



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCRELIZUMAB EN EL  
TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MULTIPLE”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ERIKA JOSELYN CUENCA GALLEGOS**

**DIRECTOR: DR. JORGE EDUARDO OCHOA AUCAY**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCRELIZUMAB EN EL  
TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MULTIPLE”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ERIKA JOSELYN CUENCA GALLEGOS**

**DIRECTOR: DR. JORGE EDUARDO OCHOA AUCAY**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Erika Joselyn Cuenca Gallegos portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0705395143. Declaro ser el autor de la obra: **“EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCRELIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MULTIPLE”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 12 de julio de 2023

F: .....  


**Erika Joselyn Cuenca Gallegos**

**C.I. 0705395143**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCRELIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MULTIPLE”** realizado por **Nombres Y Apellidos Del Autor** con documento de identidad No. **0705395143**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 12 de julio de 2023



F. ....

**Dr. Jorge Eduardo Ochoa Aucay**

**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

A mis padres José Cuenca y Emérita Gallegos, a mi hermano Danilo Cuenca, quienes siempre han creído en mí, gracias por su amor, por su sacrificio y por enseñarme a nunca rendirme ante los obstáculos de la vida, han sido un pilar fundamental a lo largo de toda mi formación. Me han enseñado a ser la persona que soy hoy, mis principios, mis valores, mi perseverancia y mi empeño. Todo esto con una enorme dosis de amor y sin pedir nada a cambio. Este logro es en su honor.

A mis familiares y mejores amigas de la universidad Ana Paula Faicán y Carolina Astudillo por estar presentes siempre, con su apoyo incondicional, confianza y comprensión, han sido las mejores compañeras a lo largo de la carrera y en mi vida.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por brindarme salud e inteligencia, por guiarme a lo largo de mi existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y debilidad, a la Universidad Católica de Cuenca y al personal docente de la Carrera de Medicina, por compartir sus conocimientos a lo largo de la preparación de mi profesión.

A mi tutor de tesis Jorge Ochoa y pares revisores Jorge Yáñez y Christian Jaramillo, quienes me ayudaron con su conocimiento y recomendaciones, para lograr la realización de este trabajo de titulación.

A mis familiares y amigos, por brindarme su apoyo incondicional siempre.

## **RESUMEN**

**ANTECEDENTES:** La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa crónica con afectación en el sistema inmune. Hoy en día no existe un tratamiento que cure de forma definitiva esta enfermedad, sin embargo, ocrelizumab ha demostrado ser eficaz y seguro durante el tratamiento.

**OBJETIVO:** Describir la eficacia y seguridad de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple

**METODOLOGÍA:** Se realizó una revisión bibliográfica tipo narrativa, mediante la búsqueda y análisis de artículos científicos en bases de datos como Pubmed, Scopus, Scielo, ScienceDirect, clasificados dentro de los cuartiles Q1-Q2. Se aplicó método PRISMA, seleccionando artículos en inglés y español planteados en los últimos 5 años (2017-2022).

**RESULTADOS:** Los resultados encontrados en los diferentes estudios demostraron la eficacia de ocrelizumab logrando gran reducción de la actividad de la enfermedad, reducción en la tasa de recaídas y en la progresión de la discapacidad tanto para pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente como esclerosis múltiple primaria progresiva. El perfil de seguridad fue aceptable, con eventos adversos de intensidad leve a moderada.

**CONCLUSIÓN:** Ocrelizumab demostró una eficacia significativa principalmente en la reducción de recaídas en la esclerosis múltiple remitente recurrente y retrasa la progresión de la enfermedad en la esclerosis múltiple primaria progresiva, sus beneficios superaron los riesgos potenciales. Por lo que en general es una buena opción terapéutica en comparación con otras terapias.

**PALABRAS CLAVE:** ESCLEROSIS MÚLTIPLE, OCRELIZUMAB, TRATAMIENTO, EFICACIA, SEGURIDAD.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Multiple sclerosis is a chronic neurodegenerative disease with immune system involvement. Today no treatment definitively cures this disease; however, ocrelizumab has proven to be effective and safe during treatment.

**OBJECTIVE:** To describe the efficacy and safety of ocrelizumab in treating multiple sclerosis.

**METHODOLOGY:** A narrative literature review was performed by searching and analyzing scientific articles in databases such as PubMed, Scopus, SciELO, and ScienceDirect, classified within the Q1-Q2 quartiles. PRISMA method was applied, selecting articles in English and Spanish from the last five years (2017-2022).

**RESULTS:** The results found in the different studies demonstrated the efficacy of ocrelizumab, achieving a significant reduction in disease activity, reduction in relapse rate, and disability progression for both patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis. The safety profile was acceptable, with mild to moderate adverse events.

**CONCLUSION:** Ocrelizumab demonstrated significant efficacy in reducing relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis and delaying disease progression in primary progressive multiple sclerosis; its benefits outweighed the potential risks. Therefore, it is generally a good therapeutic option compared to other therapies.

**KEYWORDS:** MULTIPLE SCLEROSIS, OCRELIZUMAB, TREATMENT, EFFICACY, SAFETY.

## **INDICE**

RESUMEN .....	7
ABSTRACT.....	8
CAPITULO I .....	11
1.1 INTRODUCCION .....	11
1.2 PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA .....	13
1.2.1. Formulación de pregunta de investigación.....	14
1.3 JUSTIFICACION.....	14
CAPITULO II.....	16
2. MARCO TEORICO.....	16
2.1. Definición .....	16
2.2. Epidemiologia.....	16
2.3. Etiología.....	17
2.4. Fisiopatología .....	19
2.5. Clasificación Clínica.....	20
2.6. Diagnostico .....	21
2.7. Tratamiento.....	26
2.8. Ocrelizumab.....	27
CAPITULO III.....	31
3. OBJETIVOS.....	31
3.1. Objetivo General.....	31
3.2. Objetivo Específico: .....	31
CAPITULO IV.....	32
4. METODOLOGIA .....	32
4.1. Tipo de estudio .....	32
4.2. Criterios de inclusión.....	32
4.5. Organización de la información .....	33
CAPITULO V.....	34
5. RESULTADOS.....	34
5.1 Selección de estudios.....	34
5.2. Detallar la eficacia de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple.....	34

<i>Tabla 4. Eficacia de ocrelizumab en la esclerosis múltiple.</i> .....	35
5.3. Relacionar la eficacia de ocrelizumab frente a otros fármacos en el tratamiento de EM41	
<i>Tabla 5. Eficacia de ocrelizumab frente a otros fármacos.</i> .....	41
5.4. Conocer la seguridad del uso de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple.	43
Tabla 6. Seguridad de ocrelizumab en esclerosis múltiple .....	43
CAPITULO VI.....	46
6. DISCUSION.....	46
CAPITULO VII .....	50
7. CONCLUSION .....	50
CAPITULO VIII.....	51
8. BIBLIOGRAFIA.....	51
ANEXOS .....	58

## **CAPITULO I**

### **1.1 INTRODUCCION**

La Esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante autoinmune crónica con carácter neurodegenerativo del sistema nervioso central, inicia con la pérdida de mielina que eventualmente provocara daño axonal irreversible (1).

Los últimos estudios arrojan datos de prevalencia elevada que afecta aproximadamente a tres millones de personas a nivel mundial, con mayor incidencia en el sexo femenino y en el grupo de adultos jóvenes alrededor de los 20 a 40 años, siendo la principal causa de discapacidad en este grupo (2).

