 24 semanas del periodo de estudio. Vale la pena hacer notar que el estudio DANCER demostró que un porcentaje significativo de pacientes con artritis reumatoide alcanzaba la mejoría clínica cuando se trataba con diferentes dosis de Rituximab en combinación con Metotrexato. Y el estudio REFLEX demostró la eficacia de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide que no respondieron a inhibidores de TNF.<sup>59-60</sup>

Para 2009 se inician protocolos para la utilización de Rituximab en el ámbito de la Nefrología. Los resultados favorables con el tratamiento se inician tomando como base la dosis empleada para el tratamiento de enfermedades hematológicas que es de una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal durante 4 semanas (dosis para «linfoma»), lo cual consigue una depleción de células B durante 6-9 meses en más del 80% de los pacientes. La experiencia en artritis reumatoide ha llevado al desarrollo de un protocolo de sólo dos dosis de 1.000 mg cada 2 semanas (dosis para «artritis reumatoide») Con ambas dosis se toma en cuenta la proteinuria no selectiva tan elevada de estos pacientes podría llevar a una pérdida teórica del rituximab por la orina y, por lo tanto, disminuir la eficacia del fármaco, sin embargo: Los estudios publicados indican que rituximab puede ser una alternativa terapéutica válida en la nefropatía membranosa, en la nefropatía lúpica o en la glomerulonefritis crioglobulinémica.<sup>61</sup>

Con el paso de los años nuevas patologías se han descrito, así como la asociación de diferentes ciencias como la neuroinmunología, en la cual se ha comprobado que enfermedades con componentes neurológicos son desencadenadas por etiología autoinmune, muchos de éstos conducidos por procesos inflamatorios, generando cambios histológicos, daño celular y a nivel molecular; conociendo el mecanismo fisiopatológico. Conociendo estos mecanismos, se ha ampliado el uso de tratamientos eficaces de manera exitosa mediante uso de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa, además de la utilidad de anticuerpos monoclonales como el rituximab, que se ha empleado con éxito para eliminar linfocitos B y lograr mejoría clínica significativa. El uso de rituximab en el contexto de Miastenia Gravis en la población adulta se ha recomendado en casos de afección moderada o grave que han sido refractarios a primera línea de tratamiento, así como en los pacientes con anticuerpos anti-MuSk positivos, con una tasa de respuesta del 84%. En general en los casos de enfermedades refractarias al tratamiento convencional, la utilización de anti-CD20 del tipo Rituximab así como la GGIV se ha utilizado con buenos resultados en las siguientes enfermedades neuroinmunológicas<sup>62</sup>

En 2017 la revista neurology publicó un ensayo clínico aleatorizado en la población pediátrica de pacientes con sospecha de NMOSD deben ser tratados por ataques

agudos. Donde se sugiere el tratamiento inicial con dosis altas de metilprednisolona intravenosa (1 gramo al día durante tres a cinco días consecutivos), de acuerdo con las recomendaciones del panel de expertos y en base a estudios de esclerosis múltiple y neuritis óptica idiopática. Para los pacientes con síntomas graves, que no responden a los glucocorticoides, existe la evidencia de la eficacia para la inmunosupresión sistémica proviene principalmente de estudios observacionales de agentes que incluyen azatioprina, micofenolato mofetilo, rituximab, metotrexato, mitoxantrona, los agentes considerados con mayor frecuencia como tratamientos efectivos para NMOSD son azatioprina, rituximab y micofenolato mofetilo.<sup>63</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades neuroinmunológicas del sistema nervioso son múltiples y de presentación variada. A fin de prevenir secuelas, aumentar la escala funcional, aumentar la sobrevivencia y disminuir la discapacidad residual por este tipo de enfermedades en la población pediátrica se han implementado diversos tratamientos, los cuales se han utilizado en países como España, Italia, Estados Unidos, reino unido, por mencionar algunos; los cuales van de terapia con corticoesteroides sistémicos como tratamiento inicial, y abarcan terapia modificadora de la enfermedad dentro de los cuales se ha preferido el uso de rituximab ante fallas a tratamiento con natalizumab o fingolimod en adultos. Pese a que el uso de rituximab no ha sido aprobado por la FDA en la población pediátrica para el tratamiento de enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central, existen diversos estudios que han tratado de probar su efectividad y seguridad en estudios retrospectivos. Esto, derivado de las altas tasas de recurrencia, recaída, aumento en el número de episodios anuales con el uso en monoterapia con corticoesteroide. En México se encuentra disponible y aprobado el uso rituximab para distintas enfermedades inmunológicas, reumatológicas entre otros sin embargo no se utiliza de manera rutinaria para enfermedades neuroinmunológicas. Ante tal problemática planteamos la recolección de información mediante la revisión sistemática de la literatura en búsqueda de evidencia científica del uso de rituximab en enfermedades neuroinmunológicas del sistema nervioso central en población pediátrica como opción terapéutica. Esto en un periodo de tiempo: de los últimos 5 años en cuanto a literatura publicada.

Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe evidencia científica en la literatura mundial sobre la buena respuesta en la funcionalidad de pacientes pediátricos con padecimientos neuroinmunológicos tratados con Rituximab?

## JUSTIFICACIÓN

**Magnitud e Impacto:** Las enfermedades neuroinmunológicas han tenido un incremento en el poder diagnóstico obtenido por las nuevas estrategias de abordaje y la posibilidad más amplia de estudios de inmunología. El uso de rituximab ha demostrado ser eficaz y seguro en enfermedades inmunológicas, reumatológicas y hematológicas.<sup>64</sup> Se conocen estudios alrededor del mundo donde los anticuerpos monoclonales: Rituximab puede ser una herramienta clave en las enfermedades neuroinmunológicas. En la población pediátrica los estudios son limitados, y principalmente se cuentan con reportes de casos aislados <sup>65</sup>. En México y América Latina no existen estudios que establezcan los usos específicos de rituximab en la población pediátrica con enfermedades neuroinmunológicas.<sup>66</sup>

**Trascendencia:** Al no contar con ensayos clínicos formales y extensos en niños, surge la necesidad de poder investigar la respuesta a Rituximab según lo reportado en la literatura, este trabajo pretende ser el inicio de la evidencia de la respuesta del tratamiento con el fin de establecer su uso formal en padecimientos de etiología autoinmune sin considerarse como una última opción y priorizar su utilización.

**Factibilidad:** Este estudio es factible de realizar, ya que únicamente se revisara la literatura en un periodo de tiempo: en el Instituto contamos con las posibilidades para búsqueda bibliográfica sin complicaciones para el acceso a la información.

**Viabilidad:** la viabilidad esta dictada al ser un estudio observacional y de revisión de la literatura sin ninguna intervención.



## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Realizar una revisión actualizada de la literatura internacional que sustente el manejo con Rituximab como una línea de tratamiento en trastornos neuroinmunológicos pediátricos.

### **ESPECÍFICOS**

- Revisar literatura sobre la eficacia del uso de rituximab en la población pediátrica con diagnóstico de trastorno del espectro de Neuromielitis óptica.
- Revisar evidencia sobre la eficacia del uso de rituximab en la población pediátrica con diagnóstico de trastorno de encefalitis con anticuerpos anti NMDAR.
- Revisar evidencia sobre la eficacia del uso de rituximab en la población pediátrica con diagnóstico de miastenia gravis.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se realizó una revisión de la literatura utilizando el método de revisión PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) descrito por B. Hutton et al en el año 2016.<sup>67</sup>

Para ésta revisión tomamos estudios que cumplieron los siguientes criterios:

### **Criterios para considerar estudios en esta revisión**

Incluimos como criterios de elegibilidad todos los ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo o comparado con otros fármacos modificadores de la enfermedad aprobados, estudios multicéntricos ya fueran prospectivos o retrospectivos, revisiones sistemáticas de la literatura. Las características del informe de los artículos consultados fueron en inglés y español. Se consideraron artículos en los que se administró rituximab como tratamiento de primera línea, o como tratamiento de segunda línea posterior a falla o recaída al tratamiento previo con corticoesteroides donde la intención fuera demostrar disminución de los episodios anuales posterior al inicio de rituximab.

## **Tipos de participantes**

- Pacientes masculinos o femeninos de edad de los 0 meses hasta los 18 años, duración de seguimiento al menos 12 meses.
- Diagnóstico definitivo de trastornos del espectro de Neuromielitis óptica.
- Diagnóstico definitivo de mielitis transversa.
- Diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune con anticuerpos contra receptor NMDA.
- Evaluación de Expanded Disability Status Scale (EDSS) y/o modified Rankin Scale (RS).<sup>68-69</sup>

## **Criterios de inclusión**

Se incluyeron estudios que evaluaran la respuesta funcional posterior al tratamiento con rituximab. Definiremos mejoría funcional: como una disminución significativa de la tasa de recurrencia anual, disminución del EDSS (Expanded Disability Status Score). Se incluyó estudios que estudiaran una o más de las patologías neuroinmunológicas de interés en el mismo estudio. Se revisaron los efectos adversos en la población pediátrica durante y posterior a la aplicación de Rituximab. El periodo de tiempo fueron artículos publicados en los últimos 5 años.

## **Criterios de eliminación**

- Reportes de caso.
- Estudios donde incluya edades mayores de 18 años.
- Otras patologías inmunológicas o diagnóstico diferente a los de criterios de inclusión.

