



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR IGNACIO MORONES PRIETO

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de Neurología Clínica

Revisión sistemática: rituximab como tratamiento modificador de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente remitente

Rafael Avalos Pavón

No. de CVU del CONACYT: 8753

Identificador de ORCID: 0000-0002-3542-3818

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Adriana Patricia Martínez Mayorga

No. de CVU del CONACYT:

Identificador de ORCID: 0000-0001-9354-2295

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina

No. de CVU del CONACYT: 313177

Identificador de ORCID: 0000-0003-4131-093X

Asesora metodológica:

María Isabel Patiño López:

No. de CVU del CONACYT: 789195 Identificador ORCID: 0000-0002-0142-2227



Revisión sistemática: rituximab como tratamiento modificador de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente remitente por Rafael Avalos Pavón se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](#).

20/febrero/2022.

Resumen y palabras clave

Introducción: La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica con episodios de desmielinización en sistema nervioso central. El fenotipos de la enfermedad, siendo la forma recurrente-remitente la más frecuente con recaídas evidenciadas por ataques clínicos típicos y por lesiones en sistema nervioso central en la resonancia magnética.

Objetivo principal: conocer si el rituximab es un fármaco efectivo como fármaco modificador de la enfermedad en la esclerosis múltiple recurrente-remitente

Metodología: Se usaron las palabras clave “Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente” y “Rituximab” en dos metabuscadores: PubMed y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) así como en bases de datos multidisciplinaria Wiley Online Library, clinical key y Medclatina. Se identificaron los estudios que cumplieran los criterios de inclusión y se eliminaron los duplicados y los que no cumplieran con los criterios de inclusión.

Resultados: Se incluyeron 8 estudios que fueron evaluados con OPMER y GRADE y 4 revisiones sistemáticas de las cuales fue 1 metanálisis evaluados mediante declaración PRISMA considerándose de alta calidad metodológica

Conclusiones: Los resultados que se presentaron en esta revisión sistemática indican que el rituximab como fármaco modificador de la enfermedad en la esclerosis múltiple recurrente-remitente es un tratamiento útil ya que disminuye la progresión de la enfermedad, las recaídas, las lesiones observadas por imagen de resonancia magnética y los marcadores inflamatorios de líquido cefalorraquídeo teniendo además un buen perfil de seguridad siendo similar al de fármacos aprobados para dicha patología. Sin embargo la información que hay disponible es en poblaciones ajenas a la mexicana por lo que pudiera ser necesario estudios en nuestra población para determinar si estos hallazgos son aplicables en nuestra población.

Palabras clave: Esclerosis múltiple recurrente-remitente, rituximab

ÍNDICE

Resumen	4
Índice	5
Lista de cuadros	6
Lista de figuras	7
Lista de abreviaturas	8
Lista de definiciones	9
Dedicatorias	10
Agradecimientos	11
Antecedentes	12
Justificación	16
Pregunta de investigación.....	17
Hipótesis	18
Objetivos	18
Sujetos y métodos	19
Resultados	27
Discusión	34
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	36
Conclusiones	37
Bibliografía	38
Anexo 1 Evaluación OPMER	41
Anexo 2 Nivel de calidad GRADE	42
Anexo 3 Calsificación de evidencia GRADE	42
Anexo 4 Declaración PRISMA	43
Anexo 5 Número de registro de protocolo	44
Anexo 6 Certificado Identificate.....	45

LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Cuadro de descriptores	20
Cuadro 2. Historial de búsqueda	21
Cuadro 3. Resultados de búsqueda	23
Cuadro 4. Artículos incluidos	29
Cuadro 5. Revisiones incluidas	33

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Proceso de búsqueda	25

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- DMT: Fármacos modificadores de la enfermedad
- **EDSS**: Escala expandida del estado de discapacidad
- **MSRR**: Esclerosis múltiple recurrente-remitente.
- **RTX**: Rituximab.

LISTA DE DEFINICIONES

- **Esclerosis múltiple recurrente-remitente:** variante más común de la esclerosis múltiple, caracterizada por exacerbaciones agudas y recurrentes de déficit neurológicos seguidos de recuperación parcial o completa
- **Recaída:** Regreso de un signo, síntoma o enfermedad después de la remisión
- **Rituximab:** Anticuerpo monoclonal anti CD20+.
- **Terapéutica:** procedimientos encaminados en el tratamiento o prevención de enfermedades

Dedicatorias

A Matías, mi hijo, quien me dio mucho tiempo del que le correspondía para poder acabar esta carrera y me motivó a que lo hiciera.

A mi madre por su incondicional apoyo.

A Diego, mi hermano, por toda la ayuda que me ha dado al ser un gran tío.

Agradecimientos

A mis maestros que me han guido, enseñado y sobre todo inspirado y dado un modelo a seguir y de quienes estaré infinitamente agradecido: Dr Ildefonso Rodríguez Leyva, Dr. Alejandro Orozco Narváez, Dra. Adriana Patricia Martínez Mayorga, Dr Martín Moctezuma Zárate, Dr Gerónimo Aguayo Leytte, Dra. Alma Yolanda Alvarado Gutiérrez, Dr Gabriel Posadas Zuñiga, Dr Jerónimo Rodríguez Rodríguez

Antecedentes

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica cuya fisiopatología es caracterizada por la inflamación y desmielinización confinada al sistema nervioso central y es asociada a grados variables de daño neuronal y axonal siendo estos los responsables del cuadro clínico característico (1).

Si bien es sabido que la inflamación y la desmielinización son el mecanismo fisiopatogénico, la causa por lo cual se produce esta cascada inflamatoria y con la consecuente desmielinización no es conocida aún (2).

La esclerosis múltiple tiene una etiopatogénesis compleja, ya que esta es una enfermedad donde se encuentra involucrada por un lado la susceptibilidad genética y por otro lado la exposición ambiental (3)

De las formas de presentación clínica, la que se presenta de manera más frecuente, por ser la forma recurrente-remitente la que se ve en la mayoría de los casos, es con ataques recurrentes, subagudos, focales con síntomas y signos neurológicos que tienen una mejoría parcial o mejoran completamente en el transcurso de un tiempo, típicamente de semanas a meses y subsecuentemente tienen una evolución progresiva con un declive en las funciones neurológicas que pueden afectar la función motora y la locomoción, función visual, función vesical, y la función cognitiva (4).

Una de las características en el modelo de enfermedad de la esclerosis múltiple es se trata de una patología que tiene una marcada heterogeneidad: en el aspecto clínico, mostrando diferentes fenotipos clínicos dependiendo de la función afectada; heterogeneidad radiográfica, la cual presenta afección en diversas áreas del sistema nervioso central y diferentes patrones de desmielinización; heterogeneidad biológica e inmunopatológica (5).

