



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS

**“COMPARACIÓN EN EL PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE RECAÍDAS Y/O
BROTOS CON USO DE RITUXIMAB VS. TRATAMIENTO PREVIO EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE ATENDIDOS EN HE-CMN LA
RAZA”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
NEUROLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA

DR. RENE MORENO MORALES

ASESOR

DR. EMMANUEL RODRÍGUEZ CHÁVEZ

DRA. LETICIA MARTHA HERNÁNDEZ JUÁREZ



Ciudad de México. 2023



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.

DRA. LETICIA 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. EMMANUEL RODRIGUEZ CHAVEZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

DR RENE MORENO MORALES
TESISTA
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE NEUROLOGIA CLINICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

Numero de Registro Institucional: R-2022-3501-190

INDICE

| | |
|---|--------------------------------------|
| TESIS | <i>¡Error! Marcador no definido.</i> |
| ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS | 4 |
| RESUMEN | 5 |
| Abstract | 6 |
| INTRODUCCIÓN | 7 |
| Definición | 7 |
| Epidemiología | 8 |
| Manifestaciones clínicas..... | 8 |
| Diagnóstico..... | 8 |
| Seguimiento de EM | 9 |
| Tratamiento de EM..... | 10 |
| Farmacología del RTX..... | 11 |
| Antecedentes de uso de RTX para EM | 11 |
| SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS | 13 |
| RESULTADOS | 15 |
| Características demográficas, clínicas de los pacientes y tiempo desde diagnóstico hasta el inicio del RTX..... | 15 |
| Tratamiento previo al RTX que recibieron los pacientes con EM | 15 |
| Figura 1. Tratamiento previo al RTX que recibieron los pacientes con EM..... | 16 |
| Cambios en la puntuación EDSS tras el tratamiento con RTX..... | 16 |
| Cambios en el número de recaídas tras el tratamiento con RTX..... | 17 |
| Figura 3. Número de recaídas pre y post- tratamiento con RTX. | 18 |
| Figura 4. Tasa de recaída anualizada pre y post- tratamiento con RTX..... | 19 |
| DISCUSION | 20 |
| CONCLUSIONES | 23 |
| BIBLIOGRAFÍA | 24 |
| Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos | 29 |
| Anexo 2. Manifestaciones Clínicas | 30 |
| Anexo 3. Criterios De Mcdonald 2017 | 31 |
| Anexo 4. Escala Expandida Del Estado De Discapacidad | 32 |
| Anexo 5. No Evidencia De Actividad De La Enfermedad (NEPA) | 33 |
| Anexo 6. Tratamientos Modificadores de la Enfermedad en Esclerosis Múltiple | 34 |

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

| | |
|---------------|--|
| BOC | Bandas oligoclonales |
| cols | Colaboradores |
| DIS | Diseminación en el espacio |
| DIT | Diseminación en el tiempo |
| DMF | Dimetil fumarato |
| EDSS: | Escala Expandida del Estado de Discapacidad (Expanded Disability Status Scale) |
| EM | Esclerosis múltiple |
| EMAA | Esclerosis múltiple altamente activa |
| EMPP | Esclerosis múltiple primaria progresiva |
| EMSP | Esclerosis múltiple secundaria progresiva |
| FDA | Administración de Comida y Drogas (Food and Drug Administration) |
| FGL | Fingolimod |
| HE-CMN | Hospital de Especialidades - Centro Médico Nacional |
| IMSS | Instituto Mexicano del Seguro Social |
| LCR | Líquido cefalorraquídeo |
| NEPA | No evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA: No Evidence Of Disease Activity) |
| NTZ | Natalizumab |
| RM | Resonancia magnética |
| RTX | Rituximab |
| SCA | Síndrome clínico aislado |
| SNC | Sistema nervioso central |
| TAR | Tasa de recaída anualizada (Annualized Relapse Rate) |
| TME | Tratamiento modificador de la enfermedad |

RESUMEN

Antecedentes: La esclerosis múltiple (EM) es una patología autoinmune altamente incapacitante que reduce la expectativa y calidad de vida de quien lo padece, por lo que debe tratarse con las mejores terapias disponibles como el rituximab (RTX), el cual tiene ventajas sobre otros tratamientos.

Metodología: Se realizó un estudio comparativo, longitudinal, retrospectivo, con pacientes con diagnóstico de EM que son atendidos en el HE-CMN la Raza. Se identificaron los registros de pacientes con tratamiento distinto cuyo tratamiento farmacológico fue cambiado a RTX en el periodo de enero de 2021 a junio de 2022 y se obtuvo la siguiente información de los expedientes: tratamiento previo, tasa anualizada previa, puntuación EDSS pre-RTX, número de recaídas un año previo al cambio de RTX. Se realizó una base de datos en SPSS comparando medias de recaídas y EDSS, mediante t de Student.

Resultados: Se incluyeron un total de 53 pacientes, cuya edad media es de 34.49 años, predominio de hombres 52.8%. El tiempo de diagnóstico hasta el inicio de RTX fue de 59.7 ± 51.2 meses y el tratamiento previo predominante fue Interferón- β (71.7%). En estos pacientes la EDSS disminuyó con el RTX 0.41 puntos de 1.31 a 0.3 ($p < 0.001$), así como la tasa de recaídas de 1.31 a 0.3 ($p < 0.001$).

Conclusión: El RTX, en comparación con el tratamiento previo, reduce la tasa de recaídas y la EDSS en pacientes con EM.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, recaída, brote y rituximab.

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a highly disabling autoimmune pathology that reduces the expectation and quality of life of those who suffer from it, so it should be treated with the best available therapies such as rituximab (RTX), which has advantages over other treatments.

Methodology: A comparative, longitudinal, retrospective study was carried out with patients diagnosed with MS who are treated at the HE-CMN la Raza. The records of patients with different treatment whose pharmacological treatment was changed to RTX in the period from January 2021 to June 2022 were identified and the following information was obtained from the records: previous treatment, previous annualized rate, pre-RTX EDSS score, number of relapses one year prior to switching to RTX. A database was created in SPSS comparing means of relapses and EDSS, using Student's t test.

Results: A total of 53 patients were included, whose mean age is 34.49 years, 52.8% predominance of men. The time from diagnosis until the start of RTX was $59.7 \pm 51,158$ months and the predominant previous treatment was Interferon- β (71.7%). In these patients, the EDSS decreased with RTX 0.414 points from 1.31 to 0.3 ($p < 0.001$), as well as the relapse rate from 1.31 to 0.3 ($p < 0.001$).