## **Tipos de objetivos**

### **Mejoría Funcional**

Recurrencia anual antes y después del tratamiento objetivo primario. Recurrencia clínica definida como inicio de síntomas concordantes con alguna patología autoinmune del sistema nervioso central de duración mayor de 24 horas, ausencia de nuevas lesiones por resonancia magnética de nuevas lesiones. Mejora en el grado de discapacidad previo y posterior al tratamiento evaluado por EDSS o mRS.<sup>69</sup>

## **Efectos adversos al tratamiento con rituximab**

Número de eventos adversos asociados al uso o metabolismo de rituximab. Síntomas secundarios a la administración del fármaco y que mejoran posterior a la suspensión de rituximab.

## **Métodos de búsqueda para la identificación de estudios**

Se restringió la búsqueda a artículos en inglés y español

Búsqueda en otras fuentes

Se procedió a utilizar bases de datos como la librería Cochrane y en la base de datos EMBASE sin encontrarse resultados para la búsqueda mediante términos MeSH: (Medical Subject Headings) rituximab/adverse effects; rituximab/therapeutic use; rituximab/poisoning; rituximab/drug effects; rituximab/administration and dosage; rituximab/immunology AND child.

## **Selección de estudios**

Consultamos la base de datos PubMed, y ClinicaKey utilizando términos MeSH para cada una de las patologías y uso de rituximab artículos indexados en bases de datos cuyos títulos estuvieran incluidos con términos MeSH para replicar su búsqueda sistemática por otros investigadores. Una vez localizados los artículos se procedió a la lectura de los artículos a fin de evaluar los objetivos, población, métodos de cuantificar seguridad y eficacia, dosis, resultado y seguimiento.

Primero realizamos una búsqueda en la base de datos PubMed utilizando los términos MeSH: MeSH Terms: rituximab/adverse effects; rituximab/therapeutic use; rituximab/poisoning; rituximab/drug effects; rituximab/administration and dosage; rituximab/immunology. Los criterios de elegibilidad fueron estudios clínicos, artículos de revisión artículos de los últimos 5 años, especie humanos, edad del nacimiento hasta los 18 años. Obteniendo un total de 116 artículos en los cuales se buscó en el título rituximab y alguna de las enfermedades neuroinmunológicas planteadas en el marco teórico. Criterios de eliminación: artículos sobre el uso de rituximab en otras patologías como síndrome nefrótico, leucemia mieloide aguda, linfoma no Hodgkin, síndrome de Evans, nefropatías de cambios mínimos, nefropatías membranosas, púrpura trombocitopenica idiopática, lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoide, pénfigo, dermatomiositis entre otras. Encontramos dos artículos los cuales fueron considerados para revisión.

Ante tales hallazgos se decidió realizar una nueva búsqueda con otro término MeSH a fin de encontrar mayor evidencia sobre el uso de rituximab.

Segundo realizamos búsqueda de las patologías autoinmunes del sistema nervioso central; En ClinicalKey utilizamos los siguientes términos MeSH: ((( "Rituximab/administration and dosage"[Mesh] OR "Rituximab/adverse effects"[Mesh] OR "Rituximab/drug effects"[Mesh] OR "Rituximab/immunology"[Mesh] OR "Rituximab/poisoning"[Mesh] OR "Rituximab/therapeutic use"[Mesh] OR "Rituximab/toxicity"[Mesh] )) AND "Autoimmune Diseases of the Nervous System"[Mesh]) AND "Autoimmune Diseases of the Nervous System"[Majr] encontrando un total de 226 artículos a los que posteriormente se les aplicó criterios de edad desde el nacimiento hasta los 18 años, estudios realizados en humanos, estudios clínicos y artículos de revisión, publicados dentro de los últimos 5 años. Obteniendo un total de 6 artículos para proceder a la revisión sistemática de la literatura.

La tercera búsqueda se realizó usando los términos MeSH sobre cada patología en búsqueda de mayor información. Por lo que usando los siguientes términos en la base de datos PubMed y ClinicalKey (Elsevier): rituximab/drug effects; rituximab/toxicity; rituximab/poisoning; rituximab/adverse effects majr: encephalomyelitis, acute disseminated/diagnosis; encephalomyelitis, acute disseminated/therapy. No se encontraron resultados con nuestros criterios de búsqueda.

Debido a que no se encontró información acerca del uso de rituximab en miastenia gravis hasta este punto con la búsqueda previa, decidimos realizar una cuarta búsqueda en la base de datos PubMed con los términos MeSH: ("Myasthenia Gravis"[Mesh]) AND ( "Rituximab/administration and dosage"[Mesh] OR "Rituximab/adverse effects"[Mesh] OR "Rituximab/drug effects"[Mesh] OR "Rituximab/poisoning"[Mesh] OR "Rituximab/toxicity"[Mesh] ) con filtros de búsqueda fecha de publicación en los últimos 5 años, especies humanos, edad del nacimiento a los 18 años sin encontrar resultados.

Para la búsqueda de artículos del uso de rituximab en encefalitis autoinmune con anticuerpos anti NMDA utilizamos la base de datos PubMed utilizando los siguientes términos MeSH: MeSH Terms: anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis/drug therapy; rituximab/adverse effects; rituximab/administration and dosage; anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis/analysis; rituximab/poisoning; anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis/therapy; rituximab/therapeutic use; rituximab/drug effects sin encontrar resultados.

### **Estudios descartados**

Se descartaron de la primera búsqueda cinco artículos por tratarse el primero <sup>68</sup> de una revisión sistemática con metanálisis sin evaluar los resultados por edades, el

rango de inclusión fue de los 2 a los 77 años y consecuentemente los resultados no fueron desglosados por grupo de edades. El segundo artículo descartado ya que la población de estudio fue pacientes con diagnóstico de vasculitis primaria del sistema nervioso central, la cual no fue objeto de revisión en este proyecto.<sup>69</sup> Un tercer artículo fue descartado ya que dentro de la incluyeron población de los 18 a los 50 años.<sup>70</sup> El cuarto artículo en la búsqueda fue eliminado debido a que en los criterios de inclusión se encontraban pacientes de 18 o más años.<sup>71</sup> Un quinto artículo con alto impacto, ya que se trata de una publicación de este año donde describen la Seguridad y eficacia de rituximab en trastornos del espectro de neuromielitis óptica (estudio RIN-1): un multicéntrico, ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo donde Tahara, Oeda, et al.<sup>72</sup> En abril 2020 describe que Prevención farmacológica contra recaídas en pacientes con trastorno del espectro óptico de neuromielitis (NMOSD) se está desarrollando rápidamente, donde su objetivo fue investigar la seguridad y la eficacia de rituximab contra recaídas en pacientes con NMOSD. El motivo del descarte de esta importante y reciente publicación fue el rango de edad que va de 16 a 80 años con NMOSD que eran seropositivos para el anticuerpo acuaporin 4 (AQP4), sin embargo es importante citarlo en este estudio ya que el grupo de paciente estaban tomando esteroides orales de 5–30 mg / día, y tenían una puntuación de la Escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) de 7.0 o menos eran elegibles para el estudio.

Procedimos a la revisión de los artículos restantes.

De la quinta búsqueda obtuvimos 10 artículos limitando la búsqueda a edades del nacimiento a los 18 años, especies humanos, fecha de publicación dentro de los últimos 5 años. Encontramos 5 artículos con los criterios de elegibilidad para nuestro estudio. Sin embargo al momento de realizar la revisión sistemática de los artículos observamos no contaban con los criterios de edad de elegibilidad o de tratamiento empleado por lo que fueron descartados. El estudio de Kong et al fue descartado por agrupar tratamiento con rituximab y/o ciclofosfamida como tratamiento empleado sin encontrar resultados comparativos o comparado con otra terapéutica.<sup>73</sup> El trabajo por Wang et al, fue un estudio prospectivo descartado dado que sus resultados fueron en una población de 19.75 a 39.5 años.<sup>74</sup> El estudio de Deng et al tampoco cumplió con los criterios de inclusión para nuestra revisión sistemática.<sup>75</sup>

### **Extracción y manejo de datos**

Se obtuvo información sobre cada artículo como tipo de estudio, participantes, número de participantes, intervenciones, objetivos, resultados, efectos secundarios, también se tomó en cuenta datos extras provistos por los autores de los artículos consultados.