La esclerosis múltiple tiene una interacción entre dos fenómenos: 1) las recaídas y 2) la progresión. Estos dos fenómenos sirven para describir el curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple, pudiendo estos fenómenos tener superposición en diferentes etapas de la enfermedad (5). La clasificación de la enfermedad consiste en tres fases (6):

- 1) la fase de alto riesgo de esclerosis múltiple el cual es determinado por el riesgo genético y geográfico
- 2) Fase recurrente-remitente que se presenta en la mayoría de los casos y su curso es determinado por las recaídas
- 3) fase progresiva de la enfermedad, la cual el 80% la desarrollarán en el curso de la enfermedad avanzada donde hay una progresión lineal de la enfermedad independientemente de las recaídas

La heterogeneidad de esta patología y que ya fue antes mencionada, complica el panorama en la esclerosis múltiple ya que los fármacos que se emplean están enfocados en una reducción del número de recaídas, mientras que los estudios de la historia natural de la enfermedad, posteriores al advenimiento de terapia modificadora de la enfermedad, demuestran que la fase progresiva presentada en una etapa posterior de la enfermedad, es un factor determinante clave para la discapacidad a largo plazo en la esclerosis múltiple ya la mayoría de los pacientes terminaran teniendo un deterioro dado por esta fase de la enfermedad y no por el numero de recaídas (7).

La esclerosis múltiple es una enfermedad que afecta, de manera característica, a adultos jóvenes, teniendo un inicio en promedio entre los 20 y los 40 años de edad aunque se cree que la patología en estos sujetos inició mucho antes con eventos desmielinizantes e inflamatorios de manera inicial durante la infancia o la adolescencia sin repercusión clínica llamativa y tienen una mayor prevalencia en mujeres (8).

La presentación clínica de la esclerosis múltiple es heterogénea debido a que depende de la localización de las lesiones inflamatorias y desmielinizantes dentro del sistema nervioso central. No hay un hallazgo clínico patognomónico aunque hay algunos síndromes típicos debido al tropismo que tienen las lesiones por ciertas áreas del sistema nervioso central: el 85% de quien padece la enfermedad tendrá un ataque único que inicia como la afección de nervio óptico, médula espinal, tallo o cerebelo o hemisferios cerebrales (9).

Durante el curso de la enfermedad recurrente-remitente los pacientes tendrán más ataques, conocidos como recaídas, con una duración mayor a 24 horas y estos deben ocurrir en ausencia de fiebre, infección o encefalopatía para poder catalogarlos como recaídas(10), de lo contrario pueden considerarse como pseudorecaídas, siendo esto únicamente el empeoramiento de un síntoma o signo ya presentado. Estos ataques de recaídas tienen inicio subagudo y su pico de severidad se desarrolla en 2 a 3 semanas, teniendo una remisión en grado variable, yendo de resolución mínima a resolución completa en el curso de 2-4 semanas después de alcanzar el déficit máximo (10). De las manifestaciones clínicas, la afección a vías sensitivas son la manifestación clínica más frecuente, viéndose en el 43% del total de pacientes y son principalmente derivadas de la lesión desmielinizante en el tallo encefálico o derivada de la afección de la médula espinal (11) sin embargo el espectro de presentación incluye: neuritis óptica unilateral, diplopia no dolorosa derivada de oftalmoplegia internuclear o parálisis del sexto nervio craneal, ataxia, vertigo, nistagmus evocado por la mirada (12). La esclerosis múltiple recurrente-remitente es el subtipo más frecuente de presentación y es caracterizada por ataques recurrentes de inflamación y desmielinización con afección clínica y minima progresión entre los ataques, siendo el determinante de la enfermedad la discapacidad provocada en los ataques y su diagnóstico depende de

demostrar la evidencia de disfunción en partes separadas del sistema nervioso central en dos tiempos separados. Este fenotipo de la enfermedad es el más frecuente, y va a corresponder el 80% de los casos esta presentación (13).

El diagnóstico de la enfermedad recae en la presencia de un síndrome clínico característico y el apoyo de los auxiliares diagnósticos para poder completar los criterios diagnósticos. En lo que a estudios de gabinete respecta, la resonancia magnética tiene la más alta sensibilidad en la detección de lesiones ocasionadas por esclerosis múltiple, las cuales tienen la característica de ser multifocales, ovoides, con incremento de la señal en secuencia T2 y tienen localizaciones características como son periventriculares, juxtacorticales, infratentoriales y en médula espinal y estas reflejan desmielinización y pérdida axonal (14). Este método de auxiliar diagnóstico es el utilizado en los criterios diagnósticos de McDonald en su revisión del 2017 (15). En el diagnóstico de esta patología, en su forma recurrente remitente se aplican los criterios de McDonald antes mencionados y se requiere de la ocurrencia de:

- 1) Síndrome clínico típico en dos ocasiones
- 2) Demostración de lesiones en imagen de resonancia magnética en dos o más sitios característicos en una temporalidad diferente (15).

En lo que al tratamiento de la enfermedad respecta, ha habido una gran evolución desde el inicio de los primeros tratamientos, hasta el tratamiento modificador de la enfermedad con anticuerpos monoclonales. Ha habido varios fármacos que han demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente tal como lo es el natalizumab, que fue autorizado en el 2004 para el tratamiento de esclerosis múltiple recurrente-remitente (16-19); alemtuzumab, que fue autorizado dados los resultados en dos estudios pivotes donde se demostró alta eficacia en el tratamiento de la enfermedad; fingolimod que fue aprobado en 2010 por demostrar efectividad y seguridad en esclerosis múltiple recurrente-remitente (20,21); Ocrelizumab es un fármaco dirigido a CD20 que ha demostrado efectividad en esclerosis múltiple recurrente-remitente y fue aprobado en el 2017 para su uso (22,23).

El rituximab es un anticuerpo contra CD20, similar a ocrelizumab, sin embargo difiere en que su acción es menos dependiente de anticuerpos y tiene más citotoxicidad dependiente de complemento comparada con ocrelizumab y así como diferente sitio de unión en la molécula de CD20 (24). Hay evidencia de que el rituximab puede ser efectivo contra esclerosis múltiple recurrente remitente comparada contra placebo (25), siendo una alternativa sustancialmente más barata que el resto de terapia modificadora de la enfermedad, sin embargo no se encuentra aprobada por la FDA para su uso.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico ratón/humano que tiene especificidad de unión a CD20. Este fármaco tiene indicaciones diferentes a la esclerosis múltiple como lo son neoplasias hematológicas como el linfoma de células B difuso, linfoma folicular y leucemia linfocítica crónica, siendo el primer fármaco autorizado en estas patologías de este tipo por lo que ya se conoce su perfil de seguridad (26). Si bien no es un fármaco que esté aprobado hasta este momento para el tratamiento de esta enfermedad, existen algunos estudios en donde se ha presentado que los fármacos Anti-CD20 tienen una eficacia considerable en patologías autoinmunes, tales como la esclerosis múltiple, reduciendo el número de recaídas, ya que entre su mecanismo de acción es la depleción de linfocitos B, siendo estos responsables en parte de la patología de la esclerosis múltiple (27). Dentro de los espectros fenotípicos de la esclerosis múltiple existe una forma primariamente progresiva, caracterizada por una progresión lineal sin recaídas, siendo también un blanco hacia fármacos modificadores de la enfermedad. Existe un estudio retrospectivo donde se encuentra que presenta beneficio modesto esta patología ante la terapia con rituximab (28) por lo que pudiera ser otro motivo para investigar el tratamiento de la forma recurrente remitente con este fármaco. Si bien este fármaco no está aprobado para esta patología, existen ya países con alta incidencia, como en el norte de Europa donde se está utilizando desde el 2011 este fármaco donde ha habido algunos resultados controversiales respecto a su respuesta (29,30)

Justificación

En el Hospital Central Dr Ignacio Morones Prieto, al ser un hospital de referencia, se tiene registro de pacientes con el diagnóstico de esclerosis múltiple, siendo la forma recurrente-remitente la forma más común de presentación. Como parte del manejo de los pacientes, uno de los pilares es el tratamiento modificador de la enfermedad con inmunosupresores, sin embargo, los pacientes que atendemos en nuestro medio hospitalario, al ser de bajos recursos, tienen poco acceso al tratamiento con los fármacos autorizados para el manejo de la patología antes mencionada. El rituximab es un fármaco inmunosupresor que si bien no es un fármaco aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, existe cierta evidencia sobre su efectividad. En nuestro hospital tenemos disponible el rituximab y con base en la evidencia disponible lo utilizamos con frecuencia en nuestros pacientes ya que es más accesible para nuestra población el fármaco tanto por disponibilidad, costo y facilidad de aplicar de manera semestral, por lo que el uso de rituximab en el tratamiento de esclerosis múltiple es un tema de interés para realizar una revisión sistemática para su uso ya que, de encontrar pruebas contundentes sobre su efectividad, podríamos cambiar el curso de la patología en nuestra población con esta patología.

