



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Rituximab en la Esclerosis Múltiple: Evidencia científica y su potencial inclusión en las Guías Clínicas

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autor: Lydia Hadjeb Lalout
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Ani Gasparyan Hovhannisyan

INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
1. Definición y características de la Esclerosis Múltiple.	4
1.1 Etiología y factores de riesgo.....	5
1.2 Causas y mecanismos inmunológicos.....	6
1.3 Sintomatología.....	7
2. Clasificación de la Esclerosis Múltiple.....	8
3. Diagnóstico	10
4. Tratamiento	11
4.1 Anticuerpos monoclonales Anti-CD20	14
OBJETIVOS.....	16
MATERIALES Y MÉTODOS	17
RESULTADOS.....	18
1. Eficacia del rituximab en EM.....	19
2. Biosimilares, eficacia en diferentes fases y frente a otros tratamientos	27
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFÍA.....	39

RESUMEN

La **esclerosis múltiple** (EM) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta principalmente al sistema nervioso central (SNC), caracterizada por procesos inflamatorios, desmielinización y degradación axonal. Si bien tradicionalmente se ha centrado el estudio en las células T, investigaciones recientes destacan el papel crucial de las células B tanto en la producción de anticuerpos como en la amplificación de la respuesta inflamatoria. Estas células pueden acumularse en el SNC y contribuir de forma activa al daño axonal.

El avance en el conocimiento inmunopatológico de la EM ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias dirigidas selectivamente a células B autorreactivas. Entre ellas, destaca el **rituximab**, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20, que actúa eliminando selectivamente las células B autorreactivas. Esta acción contribuye a reducir la producción de anticuerpos frente a la proteína básica de la mielina (MBP) y limita la activación de otras células del sistema inmune, contribuyendo al control de la enfermedad. Aunque no ha sido aprobado oficialmente para esta indicación clínica, múltiples estudios han demostrado su eficacia para disminuir la tasa de recaídas, ralentizar la progresión de la enfermedad y reducir las lesiones activas observadas mediante resonancia magnética (RM).

Este trabajo revisa la evidencia científica sobre el perfil de eficacia y seguridad del rituximab, con el objetivo de analizar su posicionamiento terapéutico frente a otros anticuerpos anti-CD20 actualmente aprobados. Asimismo, se plantea la necesidad de valorar su inclusión en las guías clínicas como opción viable, especialmente en pacientes que no responden o no toleran los tratamientos autorizados. Esta revisión aspira a contribuir a una mejor toma de decisiones clínicas y a la optimización del manejo terapéutico en pacientes con EM.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, Rituximab, Anticuerpos anti-CD20, Tratamiento inmunológico, Eficacia y seguridad, Uso fuera de indicación (off-label).

INTRODUCCIÓN

1. Definición y características de la Esclerosis Múltiple.

La esclerosis múltiple, también conocida como esclerosis en placas, es una enfermedad neurodegenerativa crónica y autoinmune que afecta principalmente al SNC. Mediada por linfocitos autorreactivos que cruzan la barrera hematoencefálica (BHE), se caracteriza por la destrucción de la vaina de mielina.

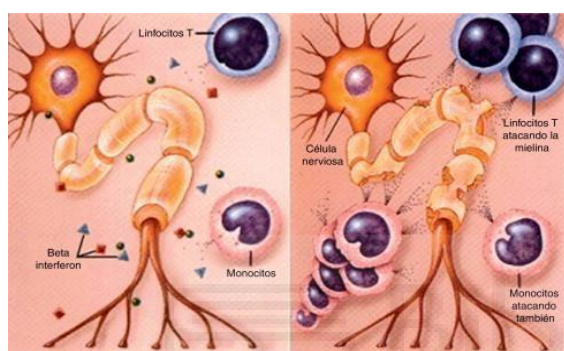


Figura 1. Comparación visual entre una neurona sana (izquierda) y una afectada por esclerosis múltiple (derecha), donde se aprecia la pérdida de la vaina de mielina y el daño en la conducción del impulso nervioso.(1)

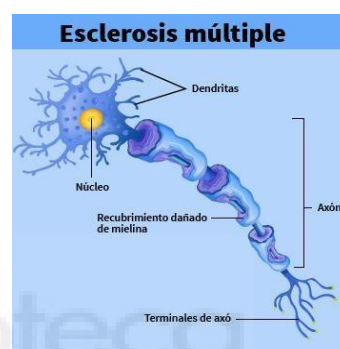
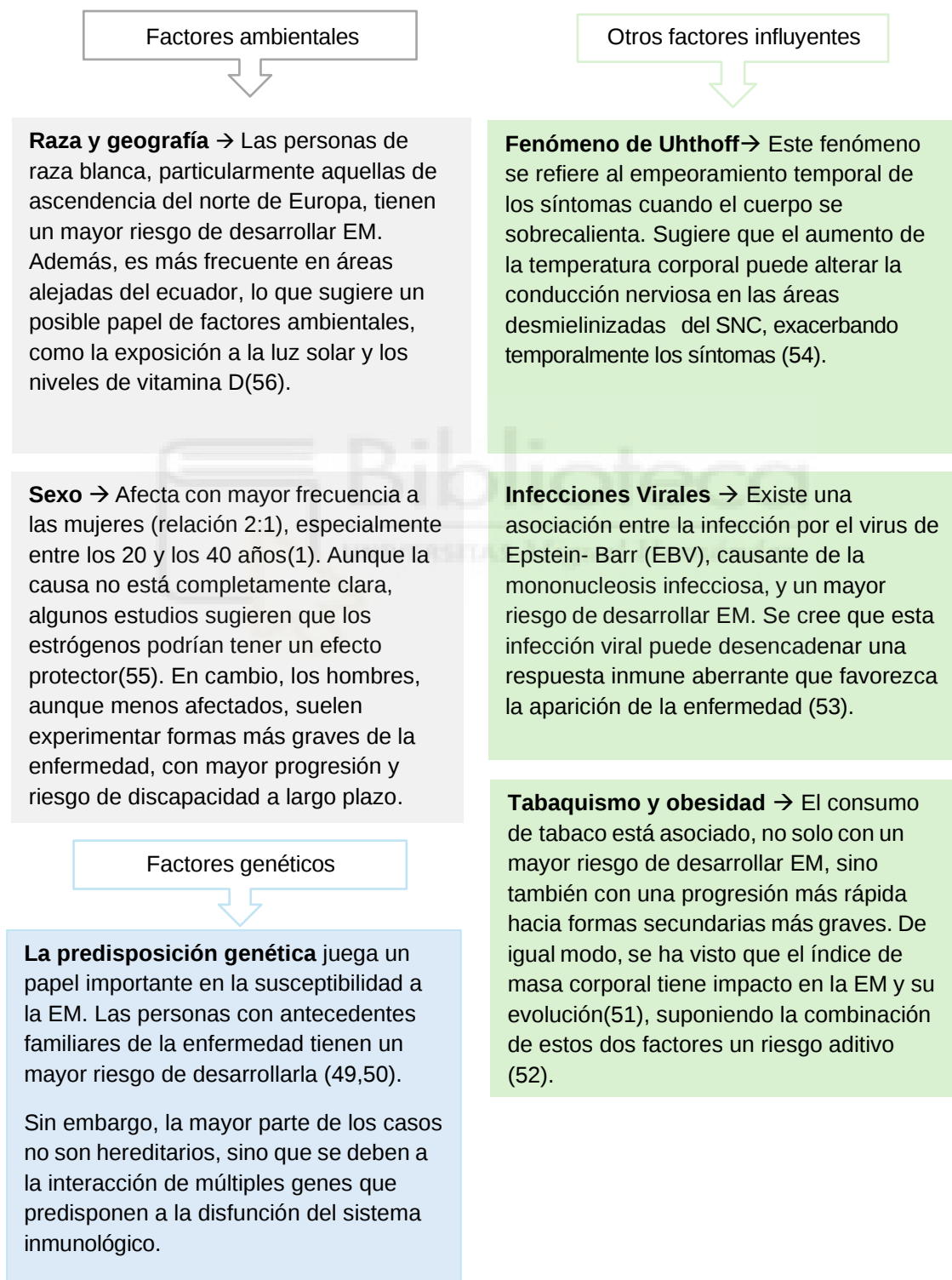


Figura 2. Representación esquemática del daño en la vaina de mielina en un paciente con EM, mostrando la pérdida progresiva de esta estructura clave para la transmisión nerviosa (2).

Esta sustancia fundamental, cuya función principal es recubrir las fibras nerviosas y facilitar la transmisión de los impulsos eléctricos, se ve alterada en el momento en el que, por causas aún desconocidas, se da un fallo en la tolerancia central que desencadena la producción de anticuerpos frente a la proteína básica de mielina (2). Dicha desmielinización interrumpe la comunicación entre neuronas, lo que conduce a la aparición de los síntomas característicos de la enfermedad. Con el avance de la patología, además de afectar a la mielina, puede inducirse una degeneración axonal y daño en las células nerviosas (neurodegeneración) que desembocarían en la discapacidad progresiva del paciente.

1.1 Etiología y factores de riesgo.

Pese a la inexactitud del origen de la EM, se conoce que existen factores de riesgo que aumentan la predisposición a desarrollar la enfermedad. Entre estos encontramos factores genéticos y ambientales.



1.2 Causas y mecanismos inmunológicos.

Sin estar esclarecido del todo el origen de la EM, se considera que su desarrollo implica una predisposición genética combinada con factores ambientales. A nivel inmunológico se conoce que en el proceso de desarrollo de los linfocitos B inmaduros, ocurre un error en el reordenamiento de inmunoglobulinas y destrucción de células autorreactivas. Estas últimas, en lugar de eliminarse, evaden los mecanismos de tolerancia central y migran a órganos linfoides secundarios donde se activan y proliferan. Una vez activos, los linfocitos B maduros actúan como células presentadoras de antígenos. Procesan y presentan antígenos a los linfocitos T CD4+ a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-II). Los linfocitos T CD4+ a su vez liberan citoquinas que activan efectores inmunológicos como linfocitos T citotóxicos (CD8+), macrófagos o las propias células B prolongando la respuesta inmune (3).

La activación de citoquinas (interleucinas, TNF, etc.) y de factores proinflamatorios disminuye la permeabilidad de la BHE, permitiendo la entrada de linfocitos B con más facilidad al SNC. En formas progresivas de la EM, estos linfocitos B se pueden acumular formando estructuras conocidas como folículos linfoides ectópicos (4). Estas estructuras contribuyen significativamente a la inflamación crónica y el daño neurodegenerativo característicos de las formas avanzadas de la enfermedad.

Como consecuencia de este proceso se originan las placas que dan nombre a la patología. Estas lesiones, perceptibles mediante resonancia magnética, reflejan la pérdida de mielina en áreas específicas del SNC. La progresión de este daño compromete la funcionalidad neuronal, alterando la conducción de los impulsos nerviosos y contribuyendo a la aparición de los déficits neurológicos típicos de la enfermedad, como debilidad motora, alteraciones sensoriales y trastornos cognitivos.

