



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA
RAZA”

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

**“TASA DE RECAÍDA, REMISIÓN Y EFECTOS ADVERSOS CON EL USO DE
RITUXIMAB EN FORMAS PSEUDOTUMORALES DE ESCLEROSIS
MULTIPLE”**

TESIS

PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA

PRESENTA:

DRA. YAJAHIRA DE LA CRUZ CASTELLANOS.

ASESOR DE TESIS

DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN

CIUDAD DE MÉXICO 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.

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

DRA. LETICIA MARTHA HERNANDEZ JUAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA
RAZA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”

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

DRA. YAJAHIRA DE LA CRUZ CASTELLANOS
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE NEUROLOGIA CLINICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA
RAZA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET.

No de Protocolo: R 2020-3501-030

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, QUE HA SIDO LUZ Y GUIA EN MI CAMINO.

A MIS PADRES, POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL.

A DIANY, POR IMPULSARME A NO RENDIRME.

**A MIS SOLECITOS (MAYRA Y DULCE), POR SER MI FUENTE DE
INSPIRACION.**

**A MIS MAESTROS, POR SUS ENSEÑANZAS Y CONFIAR EN QUE PODRIA
LOGRARLO.**

AL DR. MOLINA POR SU TIEMPO Y DEDICACION A ESTE TRABAJO.

YAYI.

1.- ÍNDICE

Contenido

1.- ÍNDICE	4
2.- SUMMARY	5
2.- RESUMEN	6
3.- INTRODUCCION	7
4.- MATERIAL Y METODOS	14
5.- RESULTADOS.....	16
6.- DISCUSIÓN.....	28
7.-CONCLUSIONES.....	30
8.- BIBLIOGRAFÍA	31
9.- ANEXOS	34

2.- SUMARY

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) pseudotumoral is a rare variant of sclerosis, its prevalence is estimated to be 1 to 2 cases per 1000 cases of MS, is more frequent in women, in the second and third decades of life, with a frequency range between 10 to 30 years.

OBJECTIVE

Describe the rates of relapse, remission and adverse effects with the use of Rituximab in a population suffering from this atypical form, at the National Medical Center Specialty Hospital La Raza "Dr. Antonio Fraga Mouret".

MATERIAL AND METHODS

Descriptive, observational and retrospective study, statistical analysis using Chi-square test, Fisher's exact test, and Spearman's correlation coefficient was used for correlations between variables.

RESULTS

Decrease in the disability scale in 19 of 33 patients, ($P \Rightarrow 0.001$) decrease in the annual relapse rate in 32 of 33 patients, ($P \Rightarrow 0.001$). Active MRI lesions decreased by 3/33 (9%) ($P \Rightarrow 0.001$) and 22/33 (33%) showed a decrease in existing ones, meeting NEDA-3 criteria 28/33 (85%) of all patients.

CONCLUSION

Rituximab demonstrated significant efficacy in patients with pseudotumoral MS by reducing active MRI lesions, reducing the disability scale and the annual relapse rate, as well as proving to be a safe drug, with the presence of mild adverse effects that did not warrant its discontinuation .

KEYWORDS:

MS (multiple sclerosis), EDSS (functional disability scale), ART (annual relapse rate).

2.- RESUMEN

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) pseudotumoral es una forma rara de esclerosis se estima que su prevalencia es de 1 a 2 casos por 1000, es más frecuente en las mujeres, en la segunda y tercera décadas de la vida, con un rango de frecuencia entre los 10 a 30 años.

Objetivo

Describir las tasas de recaída, remisión y efectos adversos con el uso de Rituximab en población que padece esta forma atípica, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza Dr. Antonio Fraga Mouret.

Material y Métodos

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, análisis estadístico mediante prueba de Chi-cuadrado, prueba exacta de Fisher y para las correlaciones entre variables se utilizó coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

Disminución en la escala de discapacidad en 19 de 33 pacientes, ($P= >0.001$) disminución en la tasa anual de recaída en 32 de 33 pacientes, ($P= >0.001$). Lesiones en resonancia magnética activas disminuyeron 3/33 (9%) ($P= >0.001$) y 22/33 (33%) presentaron la disminución de las existentes, cumpliendo criterios NEDA-3 28/33 (85%) del total de pacientes.

Conclusión

El Rituximab demostró una eficacia significativa en pacientes con EM pseudotumoral al disminuir las lesiones activas por RM, disminuir la escala de discapacidad y la tasa anual de recaída, además de demostrar ser un medicamento seguro, con presencia de efectos adversos leves que no ameritaron su discontinuación.

Palabras clave:

EM (esclerosis múltiple), EDSS (escala de discapacidad funcional), TAR (tasa anual de recaídas).

“TASA DE RECAIDA, REMISIÓN Y EFECTOS ADVERSOS CON EL USO DE RITUXIMAB EN FORMAS PSEUDOTUMORALES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE”.

3.- INTRODUCCION

La mielina es una proteína sintetizada por los oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC) y por las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP). Las enfermedades desmielinizantes del SNC incluyen un vasto espectro de distintas etiologías siendo la más frecuente la esclerosis múltiple (EM) (1). La EM es una enfermedad desmielinizante crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta a todo el SNC. Esta enfermedad provoca la destrucción de las vainas de mielina por parte del sistema inmunitario (2).

La EM afecta a aproximadamente 400,000 personas en los Estados Unidos y 2.5 millones en todo el mundo. Se ha informado que las tasas de prevalencia varían según el continente y la latitud geográfica es más alta en América del Norte (140 / 100,000 habitantes) y Europa (108 / 100,000), media en América Central y del Sur (10-20 por 100,000); y la más baja en Asia oriental (2,2 / 100,000 habitantes) y África subsahariana (2.1 / 100.000) (3).

Las enfermedades inmunológicas, en general, y la EM, en particular, afectan más a las mujeres que a los hombres, en una proporción de 3:1. Su etiología es multifactorial, dependiente de la interacción entre genes y factores ambientales (1-3). Las manifestaciones clínicas son variables, siendo las alteraciones de la visión, debilidad y parestesias los síntomas más frecuentes (4-6).

La EM se clasifica en varios subtipos basándose en el curso clínico, los cuales son: remitente-recurrente, secundariamente progresiva y primariamente progresiva. Ocasionalmente, se observan variantes menos comunes de esclerosis múltiple que difieren de la forma clásica en su presentación clínica, curso y hallazgos histopatológicos. Dichas variantes son: EM Aguda (tipo Marburg), EM Difusa (tipo Schilder) o esclerosis difusa, EM Concéntrica (tipo Baló) y la EM pseudotumoral (7).

La EM pseudotumoral o tumefacta, es una variante rara de la esclerosis múltiple, se estima que su prevalencia es de 1 a 2 casos por 1000 casos de EM, es más

frecuente en las mujeres, en la segunda y tercera décadas de la vida. Con un rango de frecuencia entre los 10 a 30 años.

Es una definición neuro-radiológica que se refiere a la presencia de una gran lesión desmielinizante generalmente solitaria (diámetro ≥ 2 cm), imitando a un tumor cerebral, se acompaña de edema y efecto de masa (8).

Las características clínicas que diferencian los casos pseudotumorales de la EM convencional incluyen: cefalea persistente, compromiso de funciones corticales (apraxia, agnosia, afasia aparte de disfunción de la memoria), confusión mental, hemiparesia y desórdenes visuales (hemianopsia) (9).

A diferencia de las lesiones desmielinizantes observadas en la EM típica que suelen ser ovoides y no suelen superar los 0,6 cm de diámetro. En la variante atípica pseudotumoral, la resonancia magnética (RM) se caracteriza por una lesión única, más grande de 2 cm, que muestra un efecto de masa, edema perilesional y realce en anillo cuando se usa contraste. Esta forma atípica de EM imita otras lesiones de tipo tumoral, incluyendo neoplasias (gliomas, linfomas), infecciones (abscesos, quistes, parásitos) e infarto que presenta lesiones desmielinizantes mayores a 20 mm, con edema y efecto de masa (10).