En 1421 se conoció el primer caso de EM, por Saint Lidwina, de origen holandés, quien experimento la forma progresiva de la enfermedad hasta llegar a la paraplejia. Mas adelante en 1830 el patólogo Robert Carswell y anatomista Jean Cruveilhier dieron las primeras ilustraciones y descripciones de las lesiones nerviosas asociadas con esta enfermedad. El diagnóstico clínico de la Esclerosis Múltiple fue dado por primera vez, por el Dr. Jean Martin Charcot en 1868, quien identifico las primeras placas escleróticas o placas de desmielinización y la denomino como “Esclerosis en placas”. A partir de ahí se realizaron múltiples investigaciones de la mano de varios científicos quienes relacionaron la patología con la influencia de células T y células B por lo que entre 1960 y 1970 se reconoció como una enfermedad autoinmune del sistema nervioso (2). Mientras que en Ecuador entre 1980 y 1990 la EM era considerada una enfermedad exclusiva de caucásicos, no existente en el país. El primer reporte se dio en 2008 y fue un verdadero reto debido a la falta de equipos de resonancia magnética para un diagnóstico certero (3,4).

Se desconoce la etiología, no obstante, se asocia a factores genéticos y ambientales como tabaquismo, falta de vitamina D, género, obesidad, virus del Epstein Barr entre otros.

Conforme aumenta la progresión de la enfermedad se clasifica en diferentes etapas en base a los síntomas que están comúnmente presente (5).

Las manifestaciones clínicas más comunes son los déficits sensoriomotores, alteración del equilibrio, debilidad, fatiga y síntomas visuales como visión borrosa, diplopía, pérdida de la visión. El comienzo de esta enfermedad suele asociarse a la inflamación del nervio óptico, conocido como neuritis óptica, la cual se presenta en un 15-20% de los casos al inicio y en un 38-50% en algún momento durante el transcurso de la enfermedad (6).

Hoy en día no existe una cura definitiva para la esclerosis múltiple, sin embargo, en los últimos años el tratamiento consiste en un manejo terapéutico basado en la sintomatología y la modificación de la enfermedad, existen 16 fármacos modificadores de la enfermedad (FME) aprobados por la Europea Medicines Agency. A pesar de esta multitud de medicamentos terapéuticos disponibles, los individuos afectados por esta condición continúan experimentando brotes y hasta un 50% presenta un deterioro significativo en la progresión de esta patología. Por lo tanto, es importante conocer los diferentes perfiles de eficacia y seguridad de estos fármacos (7).

En este caso se realizará una investigación sobre ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, el cual actúa específicamente contra los linfocitos B que expresan CD20. Es el primer fármaco aprobado para el tratamiento de esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) y esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) por la Food and Drug Administración Estadounidense y la Europea Medicines Agency en marzo y noviembre de 2017

respectivamente. Este fármaco controla la actividad de la esclerosis múltiple al reducir la presencia de linfocitos B, que son responsables de producir anticuerpos que dañan al SNC en la EM (8).

## **1.2 PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA**

La esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica inflamatoria de carácter crónico más frecuente en adultos jóvenes, al no existir un tratamiento definitivo las recaídas de los síntomas neurológicos y la progresión de la enfermedad pueden a largo plazo causar discapacidad grave y aumentar el riesgo de muerte prematura. Se debe tener en cuenta que esta enfermedad en la actualidad afecta a nivel global aproximadamente a tres millones de personas, con un aumento del 30% en relación a los casos reportados en el 2013, con mayor afectación a mujeres en un 69% frente a hombres con un 31% (9,10).

La complejidad de esta condición se deriva de las presentaciones clínicas, de las cuales el 85% de los casos corresponden a EMRR. Hoy en día, a pesar de las diferentes terapias modificadoras de la enfermedad, existen ciertas dificultades a la hora de elección de un tratamiento eficaz; pues la variedad de síntomas experimentados por los pacientes y el nivel de discapacidad distinto dan lugar a una respuesta inestable del tratamiento dependiente del individuo y etapa de EM. Con la llegada de ocrelizumab, se plantea una nueva estrategia de tratamiento para EMRR Y EMPP, ya que demostró una reducción significativa principalmente en la tasa de recaídas, la progresión de discapacidad y actividad en la resonancia magnética, sumado a un perfil de seguridad aceptable (11).

Por lo tanto, para lograr una mejor comprensión sobre el efecto que produce ocrelizumab y así conocer cuál es su eficacia y seguridad en los pacientes con EM, que son tratados con este fármaco, como opción terapéutica, se plantea la siguiente pregunta de investigación.

### **1.2.1. Formulación de pregunta de investigación**

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple?

## **1.3 JUSTIFICACION**

Se han investigado varias estrategias terapéuticas, por lo que en la actualidad existen diversos fármacos modificadores de la enfermedad con propiedades antiinflamatorias, centrados principalmente en la reducción de nuevas lesiones observadas en las imágenes de resonancia magnética, así como la reducción de nuevos brotes o recaídas y progresión de la discapacidad. En los últimos años se han realizado investigaciones y ensayos sobre el tratamiento de EMRR Y EMPP, teniendo resultados efectivos únicamente para EMRR. Sin embargo, recientemente aprobó el tratamiento para la fase activa de EMPP a través de ocrelizumab.

Este trabajo tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ocrelizumab en la población con esclerosis múltiple en base a la evidencia científica disponible. Este medicamento demostró eficacia en la reducción de recaídas y en la actividad en las resonancias magnéticas en la EMRR, así como retraso en la progresión de la enfermedad en la EMPP, con una seguridad aceptable, en los cuales se informó con gran frecuencia efectos adversos de gravedad leve a moderada.

Con el aumento de las tasas globales de EM, particularmente en países de ingresos bajos y medios, se vuelve crucial garantizar el acceso oportuno a tratamientos que sean seguros y eficaces para las personas que padecen esta patología. La importancia de dar a conocer sobre ocrelizumab surge de la escasez de investigaciones realizadas en Latinoamérica y dentro del país.

En Ecuador, no existen reportes acerca de la eficacia o seguridad de los agentes modificadores de la enfermedad, en pacientes con esclerosis múltiple, por lo cual, esta investigación busca aportar tanto en lo teórico y en lo práctico los conocimientos sobre la relación de ocrelizumab y la esclerosis múltiple. Desde el punto de vista social beneficiará a todos los pacientes que padecen esta enfermedad a partir de los planes de intervención que se deriven del mismo y en general a toda la comunidad.

## **CAPITULO II**

### **2. MARCO TEORICO**

#### **2.1. Definición**

La EM se define como una enfermedad desmielinizante autoinmune crónica con un componente neurodegenerativo a través del cual se van produciendo diferentes grados de daño a nivel axonal, esta enfermedad afecta principalmente al sistema nervioso central (12)

#### **2.2. Epidemiología**

La incidencia esclerosis múltiple va en aumento con un reporte de 2,8 millones de casos diagnosticados a nivel mundial, con una prevalencia de 36 casos por cada 100.00 habitantes, en comparación al año 2013 donde ese conocía una cifra de 2,3 millones de personas (10). Afecta principalmente a adultos de 20 a 40 años de edad y al género femenino, se considera la causa más habitual de discapacidad neurológica en adultos jóvenes (13).

La EM presenta cifras más elevadas en el continente americano y europeo, según la OMS, en Europa el número de casos reportados es de 133 por cada 100.000 habitantes, en el continente Americano de 112, en el Mediterráneo Oriental de 30, Sudeste Asiático de 9, África de 5 y Pacifico Occidental de 5 (14,15). Múltiples estudios demostraron que la prevalencia está relacionada con la latitud es por ello que hay mayor distribución en áreas que se encuentran lejos de la línea Ecuatorial (15).

En Ecuador, los últimos reportes realizados dan como resultado una fluctuación de 3 a 5 casos por 100.000 habitantes. En la capital del país, la ciudad de Quito, se obtuvo una prevalencia de 4.51 cada 100.000 habitantes con una edad promedio de 41 años y predominantemente en mujeres con una proporción de 2:1. En la ciudad de Cuenca, se estimó una prevalencia de 3,88

cada 100.000 habitantes con una edad promedio de 37 años, con predominio en mujeres en una relación 4:1 (4). Según el INEC, las regiones en las que se concentra el mayor número de casos son la provincia de Pichincha y Azuay, obteniendo las tasas más altas de prevalencia. Finalmente, en comparación a nivel global nuestro país representa un bajo nivel de prevalencia (16).