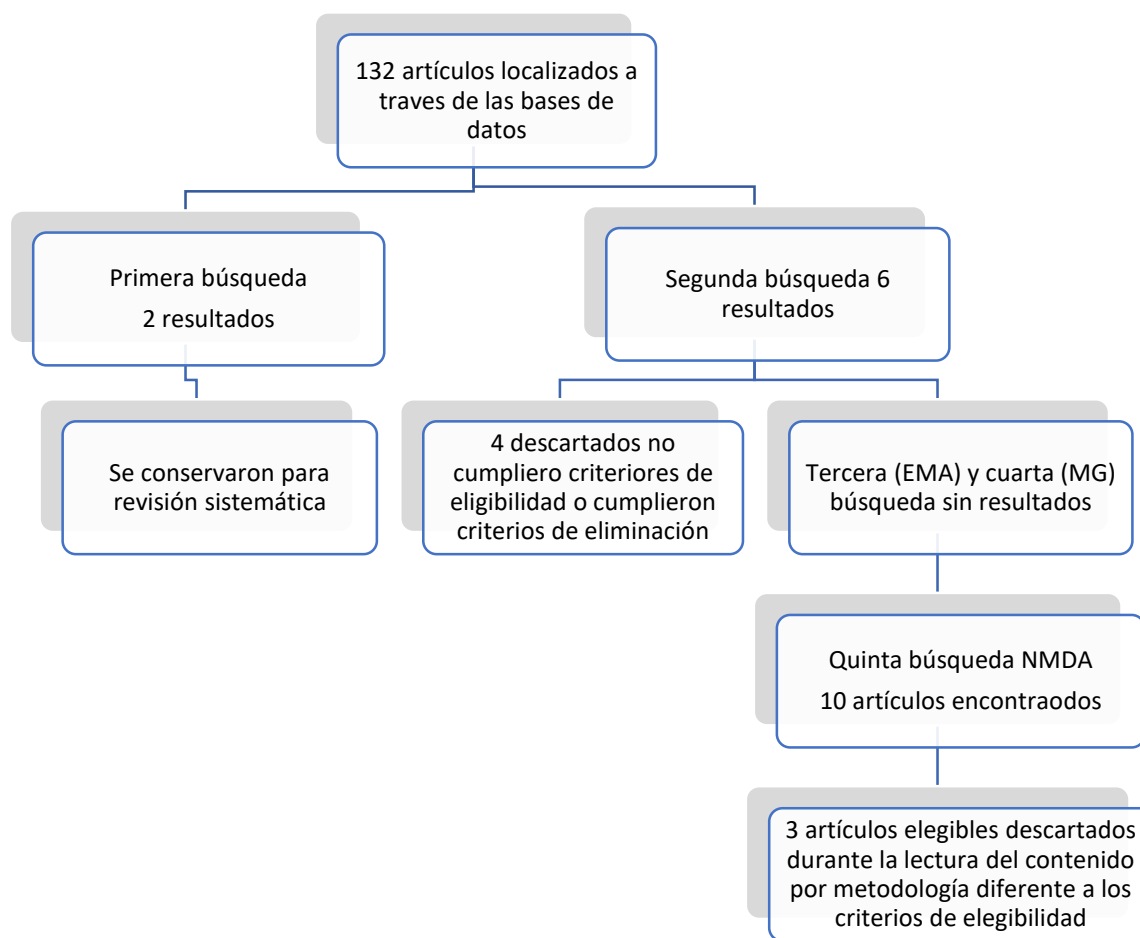
## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio no tiene implicaciones éticas, se llevó a cabo de acuerdo al título quinto, capítulo único de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

## RESULTADOS

Un total de 132 artículos fueron obtenidos con las estrategias de búsqueda descrita. Después de buscar en títulos, abstract y contenido los artículos se seleccionaron los artículos provisionales de los cuales se descartaron 127 artículos. Quedando 8 artículos con criterios de elegibilidad para los objetivos de este estudio.

**Tabla 1 .Diagrama de flujo del estudio**

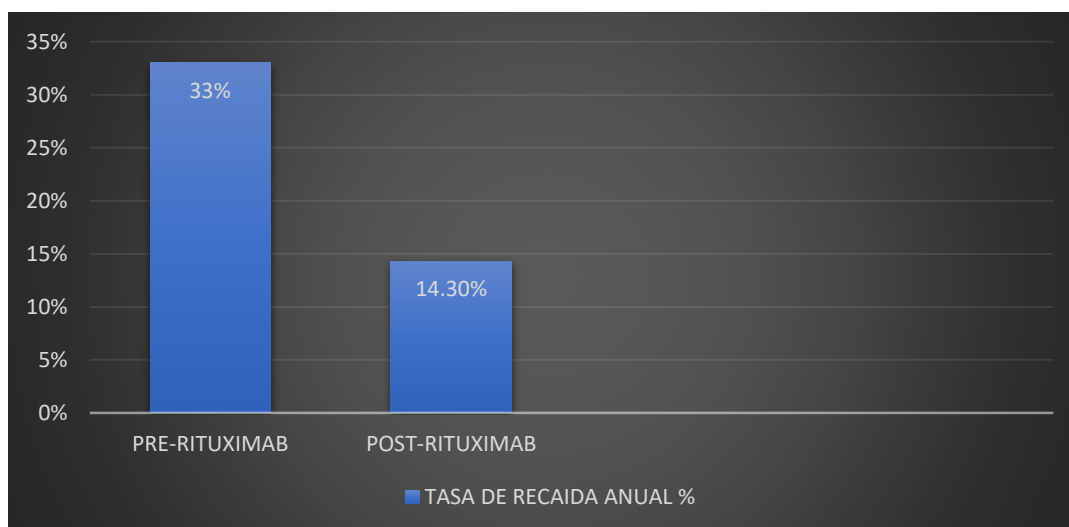


## Estudios clínicos

El estudio publicado por Tackley et al. Un estudio clínico aleatorizado de cohortes, observacional prospectivo que incluyó una población con diagnóstico diversas enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central como el trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica, mielitis transversa, en pacientes menores de 18 años que cumplieron criterios internacionales y pruebas serológicas para las diversas patologías, el número total de pacientes calificados fue n=79 (n=68 femenino, 0=11 masculino). Obtuvieron un total de 19 pacientes. El objetivo primario fue determinar los factores asociados a un mayor número de recaídas y como objetivo secundario evaluar la efectividad del tratamiento inmunosupresor mediante tasas de anualizadas y cuantificación de eventos adversos. La mayoría de los episodios de recaída se presentan los pacientes con mielitis transversa 30%, neuritis óptica 33%, 10% con lesiones a tronco encefálico, un 19% presento ataques mixtos de neuritis óptica con mielitis transvasa.

La media de seguimiento fue de 6 años (0.44 a 34.4). No encontraron diferencias entre el tiempo de iniciación de la enfermedad, tiempo de diagnóstico, o tiempo de inicio del tratamiento. No encontraron evidencia significativa que existas otros factores en la respuesta a tratamiento con rituximab como raza, etnia. La severidad de los ataques fue 54.5% pre rituximab y 50% post rituximab. No encontraron diferencia en la severidad de los ataques con o sin el uso del rituximab.

La discapacidad residual fue 14.3% en casos de neuritis óptica posterior a rituximab comparado con 33% en neuritis óptica previo a tratamiento. (grafica 1)



El uso de rituximab reduce la tasa de recaídas anuales generalizadas comparando la tasa de recurrencia anual previo al inicio de tratamiento fue de 0.87 y posterior al inicio de rituximab 0.42, las tasas de recaída previo a rituximab fueron 0.76 (n=10) y durante el tratamiento con rituximab se logró una disminución de la tasa anual de ataques hasta 0.46. Por otro lado redujo significativamente la discapacidad residual por ataques de neuritis óptica  $p < 0.01$  y mielitis transversa  $p < 0.029$  comparado con grupos que en los que emplearon otro tratamiento biológico o tratamiento inmunomodulador.<sup>76</sup>

## Estudios prospectivos

En el estudio Krysko et al, multicéntrico, cohorte, prospectivo, observaciones. Incluyó 12 hospitales de referencia de Estados Unidos. (Children's Hospital en Boston, Cleveland Clinic, Loma Linda University, Massachusetts General Hospital, Clinica Mayo, New York University Langone Medical Center, State University of New York University of New York at Buffalo, Texas Children's Hospital, University of Alabama at Birmingham, University of California San Francisco, University of Colorado, and Washington University en Saint Louis)

La población incluida fueron 1019 pacientes con esclerosis múltiple (MS) n=748, CIS (clinically isolated syndrome) n=271 65% femenino de los cuales 42% tuvieron tratamiento fármaco modificador de la enfermedad como dimetil fumarato n=102, natalizumab n=101, rituximab n=57, fingolimod n=37, daclizumab n=5, terflunomida n=3. Solo el 17% tuvieron rituximab (n=22) como fármaco de primera línea.

El método recolección de datos en una base de datos en línea que incluyó información acerca de reportes de casos estandarizados de mayo 2011 hasta 2017, los datos previos a 2011 se obtuvieron del expediente clínico. Se midió la edad al inicio del tratamiento, duración de uso, dosis, causa de suspensión. Los efectos adversos incluidos en este estudio fueron náusea, vómito, dolor abdominal, ansiedad, amenorrea, arritmias, cardiomiopatía, catarata, depresión, resfriado, caída de cabello, cefalea, hematuria, hiperglicemia, hipertensión, hipotensión, infecciones, necrosis, celulitis, hipotrofia, falla hepática, osteopenia, insuficiencia renal, aumento de peso. Las causas de suspensión fueron: ineffectividad, efectos adversos, causas financieras, decisión personal o causas desconocida.

