



Uso fuera de prospecto de rituximab: usos *off label* en neurología.

Dres. Javier Jara, Stefano Fabbiani, Federico Garafoni.

En boletines previos se expuso la evidencia disponible al momento de su publicación de los usos *off label* de rituximab en algunas patologías. En el primer artículo se presentó el perfil farmacológico de rituximab, sus indicaciones aprobadas por ficha técnica y en nuestro país, mientras que el segundo artículo se expuso el uso *off label* de rituximab en distintas patologías del área de la nefrología.

En el presente número del Boletín se pretende exponer algunos usos *off label* de rituximab en neurología.

Evidencia en miastenia gravis

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune crónica de la transmisión neuromuscular, dado por un bloqueo o disminución del número de receptores de acetilcolina a nivel de la placa motora.

Se realizó una búsqueda en Pubmed utilizando como palabras clave "miastenia gravis" AND "rituximab", filtrando solo para resultados en humanos se hallaron 5 artículos, un estudio retrospectivo y el resto reportes de casos, de los cuales se describen los que más contribuyen al análisis a criterio de los autores de este artículo.

Un estudio retrospectivo de pacientes tratados con rituximab entre marzo 2014 y septiembre 2020 que incluyó 30 individuos, con una edad media de 66,8 años. Todos habían fracasado en tratamientos previos: 100% con esteroides, 100% con inmunoglobulinas intravenosas y/o plasmaféresis, 55% con otros inmunosupresores (25% con un inmunosupresor previo, 10% con dos, 15% con tres y 5% con cuatro) y 35% con timectomía. Tras el uso de rituximab 75% de los pacientes mostró respuesta clínica (12 pacientes con remisión completa y posibilidad de retirada de esteroides sin recurrencia; y tres pacientes con remisión parcial y posible reducción de dosis de esteroides). Todos los pacientes anti-MuSK+ (n=2, 100%) y un 92,8% (n=13) de los pacientes con MG de inicio tardío (LOMG) respondieron a rituximab, mientras que 66% de los pacientes con MG de inicio temprano (EOMG) fracasaron. Solo tres pacientes informaron efectos adversos, todos los cuales fueron leves y no requirieron la retirada de rituximab.(1)

Un reporte de un caso de una mujer de 51 años con miastenia gravis de predominio bulbar, que presentó cuatro crisis miasténicas en 17 meses a pesar del uso de corticoides, azatioprina y micofenolato, tuvo una excelente respuesta con el uso de rituximab, libre de crisis a los 30 meses. Ganó 12 kg de peso, sin necesidad de traqueotomía ni gastrostomía, con un tratamiento de mantenimiento de piridostigmina 4 veces al día.(2)

Se realizó otra búsqueda en la misma base datos utilizando como palabras clave "myasthenia gravis" AND "rituximab" utilizando como filtros: citas de los últimos 10 años, y



solo ensayos clínicos, se hallaron 6 estudios de los cuales solo uno cumple con los objetivos de este artículo.

Se trata de un ensayo clínico fase II multicéntrico prospectivo abierto con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con MG refractaria al tratamiento. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años que presentan anticuerpos anti-AChR positivos e intolerancia o respuesta inadecuada por más de 12 meses a la prednisona y a otros dos agentes inmunosupresores y/o inmunomoduladores. Se reclutaron un total de 12 pacientes divididos en 8 mujeres y 4 hombres en el periodo de 3 años a partir de enero de 2008, incluyendo el último paciente en el 2010, por un periodo de seguimiento de 18 meses. El tratamiento que se les realizó fue la administración de 2 dosis de 1 g de rituximab separado en dos semanas y una dosis de 1 g posterior a los 6 meses y de forma concomitante se incrementa la dosis de prednisona o se cambió por otro inmunosupresor. Se determinó debilidad muscular mediante la clasificación clínica MGFA y puntuación cuantitativa de miastenia gravis (QMG); los músculos respiratorios y su repercusión fue evaluada mediante pruebas de función pulmonar (PFT) que se valoró en las consultas al inicio (día 0), día 7 y 14, a los 6 meses, 12 y 18 meses posterior a la primera administración de rituximab. Los resultados dieron que solo un paciente cumplió los criterios de valoración en mejoría con menos de 20 puntos en el score muscular, en otros dos presentaron valores cercanos, y 5 pacientes presentaron disminución de al menos 3 puntos en QMG y MGFA-PIS mejoraron en 6 pacientes. Solo 4 pacientes cumplieron con los criterios de score muscular y QMG de mejoría en la puntuación.(3)