### 2.3. Etiología

El origen de la EM no se ha identificado, sin embargo, los estudios epidemiológicos han ayudado a crear un modelo multifactorial, donde se demuestra la relación de factores tanto genéticos como ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

- **Genética:** En el desarrollo de la esclerosis múltiple existe una predisposición genética. Varios estudios han evidenciado un grupo de genes, conocidos como antígenos del linfocito humano (HLA), localizados en el cromosoma 6 del complejo mayor de histocompatibilidad responsable de la respuesta inmunitaria. El marcador genético relacionado con la EM es el haplotipo HLA-DR2. Además, se asocian otros factores de riesgo como antecedentes familiares, por lo que pacientes que tienen familiares de primer grado con la enfermedad tienen un riesgo de 15 a 25%, mientras que, en gemelos cigóticos, su riesgo es de 30 a 50% (5,17).
- **Etnia:** Los afroamericanos presentan menor riesgo, un 40% menos susceptibles que aquellos con piel blanca, así mismo el porcentaje de riesgo es bajo en personas de Latinoamérica y Asia. En los caucásicos se evidencia el haplotipo HLA-DRB1\*15 y una respuesta inmune poco activa por lo que los hace más susceptibles para desarrollar EM (1,5).

- **Agentes Infecciosos:** uno de los agentes infecciosos más importantes que se ha relacionado con la EM, es el virus del Epstein Barr (EBV), durante las investigaciones sobre los anticuerpos se han encontrado altos niveles de este virus por lo que se asocia a un mayor riesgo. La influencia del EBV en la EM plantea varias hipótesis entre ellas: una posible infección de células B, mismas que se infiltran en el SNC ocasionando una respuesta de linfocitos T citotóxicos y daño del tejido; mimetismo molecular entre el EBV y los antígenos de la mielina provocando activación de linfocitos T y B y por acción directa del EBV a través de la transactivación de un retrovirus endógeno que codifica un superantígeno, el cual infecta a las células B autorreactivas (18).
- **Vitamina D:** Esta vitamina es un importante modulador de la respuesta inmune, facilita la acción de las células T reguladoras y promueve un perfil de Th2. Sus bajos niveles en el cuerpo están relacionados con mal pronóstico de la enfermedad (19).
- **Tabaco:** Pacientes con hábitos de fumar presentan mayor riesgo de EM, se relaciona la irritación broncopulmonar provocada como consecuencia de la exposición constante al tabaco. Esta irritación induce una respuesta de perfil proinflamatorio, con activación microglía, estrés oxidativo y disminución de las células T reguladoras provocando un aumento de la inflamación, leucocitosis y un aumento de células T CD4 Y CD8 (20,21).
- **Obesidad:** se considera un factor de riesgo para la enfermedad, debido a que en la obesidad existe una inflamación que facilita la liberación de citocinas proinflamatorias y eleva los niveles de adipocinas como la interleucina-6 (IL-6) que está relacionado con el aumento citocinas proinflamatorias. Posteriormente en el SNC, la obesidad va a provocar desmielinización inflamatoria y neurodegeneración debido al aumento de IL-6, capaz de disminuir la velocidad de conducción nerviosa y aumentar la neuropatía, así mismo este

efecto se relaciona con la disminución del volumen de la materia gris cerebral por lo que se ha evidenciado en el plasma y LCR altas concentraciones de IL-6 (22).

Por otro lado, la disminución de vitamina D, el hábito de fumar y la obesidad en la adolescencia se relacionan, ya que en estas situaciones se producen interacción con genes HLA, gen que aumenta el riesgo de EM.

#### **2.4. Fisiopatología**

El desarrollo de la esclerosis múltiple inicialmente se da por áreas localizadas de desmielinización, conocido como placas. Esta patología se da en personas genéticamente susceptibles y el riesgo es mayor cuando están expuestos a factores ambientales.

La tolerancia inmunológica sufre una alteración, que favorece la producción de células autorreactivas. Dentro de los ganglios linfáticos se activan las células T autorreactivas y células B, lo que conduce a su diferenciación en células efectoras, incluidas las células T- CD8+ y las células T- CD4+. Una vez activadas, estas células atraviesan la barrera hematoencefálica y son estimuladas aún más por las células presentadoras de antígenos de esta zona (5). Este proceso de activación desencadena la producción de citocinas y quimiocinas, dando lugar a la facilidad de entrada de otros tipos de células sanguíneas periféricas en el SNC. Dentro del SNC, los macrófagos y las células T activadas se dirigen y atacan a los componentes de la mielina, liberando citoquinas que activan a las células B para transformarse en células plasmáticas y producir anticuerpos. Esta respuesta inflamatoria posteriormente provocará desmielinización y daño axonal. Las células B dentro del SNC y líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentran elevadas y provocan expansión clonal e hipermutación como consecuencia de su activación.

Estas células tienen la capacidad de producir bandas oligoclonales y provocar bloqueo a través de anticuerpos CD20 (23).

Es decir, inicialmente el sistema inmune de nuestro cuerpo ataca destruyendo las vainas de mielina y oligodendrocitos de los nervios provocando una lesión. En las fases progresivas primarias o secundarias predomina un componente degenerativo en los que se incluye pérdida neuroaxonal creciente por exposición a un medio inflamatorio, alteración de canales iónicos, exteriorización desmielinizante de axones, daño oxidativo, mitocondria disfuncional, pérdida de capacidad para reparar lesiones de los oligodendrocitos e inflamación persistente (24).

## **2.5. Clasificación Clínica**

Inicialmente la EM se clasifica en dos grupos: esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) y esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). No obstante, en base a la frecuencia de recaídas y el patrón de progresión se dividen en cuatro subtipos:

- **Síndrome clínico aislado (SCA):** Este tipo hace referencia a la presencia de un episodio único de disfunción neurológica causado por inflamación o desmielinización, el cual se resolverá de forma parcial o completa en un periodo de 24 horas, además estos pacientes no cumplen con criterios de diseminación temporal o espacial. Durante estos episodios se presentan síntomas que pueden ir desde una neuritis óptica hasta síntomas cerebelosos y sensoriales (6,25).
- **Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR):** Es el tipo más común de esclerosis múltiple representado en un 85% de los casos, esta etapa se caracteriza por presentar periodos en los que el sistema inmunológico ataca a la mielina provocando disfunción neurológica que se conoce como recaídas y periodos de estabilidad clínica sin la

presencia de síntomas neurológicos llamados remisiones. Los pacientes presentan episodios de déficit neurológico de al menos 24 horas en 30 días. Entre los síntomas que presentan están debilidad, sensibilidad alterada, deterioro del equilibrio, deterioro de la agudeza visual y visión de color o visión doble (25).

- Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP): Representa el 15% de los pacientes con este tipo de esclerosis múltiple. Este tipo se caracteriza por su inicio en personas mayores de 40 años. El curso de los síntomas se presenta de forma progresiva y la discapacidad empeora sin periodos de remisión, el déficit neurológico evolución durante al menos 1 año. Con mayor frecuencia se presenta parapesia progresiva y en menor frecuencia un síndrome cerebeloso, síntomas sensitivos o neuritis óptica (25).
- Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP): Representa el 25%. En este grupo se encuentran aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente no tratados que posteriormente desarrollaran empeoramiento progresivo de la función neurología y de la discapacidad a largo plazo. Este tipo de esclerosis se da lugar después de 10 a 15 años desde el inicio de EMRR (26).