Estas lesiones se caracterizan por una hiperintensidad en las imágenes ponderadas en T2 que a menudo corresponden a hipointensidad en imágenes ponderadas en T1. Por lo general, tienen una forma redonda, con bordes regulares, edema perilesional y leve efecto de masa; están ubicados principalmente en las regiones subcorticales de hemisferios cerebrales. Si están activos, normalmente muestran un realce al medio de contraste, la más común en forma de un anillo incompleto (11).

Debido al análisis de LCR negativo para bandas oligoclonales (positivo en hasta el 30% de los casos de EM pseudotumoral), la ausencia de lesiones múltiples en la RM en el momento de la biopsia (presente en hasta 70% de los pacientes con EM pseudotumoral) y la mayor sospecha de neoplasia, los clínicos optaron por realizar una biopsia estereotáctica (9).

El examen histopatológico que favorece el diagnóstico de enfermedad desmielinizante identifica productos de la degradación de la vaina de mielina

dentro de macrófagos espumosos, visibles como gránulos azules en la tinción con azul rápido de luxol (8).

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

La terapia de la EM ha evolucionado rápidamente con una mayor disponibilidad de varias terapias inmunomoduladoras en las últimas dos décadas (12,13).

Natalizumab, una molécula selectiva que previene la migración de linfocitos del SNC mediante el bloqueo de la unión de la integrina linfocítica a los receptores de superficie endotelial, se demostró en ensayos controlados con placebo que tiene efectos sólidos contra las recaídas y la enfermedad inflamatoria.

Rituximab, se dirige a los antígenos CD20 que se encuentran principalmente en las células B, también ganó impulso en la EM después de que los ensayos de Fase I y II mostraron eficacia en la EMRR. Un ensayo de Fase II / III en EMPP rituximab no fue tan alentador, dando resultados mixtos en diferentes subgrupos. Sin embargo, esto condujo al avance de un espectro completo de anticuerpos monoclonales específicos de células utilizados en la terapia con EM (14).

Alemtuzumab, que se dirige al antígeno CD52 expresado en las células B y T, fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para tratar la EMRR en 2013 después de que mostró una marcada reducción en las recaídas y las medidas de progresión de la discapacidad (15).

Ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD20, subclase IgG1 que corrige el complemento y lisa las células, fue aprobado por la FDA en 2017 para EMRR basado en el resultado de OPERA (un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de ocrelizumab en comparación con el interferón- β -1a en pacientes con recaída. Los estudios OPERA I y II, compararon la medicación con interferón beta-1a 3 veces a la semana. También está aprobado por la FDA para la administración en EMPP basado en los resultados de ORATORIO (Un estudio de Ocrelizumab en pacientes con EMPP), que comparó el

medicamento contra placebo (16).

Por otra parte, rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética. De acuerdo a su mecanismo de acción actúa selectivamente en células B que expresan CD20. La reducción de células B periféricas se produce por 3 mecanismos: Unión a *C1q* (Lisis por sistema del complemento), unión a receptores *Fc* de macrófagos y células *NK* e inducción de apoptosis.

Este anticuerpo monoclonal también actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, regulando el ciclo celular e induciendo la apoptosis a través de los canales de calcio, la activación de proteínas tirosina cinasas, principalmente *lyk* y *fyn*, y la activación de la vía de las caspasas. Otra de las vías que utiliza este medicamento para inducir la apoptosis es la desregulación de la proteína anti-apoptótica *bcl2* presente en más del 70 % de los pacientes con Linfoma no Hodking (LNH) (17).

RITUXIMAB EN ESCLEROSIS MULTIPLE

En un ensayo preliminar aleatorizado de 104 pacientes adultos con EMRR, el tratamiento con rituximab intravenoso (1000 mg) 375 mg/m²/dosis administrado los días 1 y 15 se asoció con una reducción significativa de las lesiones totales y nuevas con realce al gadolinio en la RM cerebral a las 24 semanas cuando se comparó con placebo. Además, el tratamiento con rituximab se asoció con una reducción significativa en la proporción de pacientes que tuvieron una recaída clínica en la semana 24(18).

Además, en otro estudio se incluyeron 822 pacientes tratados con rituximab: 557 con EMRR, 198 con EMSP y 67 con EMPP. Al inicio del estudio, el 26,2% tenía lesiones que realzaban el contraste. Los pacientes fueron tratados con 500 o 1,000 mg de rituximab IV cada 6-12 meses, durante una media de 21.8 meses. Durante el tratamiento, las tasas de recaída anualizadas fueron 0.044 (EMRR), 0.038 (EMSP) y 0.015 (EMPP), y el 4.6% de los pacientes presentaron lesiones que realzaron al contraste. La Escala expandida de estado de discapacidad (EDSS) mediana permaneció sin cambios en EMRR ($p = 0,42$) y se incrementó en 0.5 y 1.0 en EMSP y EMPP, respectivamente ($p = 0.10$ y 0.25) (18).

El efecto del rituximab en la EMPP se investigó en el ensayo OLYMPUS un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de Fase II / III que compara rituximab con placebo en pacientes con EMPP. Aproximadamente 439 pacientes recibieron 4 dosis de 1,000 mg de rituximab infundido cada 24 semanas con 96 semanas de seguimiento. Rituximab no mostró eficacia para retrasar la progresión de la enfermedad o la atrofia cerebral al final del período de estudio de 96 semanas; sin embargo, el grupo que recibió rituximab sí mostró una reducción en la progresión del volumen cerebral en secuencia T2 de RM y puntuaciones más bajas de caminata de 25 pies en comparación con el placebo. En análisis de subgrupos adicionales, el rituximab pareció ser más eficaz para retrasar la progresión de la enfermedad en una cohorte más joven (menos de 51 años) que tenía lesiones captantes de gadolinio o enfermedad activa al inicio del estudio. El perfil de seguridad de rituximab fue similar al del ensayo de Fase I en EMRR en el que hubo efectos adversos similares relacionados con la infusión leve; reacciones adversas graves 4 neumonía, 2 (infección de tracto urinario). Un gran registro reciente de más de 800 sujetos tratados con rituximab en Suecia demostró un excelente control de la actividad de la enfermedad con estabilidad relativa de las medidas de EDSS en pacientes con EMRR; sin embargo, no mostró eficacia en pacientes EMSP y EMPP. La tolerabilidad y la seguridad fueron similares a lo descrito con estudios observacionales previos (19).

Dado que el rituximab se dirige principalmente a las células B, se ha propuesto que afecta significativamente la producción de anticuerpos monoclonales. Los datos de inmunogenicidad del ensayo EMRR de Fase I mostraron que los niveles de IgM disminuyeron selectivamente después de dos dosis de rituximab, mientras que los niveles de IgG e IgA permanecieron iguales en aproximadamente la mitad de los pacientes. Esto se informó de manera similar en pacientes con EMPP cuyos niveles de IgM permanecieron por debajo de lo normal en aproximadamente 1/3 de los pacientes que recibieron rituximab. Sin embargo, en otros estudios, los datos de inmunogenicidad solo han demostrado niveles de asociación más leves entre el fármaco del estudio y los niveles de inmunoglobulina. En pacientes con

EMRR que recibieron solo una dosis única de rituximab, solo el 22.4% tenían niveles de IgM por debajo de lo normal, pero los niveles medios de IgM, IgG e IgA no fueron significativamente diferentes de los normales. Otro estudio que evalúa los cambios en el líquido cefalorraquídeo (LCR) después de la terapia con rituximab encontró que las células B estaban significativamente agotadas; sin embargo, el índice de bandas oligoclonales (BOC) e IgG no se vieron afectados a pesar del agotamiento de las células B.