Conclusion: RTX, compared to prior treatment, reduces the relapse rate and EDSS in MS patients.

Keywords: Multiple sclerosis, relapse, flare and rituximab.

INTRODUCCIÓN

Definición

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación, desmielinización, gliosis y pérdida neuronal. (1) Desde el punto de vista patológico, los infiltrados linfocíticos perivasculares y los macrófagos producen degradación de las vainas de mielina que rodean las neuronas.(2) Los síntomas neurológicos varían y pueden incluir deterioro de la visión, entumecimiento y hormigueo, debilidad focal, incontinencia urinaria e intestinal y disfunción cognitiva, sin embargo, estos cambian dependiendo de la ubicación de la lesión. Los síntomas clínicos caracterizados por recaídas agudas generalmente se desarrollan primero en adultos jóvenes siguiendo un curso progresivo hacia la discapacidad permanente en 10 a 15 años. (3)

Clasificación

Los subtipos de EM se consideran importantes no solo para el pronóstico sino también para las decisiones de tratamiento e incluyen: EM remitente recurrente (EMRR), EM primaria progresiva (EMPP), EM secundaria progresiva (EMSP) y una EM altamente activa (EMAA) (4). La EMRR es el subtipo más común (aproximadamente el 87 % de todos los casos) y se caracteriza por recaídas agudas impredecibles seguidos de períodos con cierto grado de remisión, aunque la recuperación al estado antes del brote suele ser incompleta (4,5). Las recaídas clínicas en la EM reflejan la inflamación aguda en el SNC, compuesto por el

cerebro y la médula espinal, que presentan manifestaciones clínicas variadas en cada caso(6).

Epidemiología

Aproximadamente 2.8 millones de personas en todo el mundo tienen EM (7–9), con una prevalencia global de 36 personas por cada 100,000 habitantes, afectando más al sexo femenino con un 69% (7). La edad de diagnóstico se encuentra entre los 30 y los 33 años con un rango desde los 20 a los 50 años (7,9),

En México, Bertado y cols describieron que la mayoría de los casos de pacientes con EM se encuentra concentrado en 4 estados: Ciudad de México, Chihuahua, Jalisco y Guanajuato, con una prevalencia mayor en mujeres (2:1) y con un rango de diagnóstico entre los 25 – 44 años de edad (10).

Manifestaciones clínicas

Por lo general, los síntomas de la EM son impredecibles e inciertos. Dado que esta enfermedad puede afectar cualquier región del SNC, puede generar casi cualquier síntoma neurológico. Además, los síntomas varían mucho entre pacientes y en un mismo paciente a lo largo del tiempo. Durante el curso de la EM, algunas anormalidades parecen ser más dominantes o tener un mayor efecto sobre la capacidad funcional. En el Anexo 2 se muestra los síntomas más comunes de la EM que pueden aparecer durante los diferentes cursos de la enfermedad.(11)

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante el interrogatorio de los antecedentes presentados, en especial el primer síndrome clínico aislado (SCA) y mediante la

exploración neurológica, auxiliados con estudios de resonancia magnética (RM), test neurofisiológicos y estudios de banas oligoclonales (BOC) en líquido cefalorraquídeo (LCR), además de haber realizado un protocolo diagnóstico logrando excluir otras causas de los síntomas del paciente (4,6). Posterior al SCA, el paciente pasará a ser diagnosticado como recaída o brote (6), ya que corresponde a actividad de la enfermedad. Como parte del diagnóstico, es necesario tener en consideración los criterios de McDonald, siendo estos propuestos como una medida estándar para diagnóstico sensible y rápido. Estos criterios fueron establecidos en 2001 (12), actualizados en 2005 (13), y en 2010 para mejorar los aspectos imagenológicos (14) y la última revisión se llevó a cabo en 2017 (6,15) (Anexo 3), siendo ésta última la utilizada actualmente para diagnosticar la enfermedad. Los criterios de McDonald consideran dos aspectos importantes: diseminación en el espacio (DIS) que corresponde al desarrollo de lesiones en diferentes localizaciones anatómicas y la diseminación en el tiempo (DIT) que corresponde a desarrollo de lesiones con el tiempo. El diagnóstico a través de RM se establece al observar al menos una lesión T2 en dos de los cuatro sitios siguientes del SNC: médula espinal, regiones infratentoriales, yuxtacorticales y periventriculares (6,15). Además de los aspectos clínicos y la RM, desde 2017 se ha agregado a las BOC como marcador para establecer DIT (6,15). Las lesiones sintomáticas también se incluyeron como parámetro para establecer DIT, DIS, y corticales para demostrar sólo DIS (6,16).

Seguimiento de EM

El seguimiento de la EM incluye tanto la valoración neurológica del paciente con puntaje de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, Expanded

Disability Status Scale) (17) (Anexo 4); como el diagnóstico por RM, la cual, se recomienda practicar anualmente, para valorar la progresión de la enfermedad incluso en ausencia de manifestaciones clínicas (18,19), con ambas se determina los criterios de No evidencia de actividad de la enfermedad (NEPA) (20,21) (Anexo 5). Las recaídas de la EM suelen ir acompañadas de disminución de la EDSS, no cumplir con criterios de NEDA y contemplan cambios radiográficos en la RM, como el desarrollo de nuevas lesiones en las imágenes ponderadas en T2 o nuevas lesiones que realzan el contraste (18).

Tratamiento de EM

Las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) son el pilar del tratamiento de la EM, si bien no existe hasta el momento un tratamiento curativo (22), existe varias opciones terapéuticas cuyo objetivo es disminuir la inflamación, la lesión de la mielina y las recaídas (23). Se considera que el inicio temprano de las TME de alta eficacia puede reducir más la discapacidad comparado con el esquema terapéutico de escalada (24,25). Podemos dividir las TME en: alta eficacia, moderada eficacia y modesta eficacia(23,26); también se pueden dividir en terapia de mantenimiento inmunomodulador y terapias de reconstitución inmune pulsada (23,27,28). (Anexo 6). Las recaídas agudas se tratan con un curso corto (típicamente de 3 a 5 días) de corticoesteroide que tiene un inicio de acción rápido y produce pocos efectos adversos farmacológicos, como metilprednisolona o dexametasona por vía intravenosa (22,29,30). Dentro de los tratamientos de alta eficacia se encuentran: ocrelizumab, ofatumumab, ozanimod, Natalizumab (NTZ), alentuzumab, cladribina, , mitoxantrone y rituximab (RTX) (26,27,31), siendo este último aun no autorizado por la FDA. Los tratamiento de moderada y modesta

eficacia contemplan los interferones, los fumaratos, acetatos de glatiramer, fingolimod (FGL) y siponimod (23,26). En México, de acuerdo a la última guía de práctica clínica sobre EM, se recomienda el uso escalado de medicamentos, y solo en caso de falla terapéutica, falla de seguridad y/o falla a tolerancia es que se realiza un cambio a segunda línea o de alta eficacia (32).