Pregunta de investigación

¿Es el rituximab un fármaco eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente comparado contra tratamiento aprobado?

Objetivos

- Objetivo general
 - Conocer si el rituximab es efectivo en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente
- Objetivos específicos
 - Determinar cual es la evolución de la enfermedad en tratamiento con rituximab
 - Determinar si los pacientes responden al fármaco mejor que otros tratamientos aprobados

Hipótesis

El rituximab es un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento de la esclerosis recurrente-remitente

Sujetos y métodos

Se realizó una revisión sistemática de los descriptores del trabajo (cuadros 1, 2 y 3) de noviembre del 2021 a enero del 2022 usando los siguientes recursos

Pubmed

BVS

Wiley Online Library

Clinical Key

Mediclatina

Los criterios usados fueron artículos con texto e información relevante, en idioma inglés y español que cumplieran con las palabras clave **(Multiple Sclerosis Recurrent-Relapsing, relapse, rituximab)**.

Los criterios de inclusión fueron aquellos donde se incluya rituximab como parte del tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente, donde se evalúe la respuesta terapéutica de rituximab en esclerosis múltiple recurrente-remitente, revisiones sistemáticas sobre el uso de rituximab en esclerosis múltiple evaluado todo esto como límite en mayores de 18 años de edad.

Se obtuvieron los siguientes resultados (tabla 4 y 5) con las diferentes combinaciones de palabras clave donde el primer número se refiere a los artículos encontrados y el segundo a los artículos descartados, que no cumplieron los criterios de inclusión o exclusión establecidos.

Pubmed

Multiple sclerosis or Sclerosis, Multiple or Sclerosis, Disseminated or Disseminated Sclerosis or MS (Multiple Sclerosis) or Multiple Sclerosis, Acute Fulminating) and (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting or Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis or Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing or Remitting or Relapsing Multiple Sclerosis or Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis or Relapsing Remitting Multiple Sclerosis or Multiple Sclerosis, Acute Relapsing or Acute Relapsing Multiple Sclerosis) and (rituximab): 374/8

BVS

(esclerosis multiple) OR (em (esclerosis multiple)) OR (esclerosis diseminada) OR (esclerosis multiple aguda fulminante) AND (esclerosis multiple recurrente-remitente) OR (esclerosis múltiple aguda recurrente) OR (esclerosis múltiple remitente-recurrente) AND (rituximab): 28/2

Wiley Library

(Multiple Sclerosis Relapsing-recurrent) AND (Rituximab) 10/1

Elsevier Clinical Key

(Multiple Sclerosis Relapsing-recurrent) AND (Rituximab) 28/02

Medic Latina

(Multiple Sclerosis Relapsing-recurrent) AND (Rituximab) 41/0

Todos los estudios seleccionados fueron añadidos al software Zotero (Versión 5.0) y se utilizaron las herramientas correspondientes. Por medio de Zotero fue posible la identificación de los estudios duplicados en las bases de datos electrónicas consultadas.

El protocolo fue dictaminado por el Comité de Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con registro # 05-22

Cuadro 1: Cuadro de descriptores

PALABRA CLAVE	DECS	SINÓNIMOS	MESH	SYNONYMS	DEFINITION
Esclerosis múltiple Recurrente-Remitente	Esclerosis múltiple recurrente-remitente	-Esclerosis múltiple aguda recurrente -Esclerosis múltiple remitente-recurrente	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting	-Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting -Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis -Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing -Remitting Relapsing Multiple Sclerosis -Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis -Relapsing Remitting Multiple Sclerosis -Multiple Sclerosis, Acute Relapsing -Acute Relapsing Multiple Sclerosis	Variante más común de la esclerosis múltiple, caracterizada por exacerbaciones agudas recurrentes de déficit neurológicos seguidos de recuperación parcial o completa.
Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Anticuerpomono clonal anti CD20+
Terapéutica	Terapéutica	-Acciones terapéuticas -Acción terapéutica -Procedimiento curativo -Procedimiento terapéutico -Procedimiento de terapia -Procedimiento de tratamiento	Therapeutics	-Therapeutic -Therapy -Therapies -Treatment -Treatments	Procedimientos encaminados en el tratamiento o prevención de enfermedades

		<ul style="list-style-type: none"> -Procedimientos curativos -Procedimientos terapéuticos -Procedimientos de terapia -Procedimientos de tratamiento -Terapia -Terapias -Tratamiento -Tratamientos 			
Recaída	Resultado del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> -Efectividad clínica -Efectividad del tratamiento -Eficacia clínica -Eficacia del tratamiento -Resultado relevante al paciente -Resultado relevante para el paciente -Resultados de intervenciones en salud -Resultados de salud 	Treatment Outcome	<ul style="list-style-type: none"> -Clinical Effectiveness -Clinical Efficacy -Effectiveness, Clinical -Effectiveness, Treatment -Efficacy, Clinical -Efficacy, Treatment -Outcome, Patient-Relevant -Patient Relevant Outcome -Patient-Relevant Outcome -Patient-Relevant Outcomes -Treatment Effectiveness -Treatment Efficacy 	Regreso de un signo, síntoma o enfermedad después de la remisión

Tabla 2: Cuadro de historial de búsqueda

Búsqueda	Español	Inglés	Resultados
Básica	(Esclerosis múltiple) and (esclerosis multiple recurrente-remitente) and (rituximab)	("Rituximab"[Mesh]) AND ("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh])	90
Avanzada	(esclerosis multiple) OR (em (esclerosis multiple)) OR (esclerosis diseminada) OR (esclerosis multiple aguda fulminante) AND (esclerosis multiple recurrente-remitente) OR (esclerosis múltiple aguda recurrente) OR (esclerosis	(Multiple sclerosis or Sclerosis, Multiple or Sclerosis, Disseminated or Disseminated Sclerosis or MS (Multiple Sclerosis) or Multiple Sclerosis, Acute Fulminating) and (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting or Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis or Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing or Remitting or Relapsing Multiple Sclerosis or Relapsing-Remitting Multiple	374

	múltiple remitente-recurrente) AND (rituximab)	Sclerosis or Relapsing Remitting Multiple Sclerosis or Multiple Sclerosis, Acute Relapsing or Acute Relapsing Multiple Sclerosis) and (rituximab)	
Historial de búsqueda	No da resultados	((((((((((((((((((((multiple sclerosis[MeSH Terms]) OR (multiple sclerosis[Title/Abstract])) OR (Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) OR (Sclerosis, Disseminated[Title/Abstract])) OR (Disseminated Sclerosis[Title/Abstract])) OR (MS (Multiple Sclerosis)[Title/Abstract])) OR (Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) OR (Multiple Sclerosis, Acute Fulminating[Title/Abstract])) AND (Multiple Sclerosis[MeSH Terms])) OR (Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) OR (Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting[Title/Abstract])) OR (Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) OR (Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing[Title/Abstract])) OR (Relapsing[Title/Abstract] OR Relapsing Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) OR (Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) OR (Multiple Sclerosis, Acute Relapsing[Title/Abstract])) OR (Acute Relapsing Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND (Rituximab[MeSH Terms])) OR (Rituximab[MeSH Terms])) OR (Rituximab[Title/Abstract])	352