En base a los resultados de estos ensayos de rituximab mencionados anteriormente en pacientes con EM, se ha descrito que el rituximab generalmente es seguro de usar, y la mayoría de los efectos adversos (EA) informados son reacciones menores relacionadas con la infusión (RRI) y eventos infecciosos leves. Los efectos secundarios a largo plazo de la infusión de rituximab en pacientes con EM aún no se han dilucidado, ya que ninguno de los estudios publicados actuales ha seguido a los pacientes a largo plazo (20-22).

Por otro lado, en cuanto a reacciones de infusión se ha reportado lo siguiente:

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

En un estudio multicentrico retrospectivo italiano realizado en un periodo de 10 años se encontró que, de 414 pacientes que completaron el régimen de inducción con rituximab, 98 (23.7%) experimentaron al menos una reacción relacionada a la infusión: principalmente erupción cutánea, hipotensión, disnea y náuseas; 79 durante la primera infusión y 19 durante infusiones posteriores.

Entre los 317 con el seguimiento de al menos 6 meses, 146 (46.1%) y 14 (4.4%) pacientes experimentaron al menos un efecto adverso de intensidad leve a moderada y uno grave, siendo estas infecciones (particularmente respiratorias e infecciones del tracto urinario) fueron las más comunes, aunque también se han descrito: infecciones gastrointestinales e infecciones por virus herpes simple (23).

En un meta-análisis realizado por Salliot en el 2009 que incluyó diversos estudios que comparaban la toxicidad de diversos biológicos, se observó que rituximab a

dosis de 500 mg no presenta riesgo de infecciones severas; sin embargo, con dosis mayores a 1000 mg el riesgo de infecciones severas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, principalmente en las vías respiratorias, se encuentra aumentado en 2.3%. En este meta-análisis sólo hubo un caso de hepatitis B aguda. Sin embargo, no se reportaron infecciones por microorganismos oportunistas (24).

Por lo tanto, estas reacciones adversas, se han clasificado de la siguiente manera:
Leves: hiperemia, palpitations, temblores, cefalea o náuseas.

Moderadas: hipotensión o hipertensión (variaciones de no más de 20 mm Hg de la presión arterial basal), disconfort torácico, disnea, elevación de temperatura, urticaria.

Graves: hipotensión o hipertensión (variaciones de más de 20 mm Hg de la presión arterial basal), dolor torácico, disnea grave, estridor (25,26).

Por último, el tratamiento de las formas pseudotumorales de EM no está bien definido, así como no hay indicación de un tratamiento específico de primera línea, la terapia con corticoesteroide es la más usada en los periodos agudos o de recaída de la enfermedad, sin embargo, no hay reportes en la literatura de un tratamiento específico a largo plazo, así como tampoco hay estudios reportados acerca del uso de rituximab como tratamiento de esta entidad en donde se describa su eficacia y seguridad.

4.- MATERIAL Y METODOS

Objetivo:

Conocer la eficacia y seguridad de Rituximab a través de la TAR (tasa anual de recaída), EDSS (escala de discapacidad funcional), lesiones captantes con gadolinio y efectos adversos previo y posterior al uso de rituximab en los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple variedad pseudotumoral del HE del CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret.

Diseño:

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

En pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple variedad pseudotumoral a los que se les haya administrado rituximab en el servicio de Neurología clínica en el HE del CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret, en el periodo comprendido de enero del 2009 a enero del 2019.

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de esclerosis múltiple pseudotumoral que hayan requerido tratamiento con rituximab, por al menos 6 meses, que cumplieron con el seguimiento de al menos 12 meses y vigilancia en el periodo descrito. (Pacientes con expediente clínico completo (notas de consulta y seguimiento por RMN) siendo atendidos en el servicio de Neurología clínica en el HE del CMN La Raza "Dr. Antonio Fraga Mouret").

Criterios de no inclusión

- Pacientes menores de 16 años.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Pacientes embarazadas.

Análisis estadístico.

Todos los datos cuantitativos en este estudio se analizaron con la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Los resultados se informaron como media \pm desviación estándar (DE) para las variables numéricas y mediana con rangos intercuantiles según normalidad de la población, además porcentaje (%) para el número total de pacientes para las variables categóricas.

Se utilizó estadística descriptiva en todas las variables: medidas de tendencia central (media/mediana) y dispersión (desviación estándar) para las variables continuas y frecuencias y porcentajes para variables nominales. Una vez obtenida la información, se determinó la distribución de las variables dependientes para decidir el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas. Para comparar características basales y factores de riesgo se utilizaron pruebas de χ^2 o Fisher según aplicó en el caso de las variables nominales, en los casos de muestras pareadas, se aplicó McNemar Test. Para las variables continuas se utilizó t de Student independiente o Wilcoxon Rank Test, el test de Saphiro-Wild fue utilizado para contrastar normalidad.; para las correlaciones entre variables se utilizó coeficiente de correlación de Spearman. Los valores con $P < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis fueron realizados con SPSS versión 22.0 y Software R versión 3.5.1.

5.- RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 36 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple variedad pseudotumoral del HE del CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret que contaran con expediente clínico completo en el servicio de Neurología en el periodo comprendido de enero del 2009 a enero del 2019 de los cuales 3 pacientes fueron eliminados por no contar con expediente clínico completo, obteniendo un total de 33 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Figura 1

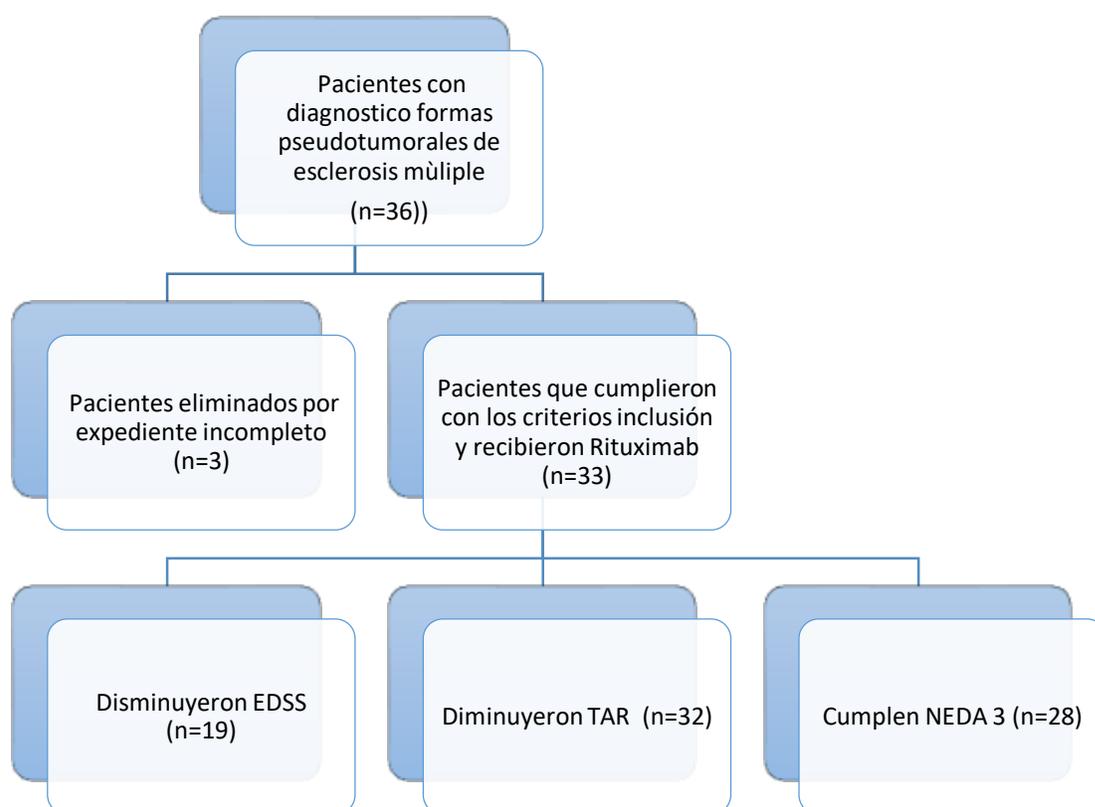


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los pacientes con formas pseudotumorales de esclerosis múltiple y desenlaces.