Farmacología del RTX

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico que lisa los linfocitos CD20 y causa el agotamiento prolongado de los linfocitos B circulantes (33), que ha demostrado su eficacia para el tratamiento de EMRR y la EMPP (34,35), además de que también se ha confirmado el perfil de seguridad/tolerancia relativamente benigno, el bajo costo y el régimen de administración conveniente(20).

Antecedentes de uso de RTX para EM

Alping y cols. en 2016 mostraron una mayor eficacia y tolerabilidad al cambio de NTZ a RTX, presentando menos lesiones de RM, recaídas clínicas (2% vs. 18% a 1.5 años) y eventos adversos, y tuvieron una mejor supervivencia en comparación con FGL (36). Granqvist y cols. en 2018 demostraron que los pacientes tratados con RTX tuvieron una tasa más baja de recaídas clínicas y/o actividad de la enfermedad neurorradiológica comparado con TME inicial de dimetil fumarato (DMF), FGL y NTZ (37). Scotti y cols. en 2018 comprobaron que el uso de RTX beneficia hasta un 80% de pacientes que se calificaron como sin evidencia de actividad, en especial en las primeras etapas de la enfermedad, ante EMSP ha mostrado adecuado control de la enfermedad e incluso sin producirse recaídas al cambio de NTZ a RTX (38). Boremalm y cols. en 2021 obtuvieron resultados que indican que RTX tiene efectos a largo plazo sobre la actividad inflamatoria y que la

reactivación de la enfermedad es rara en pacientes con EMRR y SCA tratados previamente con RTX que interrumpieron el tratamiento, aun manteniendo un adecuado control con dosis por debajo de 1000 mg de RTX al año (39).

En México, Hernández Preciado y cols. en se obtuvieron resultados favorables en la puntuación EDSS y la tasa de recaída anual en pacientes que recibieron RTX en comparación con los que recibieron tratamientos con NTZ o FTY, observándose la disminución en las recaídas anuales del 25,0% frente al 93,1%, confiriendo una protección del 72% por parte de RXT de acuerdo al análisis de regresión logística de Cox que realizaron (40).

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio comparativo, longitudinal y retrospectivo.

Universo de estudio

Expedientes de pacientes adultos, mayores de 18 años, de ambos sexos con diagnóstico de esclerosis múltiple que son tratados de su padecimiento en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional (HE-CMN) la Raza en la Ciudad de México y tuvieron un cambio de tratamiento hacia RTX de al menos 6 meses, que ingreso al hospital entre enero de 2021 a junio de 2022.

Periodo del estudio

Enero de 2021-junio de 2022.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en SPSS con todas las variables de interés de la muestra (Edad, sexo, tiempo de evolución de EM al inicio de RTX, tratamiento previo, positividad para bandas oligoclonales, tasa anualizada previa, puntuación EDSS pre-RTX, tiempo total de seguimiento, recaídas, número de recaídas un año previo al cambio de RTX). Dichas variables se categorizaron generando un análisis de aquellas que sean cuantitativas y las que sean cualitativas. Para las variables cuantitativas se analizó la homocedasticidad con la Prueba de igualdad de varianzas de Levene. Se realizó comparación de medias del mismo grupo

(tratamiento inicial y Rituximab) con t de Student. Para las variables cualitativas el análisis descriptivo se realizó con frecuencias y porcentajes, con lo cual se determinó la existencia de diferencias significativas de la disminución del porcentaje de recaídas. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Características demográficas, clínicas de los pacientes y tiempo desde diagnóstico hasta el inicio del RTX

En este estudio se incluyeron un total de 53 pacientes con EM que son atendidos en el HE-CMN La Raza. Las características de la muestra al inicio del estudio se encuentran en la Tabla 1.

El tiempo medio desde diagnóstico de la EM hasta inicio del RTX fue de 59.7 ± 51.1 meses [Tabla 1]. La positividad para BOC fue de 5.7% y la tasa de recaída anualizada previa fue 0.89 ± 1.31 [Tabla 1].

| Tabla1. Características demográficas de los pacientes incluidos con EM | |
|---|-----------------|
| Características | Valores |
| Edad (Años) | 34.39 \pm 8.6 |
| Sexo Masculino %(n) | 52.8 |
| Sexo Femenino %(n) | 47.2 |
| Tasa de recaída anualizada previa (meses) | 0.89 \pm 1.31 |
| Tiempo desde diagnóstico de la EM hasta inicio del RTX (meses) | 59.7 \pm 51.1 |

Tratamiento previo al RTX que recibieron los pacientes con EM

El tratamiento previo más frecuente en los pacientes con EM fue Interferón B (72%), el resto de los tratamientos se muestran en la Figura 1.