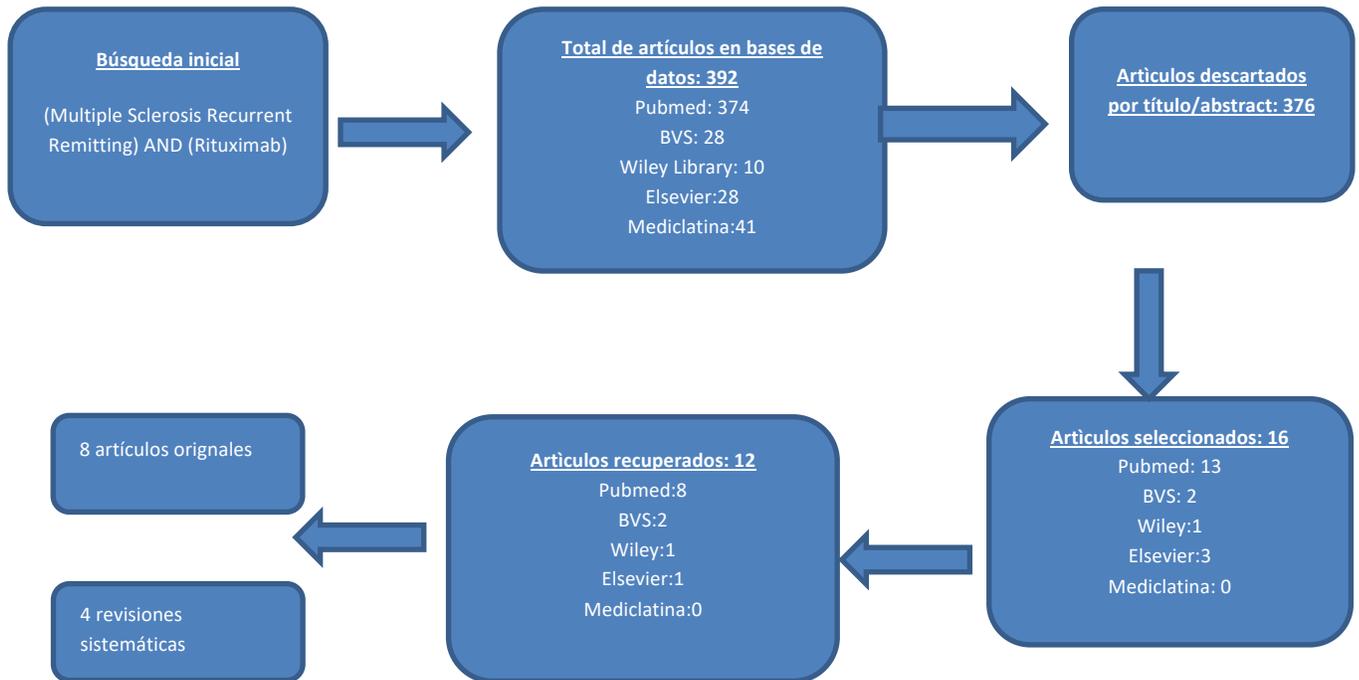
Cuadro 3 Resultados de búsqueda

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados	Descartados	Seleccionados	Recuperados	Total
Pubmed	(Multiple sclerosis or Sclerosis, Multiple or Sclerosis, Disseminated or Disseminated Sclerosis or MS (Multiple Sclerosis) or Multiple Sclerosis, Acute Fulminating) and (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting or Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis or Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing or Remitting or Relapsing Multiple Sclerosis or Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis or Relapsing Remitting Multiple Sclerosis or Multiple Sclerosis, Acute Relapsing or Acute Relapsing Multiple Sclerosis) and (rituximab)	374	35	13	8 (biblioteca virtual UASLP)	8
BVS	esclerosis multiple) OR (em (esclerosis multiple)) OR (esclerosis diseminada) OR (esclerosis multiple aguda fulminante) AND (esclerosis multiple recurrente-remittente) OR (esclerosis múltiple aguda recurrente) OR (esclerosis múltiple remittente-	28	26	2	2 (Biblioteca virtual UASLP)	2

	recurrente) AND (rituximab)					
Wiley library	(Multiple Scelrosis Remitting-recurrent) AND (Rituximab)	8	7	1	1 (Biblioteca virtual UASLP)	1
Clinical Key	("Rituximab"[Mesh]) AND ("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh])	28	23	3	3 (2 Repetidos)	1
Medic Latina	("Rituximab"[Mesh]) AND ("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "MultipleSclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh])	41	41	0	0	0

Al obtener el total de resultados de cada base de datos electrónica se procedió a la recuperación de los estudios, posteriormente se clasificaron según su tipo. Se descartaron estudios irrelevantes y repetidos y al final se obtuvieron 17 estudios originales de los que se lograron recuperar 12. El proceso de búsqueda se esquematiza en la figura 1.

Figura 1. Proceso de búsqueda



Por medio del sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), fue posible categorizar la calidad de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones encontradas en cada estudio original incluido. Este sistema jerarquiza las investigaciones evaluándolas según criterios en los cuales la calidad de la evidencia puede aumentar o disminuir.

Los criterios que se consideraron para el nivel de calidad disminuyera fueron: Limitaciones en el diseño, inconsistencia de resultados, incertidumbre de evidencia directa, imprecisión de resultados, sesgo de publicación o notificación. Los criterios que se consideraron para que el nivel de calidad aumentara fueron: fuerte asociación de resultados, muy fuerte asociación de resultados, existencia de gradiente dosis-respuesta, evidencia de que todos los posibles factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado.

Siguiendo los criterios anteriores, los estudios fueron categorizados en niveles de: Alta calidad, Moderada calidad, Baja calidad y Muy Baja calidad. Por medio de la guía metodológica para el análisis de literatura médica (OPMER), realizada por el Dr. Mauricio Pierdant Pérez, del departamento de Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en el año 2015. Esta guía tiene como finalidad la evaluación de calidad metodológica empleada en la elaboración del artículo médico, tomando como base la separación entre lo que es el contenido del artículo y su parte metodológica:

- Objetivo ampliamente descrito
- Población y su adecuado proceso en la selección
- Metodología
- Estadística y su adecuado análisis
- Resultados y si fueron extraídos de un diseño estadístico confiable y adecuado.

A cada criterio evaluado con esta guía se le asigna un valor determinado, se hace la sumatoria y conteo final para obtener un resultado que va de 0 a 20. Dicha evaluación determina si el artículo obtiene más de 15 puntos finales, con al menos 3 determinantes principales presentes, se clasifica como un artículo médico metodológicamente bien estructurado. Por el contrario, si el artículo obtiene entre 11 y 14 puntos, su calidad metodológica está en duda y tendrá que determinarse cuántos determinantes principales están ausentes. Por último, si un artículo tiene menos de 10 puntos de calificación final, se considera que carece de solidez metodológica.