Características clínicas previa a infusión de Rituximab

En el análisis final se incluyeron 33 pacientes de los cuales 18/33 (58%) fueron mujeres y 14/33 (42%) fueron hombres. La mediana de edad de los pacientes fue 41 años (IQR 32-48). La edad del diagnóstico de esclerosis múltiple forma pseudotumoral fue 30 años (IQR 24-42). El tiempo de evolución de enfermedad fue de 7 años (4-10). **Tabla 1**

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con formas pseudotumorales de esclerosis múltiple previo al inicio de Rituximab

Características Clínicas	Todos los pacientes (n=33)
Edad, mediana (IQR), años	41 (32-48)
Mujer, No (%)	19 (58)
Hombre	14 (42)
Edad al diagnóstico, mediana (IQR), años	30 (24-42)
Tiempo de diagnóstico, mediana (IQR), años	7 (4-10)
EDSS, mediana (IQR)	6 (5.5-6.5)
Tratamiento previo, No (%)	
Sin tratamiento	10 (30)
Interferón	14 (42)
Fingolimod	7 (21)
Natalizumab	1 (3)
Mitoxantrona	1 (3)
Tiempo de tratamiento, mediana (IQR), años	1 (0-2)
Tasa anual de recaídas, mediana (IQR), años	2 (1-2)
Lesiones en Resonancia, No (%)	
Lesiones activas	11 (33)

IQR, Interquartile range; EDSS, expanded disability status scale; No, número.

Se recabó información de los tratamientos recibidos previo a rituximab, el tratamiento basal de éstos pacientes consistió en interferón 14/33 (42%),

fingolimod 7/43 (21%), natalizumab 1/33 (3%) y mitoxantrona 1/33 (3%), mientras que 10/33 (30%) pacientes no tenían tratamiento previo. La mediana de tratamiento fue de 1 año (0-2), mientras que la tasa anual de recaídas era de 2 (1-2). La mediana de la escala EDSS basal fue de 6 puntos (5.5-6.5), mientras en la resonancia magnética se encontraron 11/33 (33%) lesiones activas. **Tabla 1.**

Uso de Rituximab.

El tiempo de inicio del fármaco respecto al diagnóstico de enfermedad fue de 4 años (2-13). La mediana de infusiones recibidas fue de 6 infusiones (4-11) éstas fueron categorizadas de la siguiente forma 1-5 infusiones 11/33 (33%), 5-10 infusiones 13/33 (39%), 11-15 infusiones 6/33 (18%) y >15 infusiones 3/33 (9%).

Los efectos adversos se presentaron en 1/33 (3%) de las infusiones mientras que la reacción a la infusión se encontró en 3/33 (9%) ocasiones **Tabla 2.**

Tabla 2. Tiempo de inicio de tratamiento, infusiones y efectos adversos con Rituximab

Características Clínicas	Todos los pacientes n=33
Rituximab, mediana (IQR)	
Tiempo de inicio de Rituximab	4 (2-13)
Número de infusiones, No (%)	6 (4-11)
1-5 infusiones	11 (33)
5-10 infusiones	13 (39)
11-15 infusiones	6 (18)
>15 infusiones	3 (9)
Efectos adversos, No (%)	1 (3)
Reacción a la infusión, No (%)	3 (9)

IQR, interquartile range; No, número.

Se realizó una correlación de Spearman entre el número de infusiones recibidas y la disminución de la escala EDSS la cual no fue estadísticamente significativa y no encontró relación entre la disminución del EDSS y las infusiones recibidas ($\rho = 0.15$, $P = 0.39$) **Figura 2.**

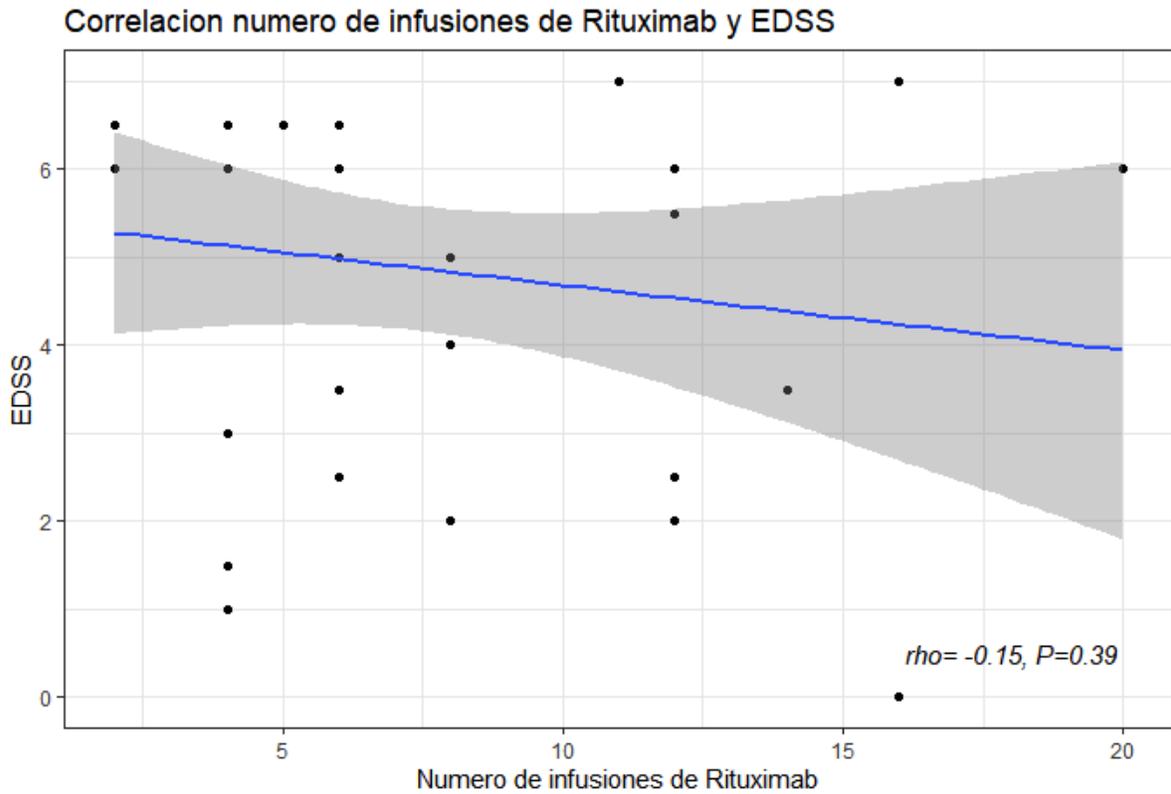


Figura 2. Correlación de Spearman entre número de infusiones de Rituximab y EDSS.

Características evaluadas antes y después de tratamiento.