Se administró rituximab como primera línea en 20% de los casos analizados. Durante la terapia biológica con rituximab se encontró menor número de recaídas en los primeros 2 años asociado al inicio de rituximab ( $p=0.001$ ) y un menor EDSS



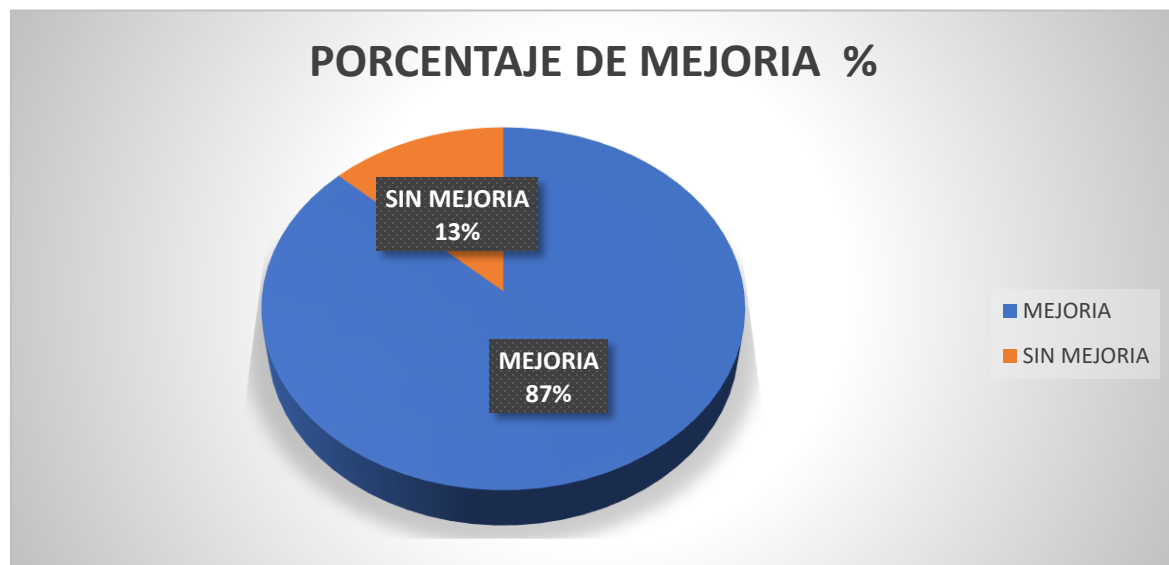
(p=0.028) a una dosis de 500 a 1000mg intravenoso comparado con otros tratamiento modificadores de enfermedad. Los principales efectos adversos asociados fueron rash (n=2), hipotensión (n=3), cefalea (n=1) ansiedad (n=1) náusea, vómito o dolor abdominal (n=1), pérdida de cabello (n=1), otros (n=10) los cuales fueron tratados de manera sintomática sin necesidad de suspender rituximab.<sup>77</sup>

### Estudios retrospectivos

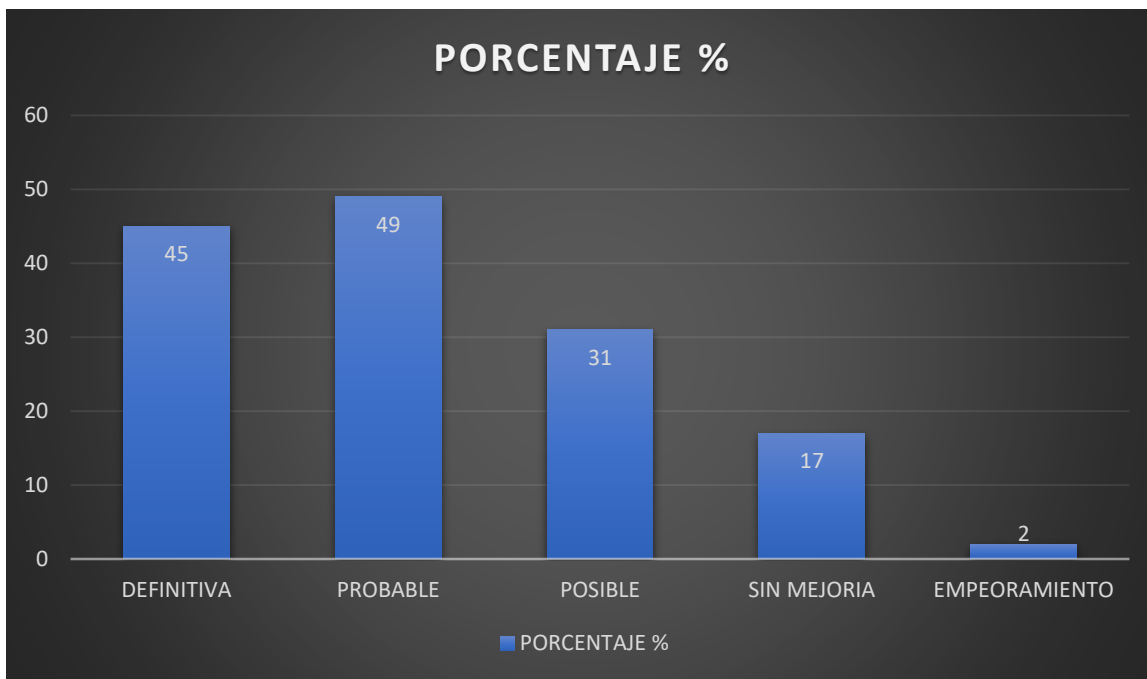
Dale RC. Et al. realizaron un estudio retrospectivo, multicéntrico, de cohorte. Se unificó la información de 15 centros internacionales de neuroinmunología. Se tomó en cuenta pacientes menores de 18 años, se tomaron datos del historial médico, bases de datos clínicas, historial de fármacos. Incluyeron información de pacientes con encefalitis con anticuerpos anti NMDA, trastorno del espectro de Neuromielitis óptica, esclerosis múltiple.

La información fue revisada por un investigador por sitio, con revisiones cruzadas por otros clínicos e investigadores. Se tomaron en cuenta las variables edad de presentación, edad a la administración de rituximab, dosis y reacciones alérgicas. Los efectos adversos fueron clasificados usando los datos descritos dentro de CTCAE v 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Midieron mRS al inicio de rituximab y posterior a la administración. mRS de 0.2 mejor resultado. Se estudiaron 144 pacientes, los cuales el 87% presentaron beneficios: con la clasificación de mejoría definitiva, probable, posible todo determinado por el médico tratante. En la siguiente grafica vemos resultados favorables y de los favorables cuantos son definitivos y cuantos más son probables o posibles. (Grafica 2)

GRAFICA: NO. 2



Tuvieron una clasificación subjetiva de mejoría definitiva, mejoría probable, mejoría improbable determinada por el médico tratante. Se mantuvo otro grupo de pacientes donde evaluaron la mejoría de mRS según la duración de la enfermedad, temprana y tardía.



La duración de seguimiento y discapacidad en la última visita de control, al igual que tratamientos recibidos. Los pacientes fueron seguidos por más de 6 meses, 138 pacientes fueron tratados previamente con corticoesteroides. La edad media de administración de rituximab fue de 9.9 años (1.6-17.9) Duración de la enfermedad antes de rituximab 0.5 años (0.05 a 9.5), mRS medio fue 3 (0-5). Régimen de dosis rituximab 375mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas.

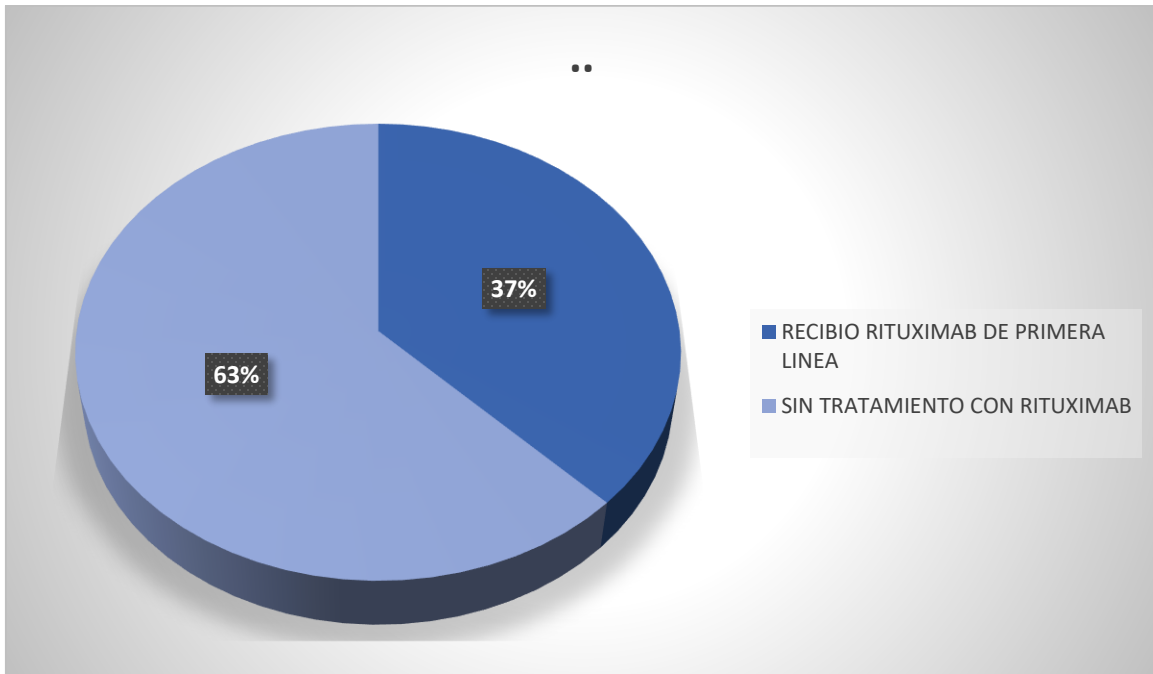
Encontraron efectos adversos en 12.5% (n=18) tuvo reacción en sitio de infusión, 2% (n=3) tuvo reacción anafilaxia. Los efectos adversos ocurrieron en una media de 30 días posterior a la infusión de rituximab, 7 pacientes tuvieron infección grado 3 incluso con profilaxis antimicrobiana 2 de 26 pacientes 7.7% presentaron proceso infeccioso comparado con los 9 de 118 pacientes sin profilaxis 7.6%. Tuvieron un número mayor de infecciones los pacientes con profilaxis antimicrobiana <sup>78</sup>