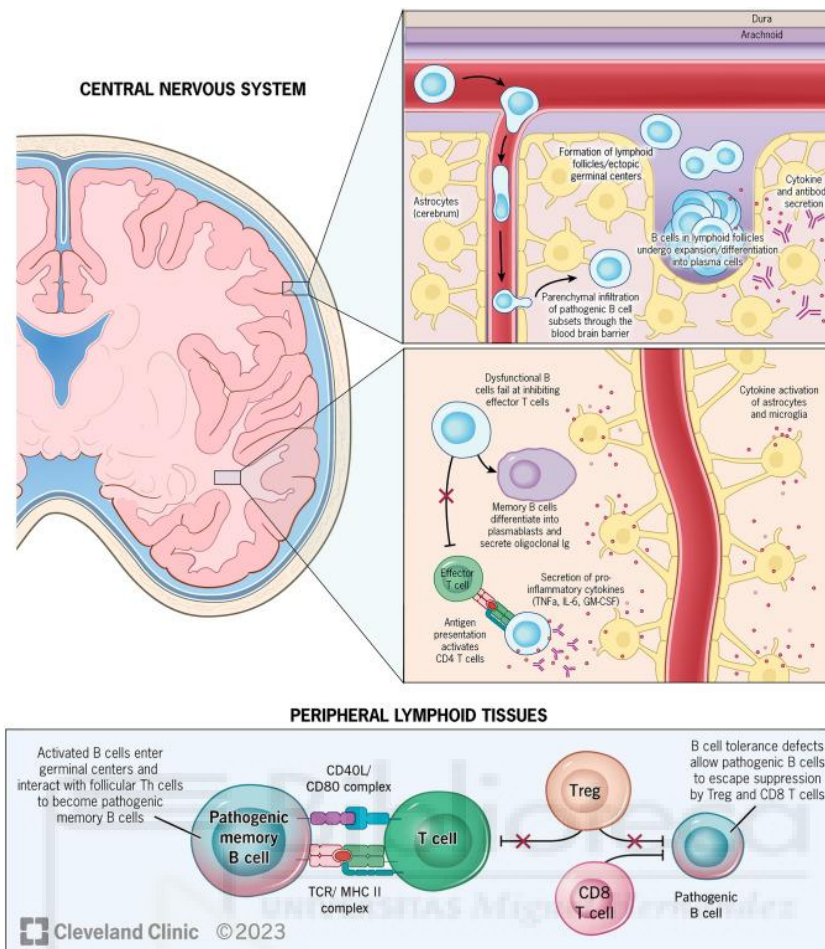


Figura 3. Mecanismos de infiltración de linfocitos B en el sistema nervioso central (SNC) a través de la barrera hematoencefálica y su papel en la inflamación crónica. Los linfocitos B cruzan la barrera hematoencefálica, forman centros germinales ectópicos y secretan citocinas proinflamatorias, activando a astrocitos, microglía y células T efectoras. Estas interacciones contribuyen a la disfunción inmunitaria y la inflamación persistente en el SNC(5)

1.3 Sintomatología

Los síntomas de la EM varían significativamente entre los pacientes, dependiendo de la localización de las lesiones, la gravedad de la desmielinización y la fase de la enfermedad. Pueden presentarse de manera intermitente, con episodios agudos (también llamados brotes o recaídas), seguidos de períodos de remisión, donde los síntomas disminuyen o desaparecen temporalmente.

Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, las remisiones pueden ser menos completas, y los síntomas pueden volverse persistentes (6–8).

Categoría	Síntomas
Neurológicos y Musculares	- Pérdida de equilibrio y problemas de coordinación. - Espasmos musculares y temblores en extremidades. - Debilidad y entumecimiento en extremidades. - Dificultad en movimientos finos (escribir, abotonarse).
Vesicales e Intestinales	- Estreñimiento. - Urgencia y frecuencia urinaria. - Incontinencia urinaria.
Oculares	- Pérdida de visión o visión borrosa. - Nistagmo (movimiento involuntario de ojos). - Diplopía (visión doble). - Dolor ocular.
Cognitivos y Emocionales	- Problemas de atención y memoria. - Dificultad en funciones ejecutivas como razonamiento, toma de decisiones o planificación. - Depresión y trastornos emocionales.

2. Clasificación de la Esclerosis Múltiple.

Uno de los primeros términos relevantes en la clasificación de la EM es el **Síndrome Radiológicamente Aislado (RIS)** (9). Hace referencia a la presencia de lesiones en RM sin síntomas clínicos aparentes.

Aunque no se considere una forma clínica de EM, es relevante en la investigación y el diagnóstico precoz por ser indicador de mayor probabilidad de desarrollar EM. Estudios han demostrado que un porcentaje significativo de personas con RIS desarrollan síntomas clínicos de EM en los siguientes años. Alrededor del 30-50% de los pacientes evolucionan a síndrome clínicamente aislado o EM definitiva en el plazo de unos años(10,11). Por este motivo, el seguimiento por RM resulta crucial para una identificación temprana e intervención proactiva (12).

La clasificación clínica más utilizada, desarrollada por Lublin y Reingold en 2013 (12), divide la EM en cuatro tipos: **Síndrome Clínico Aislado (CIS)**, **Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EMRR)**, **Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP)** y **Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP)**. Esta clasificación permite personalizar el enfoque terapéutico en función del curso clínico observado y la actividad de la enfermedad.

El **Síndrome Clínico Aislado** representa un primer episodio de síntomas neurológicos que reflejan un proceso de desmielinización en el sistema nervioso central, en ausencia de un diagnóstico previo de esclerosis múltiple. Estos síntomas suelen ser focales, con manifestaciones como la neuropatía óptica o la mielitis, y pueden tanto resolverse completamente como parcialmente, dejando algunas secuelas. A pesar de su carácter inicial, muchos casos de CIS conllevan un riesgo significativo de progresar hacia EM, especialmente cuando las imágenes por resonancia magnética revelan lesiones típicas, como las placas periventriculares. Aunque, como el RIS, no cumple con los criterios diagnósticos, su seguimiento permite anticipar una posible evolución hacia EM. El 50% de los pacientes con CIS desarrollan EM, lo que puede llevar a un diagnóstico directo de EMRR ante la aparición de un segundo episodio (9).

La **Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EMRR)** es el más común de los tipos de EM, especialmente en las etapas iniciales. Se caracteriza por la aparición de brotes o recaídas, en los que los síntomas neurológicos surgen de manera aguda o subaguda. Estos episodios son seguidos por fases de remisión, durante las cuales los síntomas mejoran parcial o totalmente (8). Los brotes pueden durar días o incluso meses y dejar secuelas permanentes en algunos pacientes.

Es frecuente que muchos pacientes con EMRR experimenten una transición hacia **Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva** (EMSP), generalmente después de 10 a 20 años de evolución de la enfermedad (13). En esta fase, los pacientes dejan de experimentar recaídas claramente definidas y, en su lugar, experimentan una progresión continua de los síntomas, incluso en ausencia de nuevos brotes.

Aunque la inflamación continúa desempeñando un papel relevante, la neurodegeneración pasa a ser el mecanismo predominante. Esto marca una etapa más compleja de la enfermedad, en la que la respuesta a los tratamientos disponibles tiende a ser más limitada. Si bien existen terapias aprobadas que pueden ralentizar el avance de la discapacidad, muchos pacientes con EMSP experimentan un deterioro progresivo, especialmente en aspectos como la movilidad y la función cognitiva.

Entre el 10 y el 15% de los casos de EM que se dan son del subtipo conocido como **Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva** (EMPP). Se caracteriza por una progresión continua de los síntomas desde el inicio, sin episodios claros de recaídas o remisiones(12). Esta forma de EM suele debutar en pacientes de mayor edad y la progresión de la discapacidad puede ser más rápida en comparación con otros tipos, por lo que es más difícil de tratar (14).

3. Diagnóstico

El diagnóstico de la EM no se basa en una prueba específica, sino en un proceso que combina la exclusión de otras enfermedades con el análisis de signos y síntomas característicos. Este enfoque se conoce como diagnóstico diferencial e incluye una revisión detallada de la historia clínica y una exploración física exhaustiva. Entre las pruebas más comunes, destacan (15):

- Análisis de sangre: ayudan a descartar enfermedades con síntomas similares y, en algunos casos, permiten identificar biomarcadores emergentes asociados con la EM (16).
- Punción lumbar: proporciona información sobre anomalías en el líquido cefalorraquídeo, como bandas oligoclonales, que son indicativas de la

enfermedad. También permite detectar otras afecciones, como infecciones (17). Recientemente, se utilizan pruebas más rápidas y económicas basadas en cadenas ligeras libres tipo kappa (16).

- Resonancia magnética: es fundamental para identificar lesiones desmielinizantes en el cerebro y la médula espinal. En ocasiones, se administra contraste intravenoso para evaluar actividad inflamatoria.
- Potenciales evocados (17): estas pruebas miden la velocidad de transmisión nerviosa ante estímulos visuales o eléctricos, lo que ayuda a detectar daño en las vías nerviosas.

El diagnóstico suele ser más directo en la forma recurrente-remitente, por la clara correlación entre brotes clínicos y hallazgos en la resonancia magnética. Sin embargo, en casos progresivos o atípicos, pueden ser necesarias evaluaciones adicionales con estudios avanzados de imágenes y pruebas complementarias.



Figura 4. Imágenes de resonancia magnética (RM) cerebral y medular en las que se observan múltiples áreas hiperintensas compatibles con lesiones desmielinizantes. A la izquierda, cortes axiales del encéfalo muestran lesiones en sustancia blanca periventricular y subcortical; a la derecha, corte sagital de la médula espinal cervical donde se observa una lesión focal indicada mediante flecha. Hallazgos sugestivos de esclerosis múltiple.(18)

4. Tratamiento

El tratamiento de la EM ha evolucionado de forma considerable en los últimos años con el desarrollo de una variedad de terapias diseñadas para modificar la progresión de la enfermedad, controlar los brotes y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CATEGORÍA	PRINCIPALES FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN
Terapias modificadoras de la enfermedad (DMTs)			
Interferón beta (IF Beta)	Modula citoquinas inflamatorias ($\downarrow$ IFN- γ , TNF- α ; $\uparrow$ IL-10); inhibe linfocitos T/B; limita la respuesta inmune y refuerza la barrera hematoencefálica; promueve un perfil Th2 antiinflamatorio (19).		EMRR
Acetato de glatirámico (AG)	Promueve la expansión de células T reguladoras (Th2), que a su vez promueve la liberación de citoquinas antiinflamatorias (IL-10, TGF- β); actúa como mimético de la mielina, reduciendo la activación de células T autorreactivas (20).		EMRR
Inmunomoduladores orales (21).			
Fingolimod	Retiene células T en ganglios linfáticos reduciendo su acceso al SNC.		EMRR
Teriflunomida	Inhibe la proliferación de linfocitos T y B.		EMRR
Dimetilfumarato	Modula respuestas de células T; activa mecanismos antioxidantes, protegiendo células nerviosas.		EMRR
Anticuerpos monoclonales			
Natalizumab	Impide la migración de linfocitos al SNC, reduciendo inflamación.(22)		EMRR
Ocrelizumab	Actúa contra las células B CD20+, reduciendo su actividad autoinmune. (23)		EMRR y EMPP
Tratamientos para formas progresivas de EM			
Siponimod	Modulador de receptores S1P; inhibe salida de células T de los ganglios linfáticos (24).		EMSP
Cladribina	Inmunosupresor que induce apoptosis en linfocitos T/B al inhibir la síntesis de ADN (25).		EMSP