Una de las características a evaluar consistió en la escala EDSS, la cual se encontraba en una mediana de 6 (5.5-6.5) previo a infusión y posteriormente 6 (3.5-6.5) con disminución de ésta en 19/33 (58%) mostrando significancia estadística ($P= >0.001$) **Figura 3**

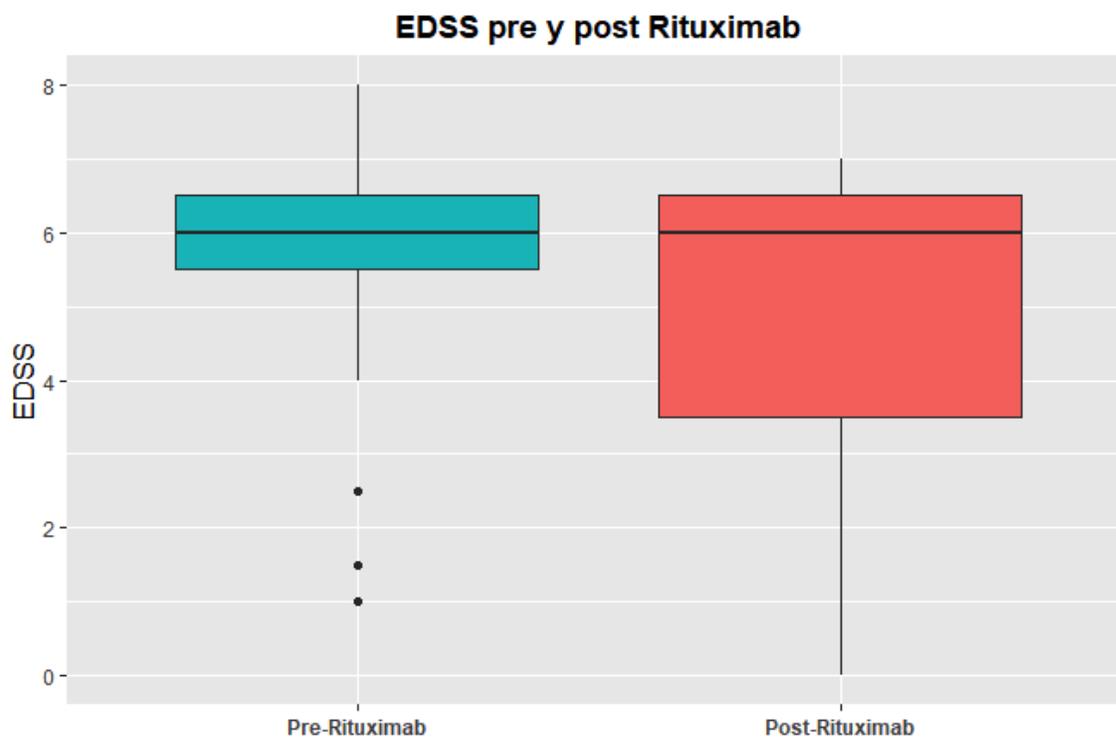


Figura 3. Box plot que muestra la distribución de escala EDSS pre y post tratamiento con rituximab.

La tasa anual de recaídas, se encontraba previo a infusión con una mediana de 2 (mínimo 1, máximo 4) y posterior a infusión una mediana de cero (0-2). Ésta disminución de la tasa anual de recaídas se presentó en 32/33 (97%) de los pacientes siendo estadísticamente significativa para el uso de rituximab ($P > 0.001$) **Tabla 3**

	Previo infusión de Rituximab (n=33)	Posterior a infusión Rituximab (n=33)	P value
EDSS, mediana (IQR)	6 (5.5-6.5)	6 (3.5-6.5)	>0.001
Tasa anual de recaídas, mediana (mínimo- máximo)	2 (1-4)	0 (0-2)	>0.001
Resonancia Magnética, No (%)			
Lesiones activas	11 (33)	3 (9)	>0.001

EDSS, Expanded disability status scale; TAR, tasa anual de recaídas.

Se encontraron lesiones en resonancia magnética activas en 11/33 (33%) de los pacientes previo al uso del fármaco, para posterior al uso de rituximab disminuir a 3/33 (9%) de lesiones activas ($P = >0.001$). **Figura 4**

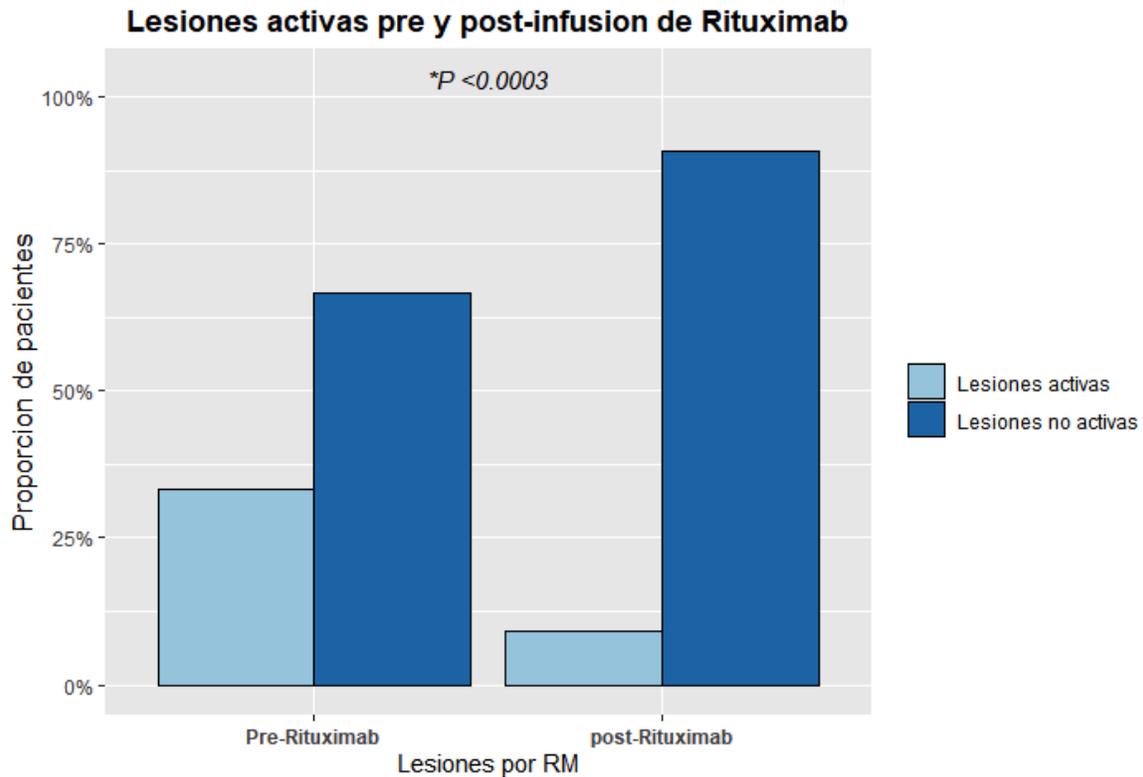


Figura 4. Grafica que muestra las lesiones activas en resonancia magnética pre y post tratamiento con rituximab.

El resto de las lesiones en resonancia magnética se comportaron de la siguiente manera; 1/33 (3%) aumento lesiones posterior al uso de rituximab, 10/33 (33%) mantuvieron mismas lesiones y 22/33 (33%) presentaron la disminución de lesiones.

En la **Figura 5** se muestra un ejemplo de los cambios en las lesiones por resonancia magnética pre y post uso de rituximab.