El estudio de Nosadini et al. fué un estudio retrospectivo, multicéntrico, observacional en el cual usaron criterios de elegibilidad: haber recibido al menos dos ciclos de rituximab, edad <18 años, diagnóstico de neuromielitis óptica (NMO). Incluyó 9 centros internacionales de neuroinmunología pediátrica. El diagnóstico de

NMO fue definido por criterio de Wingerchuck y NMOSD. Las características de la población (n=16) fue 13 pacientes de 16 diagnóstico definitivo de NMO mediante la presencia NO (neuritis óptica) y MT (mielitis transversa), del resto 3 niños tuvieron 1 NMOSD (1 MT aislada, 1 MT y tronco cerebral, 1 recurrente NO). Todos tuvieron NMO- IgG positivos, 15/16 fueron NMO IgG positivo o AQP4 positivo, 12 fueron positivos con inmunofluorescencia y 3 fueron positivos para NMO IgG y anti AQP4 Ac usado cell based assay, 1 paciente fue negativo a NMO MOG, ac using cell-based assay.

Todos los pacientes recibieron metilprednisolona intravenosa seguido de prednisolona oral a dosis titulación previo a rituximab, 8 pacientes plasmaferesis, 10 pacientes tuvieron tratamiento previo a rituximab (micofenolato, azatioprina, micofenolato+azatioprina, ciclofosfamida). El objetivo del estudio fue demostrar una ARR (anual relapse rate) menor con el uso de rituximab y disminuir el número de recaídas.

Mediante entrevistas telefónicas al clínico mediante el uso de cuestionarios los cuales contenían datos demográficos, características clínicas de la enfermedad, terapia biológica recibida además de rituximab, régimen de rituximab, dosis de administración (tiempo, dosis, número de ciclos, reacciones adversas), conteo de CD19, recaídas. En este estudio tomaron como tratamiento de primera línea corticoesteroides, inmunoglobulinas y plasmaféresis. Tratamiento de segunda línea incluyó rituximab, ciclofosfamida, azatioprina, mofetil micofenolato. Duración de la enfermedad pre rituximab fue definida como primer evento e iniciación de rituximab. Tratamiento con rituximab fue definido como inicio de rituximab y último control y fecha del último conteo de CD19. El indicador de eficacia fue mediante la ARR (anual relapse rate) como indicador de eficacia terapéutica comparada con ARR pre rituximab y durante tratamiento con rituximab. Encontraron que el uso de rituximab como tratamiento de primera línea n=6 no presenta recaídas comparado con el resto de la población no tratada con rituximab como fármaco de primera línea (p=0.003) posterior a los 6 meses de administración de rituximab y una ARR menor incluso posterior a un año posterior a la última dosis (p=0.002). Los principales efectos adversos fueron reacción a la infusión 6/14, disnea 2/16, dolor torácico 2/16, infecciones 4/14, sin embargo ninguno de estos efectos adversos fue motivo de suspensión de rituximab.<sup>79</sup>



Se trató de un estudio con 16 pacientes de los cuales recibieron el 27% rituximab de los cuales ninguno presentó recaídas y del 63% que no recibió rituximab el total de pacientes tuvo recaídas.



### Artículos de revisión

El estudio publicado por McGinley et al. Fue una revisión de la literatura. La población de estudio fueron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de

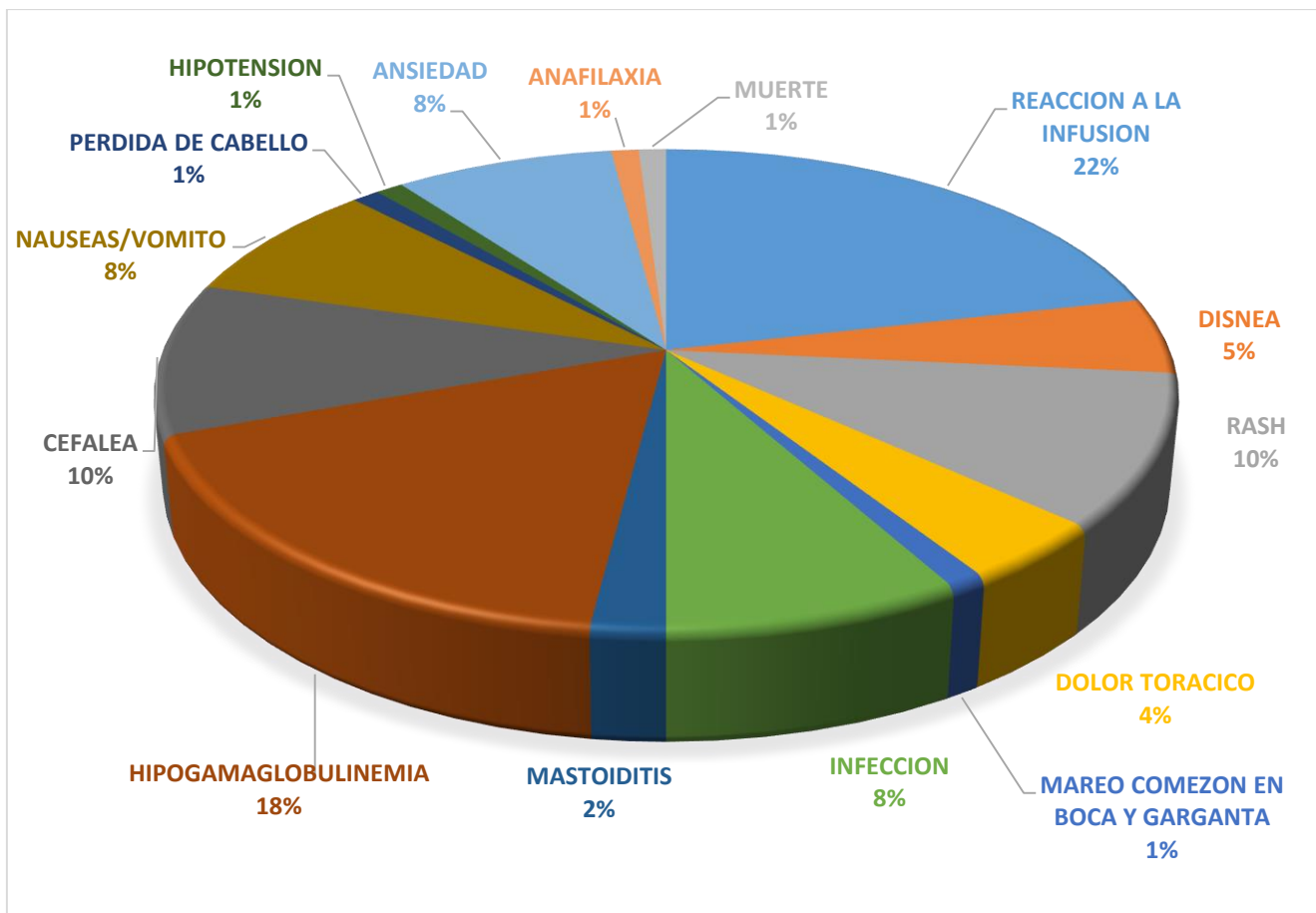
esclerosis múltiple de inicio pediátrico con diagnóstico corroborado por estudios de resonancia magnética y complementado con análisis de líquido cefalorraquídeo. El objetivo del estudio fue probar la efectividad del tratamiento temprano de alta eficacia comparado con tratamiento escalona o el uso de tratamientos de primera o segunda línea previos al inicio de terapia inmunosupresora con biológico. Los resultados fueron una mejor respuesta a tratamiento en pacientes prepuberales con una dosis recomendada de rituximab 500 a 750mg m<sup>2</sup> por superficie corporal total en el día 1, 15 y a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Para pacientes postpuberales se recomienda evaluar la presencia de anticuerpos JCV en caso que no se acepte, este contraindicado natalizumab se debe iniciar rituximab a dosis de 50mg/kg. En los pacientes JCV positivo no recomiendan la terapia anti células B. <sup>80</sup>

**Tabla 1. Resumen de los hallazgos sobre el uso de rituximab en enfermedades neuroinmunitarias en población pediátrica**