## **2.6. Diagnostico**

El diagnóstico de EM se basa en la clínica a través de la cual se haya realizado un correcto diagnostico diferencial, eliminando así enfermedades que pueden estar relacionadas con los síntomas; además debe existir evidencia objetiva de la presencia de lesiones desmielinizante en el SNC y finalmente se debe demostrar la diseminación en el espacio y tiempo. Sumado a esto se realizan pruebas complementarias que ayudan a un diagnóstico más eficaz. Estas pruebas incluyen (27) :

- **Análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR):** esta prueba busca encontrar un índice de inmunoglobulina G (IgG) mayor a 0.7 y presencia de bandas oligoclonales de IgG (BOCG). La evidencia de BOCG se da a través del estudio del patrón de distribución de la IgG en suero y LCR. Este patrón puede ser difuso y sin bandas identificables que se conoce como policlonal; o bandas bien definidas conocidas como oligoclonal. Las bandas oligoclonales (BOCG) son muy específicas, no obstante, no son exclusivas de la esclerosis múltiple. Se asocia a esta enfermedad cuando se detectan mínimo dos bandas positivas en LCR y negativas en suero (28).
- **Resonancia magnética (RM):** estudio imagenológico con mayor sensibilidad para el diagnóstico de EM, ayuda a predecir la progresión y recurrencia de la enfermedad. A través de este estudio se evidenciarán lesiones desmielinizantes las cuales se presenta como lesiones hiperintensas en secuencias T2 comúnmente en sustancia blanca juxtacortical, periventricular, fosa posterior y la medula espinal. El diagnóstico se da cuando existen lesiones en dos o más áreas del SNC lo que se conoce como diseminación en espacio (DIS) y cuando las lesiones suceden en diferentes tiempos, conocido como, diseminación en tiempo (DIT) (29).

Una vez se evidencian estas lesiones, es necesario el uso de contraste endovenoso, en este caso el gadolinio (Gd), contraste que permite diferenciar lesiones agudas y crónicas logrando así demostrar DIT. Las lesiones que se realzan con Gd indican desmielinización aguda o activa mientras los que no realzan con este contraste indican cronicidad o inactividad de la enfermedad (29).

Evidencia de DIS	Evidencia de DIT
Presencia de $\geq 1$ lesión en secuencias T2 en $\geq 2$ de las siguientes áreas: cortico-yuxtacortical, periventricular, infratentorial y medula espinal	Presencia simultánea de lesiones con y sin realce tras la administración de Gd en una misma RM.  Aparición de al menos 1 nueva lesión (con o sin realce de Gd) en una RM de seguimiento realizada en cualquier momento después de una RM previa
	Criterio alternativo para la demostración de DIT: presencia de bandas oligoclonales

**Tabla 1.** Criterios para la demostración de diseminación en tiempo y espacio mediante estudios paraclínicos. Etemadifar, M (30).

- Potenciales Evocados:** potenciales eléctricos que se generan tras la estimulación del sistema nervioso central, gráficamente están formados por ondas positivas y ondas negativas, que detectan lesiones no evidentes en la clínica. Los más útiles en la Esclerosis Múltiple son los potenciales evocados visuales, los cuales se registran ante una estimulación visual. El 75% de los pacientes con EM presenta alteración de los potenciales evocados y su hallazgo más frecuente es el aumento de latencia P100, que indica la desmielinización (31).

Para un correcto diagnóstico de esclerosis múltiple se utilizan los criterios diagnósticos de McDonald, cuya última actualización fue realizada en el año 2017, que consiste en determinar lesiones en el SNC en tiempo y espacio (30).

	<b>NÚMERO DE LESIONES CON EVIDENCIA CLÍNICA OBJETIVA</b>	<b>DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA UN DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE</b>
≥2 ataques clínicos	≥2	*Ninguno*
≥2 ataques clínicos	1  (así como evidencias históricas bien definidas de un ataque previo que involucró una lesión en una ubicación anatómica distinta)	*Ninguno*
≥2 ataques clínicos	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio SNC diferente o por RNM
1 ataque clínico	≥2	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM O demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR
1 ataque clínico	1	-Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio del SNC diferente o por RNM y  -Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM O demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR

**Tabla 2.** Criterios McDonald 2017 para el Diagnóstico de Esclerosis Múltiple (EM).  
*Etemadifar, M (30).*

Una vez diagnosticado la EM, la progresión de la discapacidad varía según el tipo de esclerosis y según los pacientes es por ello que existe un método de cuantificación de la discapacidad que evalúa la situación funcional conocido como Escala Expandida del Estado de Discapacidad

(EDSS) también llamada escala de Kurtzke, denominada así en honor al neurólogo John Kurtzke (32).

<b>Escala</b>	<b>Descripción</b>
0	Examen neurológico normal
1.0	Sin incapacidad, signos mínimos en un sistema funcional
1.5	Sin incapacidad, signos mínimos en más de un sistema funcional
2.0	Incapacidad mínima en un sistema funcional
2.5	Incapacidad mínima en dos sistemas funcionales
3.0	Incapacidad moderada en un sistema funcional, o discapacidad leve en tres o cuatro sistemas funcionales, aunque completamente ambulatorio
3.5	Totalmente ambulatorio, pero con incapacidad moderada en tres o cuatro sistemas funcionales
4.0	Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, hasta unas 12 horas al día a pesar de una incapacidad relativamente grave. Capaz de caminar sin ayuda o descansar unos 500 metros
4.5	Totalmente ambulatorio sin ayuda, levantado durante gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, de lo contrario podría tener alguna limitación de actividad completa o requerir asistencia mínima, caracterizada por una incapacidad relativamente grave. Capaz de caminar sin ayuda o descansar durante unos 300 metros
5.0	Ambulatorio sin ayuda o descanso por unos 200 metros; incapacidad lo suficientemente grave como para imposibilitar actividades diarias completas (por ejemplo, para trabajar todo el día sin disposiciones especiales)
5.5	Ambulatorio sin ayuda o descanso por unos 100 metros; incapacidad lo suficientemente severa como para imposibilitar actividades diarias completas

6.0	Ayuda constante intermitente o unilateral (bastón, muleta o corsé) para caminar unos 100 metros con o sin descanso
6.5	Asistencia bilateral constante (bastones, muletas o aparatos ortopédicos) requiere caminar unos 20 metros sin descansar
7.0	No puede caminar más de 5 metros incluso con ayuda. Esencialmente restringido a una silla de ruedas. Puede usar silla de ruedas manual estándar y puede transferirse solo. Activo en silla de ruedas alrededor de 12 horas al día
7.5	Incapaz de realizar más de unos pocos pasos. Restringido a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para transferir. Silla manual, pero no puede continuar en una silla de ruedas estándar un día completo. Puede requerir una silla de ruedas motorizada.
8.0	Incapaz de caminar, esencialmente restringido a la cama, silla o silla de ruedas, pero puede estar fuera de la cama la mayor parte del día. Retiene muchas funciones de cuidado personal. Generalmente tiene un uso efectivo de los brazos
8.5	Esencialmente restringido a la cama la mayor parte del día. Tiene algún uso efectivo de brazo(s). Conserva algunas funciones de cuidado personal
9.0	Paciente en cama incapacitado. Puede comunicarse y comer
9.5	Paciente en cama totalmente incapacitado. Incapaz de comunicarse efectivamente o comer/tragar
10	Muerte por esclerosis múltiple

**Tabla 3.** Escala del Estado de Incapacidad Ampliada de Kutzke (EDSS). Meyer, S (32).

## 2.7. Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento definitivo para la esclerosis múltiple, sin embargo, la terapéutica dependerá del curso de la enfermedad clasificada en cuatro grupos (33).