Durante el proceso de realización de esta revisión sistemática se recibió asesoría mediante un curso sobre la aplicación de los criterios OPMER por parte del Doctor Mauricio Pierdant Pérez.

Respecto a las revisiones encontradas en los metabuscaadores estas fueron evaluadas mediante la declaración PRISMA, la cual consta de 27 ítems, los cuales se clasifican en siete secciones:

- 1) Título
- 2) Resumen
- 3) Introducción
- 4) Métodos
- 5) Resultados
- 6) Discusión
- 7) Financiación

Esta declaración se ha hecho con el fin de contribuir como herramienta a mejorar la claridad y transparencia en las revisiones sistemáticas, por lo que fue tomado en cuenta para esta revisión.

RESULTADOS

A continuación se presentan las tablas donde se encuentran resumidos los estudios originales de donde se basó esta revisión que cumplieron los criterios de inclusión. Se encuentran por número consecutivo de aparición en las bases de datos, autores principales, año de publicación y descripción de este con énfasis en objetivo y metodología usada así como el puntaje OPMER. Dentro de la biblioteca de clinical key se encontraron 3 estudios bien estructurados sin embargo se eliminaron 2 por ser repetidos y haberse agregado previamente

Se encontraron 12 trabajos con metodología bien estructurada que cumplía con los criterios de inclusión para esta revisión sistemática, siendo 4 revisiones sistemáticas y 8 artículos originales.

De manera cronológica encontramos que en el trabajo retrospectivo publicado en 2010 donde se evaluó por la escala de discapacidad EDSS el número de recaídas presentadas los pacientes que tuvieron en los seis meses previos tratamiento con rituximab, con un seguimiento a 52 semanas y encontraron en este tiempo que los pacientes presentaron menos recaídas, siendo un trabajo con alta calidad metodológica, sin embargo tiene la limitación de que el seguimiento que se hizo fue únicamente hasta las 52 semanas y en ese estudio no se perdió el efecto benéfico del rituximab, sin embargo queda la duda si posterior a las semanas de seguimiento los pacientes sigan teniendo mejoría demostrado por mejoría del 74% en las escalas de discapacidad como el EDSS (31). En otro trabajo publicado 5 años después, por Álvarez et al, en 2015, se trató de buscar los predictores de respuesta a rituximab en 30 pacientes con esta patología, y se encontró que los pacientes que tuvieron una infusión de rituximab, a los 3 y 12 meses posterior a la infusión tuvieron menos marcadores de inflamación en líquido cefalorraquídeo además de menos recaídas clínicas y nuevas lesiones por imagen de resonancia magnética (32), por lo que los hallazgos encontrados pueden ser compatibles, sin embargo ambos carecen de seguimiento a largo plazo de estos pacientes y al igual que el trabajo mencionado previamente tiene esta limitante.

En otros estudios publicados, tales como los trabajos publicados por Justin M Honce en su trabajo de rituximab vs placebo previo a acetato de glatiramer y se encontró una respuesta favorable ya que los pacientes mejoraron la progresión teniendo un menor número de recaídas e incluso mejoraron las escalas de discapacidad. Es de destacar el outcome de este trabajo que lo que se buscaba era que los pacientes no tuvieran evidencia de actividad de la enfermedad, lo que se logró en más pacientes con rituximab, siendo de 44.44% en el grupo de rituximab vs 19.25% (33)

Encontramos también dos estudios en donde se hizo comparación de rituximab contra fármacos aprobados tal como la mitoxantrona (34) y natalizumab (35) y se encontró que el rituximab en el caso del primer estudio fue superior en la respuesta

y mejores efectos adversos y en el caso del segundo trabajo la respuesta y el perfil de seguridad fue equiparable, hecho de importancia ya que recordemos que el natalizumab es un fármaco altamente efectivo para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente remitente.

Esta tendencia al uso de rituximab como podemos ver ha ido en aumento como lo encontramos en dos artículos, uno realizado en Arabia Saudita (36) y otro en Suecia (37) donde además de la respuesta terapéutica favorable encuentran que desde la década pasada ha habido un incremento de los pacientes con esclerosis múltiple que han tenido tratamiento con rituximab y es de destacar que los pacientes con rituximab tuvieron un resultado equiparable al uso de natalizumab, fármaco altamente efectivo para el tratamiento de la esclerosis múltiple con la ventaja de tener un menor costo el rituximab.

Cuadro 4: artículos incluidos

TÍTULO	AUTORES	AÑO	OBJETIVO	POBLACIÓN	METODOLOGÍA	ESTADÍSTICA	RESULTADOS	OPME R/GRADUACIÓN
Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52 week phase II trial	Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks NJ et al	2010	Evaluar mediante escalas de discapacidad d y MRI eficacia, seguridad y tolerabilidad de agregar rituximab a terapia de pacientes con MLRR	30 pacientes entre 18-35 años con MSRR y un EDSS menor 6.5, con tx inyectable al menos 6 meses previos y con una recaída en los últimos 18 meses con una lesión en MRI	Pacientes que recibieron RTX 3 meses posttratamiento se obtuvieron MRI empezando la semana 12 y se obtuvieron escalas de discapacidad	Se calculó que 30 pacientes proveerán el 80% de poder para detectar disminución del 50% en las lesiones con un intervalo de confianza de 95%. El outcome primario fue abordado con singed-rank test	Las lesiones en MRI se redujeron después del tratamiento con rituximab 74%. Las escalas de discapacidad d mejoraron	14 Alta calidad
Predicting Optimal Response to B-Cell depletion with rituximab in multiple sclerosis using CXCL13 index, magnetic resonance and clinical measures	Enrique Álvarez, Laura Piccio, Robert J Mikesell, Kathryn Trinkaus et al	2015	Buscar Predictores de respuesta óptima a RTX	30 pacientes con MSRR con marcadores de LCR inflamatorios	Estudio de 30 pacientes a quienes se les administró RTX para el manejo, posteriorment e se hicieron mediciones a los 3 y 12 meses para evaluar actividad con índice de IgG así como respuesta clínica medida por EDSS	Test de Fisher y Test de Wilcoxon. Para análisis de correlación se utilizó coeficiente de Spearman	Los pacientes en tratamiento con RTX tuvieron menos marcadores de inflamación y daño tisular	13 Moderada calidad
The Changing multiple sclerosis treatment landscape: Impact of new drugs and treatment recommendations	Irene Eriksson, Joris Komen, Fredrik Piehl, Rikard E Malstrom et al	2018	Describir la utilización de modificadores de la enfermedad en MSRR y evaluar el impacto de la introducción de nuevos fármacos	4765 pacientes con RRMS mayores de 18 años de Estocolmo	Estudio poblacional de 2011 a 2017	Se utilizó mdoe de regresión lineal	El rituximab incrementó su uso en el tiempo del seguimiento y se encontró efectividad en el tratamiento	12 Moderada calidad