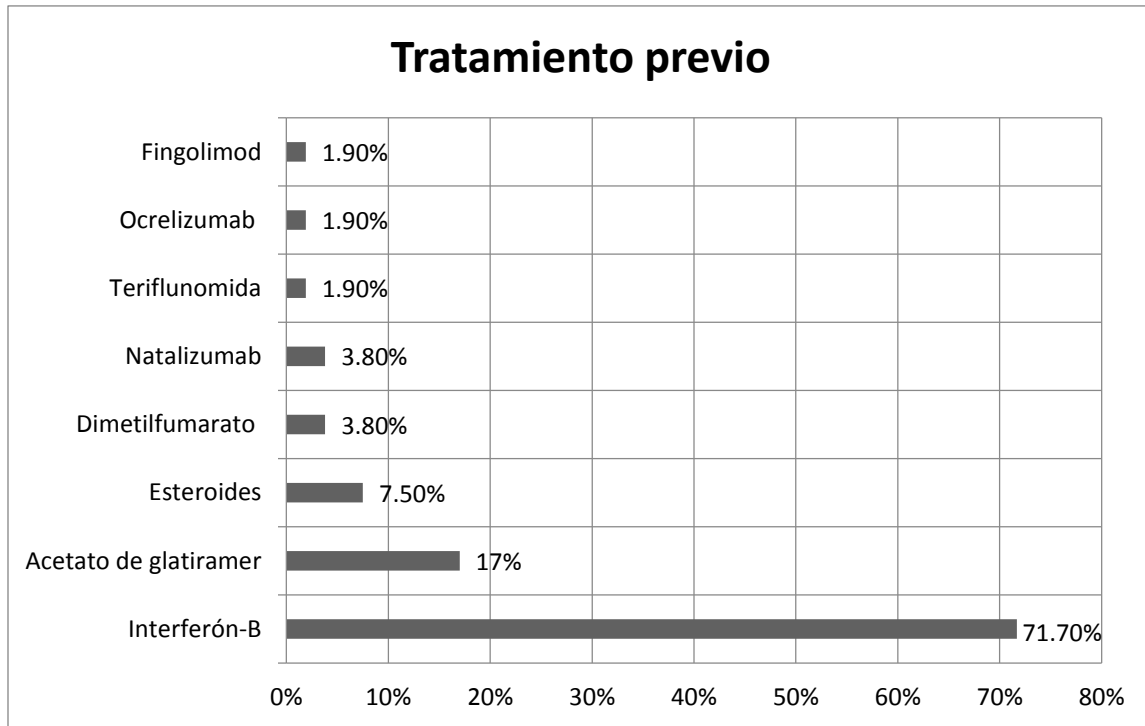


Figura 1. Tratamiento previo al RTX que recibieron los pacientes con EM.

Cambios en la puntuación EDSS tras el tratamiento con RTX de los pacientes con EM

Enseguida, se estimó la puntuación EDSS previo al tratamiento con RTX la cual fue 3.43 ± 2.09 puntos y el EDSS posterior al tratamiento fue de 3.02 ± 2.04 puntos ($p < 0.001$, t de muestras relacionadas) [Figura 2]. Es decir, hubo una reducción media y significativa de 0.41 puntos (IC95% 0.09-0.66, $p < 0.001$, t de muestras relacionadas).

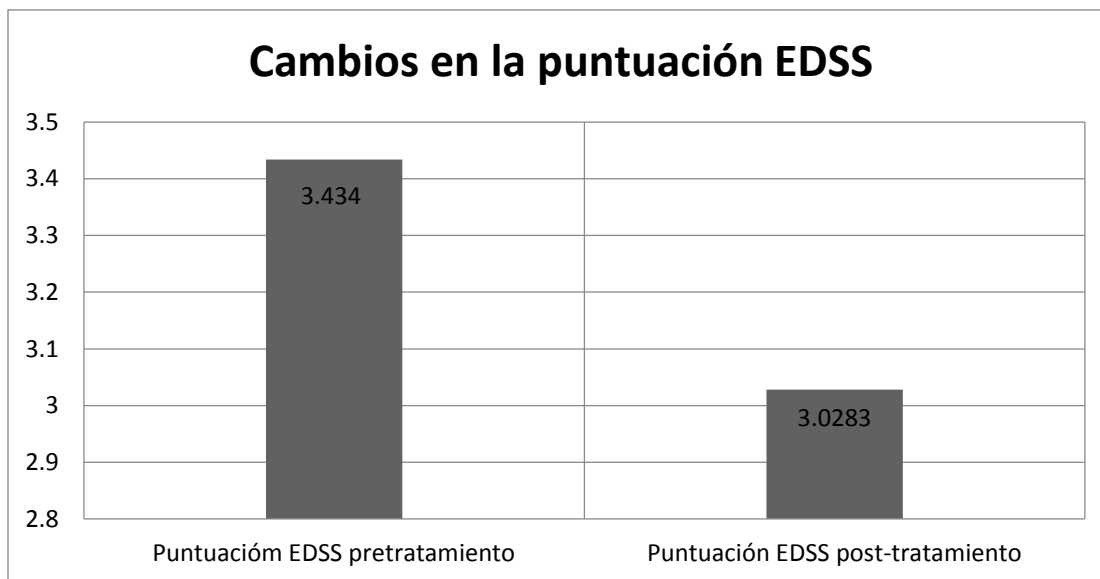


Figura 2. Cambios en la puntuación EDSS tras el tratamiento con RTX de los pacientes con EM ($p < 0.001$, t de muestras relacionadas).

Cambios en el número de recaídas tras el tratamiento con RTX de los pacientes con EM

También, se compararon el número de recaídas antes y después del tratamiento con RTX. Previo al tratamiento el número medio de recaídas fue 1.37 ± 0.81 y tras el tratamiento con RTX de 0.05 ± 0.30 recaídas ($p < 0.001$, t de muestras relacionadas) [Figura 3].

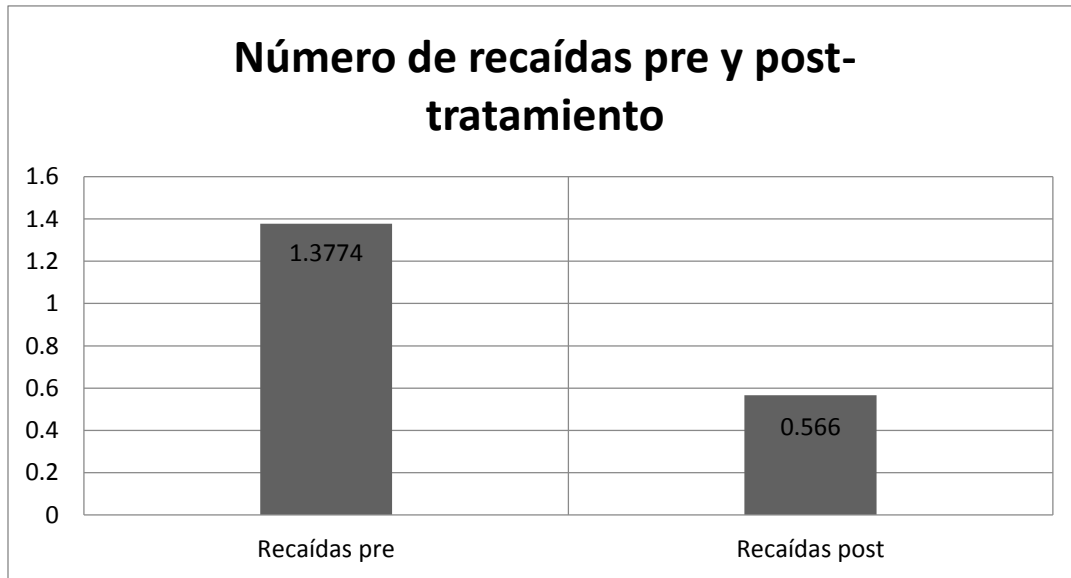


Figura 3. Número de recaídas pre y post- tratamiento con RTX en los pacientes con EM ($p < 0.001$, t de muestras relacionadas).