- Tratamiento de recaídas o brotes, los cuales reducen el tiempo de evolución de los síntomas controlando la respuesta inflamatoria (34).
- Tratamiento sintomático, destinados a tratar los síntomas asociados con la esclerosis múltiple (34).
- Tratamiento rehabilitador, encargado específicamente de tratar las disfunciones parciales o permanentes asociadas a la patología (34).
- Fármacos modificadores de la enfermedad tienen como objetivo reducir la frecuencia de recaídas, retardar la progresión de la discapacidad y la aparición de nuevas lesiones en la RNM. El uso de cada fármaco va a depender del curso y etapa de la enfermedad en la que se encuentre (7).

## **2.8. Ocrelizumab**

Ocrelizumab también conocido como Ocrevus, proteína que se conoce como anticuerpo monoclonal anti-CD20 humanizado. Pertenece al grupo de los fármacos modificadores de la enfermedad (TME). Este fármaco fue aprobado por la U.S Food and Drug Administration (FDA) en marzo del 2017 para el tratamiento de EM principalmente en EMRR Y EMSP activa, además es el único y primer fármaco aprobado para EMPP. Meses más tarde en noviembre del 2017 la EMA indico su autorización como tratamiento para la esclerosis múltiple primaria progresiva en sus etapas tempranas (35).

### **2.8.1. Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción a través del cual actúa ocrelizumab, según las investigaciones, éste FME actúa en la inmunomodulación, al unirse ocrevus a los linfocitos B va a provocar la eliminación de estos mismos, es así como se reduce la inflamación y los ataques en la vaina de mielina,

provocando a largo plazo menos posibilidades de recaída y por lo tanto retrasa la progresión de la enfermedad. Una vez dada la unión a la superficie celular, ocrelizumab actúa selectivamente reduciendo las células B que expresan CD20 a través de varios mecanismos (36):

- Fagocitosis celular
- Citotoxicidad celular
- Citotoxicidad mediada por el sistema del complemento
- Inducción de apoptosis

### **2.8.2. Dosis y administración**

En Europa, el uso de ocrelizumab está indicado en EM con enfermedad activa y EMPP temprana. En Estados Unidos, está indicado para pacientes con formas recurrente de EM como SCA, EMRR y EMSP activa y para pacientes con EMPP. La dosis recomendada es de 600 miligramos cada seis meses vía intravenosa. La primera dosis se administra en dos perfusiones de 300 miligramos cada una, con un intervalo de dos semanas. Las dosis posteriores serán de 600 miligramos cada seis meses. Previo a la administración de ocrelizumab, 30 a 60 minutos antes se inicia con administración de corticoides y antihistamínicos para reducir las reacciones adversas durante el uso de ocrelizumab (35).

### **2.8.3. Eficacia**

Actualmente existen varios beneficios de este medicamento que demostraron gran eficacia en las diferentes etapas de la enfermedad:

- **Esclerosis múltiple remitente recurrente:** Ocrelizumab demostró reducción en las recaídas, además demostró que puede lograr un retraso de la discapacidad, se realizaron dos estudios clínicos de ocrelizumab vs rebif, el cual pertenece al grupo de interferones

beta-1a, que hoy en día es aprobado como tratamiento para EMRR. En estos estudios clínicos los pacientes tuvieron lesiones realizadas con gadolinio en T1 y lesiones hiperintensas en T2 y presentaron un máximo de 2 recaídas durante dos años. Finalmente, ocrelizumab demostró reducir el número de recaídas en un 46% en comparación con rebif, por otro lado, el 83% de los participantes no tuvieron recaídas durante el tratamiento, en comparación con Rebif donde el 71% presentó recaídas. Así mismo, aquellos tratados con ocrelizumab presentaron un 40% menos de probabilidades de presentar progresión de la enfermedad comparado con rebif. Por otro lado, se encontró un 94% menos de lesiones en resonancia magnética con ocrelizumab frente a rebif (37). Se realizó otro estudio donde compararon la eficacia de natalizumab y ocrelizumab obteniendo como resultado una eficacia similar en cuanto a la progresión de la enfermedad, sin embargo, con respecto a la reducción del número de recaídas durante el tratamiento, ocrelizumab mostró tener una eficacia superior a natalizumab (38).

- **Esclerosis múltiple primaria progresiva:** Ocrelizumab es el único y primer tratamiento comprobado que ayuda a retrasar la progresión de la discapacidad y reduce las lesiones en EMPP. Estos beneficios se reflejan en un estudio donde participaron pacientes tratados con ocrelizumab vs placebo donde el 33% de aquellos que recibieron ocrelizumab presentaron progresión de la enfermedad frente al 39% que recibió placebo. En cuanto a las lesiones presentadas por RM, con ocrelizumab se observó una reducción del 3% del volumen en T2, mientras que con Placebo se obtuvo un aumento del 7% del volumen de lesiones presentadas en T2 (39).

#### 2.8.4. Seguridad

Por lo general, ocrelizumab es bien tolerado en el tratamiento de EMRR Y EMPP, sin embargo, a través de los primeros ensayos clínicos realizados se ha visto ciertos efectos adversos persistentes:

- **Esclerosis múltiple remitente recurrente:** La seguridad de este tipo de esclerosis múltiple se evaluó a través de los primeros ensayos realizados que fueron OPERA I y OPERA II, donde se realizó una comparación de ocrelizumab vs interferón beta-1 a. Entre los eventos adversos leves presentados comúnmente fueron reacciones relacionadas con la infusión, infecciones del tracto respiratorio superior y tracto urinario. También se informaron en menor frecuencia eventos adversos graves como infecciones graves (40).
- **Esclerosis múltiple primaria progresiva:** La seguridad en la EMPP se informó a través del ensayo ORATORIO que buscó comparar ocrelizumab vs placebo, donde se informaron eventos adversos similares a los presentados en OPERA I y OPERA II. Los eventos adversos presentados con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario (40).

## **CAPITULO III**

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo General**

- Describir la eficacia y seguridad de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple

#### **3.2. Objetivo Específico:**

- Detallar la eficacia del uso de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- Relacionar la eficacia de ocrelizumab frente a otros fármacos en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- Conocer la seguridad del uso de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple.

## **CAPITULO IV**

### **4. METODOLOGIA**

#### **4.1. Tipo de estudio**

Revisión bibliográfica tipo narrativa sobre el tema a investigarse; se seleccionaron artículos científicos para la resolución de los interrogantes de investigación establecidos en este estudio.

#### **4.2. Criterios de inclusión**

Se seleccionaron artículos científicos, que contenían el texto completo, correspondientes al tema de investigación abordados en los últimos cinco años (2017-2022) en revistas científicas indexadas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, casos y artículos publicados en inglés y español; se incluyeron artículos científicos dentro de los cuartiles (Q1-Q2).

#### **4.3. Criterios de exclusión**

Se excluyeron artículos con información incompleta, artículos pagados y publicados antes del 2017, tesis de pregrado, investigaciones con poblaciones que incluyan a menores de edad, cartas de editores y estudios cuyas metodologías o resultados no se encuentre de manera clara y concisa.

#### **4.4. Estrategia de búsqueda**

La información recopilada de este trabajo de investigación se realizó de artículos científicos que cumplieron todos los criterios de inclusión; a través de buscadores y revistas científicas para su posterior selección. Se utilizaron bases de datos como Pubmed, Scopus, Scielo, ScienceDirect; además, palabras claves de acuerdo a los descriptores bibliográficos (DeCS)/(MeSH), las cuales fueron: ocrelizumab, fisiopatología de esclerosis múltiple, mecanismo de acción de ocrelizumab, indicaciones y contraindicaciones de ocrelizumab así como también sus respectivas traducciones

a las ingles ocrelizumab, pathophysiology of multiple sclerosis, mechanism of action of ocrelizumab, indications and contraindications of Ocrelizumab. Se incluyeron operadores booleanos “AND”, “NOT” y “OR”, en idioma español o inglés. Cabe también manifestar que hubo preferencia por los artículos que fueron publicados en el idioma inglés, pero no se descartó los que fueron publicados en español, además debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad a ensayos clínicos.