Título	Autores	Año	Objetivo	Población	Metodología	Estadística	Resultados	OPMER/ GRADE
Effectiveness and safety of rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Switzerland	Scotti Barbara, Dianto Giulio, Sacco Rosaria, Zecca Chara et al.	2018	Caracterizar a los pacientes tratados con rituximab y ver su seguridad y efectividad vs natalizumab	82 pacientes con MSRR en un centro hospitalario suizo, con una edad media de 48 años, 73.2% mujeres y 26.8% hombres	Análisis observacional de datos obtenidos en un centro neurológico de Suiza midiendo el número de recaídas y el EDSS	Fue medido por regresión de Cox y la comparación de rituximab con natalizumab fue emparejada con propensity score	La progresión fue similar en ambos grupos, teniendo una buena respuesta al tratamiento en ambos grupos y un perfil de efectos adversos y tolerabilidad similar	13 Moderada Calidad
Rituximab vs placebo induction prior to glatiramer acetate monotherapy in multiple sclerosis	Justin M. Honce, Kavita V Hair, Stefan Silau, Broke Valadez et al	2019	Examinar si la inducción con rituximab seguida por acetato de glatiramer es más efectiva que la monoterapia con acetato de glatiramer	55 pacientes con MSRR mayores de 18 años con con al menos una recaída y al menos una lesión en MRI	Participantes aleatorizadamente para rituximab como inducción o placebo como inducción seguido todos por acetato de glatiramer y fueron seguidos por tres años. El Endpoint fue ausencia de actividad	Outcomes binarios fueron analizados con modelo de tasa de Poisson. El tiempo para falla al tratamiento fue analizado con curvas de Kaplan-Meier y con modelo de	La terapia de inducción provee una eficacia superior a corto plazo, alcanzado NEDA en 44.44% de los participantes de RTX vs 19.23 del grupo sin rituximab	13 Moderada calidad
Rituximab in Multiple Sclerosis at General Hospital Level	Johan Hellgren, Anette Riesdai, Kristina Kalen	2020	Evaluar el uso Off-Label de rituximab en MS en un hospital general de suecia	83 pacientes con esclerosis múltiple recurrente que hay recibido al menos una infusión de rituximab	Estudio retrospectivo, observacional, basado en registros de estudio longitudinal en un hospital general de Suecia	Se usó SPSS. La significancia estadística se definió como un valor de P menor de 0.5. Se usó curva de Kaplan-Meier para estimar la proporción de pacientes con	Demostró que es un tratamiento efectivo y seguro para esclerosis múltiple recurrente-remiteante teniendo los pacientes con rituximab 0.38 recaídas anuales	14 Alta Calidad

Título	Autores	Año	Objetivo	Población	Metodología	Estadística	Resultados	OPMER/ GRADE
Real-World Comparative Cost Effectiveness Analysis of Different Classes of Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	Yazed Al Ruthia, Bander Balkhi, Sahar Abdullah Alkhalifah et al	2021	Comparar costo-efectividad de los DMT en el manejo de MSR en Arabia Saudita	146 pacientes de los cuales 27% recibieron rituximab	Estudio retrospectivo. Las características basales se midieron por frecuencias y porcentajes. Se hizo regresión logística de edad, sexo y duración del Tx. 67% mujeres	Se hicieron 3 comparaciones de costo efectividad comparando duración del tx, edad, sexo para tener un intervalo de confianza de 95%	Participantes con rituximab y natalizumab tuvieron los mejores outcomes; los costos fueron menores en rituximab	12 Moderada calidad
Rituximab vs Mitoxantrone: comparing effectiveness and safety in advanced relapsing multiple sclerosis	Tobias Zrzavy, Esther Daniels, Niklas Stuka et al	2021	Comparar efectividad y seguridad de mitoxantrona y rituximab en pacientes con RRMS	292 pacientes con RRMS, 119 recibieron rituximab, tenían una edad media de 36.8 años y 74.8 fueron mujeres	Información retrospectiva de 3 centros de MS, se seleccionaron pacientes que recibieron al menos una infusión de RTX y tuvieron seguimiento de 6 meses	Los grupos se compararon con propensity score, adjusted regression and inverse PS-Weighted generalized estimated equation models	Rituximab y mitoxantrona tienen efectividad comparable disminuyendo el número de recaídas pero se presentaron menos efectos adversos e el grupo de RTX	12 Moderada calidad

En las revisiones sistemáticas se presenta la tabla donde se describe el número consecutivo de acuerdo con su aparición en bases de datos así, autores principales, año de publicación, descripción del estudio y metodología así como valoración por la declaración de PRISMA.

Respecto a las revisiones que encontramos en la búsqueda encontramos la primera publicada en el 2011 y respecto a los resultados todas arrojaron datos muy similares ya que se enfocaron todas en evaluar la información respecto a la seguridad y efectividad. En el caso de la primera revisión, realizada por Xin Tian et al, se encuentra información hasta el momento era ya con una tendencia hacia el uso más generalizado del rituximab para esta patología, teniendo como conclusión que es un fármaco eficaz y seguro para la esclerosis múltiple recurrente-remitente, mejorando la progresión con un menor número de recaídas y consecuentemente la discapacidad (38).

En el trabajo realizado por Dian He y cols encontraron que el tratamiento tanto en monoterapia, como combinado vs placebo y fármacos aprobados era contradictorio y hasta ese momento no podía establecerse una recomendación ya que al momento no encontraron pruebas suficientes del perfil de seguridad del fármaco con un seguimiento prolongado (39) y hallazgos similares se encontraron en otro trabajo donde no puede establecer la seguridad de su uso ya que los trabajos incluidos en esa revisión carecían de seguimiento a largo plazo (40).

Una revisión que abordó los problemas antes mencionados de falta de seguimiento fue la realizada por Tamara Castillo-Trivinio donde incluyó trabajos que tuvieran un seguimiento de por lo menos dos años y encontró que además de la efectividad para disminuir el número de recaídas, era un fármaco seguro al menos en los dos años siguientes a su uso (41).

Tabla 5: revisiones sistemáticas incluídas

Número	Autores	Año	Tipo de estudio	Descripción	RR	PRISMA
1	Xin Tian, Chaoyang Chen, Lingyun Ma et al	2020	Revisión sistemática y metanálisis	Se enfocó en revisar cuantitativamente la efectividad y seguridad del rituximab como tratamiento para pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente encontrándose que puede mejorar las recaídas y la discapacidad en pacientes con esta patología	Reducción global absoluta fue 1.00 (95% CI 0.83-1.17)	23
2	Dian He, Rui Guo, Fubo Zhang, et al	2013	Revisión sistemática	Evaluación de la seguridad y efectividad del rituximab como monoterapia, combinada vs placebo o fármacos aprobados para RRMS encontrándose que hasta ese momento no puede recomendarse ya que la evidencia disponible no es suficiente, encontrando solo un RCT sin embargo la evidencia encontrada fue benéfica a corto plazo	NA	23
3	Dian H, Honguy Zhou, Wenjie Han et al	2011	Revisión sistemática	Evaluar la efectividad y seguridad del rituximab monoterapia o coadyuvante a placebo. Se encontró que los efectos benéficos del rituximab son inconclusos por los sesgos en los estudios publicados y la falta de seguimiento	NA	24
4	Tamara Castillo-Trivinio, Dejana Braithwaite, Peter Bacchetti et al	2013	Revisión sistemática	Evaluar la eficacia y seguridad del rituximab en esclerosis múltiple. Se encontró que a pesar de los eventos adversos frecuentes leves y moderados, es un fármaco seguro al menos al seguimiento de 2 años y se encontró que tiene un efecto sustancial en la actividad clínica y radiológica de la enfermedad recurrente remitente, sin embargo se encontró que en la forma progresiva tiene un efecto marginal	NA	22

Discusión

El Rituximab, según los datos encontrados en esta revisión sistemática se encontró que es un fármaco eficaz y seguro como tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente-remitente.