Tabla 1. Nombre, mecanismo de acción e indicación de los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento de la EM

TERAPIAS SINTOMATOLÓGICAS		
Baclofeno, tizanidina	Relajan músculos al actuar sobre el SNC.	Espasticidad
Modafinilo	Mejora alerta y reduce fatiga actuando sobre neurotransmisores cerebrales.	Fatiga

Dalfampridina	Bloquea canales de potasio, mejorando conducción nerviosa.	Trastornos de la marcha
Gabapentina, pregabalina	Modulan canales de calcio y neurotransmisores en neuronas para aliviar dolor neuropático.	Dolor neuropático
Oxybutynina, tolterodina	Reducen contracciones involuntarias de la vejiga.	Alteraciones urinarias

Tabla 2. Nombre, mecanismo de acción e indicación de los fármacos utilizados en función de la sintomatología ocasionada por EM

Como se muestra en las tablas anteriores, el abordaje terapéutico de la Esclerosis Múltiple (EM) se divide en tres grandes grupos: terapias modificadoras de la enfermedad (DMTs), tratamientos para formas progresivas y terapias sintomáticas. Las DMTs tienen como objetivo modular la respuesta inmunitaria y frenar la inflamación y la desmielinización. Entre las opciones más consolidadas se encuentran el interferón beta y el acetato de glatiramer. En los últimos años, han ganado protagonismo los inmunomoduladores orales, como fingolimod o dimetilfumarato, que ofrecen mayor comodidad para el paciente.

En los casos más avanzados o con formas progresivas de la enfermedad, se utilizan fármacos como siponimod o cladribina, con mecanismos más potentes e indicaciones específicas. Destaca también el uso de anticuerpos monoclonales como natalizumab y ocrelizumab, cuya eficacia ha cambiado significativamente el pronóstico de la EM remitente-recurrente (EMRR) y progresiva primaria (EMPP).

Por otro lado, el tratamiento sintomático es fundamental para mantener la calidad de vida del paciente, abordando problemas como la espasticidad, la fatiga, los trastornos de la marcha, el dolor neuropático o las alteraciones urinarias, mediante el uso de fármacos específicos para cada síntoma.

El abordaje terapéutico debe adaptarse a cada paciente, teniendo en cuenta la forma clínica, la actividad de la enfermedad, la tolerancia al tratamiento y el perfil de seguridad. Los avances en el campo farmacológico han contribuido de forma notable a reducir la frecuencia de recaídas y a ralentizar la progresión de la discapacidad.

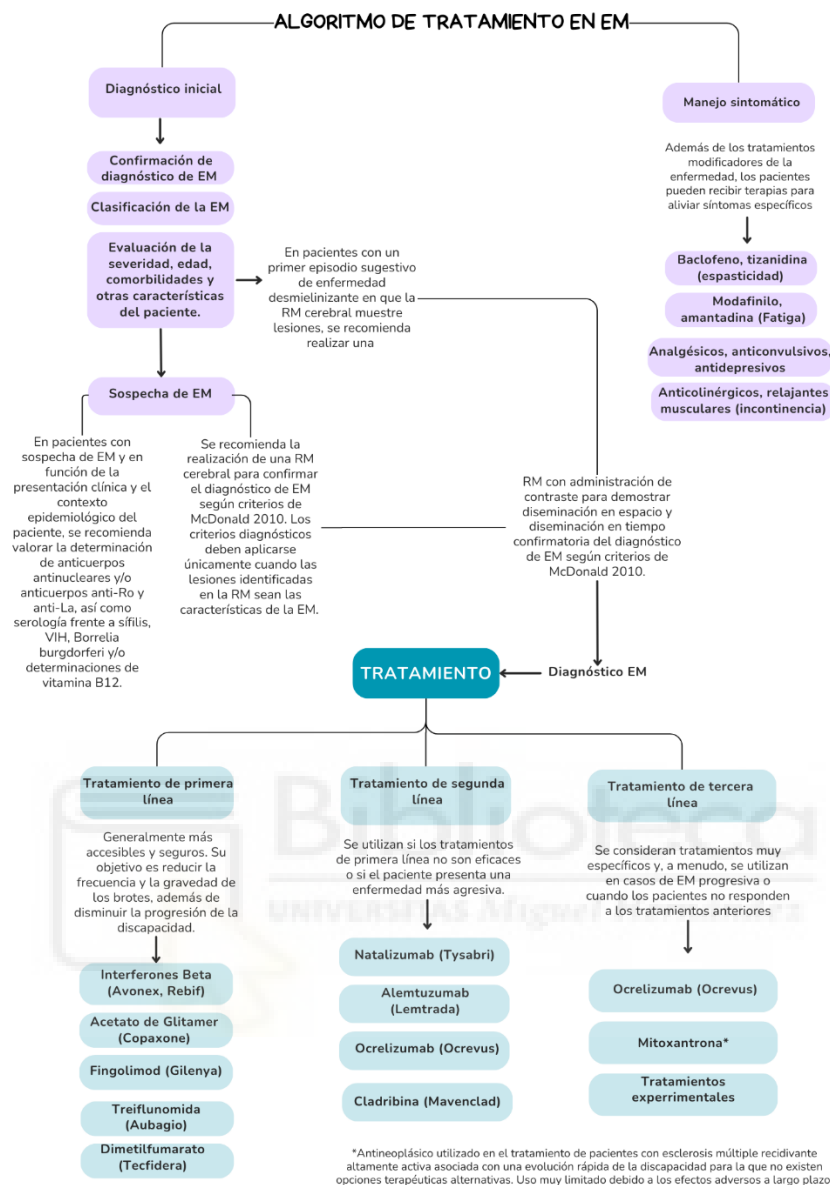


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) elaborado por la autora, basado en datos clínicos propios, guías terapéuticas actualizadas y la revisión 'Multiple sclerosis: a narrative overview of current pharmacotherapies and emerging treatment prospects'. Incluye el proceso diagnóstico y las distintas líneas terapéuticas según gravedad y respuesta al tratamiento, así como el manejo sintomático complementario (24,26)

4.1 Anticuerpos monoclonales Anti-CD20

En los últimos años, los anticuerpos monoclonales (mAB) se han convertido en una herramienta clave en el tratamiento de enfermedades autoinmunes por su forma de actuar sobre la respuesta inmunitaria. En particular, han demostrado gran utilidad en algunas formas de la EM como EMRR y EMPP.

El antígeno CD20 es una glicoproteína expresada en la membrana de linfocitos B desde sus fases más tempranas de diferenciación hasta su maduración. Esta expresión tan restringida permite que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD20 actúen de forma selectiva, eliminando los linfocitos B que intervienen en el desarrollo de la EM sin comprometer por completo las funciones inmunológicas esenciales. Aunque es cierto que en los últimos años los anti-CD20 no han sido el único foco de investigación, sí ha sido de los más importantes. Un ejemplo alternativo pueden ser los anti-CD19, cuya expresión se mantiene durante la maduración de las células pro-B a plasmoblastos y que se cree que desempeñan un papel importante en la inflamación del SNC. Sin embargo, existen ciertas dudas sobre la seguridad asociadas con el agotamiento de un espectro más amplio de células B. Dado que el CD20 se expresa selectivamente en la superficie de ciertas subpoblaciones de células B, los anticuerpos anti-CD20 parecen ser una opción más eficaz y segura para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la EM y de ciertos cánceres hematológicos (27)

Actualmente existen tres mAB dirigidos al antígeno CD20: **rituximab**, **ocrelizumab** y **ofatumumab**. Los dos últimos están aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la EM, mientras que el rituximab queda relegado a otras patologías como linfoma no Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide en combinación con metotrexato en pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF (28) entre otras. Su uso en EM se reserva a casos fuera de indicación (29).

A pesar de la disponibilidad de del ocrelizumab y el ofatumumab, sigue existiendo un interés clínico en rituximab por varios motivos. En primer lugar, ciertos pacientes pueden desarrollar una respuesta insuficiente a los fármacos aprobados, incluso llegando a desarrollar resistencias. También influyen los perfiles de seguridad de los fármacos aprobados, que presentan reacciones adversas como mayor riesgo de infecciones graves (ocrelizumab), o los problemas que puedan presentar en relación con la adherencia terapéutica (ofatumumab requiere de varias administraciones).

En definitiva, aunque ocrelizumab y ofatumumab son actualmente los únicos anti-CD20 aprobados para EM, el rituximab continúa utilizándose fuera de indicación por su eficacia, perfil de seguridad favorable y experiencia acumulada en otras patologías inmunomediadas. Esta evidencia ha motivado numerosos estudios clínicos que respaldan su uso en pacientes seleccionados y justifican su consideración en futuras guías terapéuticas.

4.1.1 Rituximab

El rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal desarrollado contra el antígeno CD20 y ha demostrado eficacia en todas las patologías autoinmunes mediadas por linfocitos B para las que está indicado. Su uso en EM ha cobrado especial relevancia en los últimos años, lo que ha impulsado la necesidad de analizar en profundidad sus características, mecanismo de acción y evidencia científica disponible.

Ejerce su acción terapéutica al unirse de manera específica al antígeno CD20, una proteína localizada en la membrana de las células B en estados pre-maduro, maduro y de memoria. No obstante, este anticuerpo monoclonal no interacciona con células pro-B ni con células plasmáticas completamente diferenciadas. Como consecuencia, el rituximab logra eliminar de forma selectiva las células B en fases activas e intermedias, sin comprometer las formas más inmaduras ni aquellas responsables de la producción de anticuerpos (30). Esto permite la eliminación de células B circulantes y tisulares, a la vez que se mantiene la inmunidad humoral previamente establecida.

OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivos revisar la literatura y la evidencia científica sobre el perfil de eficacia y seguridad del rituximab en pacientes con EM. Asimismo, se analizará dicha efectividad en comparación con los tratamientos actuales recomendados en las guías clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

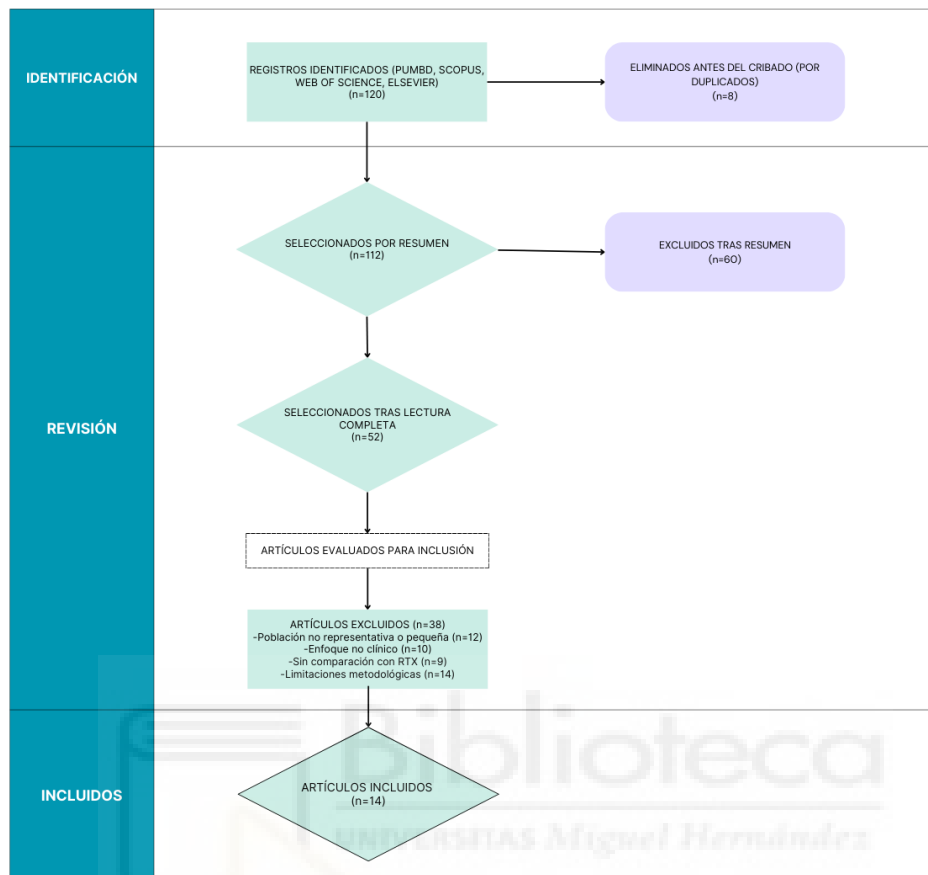


Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de selección bibliográfica.

Para elaborar este trabajo, en primer lugar se realizó una búsqueda sistemática de estudios que arrojaran información sobre el uso del rituximab en esclerosis múltiple. EL objetivo era tener una base sólida y actualizada, por lo que se buscaron publicaciones de los últimos diez años, desde 2014 hasta 2024. Para la búsqueda se utilizaron bases de datos científicas como PubMed, Scopus, Web of Science y Elsevier. Además, se incluyeron algunos artículos citados en revisiones sistemáticas de alto impacto.

La fórmula de búsqueda utilizada fue: (rituximab) AND ("multiple sclerosis" OR "esclerosis múltiple") AND (efficacy OR effectiveness OR safety OR comparison OR comparative) AND (natalizumab OR ocrelizumab OR treatment) AND ("2014"[Date - Publication]: "2024"[Date - Publication])

La búsqueda inicial arrojó 120 artículos. Tras revisar títulos y resúmenes, se eliminaron 8 por estar duplicados. A partir de ahí, se seleccionaron 52 estudios que parecían ajustarse bien a la búsqueda: trabajos que analizaran la eficacia del rituximab, su seguridad, o que lo comparasen con otros tratamientos como natalizumab u ocrelizumab.

Tras leer cada uno de esos artículos con detalle, se descartaron 38 por no cumplir con los criterios de inclusión definidos para el análisis

Finalmente, la revisión se apoyó en 14 estudios que cumplían todos los criterios: actuales, bien diseñados y directamente relacionados con la pregunta de investigación. Son los que han servido de base para todo el desarrollo del trabajo.

RESULTADOS

El análisis de eficacia y seguridad del rituximab se enfoca en la fase remitente-recurrente de EM, puesto que es en ese fenotipo que el fármaco ha demostrado mayor eficacia clínica por su acción específica sobre los linfocitos B. Como se ha mencionado anteriormente, el antígeno CD20 es una glicoproteína que se expresa sobre la membrana de linfocitos B exclusivamente. Este marcador constituye la diana terapéutica del rituximab, que actúa mediante su depleción selectiva, bloqueando procesos inflamatorios mediados por estas células. En el contexto de EMRR, estas células tienen un papel mucho más destacado que en las formas progresivas (EMPP y EMSP) en las que predomina la inflamación crónica.

En la EMRR, la inflamación es principalmente periférica, caracterizada por brotes agudos, consecuencia del paso de células inmunitarias por la barrera hematoencefálica que permite un ataque directo a la mielina. En cambio, en las formas progresivas predominan los procesos neurodegenerativos y la inflamación compartimentada dentro del SNC, con menos presencia de células inmunitarias (31). Diversos estudios han demostrado también que en pacientes con EMRR los linfocitos B están en una fase más activa por su presencia en el líquido cefalorraquídeo. Este hecho se respalda con el hallazgo de una producción de bandas oligoclonales de IgG en el 85-95% de los pacientes(32).

Las bandas oligoclonales reflejan la actividad inmunológica intratecal. En condiciones fisiológicas, el patrón de IgG es policlonal, es decir, se observan varias formas de IgG dirigidas contra distintos antígenos, lo que sugiere una activación inmunitaria inespecífica. En cambio, en EM las bandas detectadas en el LCR son oligoclonales y no aparecen en suero, lo que indica una producción intratecal específica, probablemente frente a autoantígenos neuronales como la proteína básica de mielina (33).

A pesar de que el rituximab muestra mayor eficacia en EMRR, los datos recogidos en esta revisión reflejan también su utilidad en otras formas clínicas, así como en poblaciones pediátricas y pacientes que no responden correctamente a otros tratamientos. Además, junto a la formulación original del fármaco, varios estudios han analizado el uso de biosimilares, como Zytux™, con resultados equiparables en eficacia y seguridad(34).

1. Eficacia del rituximab en EM

ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS CLÍNICOS	RESULTADOS EN RM	SEGURIDAD
HERMES (35)	104 paciente con EMRR	Rituximab 1000mg cada 2 semanas con 48 semanas de seguimiento	ARR semana 24: 0,37 (RTX) vs. 0,84 (placebo)	Reducción del 91% en el número total de lesiones realizadas con gadolinio (GAD) entre las semanas 12 y 24	RRI en 78,3% Infecciones leves-moderadas 92,3% completó 24 semanas; 76% las 48 semanas
Brancati et al. 2021 (36)	26 pacientes con EMRR	Rituximab 1000 mg x2 cada 6 meses	ARR pasa de 1.27 a 0.18	Número medio de lesiones GAD pasa de 1 a 0 en la semana 72 Reducción significativa en el número de nuevas lesiones T2, pasando de 0,92 en la semana 4 a 0 en la semana 72	IRR frecuentes pero leves; infecciones leves; 44% con IgM baja; sin PML
Barra et al. EE. UU (2016)(37)	107 pacientes con EM (54 RRMS, 37 SPMS), seguimiento 33 meses promedio	90 % de los pacientes recibieron: 1000 mg en la semana 0 Otra dosis de 1000 mg dos semanas después	EDSS estable, algunos brotes aislados. A los 6 meses, el 20 % de los pacientes ya tenía recuentos detectables de CD19/CD20.	MRI sin progresión en mayoría.	UTI frecuentes (13%), 3 hospitalizaciones por infecciones urinarias, sin cáncer ni PML

Zecca et al. (2020)(38)	405 pacientes con EM tratados entre 2009 y 2019	Rituximab en diferentes esquemas y tiempos según decisión médica, en contexto de uso compasivo	ARR mejora significativamente en EMRR y EMSP EDSS confirma mayores avances en EMSP y EMPP.	Las lesiones activas pasaron del 58,4% al 15,18% 6 pacientes desarrollaron nuevas lesiones sin actividad previa.	RRI: 23,7% (3 graves) Infecciones: 34,5%, 4,4% EA graves, 1 muerte y 8 abandonos por EA
OFSEP (39)	50 pacientes con EMRR activa pese a tratamiento. previo	Rituximab como terapia de rescate tras periodo de lavado de 44 días.	ARR pre-rituximab: 0,8 → post-rituximab: 0,18 EDSS estabilizado en 48 de 50 pacientes	95,5% de RM >6 meses post-tratamiento sin actividad inflamatoria	Efectos adversos leves en su mayoría. 2 abandonos del tratamiento (embarazo, infección urinaria)
Giulio et al. (2020) (40)	59 pacientes (37 con EMRR y 22 con EMSP)	Cambio de RTX1000 a RTX500	EDSS no significativa, baja de 4 a 3.5 en 12 meses Sin recaídas	Poca actividad en RM y biomarcadores estables.	Infecciones asociadas a IgG baja. Sin EA graves

Tabla 3. Resumen de los estudios incluidos en el texto.

El estudio **HERMES**, correspondiente a un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente. Se incluyeron un total de 104 pacientes con diagnóstico de EMRR, con edades comprendidas entre los 18 y 55 años. Todos ellos con al menos una recaída documentada en el año anterior al inicio del estudio y una puntuación en la escala EDSS entre 0 y 5. Se excluyeron aquellos casos con formas progresivas de la enfermedad, así como pacientes que hubieran recibido recientemente terapias inmunosupresoras específicas. La pauta de tratamiento consistió en la administración de 1000 mg de rituximab cada dos semanas, con un seguimiento clínico y radiológico durante un total de 48 semanas. El criterio principal de valoración fue la evolución del número de lesiones captantes de gadolinio (GAD) en resonancia magnética (RM) cerebral en secuencia T1. Entre las semanas 12 y 24, los pacientes tratados con rituximab mostraron una reducción del 91 % en este tipo de lesiones en comparación con el grupo placebo. La media de lesiones fue de 0,5 en el grupo activo frente a 5,5 en el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa desde la semana 12 (valores de p entre 0,003 y < 0,001).

En relación con la evolución clínica, la proporción de pacientes con brotes fue significativamente menor en el grupo que recibió rituximab. En la semana 24, el 14,5 % presentó recaídas frente al 34,3 % en el grupo placebo (p = 0,02), y en

la semana 48, las cifras fueron del 20,3 % y 40,0 %, respectivamente ($p = 0,04$). La tasa anualizada de recaídas (ARR) también fue inferior en el grupo tratado, con un valor de 0,37 frente a 0,84 en la semana 24 ($p = 0,04$), aunque esta diferencia no se mantuvo significativa en la semana 48 ($p = 0,08$).

Respecto al perfil de seguridad, un 78,3 % de los pacientes tratados con rituximab experimentaron reacciones relacionadas con la infusión, mayoritariamente tras la administración inicial. Estas reacciones se atribuyen al síndrome de liberación de citocinas y se manifestaron como fiebre, escalofríos e hipotensión, siendo generalmente de intensidad leve o moderada y controlables mediante medicación sintomática. Las infecciones notificadas durante el estudio fueron leves o moderadas, destacando la aparición de nasofaringitis, sinusitis e infecciones urinarias. No se observaron infecciones oportunistas graves. Además, un 25 % de los pacientes desarrolló anticuerpos contra el fármaco (HACA), sin que se identificara una relación clara entre su presencia y la aparición de efectos adversos o una menor eficacia del tratamiento. Los niveles de inmunoglobulinas en suero se mantuvieron dentro de los rangos normales a lo largo del estudio. La tasa de adherencia fue elevada, con un 92,3 % de los participantes completando al menos 24 semanas y un 76 % alcanzando la semana 48, lo que sugiere una buena tolerabilidad del tratamiento con rituximab en esta población.