La misma búsqueda filtrada por revisiones sistemáticas halló 9 citas, de las que se destaca el metaanálisis más reciente publicado y que se detalla a continuación:

El metaanálisis tuvo como objetivo valorar los resultados de la efectividad y la seguridad del rituximab como tratamiento para la MG refractaria a través de la búsqueda bibliográfica en los buscadores PubMed, EMBASE, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov con fecha desde el 1 de enero de 2000 y el 17 de enero de 2021. Se incluyeron aquellos artículos que presentaban pacientes con MG refractaria definida como aquella que presenta una respuesta insuficiente a los corticoides e inmunosupresores orales y aquellos que a su vez evaluaron la seguridad y efectividad de rituximab para tratar a estos pacientes. Se incluyeron un total de 24 estudios siendo 23 de estos observacionales y 1 solo estudio clínico aleatorizado, que incluyó un total de 417 pacientes, 112 hombres y 305 mujeres, con una edad media de 43.8 años. El régimen utilizado varió dependiendo de los estudios, en la fase de inducción desde 375 a 600 mg y de tratamiento de 375 mg a 1 g. La mejoría clínica se informó en 19 estudios, en 64 % (IC 95%, 49–77 %) de los pacientes. Con respecto al análisis de los subgrupos se observó en el subgrupo AChR-MG mejoría en 51% (IC 95%, 31–70%; $I^2 = 81\%$), con respecto al subgrupo MuSK-MG en 79% (IC 95%, 64–92%; $I^2 = 64\%$) y en el subgrupo de DN-MG en 40% (IC 95 %, 9–74 %; $I^2 = 22\%$). Con respecto a la valoración de los pacientes catalogados como de leves a moderados según la clasificación MGFA, se observó una mejoría en 72% (IC del 95%, 44~95 %) y en los pacientes graves en 45%(IC del 95%, 30~ 60%)



Con respecto a las dosis de glucocorticoides (GC) solo fueron informados en 18 estudios, mostrando una disminución de la dosis de GC posterior a la terapia con rituximab de 1,46 (IC del 95%, 1,10–1,82). En el análisis por subgrupo se observó que el grupo AChR-MG presentó una disminución de 1,41 (IC del 95%, 0,78–2,03) y los subgrupos MuSK-MG y DN-MG presentaron una disminución de 1,38 (IC del 95%, 1,05–1,71) y 0,33 (IC 95%, 1,01–1,67) respectivamente.

Los efectos adversos fueron estudiados en un total de 363 pacientes, registrándose un total de 71 efectos; 39 (10.7%) pacientes presentaron reacciones a la infusión, 21 (5.8%) infecciones y 7 (1.9%) fueron trastornos hematológicos.(4)

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica y se hallaron 3 que se describen a continuación.

En la Guía de Práctica Clínica Tratamiento de la Miastenia Gravis del Instituto Mexicano del Seguro Social de 2010 se describe que rituximab puede ser una intervención útil en el tratamiento de pacientes con MG generalizada refractaria según evidencia de estudios de series de casos. Se ha documentado remisión en pacientes con o sin timoma. Aclara que rituximab no está necesariamente contraindicado en el manejo de pacientes con MG que están siendo tratados por un timoma. Se requieren estudios controlados para definir el papel de rituximab en el manejo de los casos refractarios (Nivel IV).(5)

En la guía de la Academia Americana de Neurología del año 2016 se refiere al uso de rituximab como potencial pero sin consenso para pacientes con miastenia gravis refractaria, dado que la evidencia aún es escasa. En el caso de pacientes con anticuerpos anti-MuSK rituximab puede considerarse una opción si no hay respuesta al tratamiento estándar. Las mismas recomendaciones se mantienen en la actualización de esta guía del 2020.(6)

En la guía británica se mencionan otros agentes inmunosupresores como micofenolato, metotrexate, ciclosporina y rituximab, estos agentes tienen un rol en los casos de miastenia cuando no hay respuesta con azatioprina o no pueden tolerar la misma. La selección de un tratamiento de segunda línea debe basarse en otros factores como la concomitancia con enfermedad renal y los deseos reproductivos, dado la escasa evidencia que compara estas opciones terapéuticas.(7)

Evidencia en esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica inmunomediada que se caracteriza por desmielinización, edema, remielinización variable, gliosis y daño axonal que afecta a todo el SNC.