En el material bibliográfico que se recuperó durante la búsqueda de información y del que derivan los resultados se pone de manifiesto que la esclerosis múltiple es una enfermedad progresiva y discapacitante, y que en su mayoría esta progresión es provocada por las recaídas progresivas que son características de esta forma de presentación de la esclerosis múltiple. Se pone en evidencia también la necesidad imperiosa de contar con un tratamiento modificador de la enfermedad, es decir, que con su uso, disminuya la progresión de la enfermedad en forma de recaídas características en esta forma recurrente-remitente de la esclerosis múltiple.

En la última década, con el advenimiento de terapia biológica se ha visto un avance importante en el paradigma de la enfermedad y en la forma que es vista tanto para el paciente que la padece y los familiares como para el médico, ya que la esclerosis múltiple pasó de ser una enfermedad con una progresión acelerada inevitable a una enfermedad susceptible de ser tratada de manera prolongada con mejores resultados funcionales respecto al tratamiento previo al uso de estos fármacos.

En la esclerosis múltiple se han aprobado fármacos modificadores de la enfermedad basados en anticuerpos monoclonales, entre ellos el uso de fármacos depletors de CD20+, sin embargo no es el caso del rituximab, el cual no tiene aprobación para el tratamiento de esta enfermedad. Encontramos en la bibliografía que el uso de rituximab como tratamiento modificador de la enfermedad es útil, demostrando tanto como tratamiento coadyuvante, como monoterapia, que existe beneficio para los pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, presentando menos progresión de la enfermedad, menos recaídas, menos lesiones en las imágenes de resonancia magnética y menos marcadores de inflamación en el líquido cefalorraquídeo.

Existe bastante interés en el uso de este fármaco para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente remitente ya que existe evidencia de que parte de la fisiopatología de la enfermedad es derivada de los linfocitos CD20+, así como evidencia de que fármacos que actúan en los mismos son efectivos para la modificación del curso clínico característico de esta patología; si bien estos fármacos aprobados proveen beneficio para el paciente, en nuestro medio son difíciles de administrar en la población dado el alto costo e incluso se encontró que esta preocupación no está limitada a nuestro país, ya que se encontraron dos artículos, uno europeo y el otro del este de Asia, donde se evalúa el costo-

efectividad del tratamiento de rituximab y su comparación con otros anticuerpos monoclonales con un enfoque económico, por lo que la tendencia que se puede ver en nuestra población con difícil acceso a un tratamiento efectivo puede extrapolarse a otras áreas geográficas.

En los estudios que se encontraron en la revisión, si bien se descartaron un número considerable por no cumplir con una buena metodología a pesar de tener resultados favorables para el estudio, se tiene ya amplia evidencia sobre el uso de rituximab en esta patología y puede ser considerado como un fármaco eficaz y seguro para esta patología al menos en las poblaciones que se incluyeron en los estudios que aquí se presentan.

Es de destacar que en la bibliografía consultada en su mayoría fue norteamericana y europea, lo que es esperado debido a la prevalencia de esta patología en estas regiones geográficas. no se encontró ningún artículo que haya probado la eficacia de este fármaco en población mexicana, hecho que considero importante ya que la esclerosis múltiple tiene un importante factor geográfico y genético, lo cual pudiera ser un problema a la hora de adoptar estas medidas en nuestra población. Derivado de este sesgo en la población, es con toda certeza un área para poder hacer una evaluación en nuestra población del fármaco ya que es una patología que tiene un componente importante ambiental y genético y que pudiera arrojar evidencia diferente a la que han encontrado los grupos de estudio que se encontraron en esta revisión sistemática.

Limitaciones

Las limitaciones encontradas en la realización del presente trabajo fue la falta de trabajos que incluyan un gran número de pacientes y un seguimiento a largo plazo así como estudios que se realicen en población latinoamericana ya que esta patología tiene un papel genético/geográfico importante, por lo que sería necesario poder realizar un estudio en nuestra población para poder hacer una recomendación sobre las conclusiones.

Conclusiones

Los resultados de esta revisión sistemática arrojaron que el rituximab, en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente, es benéfico para los pacientes disminuyendo el número de recaídas presentadas, siendo este el principal determinante de progresión en este fenotipo de la esclerosis múltiple, así como la aparición de nuevas lesiones en los estudios de imagen por resonancia magnética y los marcadores inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo. Este beneficio es equiparable con fármacos aprobados para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente remitente-recurrente y demostró ser seguro ya que tiene un perfil de efectos adversos a la terapia de anticuerpos monoclonales autorizados para esta patología.

El rituximab, además de su beneficio clínico, encontramos que es un fármaco que es considerablemente más accesible en nuestro medio ya que los costos del tratamiento son más reducidos respecto a otros anticuerpos monoclonales aprobados, por lo que dicho beneficio, aunado a la mejoría clínica y radiológica así como su perfil de seguridad, es un fármaco que puede ser considerado de manera aceptable en el tratamiento de esta patología en nuestra población. Para poder emitir un juicio contundente sobre el uso en la población, más allá de ser aceptable, se necesitan futuros estudios donde sea probado específicamente en nuestra población.

El autor de esta tesis no reporta ningún conflicto de interés

Esta revisión sistemática no tuvo ningún financiamiento

Referencias bibliograficas.

- 1) Bardia Nourbakhsh, Ellen M. Mowry. Continuum (MINNEAP MINN) 2019;25 (3, MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER CNS INFLAMMATORY DISEASES):596-610
- 2) Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. Handb Clin Neurol 2014;122:231
- 3) Van der Mei I, Lucas RM, Taylor B, et al. Population attributable fractions and joint effects of key risk factors for multiple sclerosis. Mult Scler 2016;22(4):461-469
- 4) Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet 2017;389(10079):1336-1346.
- 5) Orhun H. Kantarci, MD. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. Continuum (MINNEAP MINN) 2019;25(3, MULTIPLE SCLEROSIS AN OTHER CNS INFLAMMATORY DISEASES). 636-654
- 6) Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, et al. Onset of progressive phase in an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. Mult Scler 2013.
- 7) Weinshenker BG, Bass, B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis. A geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain 1989.
- 8) Yeshokumar, A, K. Narula, S.B Pediatric Multiple Sclerosis. Curr. Opin Neurol 30,216-221 (2017)
- 9) Massimo Filippi, Amit Bar-Or, Frederik Piehl, Paolo Preziosa, Alessandra Solar, Sandra Vukusic, Maria A. Rocca. Nature Reviews Disease Primers (2018)4:43
- 10) Miller, D. H., Chard, D. T. & Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 11, 157-169 (2012)
- 11) Rae- Grant, A. D.m Eckert, N. J., Bartz, S & Reed. Sensory symptoms of multiple sclerosis. A hidden reservoir of morbidity. Mult. Scler 5. 179-183
- 12)Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis; 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162
- 13)Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. Ann Neurol 1994
- 14)Van Waesberghe, J. H. et al. Axonal loss in multiple. Sclerosis lesions: magnetic resonance imaging. Insights into substrates of disability. Ann. Neurol 46. 747-754 (1999)
- 15)Thompson, A. J. Et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 207 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 17. 162-173 (2018)
- 16)16) Polman CH, O'Connor Pw, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J Med 2006