Cambios en la tasa de recaída anualizado tras el tratamiento con RTX de los pacientes con esclerosis múltiple

Finalmente, se estimó la tasa de recaída anualizada (TAR) antes y después del tratamiento con RTX encontrando que la TAR previo al tratamiento con RTX fue de 0.89 ± 1.31 y tras el tratamiento fue 0.05 ± 0.3 ($p < 0.001$, t de muestras relacionadas).

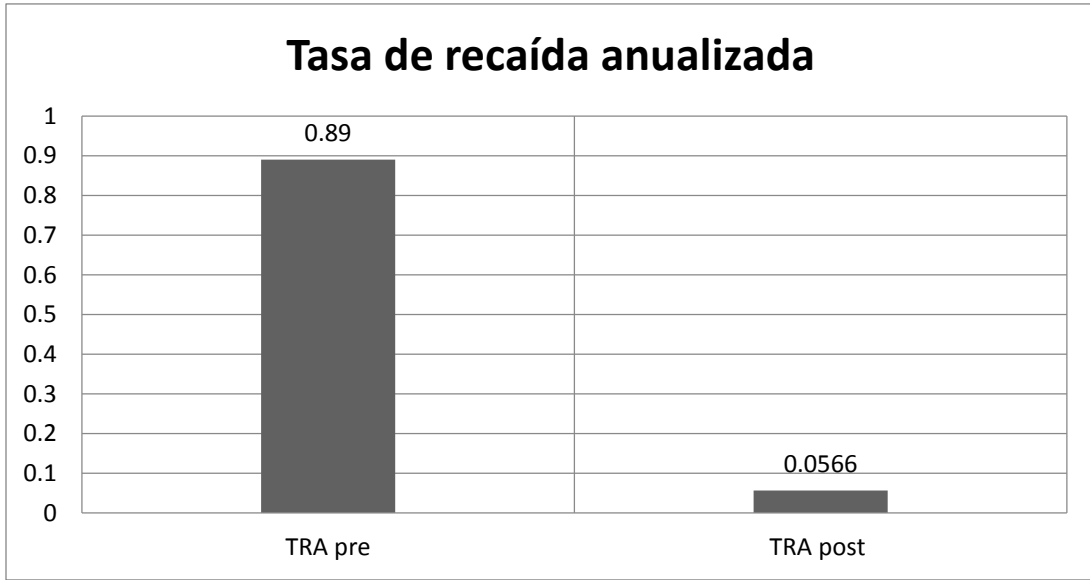


Figura 4. Tasa de recaída anualizada pre y post- tratamiento con RTX en los pacientes con EM ($p < 0.001$, t de muestras relacionadas).

DISCUSION

Se tomaron los datos de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) que son regulares en sus consultas médicas, encontrando como resultados que la afección hombre:mujer fue similar, presentándose los primeros síntomas de la EM entre los 20 y los 40 años de edad coincidiendo con lo reportado por Romero y cols. (41). Además, nuestra media de edad, también coincide con la media de diagnóstico que oscila entre los 30 y 34 años reportada por Ömerhoca en 2018 (42).

En nuestra unidad se usa el RTX en los casos donde pese a que los pacientes tienen tratamiento modificador de la enfermedad existe un aumento en el número de sus recaídas, tanto clínicas como radiológicas. Usando RTX a dosis de 1000 mg por sesión, encontramos en nuestra muestra una reducción significativa de la puntuación EDSS, demostrando una reducción de la discapacidad presentada previamente en los pacientes; siendo similar a lo presentado previamente en la literatura, como la disminución de la EDSS en los estudios de Naegelin y cols., quien reportó un logro en la reducción de la puntuación EDSS durante 10 años de seguimiento y reducción de la progresión (43); Yamout y cols. reportó pacientes con EMRR y EMSP, que alcanzaron criterios NEPA al primer y segundo año, logrando el 74% y el 76% respectivamente, así como una tendencia a mejorar la EDSS en los primeros (44); y Alledredge y cols. realizó un estudio con 23 pacientes con EMRR y 7 con EMSP encontrando una media de EDSS que disminuyó para EMRR (-0.22, $p < 0.05$) y no mostró progresión en el resto de los pacientes (45).

Naegelin describió en su estudio el beneficio del uso de RTX en aquellos pacientes con enfermedad activa, disminuyendo la actividad y progresión de EMSP, demostrando indirectamente que las células B representan un papel importante en la patogenia de la enfermedad (43), lo cual también consideramos al observar los resultados de la disminución del EDSS, reflejando una disminución de la discapacidad por criterios clínicos. Consideramos que sería relevante realizar un seguimiento de estos pacientes y observar mediante correlación de criterios clínicos-radiológicos que tanto disminuye o detiene la progresión con el uso de RTX.

Lo anterior es importante de considerar ya que la EM, tiene dos mecanismos para provocar discapacidad, siendo la primera la acumulación gradual de deterioro debido a una recuperación incompleta después de las recaídas y la progresión independiente de la actividad de recaída, confirmando que las recaídas son el mayor factor de empeoramiento de la discapacidad, por lo que la presencia y aumento de recaídas conduce a déficits residuales y activación de inflamación local persistente (46).

El tratamiento con RTX redujo la TAR de manera significativa, con una disminución de 0.8, que es similar a lo reportado en otros estudios (47), demostrando especialmente disminución en al TAR en los pacientes con EMRR, presentando prevención de la progresión de discapacidad de hasta 77.8% en el estudio de Yamout, y una disminución de TAR de al menos 0.77 en el estudio de Zecca (44,48–51), en el caso de EMSP y EMPP también se presentó disminución del TAR de hasta 0.05 en EMPP y 0.28 en EMSP en el estudio de Zecca, así

como prevención de progresión en EMSP de 62.5% en el estudio de Yamout. (44,49,51).