Se clasifica en varios subtipos dependiendo del curso clínico: remitente-recurrente, primariamente progresiva, secundariamente progresiva y progresiva-recurrente. Con respecto a su patogenia, se reconoce actualmente a la pérdida de auto-tolerancia como factor predominante, siendo las proteínas componentes de la mielina las identificadas como los antígenos diana que activan a los linfocitos T. Estos linfocitos acceden al SNC



provocando una respuesta de tipo Th1, produciendo citocinas pro-inflamatorias y estimulando la activación de células presentadoras de antígenos que dan inicio a las lesiones mielínicas.

El tratamiento específico tiene como objetivo resolver las crisis agudas (pulsos de GC), reducir las recidivas, las exacerbaciones y disminuir las secuelas retrasando la progresión. Como tratamientos modificadores de la enfermedad dirigidos a reducir los brotes y evitar la progresión se encuentran aprobados varios medicamentos. Dentro de estos se destacan los inmunomoduladores interferones beta 1 y el acetato de glatiramer, de primera elección en este tratamiento (8-11). En Uruguay la EM es la enfermedad desmielinizante autoinmune más prevalente (21 cada 100.000 uruguayos) (12), siendo los tratamientos con interferón beta y/o acetato de glatiramer ampliamente utilizados para esta indicación, bajo la cobertura del Fondo Nacional de Recursos (FNR) desde el año 2008. Ambos tratamientos han demostrado una disminución en la frecuencia de brotes así como mejoría en los indicadores de actividad en la resonancia magnética en los pacientes portadores de EM. Además del tratamiento de primera línea descrito, es necesario contar con tratamientos de segunda línea para los pacientes que presentan falla terapéutica. Desde el 2018 se ha incluido la cobertura de fingolimod (Gilenya®, Finglid®, Modina®, Lebrina®) por parte del FNR como segunda línea terapéutica o primera línea en algunas situaciones particulares.(13)

La primera evidencia disponible sobre el uso de rituximab en esclerosis múltiple surge de estudios observacionales y algunos ensayos clínicos que se describen a continuación:

- Ensayo clínico fase I abierto para evaluar seguridad, tolerabilidad y variables farmacocinéticas / farmacodinámicas, donde se incluyeron 26 pacientes con EM remitente-recurrente quienes fueron tratados con 2 ciclos de rituximab (cada 6 meses, 4 dosis en total) con un seguimiento de 72 semanas. No se constataron eventos adversos serios, si moderados o leves (reacciones frente a la infusión, infecciones leves). Dentro de los parámetros de eficacia exploratorios analizados el 80% de los pacientes incluidos no presentaron brotes durante las 72 semanas de evaluación. La media de lesiones en resonancia magnética (RM) secuencia T2 con realce con gadolinio disminuyeron de 0.72 en situación basal a 0 a las 72 semanas.(14)
- Ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo que incluyó 104 pacientes con EM recurrente-remitente que fueron aleatorizados 2:1 a recibir rituximab 1000 mg i/v (n=69) o placebo (n=35) en los días 1 y 15. Los pacientes fueron estratificados según centro hospitalario, tratamiento previo, severidad de la enfermedad de base según escala del estado de discapacidad (EDSS). La variable primaria evaluada fue la suma de lesiones en RM con realce con gadolinio en las semanas 12, 16, 20 y 24. Las variables secundarias evaluadas incluyeron la proporción de pacientes con brotes, la tasa de brotes anuales, variables farmacodinámicas como conteo de linfocitos CD19 periféricos, la inmunogenicidad de rituximab y evaluación de reacciones adversas al medicamento. De los resultados se destaca que los pacientes que recibieron rituximab tuvieron una