Estudio	Enfermedad autoinmune SNC	Tipo de estudio	Población	N=	Edad	Objetivo	Terapia previo a rituximab	Resultado	Resultado	Dosis	Monitoreo/Seguridad
Nosadini M. et al. 2016	NMO	Cohorte Retrospectivo Multicentrico Observacional	Centros de Australia e Italia	N=16 Rituximab n=6	Media 9.6 (1.8-15.3)	Determinar efectividad de rituximab mediante relación ARR.  Determinar la relación entre recaídas y repoblación de células B	Azatioprina Micofenolato mofetil Ciclofosfamida	ARR disminuido P=0.003 post rituximab ARR menor post rituximab después de 1 año p=0.002	Durante rituximab (N=6) pacientes no recaídas  Sin rituximab (n=10) 21 recaídas	No especificada	Niveles de CD19 menores de 10x10 <sup>6</sup> cel/L para prevenir recaídas  Eficacia: 6 pacientes sin recaída durante el tratamiento  4/4 requirieron corticoesteroides IV rescate, 2 plasma, 0 segunda línea.
Kristen M. Krysko et al 2017	MS	Cohorte Prospectivo Multicentrico Observacional	US Network of Pediatric MS Centers	N=1019 Rituximab n= 57	Media 13 +- 3.9	Determinar la utilidad y seguridad de rituximab en niños con esclerosis múltiple	No	Menores eventos en los 2 primeros años de enfermedad (p=0.001)	Menor EDSS (p= 0.028) ** rituximab primera línea antes de los 12 años	500 a 1000mg IV <500mg (11%) 500-900mg (19%) >1000mg IV (70%) por al menos 1.6 años	No especificado
Dale RC et al	NMDA NMOSD	Cohorte Retrospectivo Multicentrico	15 centros internacionales con interés en neuroinmunología	N=144 Rituximab n=125	Media 8 años (0.7-17)	Definir la utilidad y seguridad de rituximab	Metilprednisolona Azatioprina Micofenolato de mofetilo	Beneficio en (n=125) (87%)  Mejoría de mRS tratados de manera temprana	Beneficio definitivo n=45 Beneficio probable n=49 Beneficio posible n=31 No beneficio n=17 Empeoramiento en n=2	375mg/m2 semanal por 4 semanas.	Valorar mantenimiento con corticoesteroides o inmunomodulador
Tackley et al, 2015	NMOSD MT NO	Estudio clínico Cohortes Observacional		N= 79 Rituximab n=58	<18 años	Disminuir recaídas en NMOSD con el uso de rituximab	No, (n=10) monoterapia con rituximab  Si n=58 (azatioprina, ácido micofenólico, prednisona)	ARR sin rituximab 0.76 ARR con rituximab 0.46	Tratamiento rituximab disminuye EDSS en MT a <6 (p=0.156) Visual acuity <0.5 (p<0.001)	No especificada	Valorar uso de corticoesteroides sistémicos para episodios agudos
McGinley et al., 2017	MS	Estudio clínico Prospectivo Experimental		Prepuberal Postpuberal	<18 años	Probar efectividad rituximab primera línea de tratamiento		Probar seguridad y eficacia de la terapia de muy alta eficacia como primera línea	Menor tasa de recaídas con rituximab Menor efectos adversos con rituximab	Prepuberal: Rituximab 500-750mg/m2 SCT  Máx. 1000mg por dosis, día 1, 15 y a los 6 meses	Evento desmielinizantes severo valorar:  Ciclofosfamida 600mg/m2c/24hr por 5 días o
<p>MNO. Neuromielitis óptica, MS. Esclerosis múltiple, NMDA. Encefalitis con anticuerpos anti receptor NMDA, NMOSD. Trastorno del espectro de neuromielitis óptica, MT. Mielitis transversa, NO. Neuritis óptica, ARR. Tasa recaída anual, HEET. Tratamiento de elevada eficiencia, IV. Intravenoso, mRS. Escala modificada de Rankin, EDSS. Expanded Disability Status Scale.</p>											

Tabla 2. Seguridad, eficacia y dosis por patología	
Patología	Seguridad, eficacia y dosis
NMOSD, MT, NO	Seguridad y eficacia del uso de rituximab a dosis 375mg/m <sup>2</sup> SCT semanal por cuatro semanas
MS	Seguridad y eficacia del uso de rituximab 500 a 1000mg/m <sup>2</sup> de SCT 0, 6 y 12 meses
NMDA	Seguridad y eficacia del uso de rituximab a dosis 375mg/m <sup>2</sup> SCT semanal por cuatro semanas
EAD	No estudios clínicos aleatorizados o revisión sistemática de la literatura en los últimos 5 años
MG	No estudios clínicos aleatorizados o revisión sistemática de la literatura en los últimos 5 años
NMOSD. Trastorno del espectro de Neuromielitis óptica, MT. Mielitis transversa, NO. Neuritis óptica, MS. Esclerosis múltiple, EAD. Encefalitis aguda diseminada, MG. Miastenia Gravis, NMDA. Encefalitis anti NMDAr	

Los efectos adversos reportados por Nosadini M. et al. 2016, Kristen M. Krysko et al 2017 y Dale RC et al se presentan en el siguiente gráfico:



Tackley et al., 2015 no reporta efectos adversos tras el tratamiento con rituximab y por último McGinley et al., 2017 no establece porcentajes solo hace referencia a los efectos adversos presentados por lo que no se grafican y solo se plasman en la siguiente tabla:

<b>Efectos adversos</b>
Infección hepatitis B Varicela zoster Rubeola. Hipogamaglobulinemia Neoplasia

## **DISCUSIÓN**

Las enfermedades autoinmunes que afectan el sistema nervioso central están comprendidas por el trastorno del espectro de Neuromielitis óptica, miastenia gravis, encefalitis autoinmune con anticuerpos contra el receptor NMDA; estas son enfermedades de alto impacto en la calidad de vida, pronóstico y esperanza de vida de los pacientes de esta población. Lo anterior significa a largo plazo discapacidad, episodios agudos de la enfermedad, recaídas posteriores a respuesta a tratamiento. Debido a que el uso de rituximab no ha sido aprobado por la FDA en pacientes pediátricos, la mayoría de estas patologías son tratadas con corticoesteroides sistémicos durante los episodios agudos, igual que en dosis de mantenimiento de manera inicial. Sin embargo la terapéutica con esteroides no ha sido suficiente para disminuir los números de cuadros agudos, evitar la recaída o mejorar su escala funcional o grado de discapacidad residual. Se ha implementado el uso de tratamientos inmunomodulares como azatioprina, micofenolato de mofetilo entre otros con corticoesteroides, pero estos tratamientos no han sido suficientes para ofrecerles un periodo mayor libre de recaídas, menores efectos adversos a largo plazo, control de la enfermedad por lo que se han hecho revisiones sistemáticas de la literatura donde han apoyado de manera retrospectiva el uso de rituximab en enfermedades neuroinmunológicas y en muy contados casos estudios clínicos aleatorizados. La mayoría de la evidencia científica son reportes de caso aislados y o series de casos con resultados de poca fuerza de evidencia sobre el uso de rituximab como agente de primera línea.<sup>81</sup>

Los hallazgos de los artículos encontrados en nuestra revisión demuestran que el uso de rituximab disminuye el número de episodios posterior al inicio de rituximab, disminuye la discapacidad residual, mejora la escala modificada de Rankin, al igual



que reduce la tasa anualizada de recaídas. Las dosis total utilizada varía de 500mg-1000mg/m<sup>2</sup> SCT. No encontramos protocolos en las fuentes consultadas para la administración de rituximab, sin embargo existe un protocolo establecido por Longoni et al en 2014 para pacientes Neuromielitis óptica donde incluyeron población pediátrica n=5 y fueron tratados con un curso intravenoso de metilprednisolona 20-30mg/kg/día por 3 a 5 días para el control agudo de las recaídas seguido de corticoesteroide oral a dosis de 2mg/kg (máximo 60mg/día) si no presentaban mejoría en 24 a 48hr se procedía a inicio de inmunoglobulina 2gr/kg de 2 a 5 días (máximo 70gramos). Al iniciar rituximab a una dosis de 500mg/m<sup>2</sup> dos dosis con dos semanas de separación se logró el control en 3 pacientes y el resto se logró el control en el control a largo plazo; se logró suspender los corticoesteroides orales en los 5 pacientes en una media de 6.5 meses (6.0 a 18.4 meses) después del inicio de rituximab. Además lograron una disminución del EDSS de 3.0 a 2.0 a los 6 meses del inicio de rituximab. Los efectos adversos encontrados fueron similares a los nuestros como rash, leucocitopenia, urticaria, hipotensión transitoria los cuales no ameritaron suspensión de la infusión de rituximab.<sup>82</sup>

Comparando nuestros hallazgos con otros estudios como de He et al.<sup>83</sup>, en el que realizaron una revisión sistemática acerca de la seguridad y eficacia de rituximab en pacientes con esclerosis múltiple encontraron un solo estudio clínico aleatorizado con n=69 comparado con placebo n=35 donde la tasa de recurrencia anualizada fue de menor en los pacientes con rituximab 0.37 comparada con grupo control con placebo 0.84 p=0.04 sin embargo el efecto fue observado a corto plazo (24 semanas) ya que al continuar el seguimiento a las 48 semanas ya no se encontró diferencia estadísticamente significativa de la tasa de recurrencia 0.37 con rituximab y 0.72 con placebo p=0.08. En cuanto a seguridad encontraron un 78.3% de efectos adversos con rituximab comparados con placebo dentro de las primeras 24hr de infusión a pesar de haber empleado premedicación con difenhidramina y acetaminofén. Las reacciones durante la infusión fueron grado 1 o 2 de severidad de CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) los cuales incluyeron escalofríos, cefalea, náusea, pirexia, prurito, fatiga, dolor faríngeo, sin encontrar grado 4. La tasa de infecciones fue similar a placebo 71.4% y rituximab 69.6%.<sup>84</sup> Los hallazgos de nuestra búsqueda demuestran una disminución en la tasa de recurrencia anualizada con un menor número de efectos adversos sin embargo esta diferencia se debe a que al comparar con placebo habrá un mayor número de efectos adversos al no haber administración del fármaco mientras que los estudios consultados son estudios retrospectivos en su mayoría comparado con otros agentes como natalizumab o fármacos modificadores de la enfermedad (azatioprina, micofenolato de mofetilo).