Nuestro estudio contribuye a la evidencia creciente sobre su utilidad para reducir las recaídas y la TAR en pacientes con EM en nuestra población, y además demostro que el RTX reduce la discapacidad en algunos pacientes de forma significativa. La literatura empleada en este estudio y los datos recientes de este protocolo sugieren que el RTX es una alternativa altamente efectiva para la EM en su variantes recurrente y progresiva, con una baja tasa de abandono, relacionada con un buen perfil de beneficio/riesgo (52) y un buen cumplimiento de los pacientes. A pesar de ello, el RTX en pacientes con EM no es un medicamento aprobado para su uso por la FDA pese a la eficacia presentada y la relación entre el precio y numero de aplicaciones (53), por lo que esperamos que nuestro estudio apoye por tanto el uso de RTX para el manejo de EM.

CONCLUSIONES

El RTX reduce las recaídas (TAR y TAR anualizada) y la discapacidad valorada mediante EDSS en pacientes con EM en comparación con el tratamiento previo de primera y segunda línea, a pesar de no ser un fármaco aprobado aún por la FDA para este padecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19(17 Suppl):s321-31.
2. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3163-6.
3. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499-510.
4. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Primer*. 2018;4(1):43.
5. Weiner HL. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255 Suppl 1(S1):3-11.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
7. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd Edition [Internet]. Multiple Sclerosis International Federation; 2020. Disponible en: <https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020/>
8. Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, Corboy JR, Allen RR, Campbell JD. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology*. 2016;86(11):1014-21.
9. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019;92(10):e1029-40.
10. Bertado-Cortés B, Villamil-Osorio L, Carrera-Pineda R, Martínez-Cortés C, Guerrero-Cantera J. Clinical and demographic characteristics of patients with multiple sclerosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54 Suppl 2:S186-90.
11. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:269-90.
12. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.

13. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.
14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
15. Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):133-42.
16. Zipp F, Oh J, Fragoso YD, Waubant E. Implementing the 2017 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(8):441-5.
17. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* noviembre de 1983;33(11):1444-52.
18. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2019;85(5):653-66.
19. Cristiano E, Patrucco L, Ysrraelit MC, Alonso R, Balbuena ME, Ballario C, et al. [Argentinean consensus guidelines on the identification and clinical care of secondary progressive multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 1 de enero de 2021;72(1):23-32.
20. D’Amico E, Zanghì A, Chisari CG, Fermo SL, Toscano S, Arena S, et al. Effectiveness and safety of Rituximab in demyelinating diseases spectrum: An Italian experience. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:324-6.
21. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology.* 27 de abril de 2010;74 Suppl 3:S3-7.
22. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13ª ed [Internet]. México: McGraw-Hill Education; 2019. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2457§ionid=191984577>
23. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic advances in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2022;13:824926.
24. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-16.

25. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, et al. Treatment optimization in multiple sclerosis: Canadian MS working group recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020;47(4):437-55.
26. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: A review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-1390.e2.
27. Cross A, Riley C. Treatment of multiple sclerosis. *Contin Minneap Minn.* 2022;28(4):1025-51.
28. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90(17):777-88.
29. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(24):1764-9.
30. La Mantia L, Eoli M, Milanese C, Salmaggi A, Dufour A, Torri V. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur Neurol.* 1994;34(4):199-203.
31. Linker RA, Gold R. [Immunotherapy and personalized treatment of multiple sclerosis]. *Nervenarzt.* octubre de 2021;92(10):986-95.
32. Fernández O, Cuevas C, Arcega R, Nuñez-Orozco L, Carrasco-Vargas H, Ordoñez-Boschetti L, et al. Esclerosis múltiple: situación actual y tendencias futuras. *Rev Mex Neuroci.* 2016;17(6):3-22.
33. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene.* 20 de octubre de 2003;22(47):7359-68.
34. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676-88.
35. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* 2009;66(4):460-71.
36. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2016;79(6):950-8.

37. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, Svenningsson A, Salzer J, Frisell T, et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):320-7.
38. Scotti B, Disanto G, Sacco R, Guigli M, Zecca C, Gobbi C. Effectiveness and safety of Rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197415.
39. Boremalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2021;268(6):2161-8.
40. Hernández-Preciado MR, Marquez-Pedroza J, Sánchez-Rosales NA, García-Rivera J de J, Kobayashi-Gutiérrez A, Torres-Mendoza BM, et al. Effect of rituximab compared with natalizumab and fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A cohort study. *J Clin Med.* 2022;11(13):3584.
41. Romero-Pinel L, Bau L, Matas E, León I, Muñoz-Vendrell A, Arroyo P, et al. The age at onset of relapsing-remitting multiple sclerosis has increased over the last five decades. *Mult Scler Relat Disord.* diciembre de 2022;68:104103.
42. Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Arch Neuropsychiatry.* 2018;55(Suppl 1):S1-9.
43. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, et al. Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 1 de marzo de 2019;76(3):274-81.
44. Yamout BI, El-Ayoubi NK, Nicolas J, El Kouzi Y, Khoury SJ, Zeineddine MM. Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study. *J Immunol Res.* 2018;2018:9084759.
45. Alldredge B, Jordan A, Imitola J, Racke MK. Safety and Efficacy of Rituximab: Experience of a Single Multiple Sclerosis Center. *Clin Neuropharmacol.* 2018;41(2):56-9.
46. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 1 de septiembre de 2022;145(9):3147-61.
47. Filippini G, Kruja J, Del Giovane C. Rituximab for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de noviembre de 2021;11(11):CD013874.
48. Svenningsson A, Frisell T, Burman J, Salzer J, Fink K, Hallberg S, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* agosto de 2022;21(8):693-703.

49. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 15 de noviembre de 2016;87(20):2074-81.
50. Mazdeh M, Khamseh M, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Effect of Rituximab on Expanded Disability Status Scale and Relapse Rate in Multiple Sclerosis Patients. *J Mol Neurosci*. 1 de agosto de 2020;70(8):1165-8.
51. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian–Swiss experience. *Mult Scler J*. 1 de octubre de 2020;26(12):1519-31.
52. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. 1 de enero de 2022;269(1):159-83.
53. Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in multiple sclerosis: Are we ready for regulatory approval? *Front Immunol*. 2021;12:661882.
54. Beadnall HN, Wang C, Van Hecke W, Ribbens A, Billiet T, Barnett MH. Comparing longitudinal brain atrophy measurement techniques in a real-world multiple sclerosis clinical practice cohort: towards clinical integration? *Ther Adv Neurol Disord*. 25 de enero de 2019;12:1756286418823462.
55. Wiendl H. Cladribine - an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(10):573-4.
56. Hu Y, Nie H, Yu HH, Qin C, Wu LJ, Tang ZP, et al. Efficacy and safety of rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. mayo de 2019;18(5):542-8.

Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos

“COMPARACIÓN EN EL PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE RECAÍDAS Y/O BROTOS CON USO DE RITUXIMAB VS. TRATAMIENTO PREVIO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE ATENDIDOS EN HE-CMN LA RAZA”

No. folio: _____ **Edad:** _____ años **Sexo:** () Masculino () Femenino

| | |
|--|--|
| Tiempo de evolución de esclerosis al inicio de rituximab _____ meses/años | Tiempo total de seguimiento _____ meses/años |
| Tratamiento previo () Interferón- β () Acetato de glatiramer () Fingolimod () Mitoxantrona () Natalizumab | Recaída () Si () No |
| Positividad para bandas oligoclonales () Si () No | Número de recaídas durante el seguimiento _____ recaídas |
| Tasa de recaída anualizada previa _____ | Momento de la recaída _____ meses |
| Puntuación EDSS pre-rituximab _____ puntos | Tasa de recaída anualizada post-tratamiento _____ |

Anexo 2. Manifestaciones Clínicas

| | | |
|--------------------|--|---|
| Primarios | Más comunes | Alteraciones sensoriales (entumecimiento, hormigueo, picazón y ardor) Dificultades para caminar (debido a fatiga, debilidad, espasticidad, pérdida del equilibrio y temblores) Problemas de visión (diplopía, visión borrosa y dolor al mover los ojos) Disfunción intestinal y del sistema urinario (estreñimiento y disfuncional) Deterioro cognitivo y emocional (incapacidad para aprender y depresión) Mareos y vértigo Problemas sexuales |
| | Menos comunes | Problemas para tragar (disfagia) Problemas del habla (disartria) Problemas respiratorios Pérdida de audición Convulsiones Dolor de cabeza |
| Secundarios | Infecciones del tracto urinario Inactividad Inmovilidad | |
| Terciarios | Complicaciones sociales Complicaciones vocacionales Complicaciones psicológicas Depresión | |

Anexo 3. Criterios De Mcdonald 2017 (6)

| | Número de lesiones con evidencia clínica | Datos adicionales para el diagnóstico |
|-----------------------------------|--|--|
| Dos o más ataques clínicos | Dos o más | ¿Ninguno? RM* |
| Dos o más ataques clínicos | Una, antecedente claro de un ataque previo con una lesión en una localización anatómica distinta | ¿Ninguno? RM* |
| Dos o más ataques clínicos | Una | DIS demostrada por un ataque clínico adicional en diferente sitio del sistema nervioso central o por resonancia magnética |
| Un ataque clínico | Dos o más | DIT demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o la demostración de BOC en el LCR |
| Un ataque clínico | Una | DIS demostrada por un ataque clínico adicional en diferente sitio del SNC o por IRM y DIT demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o la demostración de BOC en el LCR |

* Este grupo recomienda complementar el diagnóstico realizando imagen de resonancia magnética.

DIS: diseminación en espacio; DIT: diseminación en tiempo; RM: resonancia magnética; BOC: bandas oligoclonales; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central.

Anexo 4. Escala Expandida Del Estado De Discapacidad (EDSS, Expanded Disability Status Scale) (17)

Modificada y resumida

| | |
|------------|--|
| 0 | Exploración neurológica normal. |
| 1.0 | Sin discapacidad, signos mínimos en un SF. |
| 1.5 | Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF. |
| 2.0 | Discapacidad mínima en un SF. |
| 2.5 | Discapacidad mínima en dos SF. |
| 3.0 | Discapacidad moderada en un SF o leve en 3 o 4 SF. |
| 3.5 | Discapacidad moderada en un SF y leve en 1 o 2 SF. |
| 4.0 | Discapacidad grave en un SF o moderada en varios SF. |
| 4.5 | Ciertas limitaciones para realizar actividad plena o necesitar ayuda mínima. Anda unos 300 m sin ayuda. |
| 5.0 | Discapacidad que afecta la actividad diaria habitual. Puede andar unos 200 m sin ayuda. |
| 5.5 | Discapacidad que impide la actividad diaria habitual. Puede andar unos 100 m sin ayuda. |
| 6.0 | Necesitas ayuda unilateral (Bastón, muleta) para andar unos 100 m |
| 6.5 | Necesitas ayuda bilateral constante. |
| 7.0 | Limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas unas 12 horas; puede desplazarse sólo en la silla de ruedas. |
| 7.5 | Limitado a permanecer en silla de ruedas, puede desplazarse sólo con ella aunque no todo el día. |
| 8.0 | Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o ser trasladado en silla de ruedas. Utiliza las manos eficazmente. |
| 8.5 | Limitado a estar en cama gran parte del día, utiliza las manos parcialmente, necesita ayuda para aseo personal. |
| 9.0 | Encamado y no válido, puede comunicarse y comer. |
| 9.5 | Encamado y no válido total, incapaz de comunicarse y de comer eficazmente. |
| 10 | Muerte por la enfermedad. |

(SF): Sistemas funcionales neurológicos evaluados para obtener puntuación en el EDSS:

Funciones Piramidales: 0 a 6

Funciones cerebelosas: 0 a 6

Funciones de tronco cerebral: 0 a 5

Funciones sensitivas: 0 a 6

Funciones autonómicas: 0 a 6

Función visual: 0 a 6

Función mental: 0 a 5

Otras: 0 a 3

Anexo 5. No Evidencia De Actividad De La Enfermedad (NEPA) (NEDA, No Evidence Of Disease Activity) (54)

Definición de NEPA 3 y NEPA 4

| NIVEL | CRITERIOS |
|---------------|--|
| NEDA 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Sin recaídas clínicas + • Sin progresión sostenida de la discapacidad confirmada por EDSS durante 6 meses + <ul style="list-style-type: none"> ○ Si la EDSS inicial es 0, la EDSS aumenta < 1,5 puntos. ○ Si la línea de base EDSS ≥ 1, EDSS aumenta < 1 punto. ○ Si la EDSS inicial > 5, la EDSS aumenta < 0,5 puntos. • No hay nuevas lesiones T1 realizadas con gadolinio + • Sin lesiones T2 nuevas o recientemente agrandadas. |
| NEDA 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Criterios cumplidos NEDA 3 (arriba) + • Tasa anualizada de pérdida de volumen total del cerebro inferior al 0,4 % |

EDSS, Escala Expandida del Estado de la Discapacidad; NEDA, No evidencia de actividad de la enfermedad.