- 17) Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1A for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006
- 18) Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1A as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012
- 19) Coles AJ, Twyman. CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012
- 20) Kapps L, Radue EW, O'Connor PN, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010
- 21) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010
- 22) Hauser SL, Bar-or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1^a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017
- 23) Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017
- 24) Wallin MT. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(9): 1159–1161
- 25) Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et. Al. B-cell. Depletion with. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358(7):676-688
- 26) Timothy M. Pierpont, Candice B. Limper, Kristy L. Richards. Past, present and future of rituximab- The world's first oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front. Oncol.* 04 June 2018
- 27) Bar-Or, Amit O Brian, Susan M. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS Dugs.* 2021 35:985-997
- 28) Roach, Charles A, Cross Anne H. Anti-CD20 B Cell Treatment for Relapsing Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2020.
- 29) Eriksson Irene, Komen Joris, Piehl Fredrik, Rickard E Malmstrom et al. The Changing multiple sclerosis treatment landscape: impact of new drugs and treatment recommendations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018
- 30) Zrzavy Tobias, Daniels Esther, Stuka Niklas, Weber Dennis, Einkelmann Alexander et al. Rituximab versus mitoxantrone: comparing effectiveness and safety in advanced relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Chronic Dis* 2021
- 31) Naismith RT et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52 week phase II trial. *Neurology* 2010. 23:1860-1867
- 32) Alvarez Enrique, Piccio Laura, Mikesell Robert, Trinkaus Kathryn et al. Predicting optimal response to B-cell depletion with rituximab in multiple sclerosis using CXCL13 index magnetic resonance imaging and clinical measures. *Multiple Sclerosis Journal- Experimental, Transitional And Clinical* 2015

- 33) Honce Justin M, Nair Kavita, Sillau Stefan, Valdez Brooke, Miravalle Augusto, Alvarez Enrique. Rituximab vs placebo induction prior to glatiramer acetate monotherapy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019. 7:723-732
- 34) Zrzavy Tobias, Daniels Esther, Stuka Niklas, Weber Dennis et al. Rituximab vs mitoxantrone: comparing effectiveness and safety in advanced relapsing multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2021. 12: 204-216
- 35) Scotti Barbara, Disanto Giulio, Sacco Rosaria, Guigli Marilu. Effectiveness and safety of Rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. *PLoS ONE* 13(5): e0197415
- 36) Yazed AlRuthia, Bander Balkhi, Sahar Abdullah Alkhalifah, Salman Aljarallah, Lama Almutairi et al. Real-World Comparative Cost-Effectiveness Analysis of Different Classes of Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 18(24):13261
- 37) Hellgren J, Risedal A, Kallén K. Rituximab in multiple sclerosis at general hospital level. *Acta Neurol Scand*. 2020 141(6):491-499
- 38) Xin Tian, Chaoyang Chen, Lngyun Ma, Ye Wu et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of neuroimmunology*. 2020: 347:577317
- 39) He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2013. (12):CD009130
- 40) He D, Zhou H, Han W, Zhang S. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. (12):CD009130
- 41) Castillo-Trivinio T, Braithwaite D, Bacchetti P, Waubant E. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS One*. 2013 8(7):e66308

Anexos

OPMER

Guía metodológica para el análisis de la literatura médica



Dr. Mauricio Pierdant-Pérez

I

Objetivo

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Patología/Pacientes/fenómeno a estudiar	¿El objetivo describe de forma adecuada a los pacientes, su patología y la condición clínica en estudio?	
Variable de salida y su medición	¿Se describe de forma adecuada la variable de resultado y se especifica cómo será medida?	
Acción del objetivo	¿El verbo del objetivo permite distinguir el tipo de diseño metodológico?	

II

Población

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Obtención de la población a estudiar	¿Existe una explicación y se justifica la obtención de la muestra en relación al universo de estudio?	
Criterios de selección	¿Se describen de forma adecuada los criterios de inclusión, no inclusión, y en su caso eliminación, de la muestra?	
Cálculo del tamaño muestral	En caso de ser necesario, ¿se describen de forma adecuada los parámetros y la fórmula para calcular el número de pacientes o de repeticiones requeridas?	

III

Metodología

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Variables y su escala de medición	¿Se describen de forma adecuada las variables y la manera en cómo se medirán?	
Calidad de la medición de las variables	¿Se describen de forma adecuada las evaluaciones de repetibilidad inter e intraobservador para las diferentes variables (Kappa, coeficientes de correlación intraclass y límites de Bland y Altman)?	
Control de sesgos	¿Se describen de forma adecuada los métodos de aleatorización, de regresión o de ajuste de variables utilizados?	

IV

Estadística

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Normalidad de los datos	¿Se describe de forma adecuada el análisis de la normalidad, o en su caso, el uso de análisis no paramétricos?	
Concordancia de los métodos estadísticos con el objetivo	¿Existe coherencia entre el objetivo (diseño) y las pruebas estadísticas utilizadas?	
Planteamiento de modelos para el control de confusores	En caso de requerir control de confusores, ¿se describen de forma adecuada los modelos de regresión empleados y su utilidad para contestar el objetivo y controlar la confusión de las covariables?	

V

Resultados

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Estimador y medición de la precisión	¿Se describe de forma adecuada la diferencia entre los grupos en comparación y se agregan intervalos de confianza?	
Adecuada representación gráfica de los resultados	¿Las gráficas y los cuadros incluidos permiten una fácil interpretación de las características y de las diferencias encontradas; incluyen límites de confianza?	
Concordancia de los resultados con el objetivo	¿La descripción de los resultados resuelven de forma coherente las preguntas y los objetivos planteados en el estudio?	

Para el adecuado llenado de esta guía, se recomienda consultar el manual operativo de la guía OPMER.

PUNTAJE
TOTAL:

--

Anexo 1. Evaluación OPMER

Anexo 2. Nivel de calidad sistema GRADE

Tabla 2 – Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia	
Niveles de calidad	Definición actual
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado

Anexo 3. Clasificación de nivel de evidencia GRADE

Tabla 3 – Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE				
Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo	Efecto	Alta
		-1 importante	+1 grande	
Estudios observacionales	Baja	-2 muy importante	+2 muy grande	Moderada
		Inconsistencia	Dosis-respuesta	
		-1 importante	+1 gradiente evidente	
		-2 muy importante	Todos los factores de confusión:	Baja
		No evidencia directa	+1 reducirían el efecto observado	
		-1 importante	+1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	Muy baja
-2 muy importante				
Imprecisión				
Sesgo de publicación				
		-1 probable		
		-2 muy probable		

Anexo 4. Declaración PRISMA

Tabla 1

Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

Sección/tema	Número	Ítem
<i>Título</i> Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
<i>Resumen</i> Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
<i>Introducción</i> Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
Objetivos	4	
<i>Métodos</i> Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
<i>Resultados</i> Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas

Tabla 1 (continuación)

Sección/tema	Número	Ítem
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
<i>Discusión</i> Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
<i>Financiación</i> Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.

Anexo 5 número de registro de protocolo

05-22

Anexo 6 Certificado Identificate

rituximab como tratamiento modificador de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente remitente

INFORME DE ORIGINALIDAD

0%

ÍNDICE DE SIMILITUD

FUENTES PRIMARIAS

EXCLUIR CITAS

ACTIVADO

EXCLUIR COINCIDENCIAS < 20%

EXCLUIR BIBLIOGRAFÍA

ACTIVADO