#### **4.5. Organización de la información**

Inicialmente, los documentos se seleccionaron en función de su título y resumen, seguido de un análisis exhaustivo en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de este proceso de selección se categorizaron según el tipo de documento y condición clínica pertinente. La información recopilada se estructurará de acuerdo con las pautas descritas en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1). En base a este flujograma se determinarán estudios coherentes y precisos para su incorporación en esta investigación.

## **CAPITULO V**

### **5. RESULTADOS**

#### **5.1 Selección de estudios**

Para la selección de estudios se identificaron 125 artículos científicos potencialmente elegibles, de los cuales se seleccionaron 112 posterior a la eliminación de duplicados; durante el cribado se excluyeron 21 artículos, 62 artículos cumplieron los criterios de inclusión descritos en esta revisión bibliográfica, sin embargo para la elaboración de los resultados en base a los objetivos específicos se encontraron 31 artículos científicos, la mayoría de idioma inglés extraídos de la base de datos electrónica Pubmed.

Los estudios arrojaron información importante sobre el uso de este medicamento en el tratamiento de pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple, así como la eficacia de ocrelizumab, cual es la seguridad de ocrelizumab y cuál es la eficacia y seguridad de ocrelizumab comparado con otros fármacos en el tratamiento de EM.

#### **5.2. Detallar la eficacia de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple**

**Tabla 4. Eficacia de ocrelizumab en la esclerosis múltiple.**

Autor/Año	Tipos de estudio	Fármaco	Subtipo	Muestra	Variables de estudio	Resultados	Valor P
Hauser et al. (37) /2017	Ensayo Clínico multicentrico	Ocrelizumab vs interferón beta 1-a (rebif)	EMRR	OPERA I: 821 pacientes  OPERA II: 835 pacientes	Tasa de recaída anualizada	Reducción del 46% OPERA I  Reducción 47% OPERA II	<0,0001  <0,0001
					Progresión de la discapacidad a las 12 semanas	Reducción del 43% OPERA I  Reducción 37% OPERA II	0,0139  0,0169
					Sin recaída a las 96 semanas	Reducción del 43% OPERA I  Reducción 37% OPERA II	0,0001  0,0001
					NEDA (no evidencia de la actividad de la enfermedad)	Reducción del 64% OPERA I  Reducción 89% OPERA II	0,0001  0,0001
					Lesiones captantes de Gd en T1 en la RM	Reducción del 94% OPERA I  Reducción 89% OPERA II	<0,0001  <

						II	0,0001
					Lesiones aumentadas o nuevas en T2 en la RM a la semana 24	Reducción del 77% OPERA I Reducción 83% OPERA II	<0,001 <0,001
Vermesch et al. (41)/2022	Intervencionista	Ocrelizumab	EMRR	680	NEDA (no evidencia de la actividad de la enfermedad)	Reducción 80.4%	0,001
					Tasa de recaída anualizada	Reducción del 89.9%	0,001
					Progresión de la discapacidad a las 24 semanas	Reducción 87.5%	0,001
					Lesiones captantes de Gd en T1 en la RM	Reducción 97,7%	0,001
					Lesiones aumentadas o nuevas en T2 en la RM	Reducción del 91,5%	0,001
Kappos et al. (42) /2017	Intervencionista	Ocrelizumab Vs interferón beta 1-a (Avonex)	EMRR	220	Tasa de recaída anualizada	OCR 600 mg: redujo el 80% OCR 2000 mg: redujo 73%	< 0,0001 <0,0001
					Número de lesiones	OCR 600m: redujo 89%	0,0001

		Vs Placebo			captantes de gd en T1 en la RM	OCRE 2000 mg redujo 96%	0,0001
Bigau et al. (43) /2022	Descriptivo	Ocrelizumab	EMRR	48	Tasa de recaída anualizada	Reducción del 70,7%	0,026
Guttman et al. (44)/ 2022	Interven- cionista	Ocrelizumab vs Ocrelizumab (Subestudio)	EMRR	608	Ausencia de actividad de la enfermedad en 96 semanas	Ocurrió en el 48.1%	0,0001
					Sin recaída a las 96 semanas	Reducción en el 89,6%	0,0001
					Lesiones realizadas con Gd en T1	Reducción del 95,5%	0,0001
					Sin lesiones nuevas o aumentadas en T2	Ocurrió en el 59,9%	0,0001
Pontieri et al. (45)/2021	Descriptivo	Ocrelizumab	EMRR	946	Tasa de recaída anualizada De 0,63 a 0,05	Reducción del 90,3%	0,0001
Sempere et al. (46)/2021	Interven- cionista	Ocrelizumab	EMRR	70	Tasa de recaída anualizada De 1,3 a 0,02	Reducción del 98%	< 0,001

					Lesiones realizadas con Gd en T1 al año	Reducción del 100%	< 0,001
					Lesiones aumentadas o nuevas en T2 en la RM	Reducción del 97,8%	< 0,001
Cobán et al. (47)/2021	Intervencionista	Ocrelizumab	EMRR	59	Tasa de recaída anualizada	De 1,33 a 0,15	---
					% de pacientes con lesiones aumentadas o nuevas en T2	17%	< 0,001
Fernández et al. (48)/2021	Descriptivo	Ocrelizumab	EMRR	144	Tasa de recaída anualizada	Reducción del 91,2%	---
					De 1,12 a 0,10		
					% de pacientes sin lesiones realizadas con Gd en T1	98%	< 0,001
					% de pacientes sin lesiones aumentadas o nuevas en T2	93%	< 0,001
Montalbán et al. (39)/2017	Ensayo Clínico Aleatorizado	Ocrelizumab vs Placebo	EMPP	732	Progresión de la discapacidad a las 12 semanas	Reducción del 24%	0.03
					Progresión de la discapacidad a las 24	Reducción del 25%	0.04

	ORATORIO				semanas		
					Rendimiento de caminata cronometrada de 25 pies empeoro a las 120 semanas	Reducción del 29,4%	0.04
					Cambio porcentual del volumen en lesiones hiperintensas en T2	Reducción del 3.4%	<0.001
					Porcentaje de pérdida de volumen cerebral	Reducción del 17,5%	0.02
Ellwart et al. (49)/2020	Estudio Observacional	Ocrelizumab	EMRR EMPP	210	Tasa anualizada de recaída	Ocurrió en el 13%	
					Progresión de la discapacidad confirmada	Ocurrió en el 5%	0,001
Cellerino et al. (50)/2021	Revision sistémica	Ocrelizumab	EMRR EMPP	59	Tasa anualizada de recaídas De 0,04 a 0,18	Reducción del 100%	0,001
					Progresión de la discapacidad	Reducción del 82,7%	0,001
					% de pacientes sin actividad de la RM	92%	0,001
Rojas J et	Estudio	Ocrelizumab	EMRR	81	Tasa de recaída	Reducción del 85%	0.01

al. (51)/2021	multicéntrico retrospectivo		EMPP		anualizada De 1,4 a 0,23		
					Lesiones realizadas con Gd en T1	Reducción del 92%	0.06
					Sin lesiones nuevas o aumentadas en T2	Reducción del 65%	0.001
					Tasa de recaída anualizada De 1 a 0,22	Reducción del 93%	0.37
					Lesiones realizadas con Gd en T1	Reducción 93%	0.44
					Sin lesiones nuevas o aumentadas en T2	Reducción del 76%	0.05

Título del artículo: Eficacia y seguridad de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple

Autora: Erika Joselyn Cuenca Gallegos

### 5.3. Relacionar la eficacia de ocrelizumab frente a otros fármacos en el tratamiento de EM

**Tabla 5. Eficacia de ocrelizumab frente a otros fármacos.**

Autor/Año	Tipo de estudio	Fármacos	Muestra	Resultados Principales
Bigaut et al (43) / 2022	Estudio observacional	Ocrelizumab vs Fingolimod	102 pacientes cambiaron a ocrelizumab (48) y fingolimod (54) posterior a natalizumab	<p>La ARR al año fue significativamente menor en el grupo de ocrelizumab que en el grupo de fingolimod (<math>0,12 \pm 0,39</math> frente a <math>0,41 \pm 0,71</math>, <math>p = 0,026</math>), con una tasa de recaídas un 70,7 % menor. La probabilidad acumulada de recaídas a 1 año fue del 31,5 % (17/54 pacientes) con fingolimod y del 10,4 % (5/48 pacientes) con ocrelizumab.</p> <p>Lesiones nuevas en RM en T2 ocurrió en el 16,7% con fingolimod vs 0% con ocrelizumab, al año se encontraron nuevas lesiones en T2 en el 16,7 % con fingolimod y 5,3 % con ocrelizumab (<math>p = 0,36</math>).</p>
Zhu et al (52)/2022	Estudio observacional	Ocrelizumab Vs Clardibina Vs Natalizumab	1045 pacientes cambiaron a ocrelizumab (n=445), cladribina (n=76) o natalizumab (n=524) después de fingolimod.	<p>La ARR para ocrelizumab fue 0,07, natalizumab 0,11 y cladribina 0,25. En comparación con natalizumab, el cociente ARR fue de 0,67 (0,47 a 0,96) para ocrelizumab y 2,31 (1,30 a 4,10) para cladribina; el cociente de riesgos instantáneos para el tiempo hasta la primera recaída fue de 0,57 (0,40 a 0,83) para ocrelizumab y 1,18 (0,47 a 2,93) para cladribina.</p> <p>La tasa de interrupción de tratamiento de ocrelizumab fue un 89% menor (IC del 95 %, 0,07 a 0,20) que el natalizumab</p>
Alcala et al (53)/2022	Estudio observacional	Ocrelizumab	95 pacientes, 49 (51,6 %) recibieron	Tras un seguimiento medio de 18,3 meses (DE 5,9), 26 pacientes experimentaron progresión de la discapacidad confirmada (21,4 %); 15 (30,6%) en el grupo de rituximab; y 11 (23,9%) en el grupo de

		Vs rituximab	rituximab y 46 (48,4 %) ocrelizumab	ocrelizumab.
Pape et al (38)/2022	Análisis retrospectivo	Ocrelizumab  Vs Natalizumab	139 pacientes, 76 recibieron ocrelizumab y 63 natalizumab	NEDA-3 después de 30 meses de seguimiento fue alcanzado por el 53,1% en el grupo de ocrelizumab y el 36,1% en el grupo de natalizumab ( p = 0,177).  Ocrelizumab fue superior a natalizumab en cuanto a la aparición de recaídas  La interrupción del tratamiento fue mayor en natalizumab (30,2%) vs ocrelizumab (9.2%) p=0,002

Título del artículo: Eficacia y seguridad de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple

Autora: Erika Joselyn Cuenca Gallegos

#### 5.4. Conocer la seguridad del uso de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple

**Tabla 6. Seguridad de ocrelizumab en esclerosis múltiple**

Autor	Tipo de estudio	Muestra	Fármaco	Dosis	Tiempo	Resultados principales
Hauser et al (37)	Ensayo clínico Fase III OPERA II	835 pacientes	Ocrelizumab vs Interferón beta-1a	600 mg iv Vs 44 ug sc	96 semanas	<p><b>Eventos adversos:</b> El 86,3% del grupo de ocrelizumab informaron 1 evento adverso en comparación con el 85,6% del grupo interferón beta 1-a. <b>Eventos adversos graves:</b> 7,0 % en el grupo de ocrelizumab y el 9,6 % en el grupo de interferón beta-1<sup>a</sup>.</p> <p><b>Abandono del tratamiento:</b> 6,17% con ocrelizumab</p> <p><b>Infecciones:</b> 60,2 % en el grupo de ocrelizumab y el 52,5 % en el grupo de interferón beta-1<sup>a</sup></p> <p><b>Reacciones relacionadas con la infusión:</b> 37,6% en el grupo de ocrelizumab y el 12% en el grupo de interferón beta-1<sup>a</sup></p> <p><b>Neoplasias:</b> 0,2% con ocrelizumab y 0,2% con interferón beta-1a</p>
Montalbán et al (39)	Ensayo Clínico Fase III	732 pacientes	Ocrelizumab vs Placebo	600 mg	120 semanas	<p><b>Eventos adversos:</b> El 95,1% del grupo ocrelizumab informaron al menos 1 evento adverso en comparación con el 90,0% del grupo que recibió placebo</p> <p><b>Eventos adversos graves:</b> 20,4 % en el grupo de ocrelizumab y el 22,2 % con placebo, de los cuales el 4,1% que recibieron ocrelizumab y 3,3% placebo abandonaron el tratamiento.</p> <p><b>Abandono del tratamiento:</b> 3,35% con ocrelizumab</p> <p><b>Reacciones relacionadas con la infusión:</b> 39,9% con ocrelizumab y el</p>

						<p>25,5% con placebo.</p> <p><b>Infecciones:</b> 71,4 % en el grupo de ocrelizumab y del 69,9 % en el grupo de placebo.</p> <p><b>Neoplasias:</b> 2,3% con ocrelizumab y 0,8% en el grupo de placebo</p>
Kappos et al (42)	Estudio Multicéntrico	220 pacientes	Ocrelizumab vs Placebo Vs interferón beta-1a	600 mg vs 2000 mg vs 30 ug	24 semanas	<p><b>Eventos adversos graves:</b> 4% en el grupo de placebo vs 2% en el grupo de Ocrelizumab 600 mg vs 5% en el grupo de Ocrelizumab 2000 mg y 4% del grupo interferón beta-1a</p>
Vermersh et al (41)	Ensayo multicéntrico Fase III	680 pacientes	Ocrelizumab	600 mg	96 semanas	<p><b>Eventos adversos:</b> El 89,1% informó al menos un evento adverso, de los cuales el 7,2% fueron eventos adversos graves</p> <p><b>Reacciones relacionadas con la infusión</b> se dio en el 43,2%, con mayor frecuencia durante la primera dosis en un 31,9% vs infusiones posteriores de 9,0% en la semana 72.</p> <p><b>Infecciones:</b> el 1,6% de los pacientes experimento al menos una infección</p> <p><b>Neoplasias:</b> se desarrollaron 3 neoplasias correspondiendo a un 0,4%.</p>
Sempere et al (46)	Estudio Retrospectivo	228 pacientes	Ocrelizumab	600mg	96 semanas	<p><b>Reacciones relacionadas con la infusión:</b> un total del 23,2% fueron leves a moderadas, La tasa disminuyó desde la primera infusión (22,3 %) a la segunda (11,7 %) y posteriormente (7,3 %)</p>

	Fase III					<p><b>Interrupción del tratamiento:</b>2,9%</p> <p><b>Infecciones:</b> 13% desarrolló infecciones,8% infecciones del tracto respiratorio superior y 5% infecciones del tracto urinario.</p> <p><b>Neoplasias:</b> se desarrolló en el 0,43% de la población</p>
Manchon et al (54)	Estudio Multicéntrico Fase IV	422 pacientes	Ocrelizumab	600 mg	72 semanas	<p><b>Eventos adversos</b> se notificaron EA en el 89,3 % de los pacientes y EA graves en el 8,5 % hasta la semana 72</p> <p><b>Reacciones relacionadas con la infusión:</b> informados en el 47,6 % de los pacientes</p> <p><b>Infecciones:</b> el 45,7% experimentaron infecciones</p> <p><b>Neoplasia:</b> se dio el 0,5% de pacientes</p>
Hauser et al (55)	Ensayo Clínico Aleatorizado Fase III	5.680 pacientes  (11 ensayos clínicos)	Ocrelizumab  Vs Placebo  Vs Interferon beta-1a	600 mg	7 años	<p>Durante los 7 años, el 3,19 % (n = 181) interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso. Muertes se dieron en 26 pacientes, con una tasa de 0,14 por 100 PY (IC 95 %, 0,09-0,21).</p> <p><b>Infecciones</b> graves representada por una tasa de 2,01 por 100 PY (IC 95%, 1,81-2,23) entre los cuales destacan infecciones del tracto urinario (0,30 por 100 PY).</p> <p><b>Neoplasias malignas</b> fue de 0,46 por 100 PY (IC del 95 %, 0,37-0,57).</p>