El estudio desarrollado por **Brancati y colaboradores**, publicado en 2021, expone los hallazgos obtenidos durante las fases iniciales del desarrollo clínico de rituximab en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente. Aunque se menciona brevemente el ensayo HERMES correspondiente a la fase 2, el núcleo del artículo se centra en los datos generados en la fase 1. En esta primera etapa participaron 26 pacientes con EMRR, todos ellos entre 18 y 55 años y sin tratamiento previo con fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores (pacientes naïve). El protocolo consistió en la administración de dos infusiones de 1000 mg de rituximab separadas por un intervalo de dos semanas, con repetición del ciclo cada seis meses.

Los participantes fueron monitorizados durante un total de 72 semanas para evaluar tanto la eficacia terapéutica como la seguridad del fármaco.

Los resultados mostraron un efecto clínico relevante, con una notable disminución de ARR, que pasó de 1,27 antes del tratamiento a 0,18 al finalizar el seguimiento. Este efecto se acompañó de una mejora progresiva en las imágenes de resonancia magnética. En particular, se observó una reducción paulatina del número de lesiones GAD: la media inicial de 1,31 descendió a 0,73 en la semana 4, a 0,05 en la semana 48 y llegó a 0 en la semana 72. De igual forma, la aparición de nuevas lesiones en secuencia T2 disminuyó drásticamente, partiendo de una media de 0,92 en la semana 4 hasta desaparecer completamente al cierre del estudio. También se documentó una reducción en el volumen total de lesiones cerebrales, lo que sugiere que el tratamiento podría influir positivamente no solo en la inflamación activa, sino en la carga lesional acumulada.

Desde el punto de vista de la seguridad, el rituximab mostró un perfil favorable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron leves y estuvieron relacionadas con la administración del fármaco, sin que se registraran complicaciones graves. A lo largo del estudio se notificaron algunas infecciones leves, aunque sin que estas implicaran riesgo clínico relevante. Un aspecto observado fue la disminución de los niveles de inmunoglobulina M (IgM) en cerca del 44 % de los pacientes, aunque este cambio no supuso un incremento significativo en la incidencia de infecciones. Asimismo, no se detectaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), una complicación infrecuente pero grave en el contexto de inmunosupresión.

En un estudio observacional llevado a cabo en Estados Unidos y publicado en 2016 por **Barra y colaboradores** se analizó la eficacia del rituximab en pacientes con esclerosis múltiple, centrándose en una cohorte de 107 personas: 54 con esclerosis múltiple recurrente-remitente y 37 con forma secundaria progresiva. El seguimiento promedio fue de aproximadamente 33 meses. La mayoría de los participantes (alrededor del 90 %) recibió el régimen estándar de rituximab, consistente en dos infusiones de 1000 mg separadas por dos semanas.

Un pequeño porcentaje recibió esquemas alternativos, ya fuera una única infusión de 1000 mg (9 %) o una dosis aún menor de 100 mg (1 %). En cuanto a la frecuencia de administración, el 72 % de los pacientes recibieron múltiples ciclos del tratamiento, mientras que el resto solo completó la primera pauta. Desde el punto de vista clínico, la evolución general fue positiva, con una estabilidad en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) y una baja incidencia de recaídas. A nivel de imagen, la resonancia magnética confirmó la ausencia de progresión en la mayoría de los casos. Un aspecto de interés fue el seguimiento de la repoblación de linfocitos B, evaluada mediante los marcadores CD19 y CD20. Se detectó reaparición de estos linfocitos en el 20 % de los pacientes a los seis meses, aunque solo entre el 3 % y el 5 % superaron el umbral del 2 %, considerado clínicamente relevante en cuanto a reconstitución inmunitaria.

En relación con la seguridad, el perfil fue favorable. Las infecciones urinarias fueron la complicación más frecuente, con una incidencia del 13 %, y solo tres pacientes necesitaron hospitalización por esta causa. No se registraron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva ni se detectaron neoplasias durante el seguimiento. Al analizar con mayor detalle al subgrupo de pacientes con EMRR, se identificaron 29 recaídas en 14 personas, lo que representa un 26 % de ese grupo. La mayoría de los brotes fueron tratados con metilprednisolona intravenosa, y en muchos casos se optó por administrar una nueva dosis de rituximab tras el episodio. Concretamente, el 55 % de estos retratamientos ocurrieron dentro de los seis meses siguientes, el 21 % entre los seis y nueve meses, y el 24 % después de los nueve meses, lo que sugiere cierta discordancia entre el momento de las recaídas y la programación del tratamiento de mantenimiento.

Los hallazgos por imagen también refuerzan la eficacia del fármaco. En el subgrupo EMRR se realizaron 122 resonancias a 43 pacientes, y en apenas el 2,5 % se identificaron lesiones con captación de gadolinio, mientras que un 10,7 % presentó nuevas lesiones en secuencia T2/FLAIR. De forma interesante, en aquellos pacientes que presentaron actividad en T1, los recuentos de células B eran indetectables en ese momento.

En el grupo con EM progresiva se realizaron 61 resonancias magnéticas. Solo dos pacientes mostraron signos de inflamación activa, y en uno de ellos esta actividad fue paralela a un empeoramiento clínico. Globalmente, únicamente 19 de los 107 pacientes (en torno al 18 %) mostraron algún signo de actividad de la enfermedad durante el seguimiento, ya fuera a nivel clínico, radiológico o ambos. Aunque el estudio no ofrecía un recuento de la tasa de ARR de forma directa, a partir de los datos recogidos se puede estimar que esta sería de aproximadamente 0,19 en el grupo EMRR, lo que sugiere una elevada eficacia del rituximab en la prevención de brotes a largo plazo.

Un estudio multicéntrico llevado a cabo entre Italia y Suiza, publicado en 2019 por **Zecca y colaboradores**, analizó retrospectivamente a 405 personas diagnosticadas con esclerosis múltiple que fueron tratadas con rituximab bajo un programa de uso compasivo. La investigación incluyó pacientes con distintos fenotipos clínicos: esclerosis múltiple recurrente-remitente, secundaria progresiva y primaria progresiva, tratados entre los años 2009 y 2019 en 22 centros italianos más uno suizo.

El esquema terapéutico empleado no fue homogéneo, ya que dependía del criterio clínico de cada centro. Para la fase de inicio, la pauta más frecuente consistió en dos infusiones de 1000 mg separadas por 15 días, utilizada en el 89 % de los casos; también se emplearon otras opciones menos comunes, como dosis de 375 mg/m² administradas en dos o cuatro sesiones, o una sola infusión de 1000 mg. En la fase de mantenimiento, el 62 % de los pacientes recibió rituximab de forma periódica cada seis meses, mientras que el 37 % fue tratado de forma personalizada, basándose en los niveles de células B medidos mediante citometría de flujo (CD19+ o CD27+).

Los resultados clínicos obtenidos fueron positivos, especialmente en los pacientes con formas no progresivas de la enfermedad. En el grupo EMRR, la ARR descendió de 0,67 en los dos años previos al inicio del tratamiento a 0,09 tras su administración. En pacientes con EMSP, la ARR bajó de 0,25 a 0,06. Aunque los pacientes con EMPP también mostraron una disminución de 0,12 a 0,07, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Respecto a la evolución del grado de discapacidad, evaluada con la escala EDSS, los resultados reflejan la progresión natural de la enfermedad según el tipo clínico. Durante el seguimiento de tres años, el empeoramiento confirmado de la discapacidad fue observado en el 14,6 % de los pacientes con EMRR, el 24,7 % de aquellos con EMSP y el 41,5 % de quienes padecían EMPP.

En el ámbito radiológico, al comenzar el tratamiento más de la mitad de los pacientes (58 %) presentaba actividad inflamatoria visible en la resonancia magnética. Tras 12 meses de tratamiento, solo un 15,8 % mostró nuevas lesiones en secuencia T2 o captación de gadolinio, lo que indica una marcada reducción de la actividad inflamatoria. Es destacable que únicamente seis pacientes desarrollaron lesiones nuevas sin haber mostrado signos previos, lo cual indica un control sostenido de la enfermedad en la mayoría de los casos.

En términos de seguridad, el perfil fue aceptable. Las reacciones asociadas a la infusión (RRI) se documentaron en el 23,7 % de los participantes, siendo en su mayoría leves, aunque se produjeron tres reacciones graves. Las infecciones representaron el efecto adverso más común, afectando al 34,5 % de los pacientes, mientras que los efectos adversos graves fueron menos frecuentes, con una incidencia del 4,4 %. Se notificó un fallecimiento debido a un tumor mediastínico, y ocho personas suspendieron el tratamiento a causa de eventos adversos.

En Francia, un análisis llevado a cabo dentro del marco de la cohorte nacional **OFSEP** (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques) evaluó el uso de rituximab en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente que continuaban mostrando actividad clínica pese a haber recibido previamente tratamiento inmunosupresor. Se seleccionaron 50 pacientes con una edad promedio de 37,5 años y una mediana de 4,5 puntos en la escala EDSS al comienzo del seguimiento, con un seguimiento medio de 13 meses. El tratamiento consistió en la administración intravenosa de dos dosis de 1000 mg de rituximab, separadas por un intervalo de 15 días, seguido de dosis de mantenimiento semestrales. La introducción del fármaco se realizó tras un periodo de lavado de aproximadamente 44 días, especialmente relevante en

pacientes que habían recibido previamente terapias como fingolimod o natalizumab.

Los resultados del estudio reflejaron una clara mejora en múltiples parámetros clínicos y radiológicos. La tasa anualizada de recaídas se redujo significativamente, pasando de 0,8 antes del inicio del tratamiento a 0,18 tras su administración. En cuanto al grado de discapacidad, medido mediante la escala EDSS, se observó estabilidad o mejoría en 48 de los 50 pacientes. Asimismo, un 70 % alcanzó el criterio de NEDA (no evidence of disease activity), es decir, ausencia completa de actividad de la enfermedad. Los hallazgos por resonancia magnética confirmaron esta evolución positiva: las lesiones captantes de gadolinio estaban presentes en el 72 % de los pacientes antes del tratamiento, tras este, solo un 8% presentaba lesiones activas. Además, en el 95,5 % de las resonancias realizadas más allá de los seis meses del inicio, no se detectó actividad inflamatoria.

En cuanto al perfil de seguridad, el tratamiento fue bien tolerado. No se registraron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva ni fallecimientos. Los efectos adversos observados fueron, en su mayoría, leves. Solo dos pacientes abandonaron el tratamiento: uno debido a una infección urinaria y otro por embarazo.

Un **estudio suizo de 2020** analizó los efectos de reducir la dosis de rituximab en pacientes con esclerosis múltiple que llevaban más de un año en tratamiento con la pauta estándar de 1000 mg cada seis meses. La investigación incluyó a 59 pacientes, 37 con esclerosis múltiple recurrente-remitente y 22 con la forma secundaria progresiva, que pasaron a recibir 500 mg semestrales durante un periodo de observación de 12 meses.