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

reducción en el número total de lesiones en RM frente al grupo tratado con placebo (0.5 lesiones vs. 5.5 lesiones respectivamente, $p=0.003$ a $p<0.001$). La proporción de pacientes con brotes disminuyó en el grupo rituximab a la semana 24 vs. grupo placebo (14.5% vs. 34.3%, $p=0.02$), así como a la semana 48 (20.3% vs. 40%, $p=0.04$). Con respecto a las variables de seguridad, el grupo rituximab presentó más reacciones adversas relacionadas con la infusión que el grupo placebo como era esperado, mientras que la tasa de infecciones fue similar en ambos grupos (69.6% rituximab vs. 71.4% placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar eficacia ni seguridad a largo plazo.(15)

- Ensayo clínico multicéntrico abierto fase II donde se realiza un cambio de tratamiento desde la primera línea terapéutica (interferón beta o acetato de glatiramer) a rituximab en 75 pacientes portadores de EM remitente-recurrente estable. Los resultados describen una reducción en la media de lesiones que captan gadolinio en la RM tanto a los 3 como a los 6 meses luego de recibir rituximab en relación a las presentes en estadio basal. (16)
- Ensayo clínico aleatorizado 2:1 donde 439 pacientes con EM progresiva primaria que recibieron medicamentos de primera línea como interferón beta o acetato de glatiramer fueron asignados a recibir 1000 mg de rituximab intravenoso o placebo cada 24 semanas por 96 semanas (4 ciclos). La variable primaria fue el tiempo hasta progresión de la enfermedad confirmada mediante aumento en la escala EDSS sostenida por 12 semanas. Las variables secundarias incluyeron la progresión lesional mediante imagenología. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la variable primaria, mientras que en un análisis de subgrupos mostró que los pacientes menores a 51 años si mostraron un mayor retraso en la progresión en el grupo rituximab. Los eventos adversos fueron comparables, exceptuando las infecciones que fueron de mayor frecuencia en el grupo de rituximab.(17)

Con el objetivo de actualizar la evidencia, se realizó una búsqueda en Pubmed con los términos Mesh: "rituximab" AND "Multiple Sclerosis" dando como resultado 278 citas, de las cuales 25 son ensayos clínicos y 4 son metaanálisis. Se analizan 3 metaanálisis por ser adecuados al objetivo de este artículo. No hay ensayos clínicos controlados publicados posteriormente.

Uno de los metaanálisis fue publicado en 2023 e incluyó 27 estudios (22 observacionales y 5 ensayos clínicos controlados) con un total de 3914 pacientes. Se excluyeron los reportes de casos, revisiones y estudios en idiomas diferentes del inglés. Se observó una disminución significativa en la puntuación EDSS con el uso de rituximab (-0.44 ; IC del 95%: $-0.85, -0.03$; $P < 0.00$, $I^2 = 94\%$). La tasa de recaída anual se redujo después de usar rituximab en comparación al período previo al tratamiento (DME -0.65 ; IC 95%: $-1.55, -0.24$; $P < 0.00$; $I^2 = 98\%$), no siendo estadísticamente significativo la diferencia. En cuanto a seguridad, el efecto adverso más frecuente fue las reacciones relacionadas a la perfusión (28,63% en todos los pacientes; IC 95% 16,61%-42,33%; $P < 0.00$; $I^2 = 96,6\%$) y



37% en individuos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) (IC 95%: 11%, 68%; $P < 0,00$; $I^2 = 98\%$). La prevalencia de infección fue 24% (IC 95%: 13%-36%; $P < 0,00$; $I^2 = 99\%$) y 23% en individuos con EMRR (IC 95%: 2%-55%; $P < 0,00$; $I^2 = 98\%$).⁽¹⁸⁾