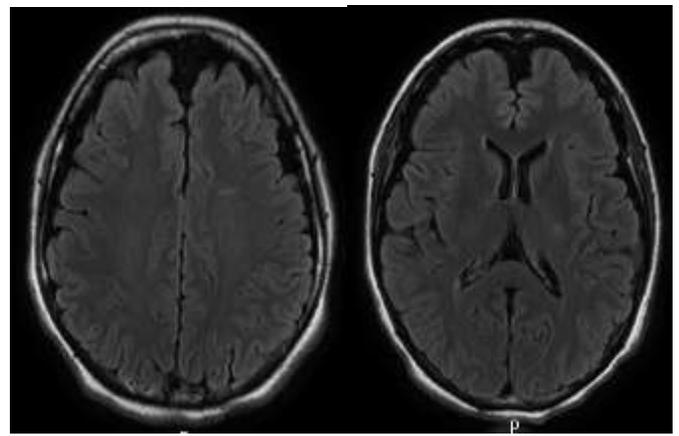
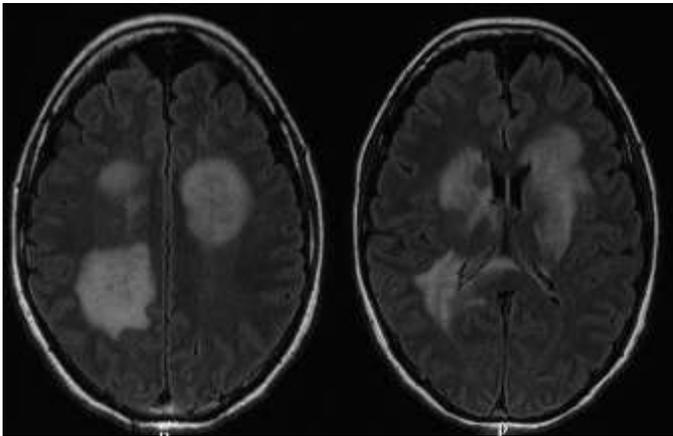
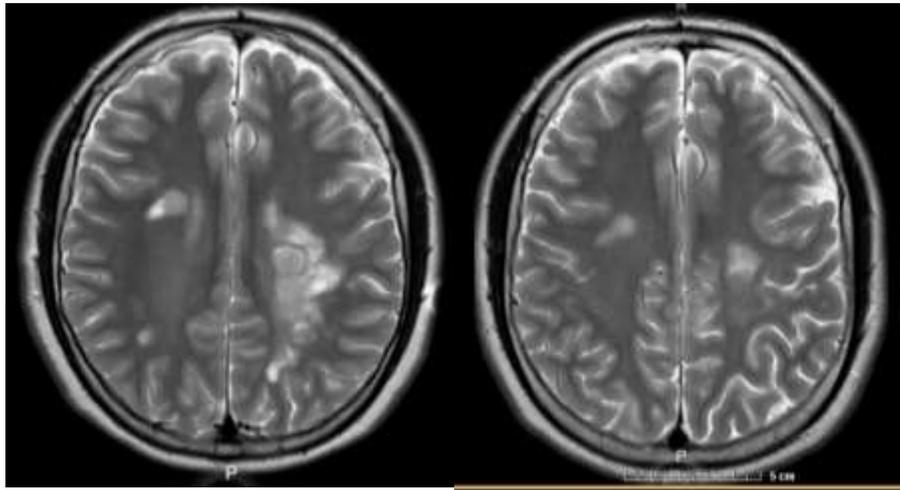


Figura 5. Imágenes por RM en la parte superior secuencias T2 FLAIR pre y post infusión de rituximab en donde se observa disminución importante del tamaño y número de lesiones. En la parte inferior T1 contrastado de otro paciente en donde se muestra disminución en su totalidad de las lesiones captantes de gadolinio posterior al uso de rituximab.

Además del 58% de pacientes que disminuyeron escala EDSS y 97% que disminuyeron su tasa anual de recaídas, se cuantificaron un total de 28/33 (85%) pacientes, que cumplieron con criterios NEDA-3 tras recibir rituximab. **Tabla 4.**

Tabla 4. Cambios en EDSS, TAR y lesiones en RM tras el uso de rituximab. No (%)

	n=33
Disminución EDSS, No (%)	19 (58)
Disminución TAR, No (%)	32 (97)
Cumplen NEDA-3, No (%)	28 (85)
Resonancia magnética, No (%)	
Aumento de lesiones	1 (3)
Mismas lesiones	10 (30)
Disminución de lesiones	22 (66)

EDSS, Expanded disability status scale; TAR, tasa anual de recaídas; NEDA-3, No evidence of disease activity.

Evaluación de acuerdo a disminución del EDSS.

Los pacientes fueron categorizados de acuerdo a disminución del EDSS 19/33 (58%) y no disminución del EDSS. 14/33 (42%) posterior al tratamiento con rituximab. **Tabla 5.**

Se evaluaron las características de los pacientes y se realizaron comparaciones para encontrar significancia estadística entre las variables.

Los pacientes en el grupo con disminución fueron más jóvenes, con una mediana de edad de 35 años (22-44) respecto al grupo que no disminuyó EDSS 45 años (40-52) ($P= 0.02$) Si bien, fueron más mujeres en el grupo que no disminuyó la escala EDSS 10/14 (71%) vs 9/19 (33%) ésta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P= 0.28$)

La edad del diagnóstico en el grupo con disminución de EDSS, fue de 28 años (18-35) , mientras que en el grupo que no disminuyó fue de 36 (30-44) ($P= 0.06$). Con un tiempo desde el diagnóstico de 6 años (3-9) en el grupo con disminución vs 8 (7-10) en el grupo que no disminuyó. ($P= 0.16$)

El EDSS posterior a tratamiento, fue menor en el grupo con disminución del mismo, con una mediana de 4 (2.5-6) respecto al grupo sin disminución 6 (6-6.5) ($P= 0.04$).

Todos los pacientes del grupo con disminución del EDSS cumplieron criterios NEDA-3 19/19 (100%) mientras que solo 9/14 (64%) lo cumplieron en el grupo que no presentó esta disminución. ($P= 0.008$)

Los tratamientos utilizados previo al uso de rituximab se distribuyeron en los grupos con disminución y sin disminución del EDSS de la siguiente manera; sin tratamiento 7/19 (37%) vs 3/14 (21%); uso de interferón 6/19 (32%) vs 8/14 (57%); Fingolimod 4/19 (21%) vs 3/14 (21%), natalizumab 1/19 (5%) vs 0 y mitoxantrona 1/19 (5%) vs 0 para los grupos respectivamente; sin mostrar significancia estadística ($P= 0.52$) respecto al uso de tratamientos previos. El tiempo utilizado de éstos tratamientos fue de 1 año vs 2 años ($P= 0.35$)

El tiempo de inicio de tratamiento con rituximab fue de 2 años (1-8) para el grupo con disminución del EDSS, mientras que en el grupo que no disminuyó fue de 6 años (2-9), sin embargo no fue estadísticamente significativo. ($P= 0.17$).

El número de infusiones para el grupo con disminución fue de 6 (4-11) vs 6 (4-6) para el grupo que no disminuyó. Las infusiones se clasificaron de la siguiente manera; 1-5 infusiones, 6/19 (32%) vs 5/14 (35%); 6-10 infusiones 7/19 (37%) vs 6/14 (43%); 11-15 infusiones 4/19 (21%) vs 2/14 (14%); >15 infusiones 2/19 (10%) vs 1/14 (7%) para los pacientes con disminución y no disminución respectivamente, el número de infusiones no mostró significancia estadística en el análisis final.

Solo 1 paciente (5%) presentó efecto adverso a rituximab, éste paciente fue del grupo con disminución de EDSS, ($P= 0.018$) mientras que las reacciones al fármaco fueron similares en ambos grupos 2/19 (10%) para el grupo con disminución y 1/14 (7%) para el grupo que no disminuyó ($P= 1$)

Respecto a las lesiones de resonancia magnética, no se encontraron lesiones activas posterior al tratamiento, en el grupo de pacientes con disminución del EDSS, mientras que hubo 3/14 (21%) pacientes en el grupo que no disminuyó con lesiones activas ($P= 0.008$). Además de eso, pese a no tener una disminución del EDSS, hubo una reducción de más de 60% en ambos grupos en las lesiones en resonancia posterior al uso de rituximab, la cual no se relacionó con la disminución del EDSS. ($P= 1$)