Anexo 6. Tratamientos Modificadores de la Enfermedad en Esclerosis Múltiple (25–27,31,53,55)

| Nombre | Mecanismo de acción | Dosis | Reducción de la tasa de recaída anualizada | Efectividad vs. placebo | Efectividad |
|--|---|--|---|----------------------------|-------------|
| Interferón beta 1-a (IFN β1-a) (Rebif) | Inhíbe las citocinas proinflamatorias, como el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral α y la linfotóxina; aumenta la interleucina 10; molécula de adhesión reducida y expresión de MHC de clase II / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | 22 mg (6 millones) y 44 mg (12 millones) SC 3 veces por semana | 18% - 22 mg 32% - 44 mg | 37% - 22 mg 30% - 44 mg | Modesta |
| Interferón beta 1a (IFNβ1a) (Avonex) | Inhíbe las citocinas proinflamatorias, como el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral α y la linfotóxina; aumenta la interleucina 10; molécula de adhesión reducida y expresión de MHC de clase II / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | 6 millones 30 mg intramuscular (IM) cada semana | 32% | 30% | Modesta |
| Interferón beta 1b (IFNβ1b) (Betaseron, Extavia) | Inhíbe las citocinas proinflamatorias, como el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral α y la linfotóxina; aumenta la interleucina 10; molécula de adhesión reducida y expresión de MHC de clase II / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | 0.25 mg (8 millones) subcutáneo (SC) cada tercer día | 31% | 20 - 40% | Modesta |
| Acetato de glatiramer (AG) (Copaxone, Glatopa) | Altera el perfil de citoquinas de las células T hacia el de las células inmunomoduladoras Th2; induce células T reguladoras / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | 20 mg SC diario o 40 mg SC cada tercer día | 29% | 28% en 2 años | Modesta |
| Natalizumab (NTZ) (Tysabri) | Anticuerpo monoclonal dirigido a las integrinas alfa 4, parte de la molécula de adhesión VLA-4 / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | 300 mg intravenoso (IV) cada 28 días | 67% | 42% en 12 meses | Alta |
| Fingolimod (FTY) (Gilenya) | Modula los receptores de esfingosina-1-fosfato 1, 3, 4 y 5; debe fosforilarse antes de ser activo in vivo; linfocitos incapaces de migrar fuera del tejido linfoide; puede tener efectos directos en el SNC / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | 0.5 mg vía oral (VO) diario | 50% 52% vs IFN β 1a 82% vs IFN β 1b | 30% en 12 meses | Moderada |
| Teriflunomida (TF) (Aubagio) | Inhíbe la dihidroorotato deshidrogenasa, lo que inhibe la proliferación de linfocitos / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | 7 o 14 mg VO diario / Inhibición de división celular | 31 - 36% | 30 - 31% en 12 meses | Modesta |
| Dimetil fumarato (DMF) (Tecfidera) | Activa la vía del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), que mejora la respuesta al estrés oxidativo / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | 120 mg cada 12 h (inicio) 240 mg VO dos veces al día | 44 - 53% | 21 - 38% | Moderada |

| | | | | | |
|---------------------------------------|--|--|------------------------------|--|----------|
| Mitoxantrona (MX) (Novantrone) | Agente quimioterapéutico de antracenodiona que causa mielosupresión / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | Ámpula de 20 mg/10 mL 12 mg/m ² IV c/3 meses Dosis acumulada: 140 mg/m ² | 66% | 64% en 3 meses | Alta |
| Alemtuzumab (ATZ) (Lemtrada) | Anticuerpo monoclonal que lisa las células que expresan CD52 / Terapias de reconstitución inmune pulsada | 12 mg/día IV por 5 días Un año después 12 mg/ día por 3 días | 49 - 55% vs IFNβ1a | 42% | Alta |
| Ocrelizumab (OCZ) (Ocrevus) | Anticuerpo monoclonal humanizado lítico dirigido a la molécula CD20 en la superficie de las células B / Terapias de reconstitución inmune pulsada | 300 mg/día 1° día: Inducción 300 mg IV 2° día: 300 mg IV Posteriormente 600 mg IV cada 6 meses | 46 - 47% vs IFNβ1a | 40% en 12 meses vs IFNβ1a 24% a 12 meses | Alta |
| Rituximab (RTX) (Mabthera) | Anticuerpo monoclonal quimérico depletor dirigido a la molécula CD20 en la superficie de las células B / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | 500 – 1000 mg/día 1° día: Inducción 500 – 1000 mg IV 15° día 500 – 1000 mg IV Posteriormente 500 – 1000 mg IV cada 6 meses | 80% 18% vs NTZ (34,37,38,56) | 80% (34,37,38,56) | Alta |
| Cladribina (CDB) (Mavenclad) | Citotóxico para los linfocitos T y B al alterar la síntesis de ADN / Terapias de reconstitución inmune pulsada | 3,5 mg/kg divididos en dos cursos de tratamiento anuales, cada uno con 2 ciclos. Máx. 20 mg (2 tabletas) diarios por vía oral. | 58% | Reducción no significativa a los 3 meses | Alta |
| Siponimod (Mayzent) | Modula los receptores 1 y 5 de esfingosina-1-fosfato; los linfocitos no pueden migrar fuera del tejido linfoide; puede tener efectos directos en el SNC / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | Titular a 2 mg diarios por vía oral | 55% | 21% a 3 meses | Moderada |
| Ozanimod (Zeposia) | Modula los receptores 1 y 5 de esfingosina-1-fosfato; los linfocitos no pueden migrar fuera del tejido linfoide; puede tener efectos directos en el SNC / Terapia de mantenimiento inmunomodulador | Titular a 0,92 mg diarios por vía oral | 38 - 58% vs IFNβ1a | 30 - 37% | Moderada |
| Ofatunumab (Kesimpta) | Anticuerpo lítico monoclonal dirigido a la molécula CD20 en la superficie de las células B / Terapias de reconstitución inmune pulsada | Inducción: 20mg semanas 0, 1, 2; Mantenimiento: 20mg cada 4 semanas SC | 51-59% vs TF | 34.4% en 12 meses vs TF | Alta |