Otro metaanálisis publicado en 2020 incluyó 20 estudios ($n=2020$) que evaluaron la eficacia de rituximab en pacientes con EMRR y seguridad en pacientes con cualquier forma de EM. De estos, uno era un ensayo controlado aleatorizado, un ensayo de fase I y el resto se trataban de estudios observacionales. Las variables de eficacia fueron la tasa de recaída anualizada (TRA), la tasa libre de recaídas (TLR; en la semana 24, 48, 72 y 96) y el cambio ampliado de la escala del estado de discapacidad (EDSS). Para seguridad se evaluó la proporción de pacientes con eventos relacionados con la infusión después del tratamiento y la proporción de pacientes con infecciones después del tratamiento. Para la TRA, rituximab redujo significativamente la misma en 1,00 (IC del 95%: 0,83–1,17). En cuanto a TLR para las semanas 24, 48, 72 y 96 la eficacia fue de 90,4%, 88,5%, 86,4% y 86,2% respectivamente. Para el cambio en la EDSS, se observó una reducción en la escala, con una disminución en las puntuaciones medias de 0,62 (IC 95% 0,20-1,04; $p = 0,004$) después del inicio de rituximab. Se observó un sesgo de publicación de los estudios que evaluaron el estado de discapacidad. Sobre la seguridad, la tasa general de eventos relacionados a la infusión fue 31% (IC del 95%; 18%–45%) y la tasa de infecciones fue 33% (IC del 95%; 20%–46%). No se reportaron eventos adversos graves.⁽¹⁹⁾

Un tercer metaanálisis publicado en 2020 incluyó 7 ensayos clínicos con un total de 399 pacientes con EM que habían sido tratados con rituximab, con una media de edad entre 29,6 y 43 años y la relación mujer/hombre osciló entre 0,5 y 3,16. Se observó una reducción de la escala media después del tratamiento. El metanálisis mostró que la puntuación media en la escala del estado de discapacidad se redujo en 0,29 (IC 95%: 0,16-0,42). Al respecto de la TRA, se observó una reducción media de 1,24 (IC 95%: 1,04-1,44) después del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones relacionadas con la perfusión e infecciones, siendo en total la proporción de efectos adversos de 23% (IC 95%: 20%-26%). Los resultados muestran una eficacia significativa y una tolerabilidad relativamente adecuada, con una tasa de efectos adversos en torno a 30%, que requieren atención médica.⁽²⁰⁾

De la revisión de guías de práctica clínica se destaca:

En una guía de práctica clínica para el manejo del paciente con Esclerosis Múltiple del Hospital de La Mancha se plantea el uso de rituximab en aquellos pacientes que presentan Esclerosis múltiple activa y del espectro NMO (IgG-NMO o anti-AQP4) en los que han fracasado tratamientos previos. Se recomienda una dosis de 500mg de rituximab (100 mL) en 250 mL de SSF (volumen total 350 mL) cada 6 meses.⁽²¹⁾

En la guía perteneciente a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) se plantea el uso de rituximab como fármaco modificador de la enfermedad (FME) de segunda línea para las formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) y Esclerosis Múltiple Primaria



Progresiva, con una pauta posológica de 1.000 mg día 1 y día 14, posteriormente 1.000 mg en semana 24 y cada 24 semanas.(22)

Evidencia en neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad que produce desmielinización autoinmune del SNC que se caracteriza por episodios recurrentes de neuritis óptica y mielitis transversa extensa.

Se realizó una búsqueda en Pubmed utilizando las palabras "rituximab" AND "neuromyelitis optica" reduciendo la búsqueda los últimos 10 años y metanálisis encontrando un total de 18 resultados que pasaremos a describir algunos a continuación, en función de la pertinencia para la pregunta clínica formulada.

Un metaanálisis del 2021 que tuvo como variables primarias la diferencia en el ratio la tasa de recaída anualizada (ARR en inglés) y la puntuación media de la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS en inglés) antes y después de la terapia con rituximab. Se incluyeron 29 artículos de los cuales 4 eran ensayos clínicos, 17 estudios retrospectivos y 8 prospectivos. Se encontró una diferencia media de la puntuación EDSS después del tratamiento con rituximab fue de -0,57 (IC del 95%, -0,69 a -0,44; I² = 21,1%), que fue estadísticamente significativo.(23)

Un metaanálisis que incluyó los estudios publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de julio de 2015 que presentaron como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con trastornos del espectro de la NMO. En la búsqueda se encontraron un total de 45 artículos de los cuales se incluyeron 25 presentando un total de 438 pacientes, 381 mujeres y 56 hombres. Con respecto al tratamiento con rituximab se aplicó a 313 pacientes con un régimen variable entre dosis que fueron desde 375 mg/m² hasta 1 g. De los resultados se destaca que el índice de tasa de recaídas anualizada presentó una reducción media significativa de 0,79 (IC del 95%, -1,09 a -0,50) y para la EDSS se obtuvo un puntaje de 18 puntos con una reducción media de 0,64 (IC del 95%, -1,18 a -0,10). Con respecto a la seguridad fueron identificados un total de 114 (26%) efectos adversos siendo los principales relacionados a la infusión (10,3%), seguidos a infecciones (9,1%) y 4,6% presentaron leucopenia persistente.(24)