Existen reportes de caso donde reportan la respuesta terapéutica de miastenia gravis con rituximab al igual que numerosa evidencia y reportes de caso en adultos.<sup>85</sup> En el estudio de Tandan et al, en un estudio de revisión de reportes de casos donde incluyeron todas los reportes de 200 a 2015, obteniendo 136 reportes de caso donde demuestran una mejoría o manifestaciones mínimas de enfermedad tras la administración de rituximab (OR 8.85 IC 3.68-21.26 p=0.001). Sin embargo no hay estudios que demuestren la efectividad solo en población pediátrica o en los rangos de edad seleccionados.<sup>86</sup> Existe otro reporte de caso de una paciente de 6 años la cual presentó un cuadro de miastenia gravis refractaria a tratamiento con piridostigmina 5.2mg/kg/día requiriendo aumento de la dosis hasta 6.95mg/kg/día sin mejoría en la cual se implementó metilprednisolona e inmunoglobulinas, azatioprina 2mg/kg/día por lo que ameritó tratamiento con rituximab 375mg/m<sup>2</sup> semanal por cuatro semanas consecutivas sin presentar efectos adversos, además logró una mejora de la sintomatología y recuperación de la movilidad ocular a los 2 meses posterior a rituximab manteniendo mejoría a los 6 meses y hasta los 3 años posterior al tratamiento con rituximab.<sup>87</sup> Este tratamiento fue basado en un protocolo planteado en adultos por Richad J. et al publicado en 2011 probó la efectividad de rituximab a diferentes dosis en 14 pacientes con MG refractarios a tratamiento con corticoesteroides o fármacos modificadores de la enfermedad donde el grupo con dosis de 375mg/m<sup>2</sup> posterior al segundo ciclo lograron suspender la dosis de prednisona.<sup>88</sup>

Con nuestros criterios de búsqueda no encontramos estudios clínicos aleatorizados o estudios de revisión sistemática de la literatura acerca del uso de rituximab en pacientes pediátricos con encefalitis con anticuerpos positivos para el receptor NMDA. Sin embargo en la literatura se encuentra un reporte de caso de una niña la cual debutó con un cuadro de primer brote psicótico a los 15 años. La paciente presentó evolución desfavorable y falla a tratamiento con corticoesteroides, inmunoglobulina a dosis 2g/kg/dosis y metilprednisolona 30mg/kg/día por lo que ameritó uso de rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/semana observando una mejoría a largo plazo debido a que presentó una recaída a los 10 meses del inicio de los síntomas. Por lo que con el fin de prevenir recaídas posteriores debemos considerar el uso de rituximab en este tipo de patologías sin embargo se requieren de mayores estudios, revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados para volver esta evidencia un nivel de recomendación.<sup>89-90</sup>

Deberán ser considerados estos resultados para la elaboración de guías de práctica clínica con el fin de otorgar nivel de evidencia por medio de panel de expertos el uso de rituximab debido a que la evidencia hasta el momento favorece al uso de rituximab como tratamiento de primera línea y como tratamiento de segunda línea ante datos de fracaso terapéuticos con otros tratamientos como prednisona,

azatioprina, micofenolato de mofetil, fingolimod, natalizumab en pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedades neuroinmunológicas.

## **CONCLUSIÓN**

Existe evidencia importante en la literatura actual acerca del uso de rituximab en patologías neuroinmunológicas pediátricas, y se ha demostrado su eficacia en el manejo de enfermedades neuroinmunológicas incluso como tratamiento de primera línea con buena respuesta en cuanto a las escalas funcionales así como un buen perfil de seguridad en cuanto a efectos adversos. En realidad podemos concluir tras la búsqueda realizada que no existen ensayos clínicos suficientes en edad pediátrica con el fin de establecer el perfil directo de eficacia y seguridad, sin embargo los estudios realizados en grupos de pacientes nos dejan observar un buen desempeño del tratamiento en cuanto a la mejoría funcional, número de recaídas, y eventos adversos. Este estudio funge como preámbulo para el establecimiento de Rituximab como tratamiento para enfermedades neuroinmunológicas. Rituximab se debería considerar desde el inicio de los cuadros clínicos inmunológicos con manifestación neurológica una vez comprobada la inflamación inmunomediada.

## **LIMITACIÓN DEL ESTUDIO**

Con los criterios de inclusión, eliminación, método de búsqueda de nuestro estudio. Obtuvimos poca información con resultados sólidos como ensayos clínicos aleatorizados. Se obtuvieron estudios con grupos de pacientes muy pequeños donde se utilizó rituximab como monoterapia. Además debido a esto no se logró establecer la clasificación por nivel de evidencia ya que la mayoría de los estudios son de baja calidad según GRADE por tratarse de estudios retrospectivos y un solo estudio clínico aleatorizado sin embargo este estudio no midió los efectos de la intervención con riesgo relativo o gradientes dosis-respuesta, intervalos de confianza por lo que el grado de sesgos en estos estudios es elevado al no poder establecer la estimación del efectos con los hallazgos. Los estudios retrospectivos observacionales tienen un riesgo de sesgo muy importante y contienen diversos factores de confusión.<sup>91</sup>

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD/MES	04/19	05/19	06/19	07/19	08/19	09/19	10/19	11/19	12/19	01/20	02/20	03/20	04/20	05/20
Diseño del protocolo														
Revisión bibliográfica														
Análisis de estudios														
Presentación de resultados														
Presentación de Tesis														

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens–pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:380-390.
2. Tobin WO, Pittock SJ. Autoimmune neurology of the central nervous system. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:627-653.
3. Rubin D, Batra A. Autoimmune Neurologic Disorders. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(3): 226-236.
4. Kosmidis M, Dalakas C. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010; 3(2): 93-105.
5. Chan A, Lee D, Linker, R. Rescue therapy with anti-CD20 treatment in neuroimmunologic breakthrough disease. *J Neurol* 2017; 254: 1604-1606.
6. Leypoldt F, Armangue T, and Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2015; 1338 (1): 94–114.
7. Linsey J, Meulmester K. Variable results after rituximab in neuromyelitis óptica. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 317: 103–105.
8. Graus F, Titulaer M, A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 ; 15(4): 391–404.
9. Silvestri N, Wolfe G. Myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2012; 32 (3):212-226.
10. Meffre E, Wardemann H. B-cell tolerance checkpoints in health and autoimmunity. *Autoimmunity: Current Opinion in Immunology* 2008;20:632-638
11. Rubin D, Batra A, Vaitkevicius H. Autoimmune Neurologic Disorders. *The American Journal of Medicine*. 2018; 131 (3):226-236.
12. Pittock SJ, Vincent A. Chapter 1: Introduction to autoimmune neurology. Pittock SJ and Vincent A, Editors ©. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 133 (3rd series) Autoimmune Neurology Elsevier B.V.* 2016. p. 3-14.
13. Obermeier B, Verma A, AND Ransohoff R. Chapter 3: The blood–brain barrier. Pittock SJ and Vincent A, Editors ©. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 133 (3rd series) Autoimmune Neurology Elsevier B.V. Cambridge, MA, USA* 2016. p. 39-59.
14. Medina K. Chapter 4: Overview of the immune system. . Pittock SJ and Vincent A, Editors ©. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 133 (3rd series) Autoimmune Neurology Elsevier B.V. Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA* 2016. p. 61-76.
15. Benarroch E. Chapter 2: Signaling molecules of the CNS as targets of autoimmunity. Pittock SJ and Vincent A, Editors ©. *Handbook of Clinical*

- Neurology, Vol. 133 (3rd series) Autoimmune Neurology Elsevier B.V. Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA 2016. p. 17-38.
16. García JC, Barragán E. Autoimmune encephalitis in pediatrics. *Acta Pediatr Mex.* 2017;38(4):274-279.
  17. Dalmau J. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Annals of Neurology.* 2007; 61(1): 25-36
  18. Rosenfeld M, Dalmau. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. *Neuroimmunology: Current Treatment Options in Neurology* 2011;13:324–332.
  19. Dalmau J, Rosenfeld M. Autoimmune Encephalitis Update. *Neuro-Oncology.* 2014;16(6):771–778.
  20. Lazar E, Tebo A. Autoimmune NMDA receptor encephalitis. *Clinica Chimica Acta* 2015;438: 90–97.
  21. Lee S. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *Journal of Epilepsy Research.* 2016;6(2):45-50 (9/16)
  22. Ramanathan S, Mohammada S. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2014; 21: 722–730.
  23. Alexopoulos H, Dalakas M. The immunobiology of autoimmune encephalitides. *Journal of Autoimmunity.* 2019;104:1-11.
  24. Jules M. Encephalitis- spreading the Word *The lancet: neurology.* 2020;19:213.
  25. Moris G. Miastenia gravis y trastornos relacionados con la unión neuromuscular. *Medicine.* 2019;12(76):4469-4477.
  26. Silvestri NJ, Wolfe GI. Miastenia gravis. *Semin Neurol* 2012; 32: 215.
  27. Nicolle MW. Miastenia grave y síndrome miasténico de Lambert-Eaton. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 1978.
  28. Suato E, Lima B. Myasthenia gravis: State of the art and new therapeutic strategies. *Journal of Neuroimmunology.* 2019;337:1-11.
  29. Guenther G, Núñez Lilia. Experiencia clínica con rituximab en el manejo de pacientes con miastenia gravis refractaria a tratamiento convencional. *Rev Mex Neuroci* 2011; 12(6): 340-345.
  30. Morren J, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis, an update. *Journal of the Neurological Sciences.* 2020;410:1-15.
  31. Howard JF, Utsugisawa K. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; 16: 976–986.
  32. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. Guía de consenso internacional para el manejo de la miastenia gravis: resumen ejecutivo. *Neurología* 2016; 87: 419.
  33. Cárdbaba M, Izquierdo S. Rituximab en el tratamiento de la miastenia gravis refractaria. *Rev. OFIL•ILAPHAR* 2018; 28(4):297-299.