El cambio de pauta no comprometió la eficacia clínica ni radiológica del tratamiento. A nivel clínico, no se registraron nuevos brotes en ninguno de los pacientes durante el año posterior al ajuste de dosis, y la escala EDSS permaneció estable, con una ligera mejoría media de 4,0 a 3,5 que no resultó estadísticamente significativa. Radiológicamente, también se observaron resultados positivos tras el cambio de dosis. Mientras que con 1000 mg se

detectaron 16 nuevas lesiones cerebrales T2 en 9 pacientes y 7 lesiones espinales T2 en 4 pacientes, durante el tratamiento con 500 mg solo se identificó una lesión cerebral nueva (en un único paciente) y dos lesiones espinales (en dos pacientes distintos). Además, no se observaron captaciones con gadolinio con la pauta reducida, frente a algunos casos aislados durante el tratamiento previo. Cabe destacar que, al inicio del estudio, el 76,3 % de los pacientes presentaba al menos 9 lesiones T2, lo que subraya el grado de afectación inicial. En cuanto a la seguridad, el tratamiento con la dosis reducida mantuvo un perfil favorable. Las infecciones, relacionadas con niveles bajos de inmunoglobulina G (IgG), fueron generalmente leves y no se produjeron eventos adversos graves.

2. Biosimilares, eficacia en diferentes fases y frente a otros tratamientos

ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS CLÍNICOS	RESULTADOS EN RM	SEGURIDAD
STRIX-MS (41)	75 pacientes con EMRR clínicamente estable	Cambio de INF-beta o glatirámero a Rituximab.	ARR pasó de 0.6 a 0.03 y sin progresión de EDSS Menor NFL en LCR	Lesiones T2 bajaron de 1.25 a 0.08/año Lesiones GAD de 0.86 a 0	-
RIFUND-MS (42)	200 pacientes con EMRR	Cambio de dimetilfumarato a rituximab 500mg cada 6 meses	97% sin recaídas en 24 meses NEDA-2 75% con rituximab vs. 57% con DMFT NEDA-3 68% vs. 54%	Nuevas lesiones T2 o realizadas: 21% (rituximab) vs. 37% (dimetilfumarato) → p = 0,019.	Más interrupciones con dimetilfumarato, Rituximab: solo el 3% suspendió el fármaco Sin EA graves diferentes
OLYMPUS (43)	439 pacientes con EMPP	Rituximab con 1000mg cada 24 semanas	Tiempo hasta progresión confirmada de discapacidad no significativo	Reducción significativa de lesiones T2 dependiente de la edad y del GAD inicial.	IRR frecuentes pero leves Infecciones leves 44% con IgM baja Sin PML
Cheshmavar et al. (2021) (44)	73 pacientes con EMSP	Rituximab 1000 mg IV días 1 y 15 vs Glatiramer 20 mg SC diario, 96 semanas	Ambos grupos empeoraron significativamente en EDSS tras 12 meses y se significativamente la ARR	Las lesiones activas se redujeron en ambos grupos sin diferencia significativa, con un aumento de LETM en el grupo de rituximab	Bien tolerado en ambos grupos, sin diferencias en eventos adversos graves
Estudio pediátrico (2024) (45)	61 pacientes con EM con inicio antes de los 18.	Rituximab 500-1000 mg cada 6 meses	ARR pasó de 0.6 a 0.03 El 70% alcanzó NEDA-3	Las lesiones T2 bajaron de 1.25 a 0.08/año y las lesiones GAD de 0.86 a 0	67% EA (mayoría leves/moderados): Suspensión del tratamiento: 6 pacientes (4 por EA, 2 por recaídas).

ZYTUX(46)	100 pacientes con EMRR, EMPP y EMSP	Administración de Zytux™, biosimilar de rituximab producido localmente en Irán.	Resultados clínicos globales: EDSS media: bajó de 5,50 → 5,11 (p < 0,001) ARR media: bajó de 0,47 → 0,10 (p < 0,001)	Antes de iniciar tratamiento, 27 pacientes presentaban lesiones activas Tras Zytux™, en la mayoría no se detectaron nuevas lesiones	EA leves y transitorios, de los cuales requirieron tratamiento 1 neumonía leve, 2 infecciones urinarias No se interrumpió el tratamiento en ningún caso
-----------	---	---	---	---	---

Tabla 4. Resumen de los estudios incluidos en el texto.

El estudio **STRIX-MS** (38), de fase 2, investigó los efectos del cambio terapéutico a rituximab en 75 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente que se encontraban clínicamente estables. Los participantes habían estado previamente en tratamiento con interferón beta o acetato de glatirámico y presentaban, al menos, una recaída en los 12 meses anteriores.

Tras el cambio a rituximab, se observaron mejoras sustanciales en varios parámetros. La tasa anualizada de brotes descendió de 0,6 a 0,03 y el 70% de los pacientes logró el estado NEDA-3, es decir, ausencia de actividad clínica y radiológica. Además, las lesiones T2 disminuyeron de forma significativa (de 1,25 a 0,08 por año) y las lesiones captantes de gadolinio se redujeron completamente (de 0,86 a 0 por año).

En el ámbito bioquímico, se identificó una reducción significativa de los niveles de neurofilamento de cadena ligera (NFL) en el LCR, lo cual sugiere una menor actividad neurodegenerativa tras el tratamiento. Sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa en las concentraciones plasmáticas del NFL, lo que indica que su medición en sangre podría ser menos sensible para detectar cambios sutiles en comparación con el LCR. Cabe recordar que el NFL se libera al LCR y luego al torrente sanguíneo como consecuencia del daño neuronal producido por inflamación, desmielinización o degeneración.

El estudio **RIFUND-MS** (39), un ensayo clínico de fase 3 con diseño abierto y aleatorizado, analizó la eficacia comparativa entre rituximab y dimetil fumarato en una población de 200 pacientes jóvenes con esclerosis múltiple remitente-recurrente o síndrome clínicamente aislado. Los criterios de inclusión exigían edades entre 18 y 50 años, una puntuación EDSS de 0 a 5,5 y una duración de

la enfermedad no superior a 10 años, además de presentar signos recientes de actividad clínica o en resonancia magnética. Se excluyeron del estudio aquellos con formas progresivas de la enfermedad, comorbilidades significativas o tratamientos inmunosupresores previos distintos a interferones o acetato de glatirámico. Los participantes asignados al grupo de rituximab recibieron 500 mg semestralmente. Tras 24 meses de seguimiento, el 97% de estos pacientes no presentaron recaídas, en contraste con el 84% del grupo tratado con dimetilfumarato. Este hallazgo representa una disminución del 81% en el riesgo de recaída con rituximab (HR 0,19; $p = 0,006$). Solo el 3% del grupo con rituximab tuvo una recaída, frente al 16% observado con el fármaco comparador.

A nivel radiológico, el tratamiento con rituximab también mostró mejores resultados, con un menor número de pacientes desarrollando nuevas lesiones T2 o captantes de gadolinio (21% frente a 37%; $p = 0,019$), y un promedio inferior de lesiones nuevas (0,3 frente a 1,5). En cuanto a los criterios NEDA, el 75% de los pacientes tratados con rituximab alcanzaron NEDA-2, comparado con el 57% del grupo de dimetilfumarato ($p = 0,0072$), mientras que un 68% logró NEDA-3 frente al 54% ($p = 0,038$). Por otro lado, el tratamiento con rituximab mostró una elevada persistencia, con solo un 3% de abandonos, mientras que el 49% de los pacientes tratados con dimetilfumarato interrumpieron el tratamiento, en su mayoría por falta de eficacia o eventos adversos

El ensayo clínico **OLYMPUS** (40), un estudio fase 2/3, evaluó la eficacia del rituximab en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva. En él participaron 439 personas de entre 18 y 65 años, con una duración de enfermedad superior a un año, puntuación EDSS entre 2 y 6,5 y bandas oligoclonales presentes. Se excluyeron aquellos con brotes previos, diagnóstico de neuromielitis óptica, mielopatías, enfermedades neurodegenerativas, trastornos autoinmunes sistémicos, infecciones recurrentes o crónicas, uso reciente de inmunosupresores y alteraciones analíticas relevantes.

El protocolo consistió en administrar rituximab intravenoso (1000 mg dos veces cada 24 semanas) durante un periodo total de 96 semanas. El objetivo principal fue medir el tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad, sin que

se encontraran diferencias estadísticamente significativas frente al placebo en la población general. Sin embargo, se detectó una disminución de las lesiones T2 en resonancia magnética, aunque con menor impacto que en la EMRR. Esta reducción dependió especialmente de la edad del paciente y de la presencia inicial de captaciones con gadolinio (Gd+).

Un análisis por subgrupos reveló beneficios clínicos relevantes en determinados perfiles de pacientes. Por ejemplo, en aquellos menores de 51 años sin captación de Gd+ en la RM, se observó una ralentización de la progresión de la discapacidad del 34 % ($p = 0,022$), mientras que en los mayores de esa edad el efecto fue apenas del 13 % y no significativo ($p = 0,261$). Estos datos apuntan a un uso potencialmente más dirigido del rituximab en la EMPP, con mayor impacto en ciertos subgrupos que podrían beneficiarse especialmente.

Subgrupo	Reducción acumulación T2	p-valor
<51 años + GAD al inicio	-61,6%	0,021
≥51 años + GAD al inicio	-50,7%	0,163
<51 años sin GAD	-13,1%	0,261
≥51 años sin GAD	-34,8%	0,022

Los eventos adversos más comunes fueron las reacciones relacionadas con la perfusión (IRR) y las infecciones leves o moderadas. También se observó una reducción de los niveles de IgM en aproximadamente un 31,7 % de los participantes, sin que esto se tradujera en un aumento claro de efectos adversos clínicamente relevantes.

En cuanto al estudio realizado por **Cheshmavar y colaboradores** (41), un clínico aleatorizado, comparó el efecto de rituximab frente al acetato de glatiramer en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva. Participaron 73 personas, con una media de edad de 51 años, todas con progresión confirmada de la enfermedad y sin brotes recientes. El tratamiento se extendió durante 96 semanas, administrándose rituximab por vía intravenosa (días 1 y 15, 1000 mg) o bien glatiramer por vía subcutánea diaria (20 mg). Tras un año de tratamiento, se observó que en ambos grupos empeoró la puntuación

EDSS, lo que refleja un avance de la discapacidad ($p < 0,001$).

Aun así, al comparar ambos tratamientos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El análisis por protocolo dio un valor de $p = 0,071$ (una posible tendencia a favor del rituximab), y el análisis por intención de tratar fue de $p = 0,179$, lo cual indica que ninguno de los dos tratamientos fue claramente superior en este aspecto. Respecto a la tasa anual de recaídas, ambos grupos mostraron una mejora importante. En el caso del rituximab, bajó de 1,30 a 0,41, y en el de glatiramer, de 1,17 a 0,22. En los dos casos, estas reducciones fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$), aunque al compararlos entre sí no se observaron diferencias destacables. En los estudios de resonancia magnética también se apreció una reducción de la actividad inflamatoria cerebral en los dos grupos, sin diferencias significativas. No obstante, sí hubo un dato llamativo: en el grupo que recibió rituximab aumentaron las lesiones extensas en la médula espinal (LETM) y las lesiones múltiples irregulares (45,9 % frente a 22,2 % en el grupo de glatiramer; $p = 0,033$). En cuanto a la localización de las lesiones cerebrales (supratentorial o infratentorial) y la afectación de la médula cervical, los resultados fueron similares en ambos grupos.