Otro metaanálisis se evalúa la eficacia y se analiza los factores que la afectan en los trastornos del espectro de la NMO seropositivo AQP4-IgG tratados con rituximab. La revisión sistemática se realizó hasta julio del 2020 en los siguientes bases de datos: PubMed, MEDLINE y CENTRAL, se encontraron un total de 388 artículos de los cuales se incluyeron en 29. con un total de 732 pacientes, de los cuales 643 son mujeres. Con respecto a los resultados de la EDSS, presentó una reducción de -0,57 (IC del 95%, -0,69 a -0,44) sin correlacion significativa con edad de inicio, tiempo de seguimiento, duracion de la enfermedad, estado serológico de AQP4-IgG y sexo. En cuanto a la tasa de recaídas (TRA) se obtuvo un descenso de -1,57 (IC 95%, -1,78 a -1,35) sin correlación significativa con las variables anteriormente mencionadas. En comparación por etnias se observó que los



caucasicos presentaron una puntuación menor en EDSS en comparación con los africanos y asiáticos.(25)

Otro metaanálisis sobre el tratamiento de la NMO se analizó la eficacia de rituximab a través de las evaluaciones TRA y EDSS. La búsqueda se realizó en los buscadores PubMed, Embase, Cochrane Library obteniéndose como resultado un total de 1075 artículos, de los cuales se seleccionaron 26 que cumplían los criterios de inclusión, con un total de 577 pacientes, de los cuales 503 corresponden a mujeres. La mayoría presentaron el anticuerpo AQP4-Ab (435, 75,39%). Al respecto al cambio en la TRA posterior a la terapia con rituximab se observó una disminución de $-1,56$ (IC del 95%, $-1,82$ a $-1,29$) sin presentar una correlación entre edad de presentación, estado serológico, dosis de infusión y tiempo de seguimiento. En cuanto a la evaluación por parte del EDSS se obtuvo una diferencia media de $-1,16$ (IC del 95%, $-1,36$ a $-0,96$) y no se detectó una correlación con las covariables anteriormente mencionadas. Respecto a la evaluación de la seguridad se registraron efectos adversos en un 16,46 % (95 pacientes), de los cuales 12 presentaron reacciones adversas graves, que corresponden a 2 pacientes con neumonías graves, 2 hiperpirexia del tránsito, 2 sepsis, 1 paciente desarrolló una reacción alérgica grave, 1 una infección urogenital y 1 dermatitis seborreica. De los mencionados anteriormente 5 de ellos fallecieron.(26)

En la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Neuritis Óptica perteneciente al Instituto Mexicano del seguro Social no plantean el uso de rituximab como posible terapéutica.(27)

En suma

La evidencia presentada en este boletín sobre el uso *off label* de rituximab en patologías neurológicas apoya el uso de rituximab en la MG, EM y NMO, generalmente como tratamiento tras la falla de los recomendados en primera línea y con evidencia de calidad heterogénea para la toma de decisiones poblacionales. Es posible que en pacientes individuales que se asemejan a los incluidos en los estudios con resultados positivos presentados sean los que tengan mayor chance de obtener mejores resultados individualmente.

En el próximo y final número del boletín farmacológico se abordarán los usos *off label* en patologías autoinmunitarias.

Cómo citar este artículo:

Jara J, Fabbiani S, Garafoni F.. Uso fuera de prospecto de rituximab: usos *off label* en neurología. Boletín Farmacológico. [Internet]. [citado: año, mes] 2024;15 (1).10p