34. Sanders D, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010; 43(5-6): 428-435.
35. Wingerchuk DM, Hogancamp WF. El curso clínico de la neuromielitis óptica (Síndrome de Devic) *Neurology*. 1999;5(3):1107 -1114
36. Wingerchuk DM, Banwell B. Criterios diagnósticos de consenso internacional para los trastornos del espectro de neuromielitis óptica. *Neurology*. 2015;85:177-189
37. Matiello M, Lennon VA, Jacob A y col. NMO-IgG predice el resultado de la neuritis óptica recurrente. *Neurología* 2008; 70: 2197.
38. Asgari N, Flanagan EP. Interrupción de la barrera sanguínea leptomeníngea en el trastorno del espectro óptico de neuromielitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:343
39. Pittock SJ , Berthele A. Eculizumab in aquaporin-4 positive neuromyelitis optic spectrum disorder *N Engl J Med*. 2019;381:614-625
40. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V. Comparación de la eficacia de azatioprina y rituximab en el trastorno del espectro de neuromielitis óptica: un ensayo clínico aleatorizado. *J Neurol* 2017; 264: 2003.
41. Yamamura T , Kleiter I. Satralizumab trial in optic neuromyelitis spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381:2114-2124
42. Trebst C , Jarius S. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the study group of neuromyelitis optica. *J Neurol*. 2014;261:1-16.
43. Kitley J , Leite M. Tiempo hasta la próxima recaída como criterio de valoración primario en ensayos clínicos de neuromielitis óptica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:589 – 590
44. Ashtaria F, Mehdipourb R. Disease course, progression and activity of neuromyelitis optica (NMOSD) in patients who were treated with Rituximab, 6 and 12 months after receiving the first dose of drug, in Isfahan city. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;34:77–82
45. Matthews L, Marasco R. Distinción del trastorno del espectro NMO seropositivo y distribución de lesiones cerebrales de EM. *Neurology* 2013; 80: 1330.
46. Graham D, McCarthy A. Enseñanza de Neuroimágenes: mielitis transversa longitudinalmente extensa en la enfermedad de neuro-Behcet. *Neurology* 2013; 80: e189.
47. Weinstock-Guttman B, Miller C. Inmunoglobulinas de neuromielitis óptica como marcador de actividad de la enfermedad y respuesta a la terapia en pacientes con neuromielitis óptica. *Mult Scler* 2008; 14: 1061.
48. Ramanathan RS, Malhotra K, Scott T. Tratamiento de neuromielitis óptica / neuromielitis óptica trastornos del espectro con metotrexato. *BMC Neurol* 2014; 14:51.

49. Cabre P, Olindo S, Marignier R, et al. Eficacia de la mitoxantrona en el espectro de neuromielitis óptica: estudio clínico y neurorradiológico. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 511.
50. Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, et al. Tratamiento de neuromielitis óptica: análisis de 36 pacientes. *Arch Neurol* 2010; 67: 1131.
51. Hoffman-LaRoche. Rituxan product monograph. Mississauga, Ontario. 21 Junio. 2000.
52. Nowak RJ, Coffey C. Tratamiento dirigido a células B en miastenia gravis (BeatMG): un ensayo de fase 2 de rituximab en miastenia gravis: resultados de primera línea. *Neurología* 2018; Supl. P4.478 Resúmenes de la 70ª Reunión Anual de la Academia Americana de Neurología.
53. Tandan R, Hehir M. Tratamiento con rituximab de la miastenia gravis: una revisión sistemática. *Nervio muscular* 2017; 56: 185.
54. Genentech (Roche Group) Rituxan® (Rituximab) Full Prescribing Information Revisado: Febrero 2010. En <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/rituxan-prescribing.pdf>:
55. Cragg M, Walshe C, Ivanov A, Glennie M. La biología de CD20 y su potencial como objetivo para la terapia con mAb. *Curr Dir Autoimmun* 2005;8:140.
56. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of múltiple sclerosis: Augustus d'Este (1794–1848). *Neurol Sci* 2010; 31:29–33.
57. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti CD20 monoclonal antibody in patients with relapsed low-grade non- Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:2188-95.
58. MacLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16: 2825-33.
59. Emery P, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1390-1400.
60. Cohen SB, Emery P, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-2806.
61. Bombardieri S, Derebail VK, McGregor JG, et al. Rituximab Therapy for Membranous Nephropathy: A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:734-744.
62. Leen WG, Weemaes CM, et al. Rituximab and intravenous immunoglobulins for autoimmune neurological disorders *Neurol.* 2008; 39 (3): 213-217.



63. Nikoo Z , Badihian S , Shaygannejad V , *et al.* Comparación de la eficacia de azatioprina y rituximab en el trastorno del espectro de neuromielitis óptica: un ensayo clínico aleatorizado *J Neurol* 264;2017: 2003 - 2009
64. Salzer J, Lycke J, Wickström R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *Journal Neurology*. 2016;263(2):322–6.
65. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
66. López-Cancio E, Salvat M, Cerdà N, Jiménez M, Cudas J, Llull L, *et al.* Phone and video-based modalities of central blinded adjudication of modified rankin scores in an endovascular stroke trial. *Stroke*. 2015;46(12):3405–10.
67. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, *et al.* Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Annals in Neurology*. 2016;79(6):950–8.
68. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Medicina Clinica Barcelona*. 2016;147(6):262–266.
69. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2016;73(11):1342–8.
70. Salvarani C, Brown RD, Muratore F, Christianson TJH, Galli E, Pipitone N, *et al.* Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2019;18(4):399–405.
71. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Journal of Neurology*. 2017;264(9):2003–2009.
72. Huang Q, Wang J, Zhou Y, Yang H, Wang Z, Yan Z, *et al.* Low-dose mycophenolate mofetil for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: A prospective multicenter study in South China. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1–8.
73. Tahara M , Oeda T, *et al.* Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 298–306
74. Kong SS, Chen YJ, Su IC, Lin JJ, Chou IJ, Chou ML, *et al.* Immunotherapy for anti-NMDA receptor encephalitis: Experience from a single center in Taiwan. *Pediatric Neonatology*. 2019;60(4):417–22.
75. Wang B jie, Wang C juan, Zeng Z ling, Yang Y, Guo S gang. Lower dosages of rituximab used successfully in the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis without tumour. *J Neurology Science* 2017;377:127–32.
76. Deng B, Yu H, Liu X, Yu X, Zhang X, Li X, *et al.* Reduced dosage rituximab in the treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: An

- observation study in Chinese patients. *Journal of Neuroimmunology*. 2019;330(November 2018):81–86.
77. Tackley G, O'Brien F, Rocha J, Woodhall M, Waters P, Chandratre S, et al. Neuromyelitis optica relapses: Race and rate, immunosuppression and impairment. *Multiple Sclerosis Related Disorders*. 2016;7:21–5.
  78. Krysko K, Graves J, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Aaen G, Benson L, et al. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology*. 2018;91(19):E1778–87.
  79. Dale RC, Brilot F, Duffy L V., Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014;83(2):142–50.
  80. Nosadini M, Alper G, Riney CJ, Benson LA, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology- Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2016;3(1):e188.
  81. McGinley M, Rossman IT. Bringing the HEET: The Argument for High-Efficacy Early Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):985–98.
  82. Olivieri G, Nociti V, Iorio R, Stefanini MC, Losavio FA, Mirabella M, et al. Rituximab as a first-line treatment in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology Science*. 2015;36(12):2301–2.
  83. Longoni G, Banwell B, Filippi M, Yeh EA. Rituximab as a first-line preventive treatment in pediatric NMOSDs: Preliminary results in 5 children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2014;1(4):3–8.
  84. He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD009130.
  85. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2008;358(7):676–88
  86. Topakian R, Zimprich F, Iglseider S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *Journal of Neurology* 2019;266(3):699–706.
  87. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle and Nerve*. 2017;56(2):185–96.
  88. Weger S, Appendino JP, Clark IH. Longstanding and Refractory Anti-Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody-Associated Myasthenia Gravis (Anti-MuSK-MG) in a Child Successfully Treated with Rituximab. *J Binocul Vis Ocul Motil*. 2019;69(1):26–9.
  89. Nowak RJ, Goldstein JM, Dicapua DB, Zebardast N. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: A retrospective study. *Therapy Advanced Neurology Disorder*. 2011;4(5):259–66.

90. Moura M, Silva-Dos-Santos A, Afonso J, Talina M. First-episode psychosis in a 15 year-old female with clinical presentation of anti-NMDA receptor encephalitis: A case report and review of the literature. *BMC Research Notes*. 2016;9(1):1–6.
91. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*. 2014;92(2):82–8.