Finalmente, en lo que respecta a la seguridad, ninguno de los tratamientos presentó diferencias importantes en cuanto a efectos adversos graves, lo que sugiere que ambos fueron bien tolerados por los pacientes.

En varios hospitales de Suecia, Alemania y Austria (42) se llevó a cabo un estudio para conocer cómo respondían **niños y adolescentes** con esclerosis múltiple al tratamiento con rituximab. Todos los pacientes tenían menos de 18 años al ser diagnosticados, y en total participaron 61 jóvenes, con una edad media de unos 15 años. La mayoría empezó directamente con rituximab, que se administraba por vía intravenosa cada seis meses, con dosis entre 500 y 1000 mg. Los resultados fueron muy positivos. Uno de los datos más llamativos fue la bajada en la frecuencia de recaídas. Antes del tratamiento, los pacientes sufrían una media de 0,60 brotes al año, y con el rituximab esa cifra cayó hasta 0,03. Esto significa que prácticamente desaparecieron las recaídas: el 90% de los

jóvenes no tuvo ninguna durante el seguimiento. También se vieron mejoras en las pruebas de imagen. Las lesiones T2, que muestran zonas de daño en el cerebro, se redujeron mucho, pasando de una media de 1,25 a solo 0,08 al año. Y en cuanto a las lesiones que aparecen con contraste (indicadoras de inflamación activa), directamente desaparecieron: de 0,86 por año a cero. Además, se midió la evolución de la discapacidad usando la escala EDSS. La media bajó de 1 a 0, lo cual sugiere no solo que la enfermedad dejó de avanzar, sino que incluso hubo una pequeña mejora. De hecho, el 70% de los pacientes alcanzó el llamado estado NEDA-3: sin recaídas, sin empeoramiento y sin nuevas lesiones visibles en las resonancias.

Respecto a los efectos secundarios, dos tercios de los pacientes tuvieron alguno, aunque la mayoría fueron leves o moderados. Las reacciones más frecuentes fueron durante las infusiones, seguidas de algunas infecciones, casos de hipogammaglobulinemia y linfopenia. Solo seis pacientes dejaron el tratamiento, cuatro por efectos secundarios y dos por recaídas, pero el 90% continuó con el rituximab hasta el final del seguimiento, lo cual demuestra una buena tolerancia general.

En Irán se llevó a cabo un estudio clínico (43) para evaluar cómo respondían pacientes con esclerosis múltiple al tratamiento con **Zytux™**, un biosimilar local de rituximab. En total participaron 100 personas, de las cuales 64 eran mujeres y 36 hombres, todos con diferentes tipos de esclerosis múltiple: desde formas remitente-recurrente, hasta secundaria progresiva y primaria progresiva. Lo que tenían en común era que ninguno había respondido bien a otros tratamientos o no los toleraban, por lo que se les administró Zytux™ en un hospital especializado. Los resultados fueron bastante positivos. Se observó una mejora significativa en la puntuación media de la escala EDSS. Antes del tratamiento, la media era de 5,50, y tras recibir Zytux™ bajó a 5,11. Aunque la diferencia pueda parecer pequeña, el cambio fue estadísticamente muy significativo. Además, se redujo notablemente la frecuencia de recaídas anuales, pasando de 0,47 a 0,10. Una caída tan pronunciada muestra una respuesta clínica muy favorable. Si se analizan los datos según el tipo de esclerosis, los pacientes con la forma

remitente-recurrente fueron los que más mejoraron. Su puntuación EDSS bajó de 4,30 a 2,97 y la tasa de recaídas pasó de 1,30 a 0,15, lo que refleja un control efectivo de la enfermedad. En los casos de EMSP con actividad, también se logró una buena respuesta: las recaídas bajaron de 0,72 a 0,16. Por el contrario, en pacientes con EMSP sin actividad, no hubo cambios relevantes. En quienes tenían EMPP, se detectó una leve mejora en la puntuación EDSS, pero no fue estadísticamente significativa. Las imágenes por resonancia magnética ofrecieron más información sobre la evolución de la enfermedad. Al inicio, 27 pacientes presentaban lesiones activas. Tras comenzar el tratamiento, la mayoría dejó de mostrar nuevas lesiones, lo que sugiere que Zytux™ logró frenar la inflamación en muchos de ellos.

En cuanto a los efectos secundarios, el tratamiento fue bien tolerado en general. Las molestias más frecuentes fueron fatiga, dolor en las extremidades, sensibilidad cutánea o irritación leve de garganta. También hubo algunos casos aislados de infecciones leves, como una neumonía sin complicaciones y un par de infecciones urinarias, que se trataron sin problemas. Lo más destacable es que ninguno de los pacientes tuvo que abandonar el tratamiento, lo que habla muy bien de su perfil de seguridad.

Aunque a lo largo del trabajo se han presentado numerosos resultados que respaldan el uso de rituximab en la esclerosis múltiple, también es justo reconocer que no toda la evidencia es completamente uniforme. Hay estudios que, sin contradecir los buenos resultados, nos muestran matices a tener en cuenta para no caer en una visión demasiado idealizada.

Uno de ellos se llevó a cabo en Suecia(47), con más de 300 pacientes. Lo que llamó la atención fue que cerca del 34 % desarrolló anticuerpos contra el propio tratamiento. Estos ADA, como se les conoce, pueden entorpecer la acción del fármaco, aunque su impacto clínico varía entre estudios. En este caso, no se vieron diferencias importantes entre quienes los tenían y quienes no, al menos en recaídas o progresión de la enfermedad.

Aun así, casi todos los pacientes que dejaron el tratamiento por falta de eficacia eran ADA positivos, lo cual hace pensar que, en algunos casos, estos anticuerpos sí podrían influir negativamente.

Otro estudio interesante se hizo en Suiza(48), donde se comparó rituximab con natalizumab. De forma general, ambos funcionaron bien en pacientes con formas remitente-recurrentes. Sin embargo, en el grupo de rituximab hubo algunas recaídas y un ligero empeoramiento de la discapacidad, sobre todo en personas con formas progresivas. Además, se registraron infecciones en varios casos, llegando algunos pacientes a suspender el tratamiento por ese motivo. A pesar de ello, cuando rituximab se usó como sustituto de natalizumab en pacientes que necesitaban cambiar de tratamiento por riesgo de complicaciones, el resultado fue muy positivo: no se produjeron rebotes ni empeoramientos, lo que habla bien de su papel como opción segura en esos contextos.

En conjunto, estos estudios no contradicen lo expuesto en los apartados anteriores, pero sí invitan a adoptar una visión más completa. Nos recuerdan que la respuesta a un tratamiento no es idéntica para todos, y que factores individuales, como la inmunidad del paciente, el tipo concreto de EM o incluso tratamientos previos, pueden influir notablemente.

DISCUSIÓN

Este trabajo ha permitido realizar una revisión detallada y crítica del uso de rituximab como opción terapéutica en el abordaje de la esclerosis múltiple, en especial en su forma más común, la remitente-recurrente. A pesar de no contar con la aprobación oficial por parte de agencias regulatorias como la Agencia Europea del Medicamento, la experiencia clínica acumulada, junto con un número creciente de estudios rigurosos, ha evidenciado que rituximab constituye una opción terapéutica eficaz y respaldada por evidencia creciente. Siendo comparable, e incluso superior en determinados parámetros a otros anticuerpos monoclonales aprobados como ocrelizumab u ofatumumab. Uno de los pilares que refuerzan esta afirmación son los datos clínicos sólidos que han emergido a lo largo de los últimos años.

El estudio HERMES, por ejemplo, mostró que rituximab era capaz de reducir en más de un 90 % las lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética, un indicador clave de actividad inflamatoria. Junto con ello, la tasa anualizada de recaídas disminuyó significativamente. Este impacto clínico se ha confirmado en múltiples contextos y tipos de estudios, incluyendo cohortes observacionales, multicéntricas y en uso compasivo, lo que le otorga una validez externa considerable.

Una ventaja relevante del rituximab es su eficacia a medio y largo plazo. Muchos pacientes tratados con este fármaco mostraron una estabilidad prolongada tanto en la escala de discapacidad EDSS como en la evolución de lesiones por imagen. Este efecto sostenido, sin necesidad de administrar el fármaco con frecuencia mensual, no solo repercute en la calidad de vida del paciente, sino que también reduce la carga asistencial en el sistema sanitario.

En términos de seguridad, rituximab ha demostrado ser, en general, bien tolerado. La mayoría de los efectos adversos notificados son leves o moderados y están relacionados con las infusiones, especialmente la inicial. Las infecciones, si bien son un aspecto para tener en cuenta, no parecen representar un riesgo desproporcionado en comparación con otras terapias inmunosupresoras. Además, no se han documentado de manera significativa complicaciones graves como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, un temor habitual en el uso

prolongado de terapias inmunomoduladoras. La buena adherencia y tolerancia observadas en población pediátrica y adulta refuerzan aún más la posición favorable de este tratamiento en la práctica clínica real.

Otro aspecto que merece especial mención es la respuesta positiva observada también en pacientes con formas progresivas de la enfermedad, como la secundaria progresiva o la primaria progresiva. Aunque los beneficios en estos casos no son tan marcados como en la EMRR, los estudios han revelado una cierta estabilización clínica e incluso reducción de recaídas en algunos subgrupos, especialmente en pacientes más jóvenes y con inflamación activa. Este efecto, aunque más discreto, es clínicamente significativo y apunta a que rituximab podría tener un papel complementario en el tratamiento de estas formas más complejas y de peor pronóstico.

También cabe destacar la contribución de los biosimilares, como Zytux™, que han demostrado una eficacia y seguridad equiparables a la molécula original. La existencia de estos fármacos abre la puerta a una reducción de costes significativa sin comprometer los resultados clínicos, lo que resulta de especial importancia en sistemas públicos o en países con acceso limitado a medicamentos innovadores. Estos hallazgos subrayan la relevancia de continuar apoyando el desarrollo y validación de biosimilares como herramienta para garantizar la equidad en el tratamiento de enfermedades crónicas como la EM.

A lo largo de la revisión, se han puesto también en perspectiva comparaciones directas entre rituximab y otros tratamientos aprobados. Uno de los más destacados ha sido el dimetilfumarato, frente al cual rituximab no solo ha mostrado mejores tasas de eficacia clínica y radiológica, sino también una mayor proporción de pacientes que alcanzan estados de remisión completa o NEDA-3. Asimismo, la menor frecuencia de administración se traduce en una mejora notable en la adherencia terapéutica, un aspecto que no siempre es tenido en cuenta, pero que resulta clave en el manejo de enfermedades crónicas.

No obstante, es importante reconocer las limitaciones de la evidencia disponible. Una gran parte de los estudios revisados presentan un diseño observacional o retrospectivo, lo que implica cierta heterogeneidad en cuanto a los esquemas de administración, características basales de los pacientes y duración del seguimiento. Además, aunque el desarrollo de anticuerpos antifármaco (ADA) no ha demostrado tener un impacto clínico relevante en la mayoría de los casos, existen datos que sugieren que en determinados pacientes podrían comprometer la eficacia a medio o largo plazo. Por tanto, sería recomendable en el futuro implementar herramientas que permitan monitorizar estos anticuerpos de forma más sistemática.