La tasa anual de recaídas fue menor para ambos grupos. **Tabla 5**

	Disminución del EDSS	No disminución del EDSS	P value
Características Clínicas	EDSS n= 19		
		n= 14	
Edad, mediana (IQR), años	35 (22-44)	45 (40-52)	0.02
Mujer, No (%)	9 (47)	10 (71)	0.28
Hombre	10 (53)	4 (29)	
Edad al diagnóstico, mediana (IQR), años	28 (18-35)	36 (30-44)	0.06
Tiempo de diagnóstico, mediana (IQR), años	6 (3-9)	8 (7-10)	0.16
EDSS posterior	4 (2.5-6)	6 (6-6.5)	0.04
TAR posterior, mediana (min- max)	0 (0-2)	0 (0-0)	0.41
Cumplen NEDA-3	19 (100)	9 (64)	0.008
Tratamiento previo, No (%)			
Sin tratamiento	7 (37)	3 (21)	
Interferón	6 (32)	8 (57)	
Fingolimod	4 (21)	3 (21)	0.52
Natalizumab	1 (5)	0 (0)	
Mitoxantrona	1 (5)	0 (0)	
Tiempo de tratamiento, mediana (IQR), años	1 (0-2)	2 (1-2)	0.35
Rituximab, mediana (IQR)			
Tiempo desde dx hasta inicio de rituximab	2 (1-8)	6 (2-9)	0.17
Número de infusiones, No (%)	6 (4-11)	6 (4-6)	0.38
1-5 infusiones	6 (32)	5 (36)	0.83
6-10 infusiones	7 (37)	6 (43)	1
11-15 infusiones	4 (21)	2 (14)	1
>15 infusiones	2 (10)	1 (7)	1
Efectos adversos, No (%)	1 (5)	0 (0)	0.018
Reacción a la infusión , No (%)	2 (10)	1 (7)	1
Resonancia Magnética No (%)			
Lesiones activas posterior a rituximab	0 (0)	3 (21)	0.008
Disminución de lesiones posterior a rituximab	13 (68)	9 (64)	1

EDSS, Expanded disability status scale; TAR, tasa anual de recaídas; NEDA-3, No- evidence of disease activity.

NEDA-3.

Los pacientes se categorizaron de acuerdo a si cumplían o no cumplían criterios NEDA-3 de la siguiente manera; 28/33 (85%) cumplieron NEDA-3 y 5/33 (15%) sin cumplir éstos. **Tabla 6**

La mediana de edad de los pacientes fue similar para ambos grupos siendo en los pacientes que cumplieron NEDA-3 42 años (32-46) vs los pacientes sin cumplir los criterios 40 (36-50) ($P= 0.89$)

4/5 (80%) pacientes, del grupo que no cumplieron NEDA-3 fueron mujeres, vs 15/28 (54%) del otro grupo; sin embargo el género no fue estadísticamente significativo como variable. ($P= 0.36$)

Los pacientes que no cumplieron criterios fueron de edad mayor 36 (29-42) vs 30 (23-39) sin ser estadísticamente significativa ($P= 0.7$) sin embargo el tiempo de diagnóstico fue similar para ambos grupos, con mediana de 7 años.

Pese a que el EDSS fue similar en ambos grupos, 19/28 (68%) pacientes presentaron disminución del EDSS en el grupo que cumplió NEDA-3 vs 0/5 en el grupo que no cumplió NEDA-3 ($P= >0.001$).

Los tratamientos utilizados previamente y el tiempo que se utilizaron no fueron estadísticamente significativos al buscar la comparación entre ambos grupos; De igual forma el número de infusiones recibidas y el tiempo en iniciar tratamiento no se relacionaron con el desenlace de cumplir o no criterios; Sin embargo, aunque en poca cantidad, los efectos adversos 1/28 (4%) ($P= 0.04$) y reacción a transfusión 3/28 (11%) ($P= 0.06$). Se presentaron solo en el grupo que disminuyó NEDA-3

Las lesiones activas solo estaban presentes en el grupo que no cumplió criterios 3/5 (60%) Sin embargo, ambos grupos disminuyeron lesiones posteriores a rituximab, 21/28 (75%) para el grupo que cumplía criterios y 1/5 (20%) para el grupo que no. De igual forma hubo disminución de las tasas de recaídas en ambos grupos.

En el análisis final solo un paciente no presentó disminución de la tasa de recaída posterior a tratamiento con Rituximab. **Tabla 6.**

Tabla 6. Características previas y posteriores de pacientes que cumplieron NEDA-3 tras tratamiento con rituximab

Características Clínicas	Cumplen NEDA-3 n= 28	No cumplen NEDA-3 n= 5	P value
Edad, mediana (IQR), años	42 (32-46)	40 (36-50)	0.89
Mujer, No (%)	15 (54)	4 (80)	0.36
Hombre	13 (46)	1 (20)	
Edad al diagnóstico, mediana (IQR), años	30 (23-39)	36 (29-42)	0.7
Tiempo de diagnóstico, mediana (IQR), años	7 (4-10)	7 (3-8)	0.56
EDSS posterior	6 (3-6.5)	6 (5.5-6)	0.97
Disminución EDSS	19 (68%)	0 (0)	>0.001
TAR posterior, mediana (min - max)	0 (0-0)	0 (0-2)	1
Cumplen NEDA-3	28 (100)	0 (0)	>0.001
Tratamiento previo, No (%)			
Sin tratamiento	10 (36)	0 (0)	
Interferón	11 (39)	3 (60)	
Fingolimod	5 (18)	2 (40)	0.42
Natalizumab	1 (4)	0 (0)	
Mitoxantrona	1 (4)	0 (0)	
Tiempo de tratamiento, mediana (IQR), años	1 (0-2)	2 (1-3)	0.13
Rituximab			
Tiempo desde dx hasta inicio de rituximab	3 (2-9)	5 (2-10)	0.93
Número de infusiones, mediana (IQR)	6 (4-11)	5 (4-6)	0.26
1-5 infusiones, No (%)	8 (29)	3 (60)	0.3
6-10 infusiones	12 (43)	1 (20)	0.62
11-15 infusiones	5 (18)	1 (20)	1
>15 infusiones	3 (11)	0 (0)	1
Efectos adversos	1 (4)	0 (0)	0.004
Reacción a la infusión	3 (11)	0 (0)	0.06
Resonancia Magnética No (%)			
Lesiones activas posterior a rituximab	0 (0)	3 (60)	>0.001
Disminución de lesiones posterior a rituximab	21 (75)	1 (20)	0.03

EDSS, Expanded disability status scale; TAR, tasa anual de recaídas; NEDA-3, No- evidence of disease activity.

6.- DISCUSIÓN.

De nuestra población total, de 33 pacientes 18 fueron mujeres y 14 hombres lo que se cumple con lo descrito en la literatura al ser esta entidad patológica más frecuente en el género femenino, así como la edad de presentación descrita entre 30 y 40 años; la edad del diagnóstico de esclerosis múltiple forma pseudotumoral en nuestro estudio fue de 30 años, con un rango de 24 a 42. (8)

Como se describió en la introducción, los tratamientos para esta forma atípica de EM como lo es la pseudotumoral no han sido estudiados previamente, ni se tienen ensayos clínicos descritos, y múltiples tratamientos se han utilizado fuera de etiqueta, por lo tanto en nuestro estudio también se decidió incluir el comportamiento de la escala de discapacidad (EDSS) con los tratamientos que tuvieron nuestro pacientes previos al uso de Rituximab obteniendo los siguientes resultados: con disminución y sin disminución del EDSS respectivamente: interferón 6/19 (32%) vs 8/14 (57%); Fingolimod 4/19 (21%) vs 3/14 (21%), natalizumab 1/19 (5%) vs 0 y mitoxantrona 1/19 (5%) vs 0, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo. (12-17)

Por otro lado, entrando en la parte medular del estudio, que fue la evaluación del tratamiento con rituximab, del cual también es importante mencionar su uso fuera de etiqueta y que tampoco se cuenta con ensayos clínicos previos para hacer comparaciones, encontramos lo siguiente: el tiempo de inicio del fármaco respecto al diagnóstico de enfermedad fue de 4 años, la mediana de infusiones recibidas fue de 6 infusiones, se realizó una correlación de Spearman entre el número de infusiones recibidas y la disminución de la escala de discapacidad la cual no fue estadísticamente significativa lo que traduce que no hay una correlación directa entre el número de infusiones del fármaco y la disminución de la progresión de la enfermedad o de la escala de discapacidad, por lo tanto se entiende que no por un mayor número de infusiones se tendrá mayor efectividad del fármaco, así también se encontró que los pacientes que presentaron mayor disminución en la escala de discapacidad fueron pacientes más jóvenes con una mediana de edad de 35 años al inicio del tratamiento y edad al diagnóstico de 28 años, lo que se relaciona

directamente con que el inicio de rituximab de forma más temprana en estos pacientes, así como un diagnóstico temprano tiene un impacto positivo en la progresión de la enfermedad, y esto si resulto estadísticamente significativo. (18-24)