Bibliografía



1. Martínez-Monte E, Gascón-Giménez F, Domínguez-Morán J A, Láinez-Andres J M. Rituximab for the treatment of generalised myasthenia gravis: experience in clinical practice Rev Neurol 2021 Nov 16;73(12):416-420.
2. Suárez F, Urrutia D. Refractory myasthenia gravis with good response to rituximab. Report of one case. Rev Med Chil 2020 Jul;148(7):1031-1033.
3. Landon-Cardinal O, Friedman D, Guiguet M, Laforêt P, Heming N, Salort-Campana E, Jouen F, Allenbach Y, Boyer O, Chatenoud L, Eymard B, Sharshar T, Benveniste O. Efficacy of Rituximab in Refractory Generalized anti-AChR Myasthenia Gravis. J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):241-249.
4. Zhao C, Pu M, Chen D, et al. Effectiveness and Safety of Rituximab for Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. Front Neurol. 2021;12:736190. Published 2021 Oct 13. doi:10.3389/fneur.2021.736190
5. Guía de Práctica Clínica Tratamiento de la Miastenia Gravis. México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/391GER.pdf>
6. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021 Jan 19;96(3):114-122.
7. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. Pract Neurol 2015;15:199–206. <https://pn.bmj.com/content/practneurol/15/3/199.full.pdf>
8. Alan M Krensky, William M Bennett, Flavio Vicenti. Inmunodepresores e inmunoestimulantes. En: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis & Therapeutics, 12th edition, 2011.
9. EMA. Ficha técnica de Rebif®. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98063009/FT>
10. EMA. Ficha técnica Avonex®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_es.pdf
11. MA de Cos, J Merino. Farmacología de la respuesta inmunitaria. Flórez. Farmacología Humana, 6ta edición, 2014.
12. Oheninger Gatti C et al. Esclerosis Múltiple. Nuevos conceptos etiopatogénicos. Fundamentos diagnósticos y terapéuticos. Montevideo ARENA, 2004.
13. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento de la esclerosis múltiple con interferón Beta, Acetato de Glatiramer y Fingolimod. Uruguay. 2019. Disponible en : http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_escmultiple.pdf
14. Bar-Or A1, Calabresi PA, Arnold D et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. Ann Neurol. 2008 Mar;63(3):395-400
15. Hauser SL1, Waubant E, Arnold DL. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008 Feb 14;358(7):676-88.



16. de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K. Reduced inflammation relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*. 2016 Jul 12;87(2):141-7.
17. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460-71.
18. Nabizadeh, F., Ahmadabad, M. A., Mohamadi, M., Mirmosayyeb, O., Maleki, T., Kazemzadeh, K., & Seyedmirzaei, H. (2023). Efficacy and safety of rituximab in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta neurologica Belgica*, 123(6), 2115–2127. <https://doi.org/10.1007/s13760-023-02329-4>.
19. Tian, X., Chen, C., Ma, L., Wei, R., Li, M., Wang, X., Wu, Y., Zhou, Y., & Cui, Y. (2020). Efficacy and safety of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of neuroimmunology*, 347, 577317. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577317>
20. Ghajarzadeh, M., Azimi, A., Valizadeh, Z., Sahraian, M. A., & Mohammadifar, M. (2020). Efficacy and safety of rituximab in treating patients with multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 19(8), 102585. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102585>
21. Consulta de Neuroinmunología. Guía para el manejo del paciente con Esclerosis Múltiple 2019. Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan. Disponible en: https://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/neurologia/gua%20esclerosis%20multiple%20farmacia_neuro_completa.pdf
22. Ana Lopez, Iciar Martinez. Atención Farmacéutica en Esclerosis Múltiple. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria Septiembre del 2019. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Em19/guia_AF_EM_sefh_mapex.pdf
23. Wang, Y., Chang, H., Zhang, X., & Yin, L. (2021). Efficacy of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta -analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 50, 102843. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102843>.
24. Damato, V., Evoli, A. e Iorio, R. (2016). Eficacia y seguridad de la terapia con rituximab en trastornos del espectro óptico de neuromielitis. *JAMA Neurología*, 73(11), 1342. doi:10.1001/jamaneurol.2016.1637
25. Wang Y, Chang H, Zhang X, Yin L. Efficacy of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta -analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May;50:102843. doi: 10.1016/j.msard.2021.102843. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33609924.
26. Gao F, Chai B, Gu C, et al. Efectividad de rituximab en neuromielitis óptica: un metanálisis. *BMC Neurol* . 2019;19(1):36. Publicado el 6 de marzo de 2019. doi:10.1186/s12883-019-1261-2
27. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Neuritis Óptica. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/172GRR.pdf>



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Unidad de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 15 No 1

Marzo 2024