Por otro lado, se echan en falta estudios con comparaciones directas entre rituximab y otras opciones terapéuticas de primera línea, especialmente en contextos clínicos bien definidos. La mayoría de los datos comparativos proceden de cohortes no aleatorizadas o de ensayos con un número limitado de participantes, por lo que es necesario seguir apostando por estudios controlados y aleatorizados que permitan establecer con mayor firmeza el papel de rituximab en la jerarquía terapéutica de la EM.

En base a todo lo expuesto, puede afirmarse con fundamento que rituximab es una opción terapéutica eficaz, segura y accesible para el tratamiento de la esclerosis múltiple, en especial para aquellos pacientes con formas remitente-recurrentes que no toleran o no responden adecuadamente a otras alternativas aprobadas. Su uso off-label, aunque hoy día aún genera ciertas barreras administrativas, está ampliamente respaldado por la evidencia y por la práctica clínica cotidiana en muchos centros especializados, lo que debería incentivar su inclusión formal en las guías clínicas nacionales e internacionales.

A medio plazo, avanzar hacia una aprobación oficial de su uso en EM podría facilitar el acceso a este tratamiento, reducir la variabilidad en la prescripción y proporcionar un marco más claro y seguro tanto para los profesionales como para los pacientes.

CONCLUSIONES

- Rituximab es una opción terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de la esclerosis múltiple, especialmente en su forma remitente-recurrente, con un perfil comparable e incluso superior al de fármacos aprobados.
- La evidencia acumulada, tanto de ensayos clínicos como de estudios observacionales y cohortes reales, respalda su eficacia sostenida y su buena tolerancia a medio y largo plazo.
- El bajo número de infusiones anuales mejora significativamente la adherencia terapéutica y disminuye la carga asistencial, beneficiando tanto al paciente como al sistema de salud.
- Aunque su uso es off-label, rituximab está ampliamente implantado en la práctica clínica habitual, lo que justifica la necesidad de avanzar hacia su aprobación por parte de las agencias reguladoras y su inclusión oficial en las guías terapéuticas de EM.
- Los biosimilares de rituximab permiten ampliar el acceso al tratamiento con garantías de eficacia y seguridad, optimizando los recursos sanitarios.
- Se requieren más estudios controlados, aleatorizados y comparativos con otros tratamientos de primera línea para reforzar la evidencia actual y definir mejor su lugar en la estrategia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. SEMERGEN - Medicina de Familia. 2015 Jul;41(5):261–5.
2. National Multiple Sclerosis Society. https://www.nationalmssociety.org/es/understanding-ms/what-is-ms/how-ms-affects-the-brain?utm_. How MS Affects the Brain.
3. Cuevas-García C. Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. Rev Alerg Mex. 2017 Feb 9;64(1):76–86.
4. Fernández Fernández Ó, Montalban Gairin X, Agüera Morales E, Aladro Benito Y, Alonso A, Arroyo González R V., et al. XV Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2022 (I). Rev Neurol. 2023;77(01):19.
5. Carlson AK, Amin M, Cohen JA. Drugs Targeting CD20 in Multiple Sclerosis: Pharmacology, Efficacy, Safety, and Tolerability. Drugs. 2024 Mar 14;84(3):285–304.
6. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/multiple-sclerosis/symptoms-causes/syc-20350269#:~:text=Estos%20s%C3%ADntomas%20incluyen%20la%20p%C3%A9rdida,sexual%20y%20dificultades%20para%20caminar.> Esclerosis múltiple .
7. Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for Regulatory Approval? Front Immunol. 2021 Jul 6;12.
8. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000737.htm>. Esclerosis múltiple. MedlinePlus.
9. Carnero Contentti E. Síndrome radiológico aislado: ¿esclerosis múltiple preclínica o asintomática? Neurología Argentina. 2015 Apr;7(2):105–11.
10. Rival M, Galoppin M, Thouvenot E. Biological Markers in Early Multiple Sclerosis: the Paved Way for Radiologically Isolated Syndrome. Front Immunol. 2022 Apr 27;13.
11. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Azevedo CJ, Makhani N, Pelletier D, et al. Radiologically isolated syndrome. Lancet Neurol. 2023 Nov;22(11):1075–86.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
13. National MS Society. <https://www.nationalmssociety.org/es/understanding-ms/what-is-ms/types-of-ms>. Tipos de esclerosis múltiple. National Multiple Sclerosis Society.
14. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. <https://magazine.medlineplus.gov/es/multimedia/tipos-de-esclerosis-multiple>. Tipos de esclerosis múltiple. MedlinePlus Magazine.
15. National Multiple Sclerosis Society. <https://www.nationalmssociety.org/es/understanding-ms/what-is-ms/how-ms-is-diagnosed>. How MS is Diagnosed.
16. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/multiple-sclerosis/diagnosis-treatment/drc-20350274>. Esclerosis múltiple - Diagnóstico y tratamiento.
17. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000737.htm>. Esclerosis múltiple.
18. Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. SEMERGEN - Medicina de Familia. 2015 Sep;41(6):324–8.
19. Bellucci G, Albanese A, Rizzi C, Rinaldi V, Salvetti M, Ristori G. The value of Interferon β in multiple sclerosis and novel opportunities for its anti-viral activity: a narrative literature review. Front Immunol. 2023 Jun 2;14.
20. Aharoni R. Immunomodulation neuroprotection and remyelination – The fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: A critical review. J Autoimmun. 2014 Nov;54:81–92.
21. Ridley B, Minozzi SM, Gonzalez-Lorenzo M, Del Giovane C, Piggott T, Filippini G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for progressive multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024 Sep 10;2025(1).
22. Babaesfahani A, Khanna NR, Patel P, Kuns B. Natalizumab. 2025.
23. Flynn JP, Gerriets V. Ocrelizumab. 2025.
24. Olejnik P, Roszkowska Z, Adamus S, Kasarek K. Multiple sclerosis: a narrative overview of current pharmacotherapies and emerging treatment prospects. Pharmacological Reports. 2024 Oct 23;76(5):926–43.
25. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. New England

- Journal of Medicine. 2010 Feb 4;362(5):416–26.
26. Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.cem-cat.org/sites/default/files/guia-practica-clinica.pdf . Guía práctica clínica.
27. Delgado SR, Faissner S, Linker RA, Rammohan K. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. *J Neurol*. 2024 Apr 31;271(4):1515–35.
28. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jan 20;2015(1).
29. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Informe Técnico: Utilización de Rituximab fuera de ficha técnica [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 7]. Available from: https://huca.sespa.es/huca/web/contenidos/servicios/farmacia/IT_Utilizacion_Rituximab_fuera_de_ficha_tecnica_20200623.pdf
30. Filippini G, Kruja J, Del Giovane C. Rituximab for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Nov 8;2021(11).
31. Hauser AS, Attwood MM, Rask-Andersen M, Schiöth HB, Gloriam DE. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Dec 27;16(12):829–42.
32. YU Y, ZHU W, LIANG Q, LIU J, YANG X, SUN G. Tropisetron attenuates lipopolysaccharide induced neuroinflammation by inhibiting NF-κB and SP/NK1R signaling pathway. *J Neuroimmunol*. 2018 Jul;320:80–6.
33. ConLaEM. <https://www.conlaem.es/actualidad/bandas-oligoclonales-en-liquido-cefalorraquideo>. Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple.
34. Naser Moghadasi A, Darki A, Masoumi P, Hashemi SN, Ghadiri F. Evaluating the efficacy and safety of Zytux™ (Rituximab, AryoGen pharmed) in Iranian multiple sclerosis patients: An observational study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov;36:101419.
35. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2008 Feb 14;358(7):676–88.
36. Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for Regulatory Approval? *Front Immunol*. 2021 Jul 6;12.
37. Barra ME, Soni D, Vo KH, Chitnis T, Stankiewicz JM. Experience with long-term rituximab use in a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016 Jan 9;2.
38. 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. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020 Oct 1;26(12):1519–31.
39. Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, Ruet A, Brochet B, Vukusic S, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019 May 3;25(6):828–36.
40. Disanto G, Ripellino P, Riccitelli GC, Sacco R, Scotti B, Fucili A, et al. De-escalating rituximab dose results in stability of clinical, radiological, and serum neurofilament levels in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021 Jul 25;27(8):1230–9.
41. de Flon P, Laurell K, Sundström P, Blennow K, Söderström L, Zetterberg H, et al. Comparison of plasma and cerebrospinal fluid neurofilament light in a multiple sclerosis trial. *Acta Neurol Scand*. 2019 May 5;139(5):462–8.
42. 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*. 2022 Aug;21(8):693–703.
43. 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 Oct 8;66(4):460–71.
44. Cheshmavar M, Mirmosayyeb O, Badihian N, Badihian S, Shaygannejad V. Rituximab and glatiramer acetate in secondary progressive multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Acta Neurol Scand*. 2021 Feb 27;143(2):178–87.
45. Breu M, Sandesjö F, Milos R, Svoboda J, Salzer J, Schneider L, et al. Rituximab treatment in <sc>pediatric-onset</sc> multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2024 May 20;31(5).
46. Naser Moghadasi A, Darki A, Masoumi P, Hashemi SN, Ghadiri F. Evaluating the efficacy and safety of Zytux™ (Rituximab, AryoGen pharmed) in Iranian multiple sclerosis patients: An observational study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov;36:101419.

47. Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, Piccoli L, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018 Aug 1;24(9):1224–33.
48. 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 May 14;13(5):e0197415.
49. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018 Feb;97(4):742–68.
50. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 8;4(1):43.
51. Castro K, Ntranos A, Amatruda M, Petracca M, Kosa P, Chen EY, et al. Body Mass Index in Multiple Sclerosis modulates ceramide-induced DNA methylation and disease course. *EBioMedicine*. 2019 May;43:392–410.
52. Eva J, Olsson T, Alfredsson L, Hedström AK. Smoking and Obesity Interact to Adversely Affect Disease Progression and Cognitive Performance in Multiple Sclerosis. *Eur J Neurol*. 2025 Feb 4;32(2).
53. National Multiple Sclerosis Society. <https://www.nationalmssociety.org/es/understanding-ms/what-is-ms/who-gets-ms>. Who gets MS?
54. Gallego-Gallego M, Anillo-Lombana VE, Gómez-Mayordomo V, García-Miguel FJ. Uhthoff's phenomenon in a patient with multiple sclerosis during the perioperative period for hip surgery. *Case report. Colombian Journal of Anesthesiology*. 2018 Sep;1.
55. Nylander A, Anderson A, Rowles W, Hsu S, Lazar AA, Mayoral SR, et al. Re-WRAP (Remyelination for women at risk of axonal loss and progression): A phase II randomized placebo-controlled delayed-start trial of bazedoxifene for myelin repair in multiple sclerosis. *Contemp Clin Trials*. 2023 Nov;134:107333.
56. Talavera Hernández C, Flores-Aldana M, Macías-Morales N, Flores Rivera J, Hernández Girón C. Vitamina D y Esclerosis Múltiple: Evidencia científica. *Neurología Argentina*. 2013 Oct;5(4):250–8.