De forma aislada, respecto a las lesiones por resonancia magnética, no se encontraron lesiones activas posterior al tratamiento, en el grupo de pacientes con disminución del EDSS, mientras que hubo 3 pacientes en el grupo que no disminuyó con lesiones activas. Además de eso, pese a no tener una disminución del EDSS, hubo una reducción de más de 60% en ambos grupos en las lesiones en resonancia posterior al uso de rituximab y la tasa anual de recaídas fue menor para ambos grupos. Lo que explica que el rituximab no solo es eficaz para disminuir la progresión clínica de la enfermedad si no también la actividad y progresión de la enfermedad medible por estudios de imagen. (Comportamiento de la enfermedad por RM). (11)

De esta forma en nuestro estudio se buscó analizar eficacia del fármaco midiendo 3 características en nuestros pacientes: la primera fue la escala de discapacidad que mostro disminución en 19 de 33 pacientes, la segunda fue la tasa anual de recaída que mostro disminución en 32 de 33 pacientes, y por último el comportamiento de las lesiones por resonancia magnética en donde se evidencio que posterior al uso de rituximab se inactivaron lesiones en 3 pacientes y disminuyeron el número de lesiones en 22 pacientes, por lo tanto, de forma conjunta, al reunir estos 3 criterios se estableció que del total de 33 pacientes 28, es decir el 85% cumplieron criterios de NEDA-3 que establece de acuerdo a la literatura, evidencia libre de enfermedad, siendo esto de forma importante estadísticamente significativo.

Aunado a esto al hablar sobre seguridad del fármaco se concluye que el Rituximab es un fármaco seguro, ya que en nuestro estudio solo 1 paciente presentó efecto adverso de tipo leve y éste paciente fue del grupo con disminución de EDSS mientras que las reacciones asociadas a la infusión del fármaco fueron similares en ambos grupos 2/19 para el grupo con disminución y 1/14 para el grupo que no disminuyó. (25,26).

7.-CONCLUSIONES.

El uso de Rituximab como terapia modificadora de la enfermedad, en Esclerosis Múltiple Pseudotumoral, a la dosis de 1 gr en infusión con un lapso mínimo de administración en intervalos semestrales demostró una eficacia significativa, al disminuir la tasa anual de recaída, reducción en la escala de discapacidad (EDSS), disminución de la cantidad de lesiones captante de gadolinio en T1, así como disminución del número de lesiones nuevas en T2 por RM, de forma conjunta con lo antes mencionado, llevando a los pacientes a cumplir criterios NEDA -3 que estable remisión de la enfermedad.

Así también el Rituximab mostro ser un fármaco seguro con presencia de efectos adversos leves y relacionados a la infusión que no ameritaron su discontinuación y que solo se presentaron en un número mínimo de pacientes. Por lo que se concluye el siguiente estudio de forma satisfactoria al cumplir con los objetivos planteados.

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Riskind P. Multiple sclerosis. Continuum Lifelong Learning Neurol 2009;15(2):148-178.
2. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T. Diagnosis of múltiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17:162–73.
3. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Revue neurologique 2016; 172:3–13.
4. Bowen J, Highly Aggressive Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn) 2019;25(3): 689–714.
5. Lublin F. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. Eur Neurol 2014;72(1):1–5.
6. Freedman M, Rush C. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn) 2016;22(3):761–784.
7. Medina A, Bú J, Ávila-De la Puente C, Medina-Escobar R, Gómez P. Variante Atípica Aguda de Esclerosis Múltiple con Lesiones Pseudotumorales: Reporte de Caso. Archivos de Medicina. 2017;13(4):1-5.
8. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, et all. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination. Annals of Neurology. 2000;47(6):707-717.
9. Fábrega L, Sánchez M, Chocán J, Sánchez A. Pseudotumoral Forms of Multiple Sclerosis: Report of 14 Cases and Review of the Literature. Eur Neurol 2014;72:72–78.
10. Lebrato L, Díaz M, Prieto M, Cerda N, Uclés A. Recurrent pseudotumoral relapses in multiple sclerosis: A case report. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2018;03:1-8.
11. Carvalho F, Alverne L, Homem J, Brant R, Pereira A, et all. Open-Ring Enhancement in Pseudotumoral Multiple Sclerosis: Important Radiological Aspect. Case Reports in Neurological Medicine Volume 2014:1-5.
12. Ontaneda D, Fox R. Multiple Sclerosis Treatment: Risk Mitigation. Continuum (Minneap Minn) 2013;19(4):1092–1099.

13. Lublin F. Treatments for multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2013;19(4):120–141.
14. Shirani A, Stuve O. Natalizumab for multiple sclerosis: a case in point for the impact of translational neuroimmunology. *J Immunol* 2017; 198:1381-1386.
15. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10(10):343–359.
16. Hauser S, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H, Hemmer B. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N ENGL J MED* 2017;3: 221-234.
17. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, Svenningsson A; Salzer J, et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology* 2018; 8: E1-E8.
18. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.
19. Lu G, Beadnall H, Barton J, Hardy T, Wang C, et al. The Evolution of “No Evidence of Disease Activity” in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017; 12:1-21.
20. Khatri B. Fingolimod in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(2):130–147.
21. Polman C, Kappos L, Freedman M, Edan G, Hartung H. Subgroups of the BENEFIT study: Risk of developing MS and treatment effect of interferon beta 1b. *J Neurol* 2008; 255:480–487.
22. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger E, Hartung H, Zettl U. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2016;4:1-17.
23. Alcalá C, Gascón F, Pérez F, Navarrete A. Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study. *Journal of neurology* 2018; 1:1-8.

24. Leonidou E, Pantzaris M, Kleopa A, Loizidou A. A retrospective observational study of rituximab treatment in multiple sclerosis patients in cyprus. *Postgraduate medicine* 2019; 1:1-5.
25. Ineichen B, Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2019; 0:1-16.
26. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: a multicentric italian swiss experience. *Multiple Sclerosis Journal* 2019; 0:1-13.

9.- ANEXOS

Anexo 1

“TASA DE RECAIDA, REMISIÓN Y EFECTOS ADVERSOS CON EL USO DE RITUXIMAB EN FORMAS PSEUDOTUMORALES DE ESCLEROSIS MULTIPLE”.

Hoja de recolección de datos

Nombre:

_____ **NSS:** _____

Edad: _____ **Sexo:** a) Masculino b) Femenino

Edad al diagnóstico: _____ **Tiempo diagnóstico (años):**

TERAPEÚTICA:

TME PREVIO

FÁRMACO	TIEMPO UTILIZADO	DOSIS

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB U OTRO TME

Fecha de inicio	
Numero de infusiones:	
EDSS previo al uso de Rituximab.	
EDSS posterior al uso de Rituximab.	
Tasa anual de recaída pre Rituximab.	
Tasa anual de recaída post Rituximab.	
RM Número de lesiones pre Rituximab.	
RM Número de lesiones post Rituximab.	
RM Número de lesiones activas pre Rituximab.	
RM Número de lesiones activas post Rituximab.	
Cumple criterios de remisión (NEDA 3)	SI NO
Efectos adversos asociados al uso de Rituximab.	
Reacciones de infusión reportadas con el uso de Rituximab.	

Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

+ añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.

- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
 - 1. función normal.
 - 2. ligero titubeo, urgencia o retención.
 - 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal.
 - 6. incontinencia diaria.
 - 7. catéter vesical.
- Intestino
 - 1. función normal.
 - 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
 - 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal pero no a diario.
 - 6. ningún control intestinal.
 - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.
- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólo, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual

es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 sóloamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.