Título del artículo: Eficacia y seguridad de ocrelizumab en el tratamiento de esclerosis múltiple

Autora: Erika Joselyn Cuenca Gallegos

## CAPITULO VI

### 6. DISCUSION

La EM, es una enfermedad crónica degenerativa con afectación neurológica e inmunológica, que cada día afecta a millones de personas a nivel mundial (10). El manejo terapéutico para esta patología se torna complejo, debido a que en la actualidad no existe un tratamiento definitivo para curar la enfermedad. Es así que con la aparición de ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD20, el abordaje de estos pacientes ha tenido grandes avances principalmente en la EMRR Y EMPP, por lo que es importante conocer cuál es la eficacia y seguridad (40,56).

En el caso de eficacia de ocrelizumab en EMRR, demostró su capacidad para reducir sustancialmente la tasa de recaídas anualizadas (ARR), así son los datos que Hauser et al (37), detalla en su ensayo clínico de fase III (OPERA), donde la ARR tuvo una tasa de reducción entre el 46% y 47% con ocrelizumab. Al igual que Kaposs et al. (42), presentó una comparación del uso de ocrelizumab a bajas dosis de 600 miligramos y altas dosis de 2000mg donde se evidencio una ARR reducida del 80%. Pontieri et al. (45), en su estudio evaluó 1,104 pacientes con esclerosis múltiple de los cuales solo el 9,3% experimentó una recaída. Todos evidenciaron valores significativos en reducción de la ARR, con excepción de Rojas et al. (51), donde se obtuvo una ARR de 0,26 un número significativamente alto que el observado en los primeros ensayos, sin embargo hay que tener en cuenta los valores iniciales de ARR previo a ocrelizumab que fueron altos , el número de pacientes reducido y el tiempo de seguimiento (1 año), siendo el más corto de todos los estudios.

En relación a la EMPP, Montalbán et al. (39), a través de su ensayo clínico fase III menciona la eficacia del uso de ocrelizumab, demostrando una reducción de la progresión de la discapacidad a las 12 semanas de un 32,9% con ocrelizumab comparado con placebo (39,3%)

y a las 24 semanas en ocrelizumab con 29,6% frente a 35,7% en placebo. Estos resultados tienen gran importancia ya que ocrelizumab es la primera y única terapia aprobada para la EMPP.

En aspectos radiológicos, ocrelizumab demostró eficacia tanto para EMRR como para EMPP. En cuanto a las lesiones T1 potenciadas con gadolinio, Hauser et al. (37), documentó reducciones que van desde el 89% a 94%. Además, Vermesh et al. (41), reportó una reducción notable del 97,7% en su estudio mientras que, Kappos et al. (42), en su estudio de comparación de dosis de 600 miligramos comparado con 2000 miligramos, obtuvo resultados satisfactorios en el grupo que recibió dosis altas con una reducción de lesiones en el 96% frente al 80% con dosis bajas. Así mismo disminuyó favorablemente la presencia de nuevas lesiones o lesiones aumentadas en T2 Sempere et al. (46), obtuvo una reducción del 97,8% y Fernández et al. (48), del 93%.

Por otro lado, con respecto a la eficacia de ocrelizumab frente a otros tratamientos se encontraron resultados bastante sólidos debatidos con diferentes rangos de eficacia en las características clínicas. Los estudios presentados en esta investigación coinciden en que ocrelizumab es una de las mejores opciones terapéuticas. Por ejemplo, Bigaut et al. (43), en el año 2022, en su estudio observacional, realiza a modo general una comparación de la eficacia entre ocrelizumab vs fingolimod en el cual se evidenció una ARR significativamente menor en el grupo de ocrelizumab con una tasa de recaída de un 70,7% menor, así mismo en cuanto a características radiológicas al año se encontró, nuevas lesiones a nivel de T2 en un 16,7% con fingolimod vs un 5,3% con ocrelizumab. Adicional a esto, Zhu et al. (52), encontró resultados muy similares en su estudio comparativo, en donde se constató una ARR significativamente superior en ocrelizumab que fue de 0,07, comparado con natalizumab en un 0,11 y clardibina de un 0,25.

Alcalá et al. (53), en su estudio observacional demostró resultados favorables para ocrelizumab demostrando una progresión de discapacidad confirmada de un 30,6% con ocrelizumab frente a un 23,9% con rituximab.

Así mismo, Pape et al. (38), ha modo generalizado demuestra la eficacia de ocrelizumab principalmente en NEDA (sin evidencia de actividad de la enfermedad) con un 53,1% comparado con natalizumab con un 36,1%. Además, cabe resaltar la interrupción del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de natalizuamb (30,2%) que con ocrelizumab (9,2), ya que uno de los principales riesgos con natalizumab fue la presencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección grave del SNC. Así mismo, Zhu et al. (52), presentó una tasa de interrupción 89% menor con ocrelizumab frente a natalizumab.

Finalmente, en lo relacionado con la seguridad de ocrelizumab durante el tratamiento de la EM, demostró tener un perfil de seguridad favorable y aceptable, tanto para pacientes con EMPP Y EMRR, ya que no se encontraron diferencias en seguridad relacionados con la etapa. Sin embargo, se debe tener en cuenta considerar posibles riesgos potenciales y eventos adversos implicados. En la mayoría de estudios se evidencio significativamente la presencia de al menos un evento adverso, de los cuales el más común fue las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) de gravedad leve a moderada que fueron manejadas con ajustes de velocidad de infusión y tratamiento sintomático en el 95% de los casos. Es por ello que estas reacciones fueron más frecuentes en las primeras dosis y disminuyeron en las dosis posteriores, debido a la adaptación del sistema inmune.

En esta línea, los resultados hallados fueron similares a corto plazo por ejemplo Hauser et al.(37), halla eventos adversos en el 80,1% de la población , con RRI en el 30,9% y abandono de tratamiento del 6,17% de los pacientes. Mientras que Montalbán et al. (39), evidenció eventos adversos en el 86,3%, en los cuales predominó las RRI con un 37,6% y el 3,35%

abandonó el tratamiento. Por otra parte, Hauser et al (55), realizó un seguimiento de seguridad a largo plazo durante 7 años donde encontró cifras similares en cuanto a abandono de tratamiento por algún evento adverso que fue de 3,19%.

Dentro de la seguridad se incluyen posibles efectos secundarios posterior a su uso, de acuerdo al mecanismo de acción de ocrelizumab, brinda beneficios terapéuticos y a su vez afecta al sistema inmune, por lo que en este punto aumenta el riesgo de padecer infecciones. Mancho et al. (54), por su parte destaca infecciones en un 45,7% de la población, mientras que Sempere et al. (46), presentó en un 13% con predominio de infecciones a nivel del tracto respiratorio superior y tracto urinario.

La incidencia de neoplasias en todos los estudios realmente fue muy baja, aún no está clara la relación directa de ocrelizumab y el desarrollo de neoplasias, no obstante, es importante conocer que este riesgo dependerá de la susceptibilidad de cada paciente. Vermersh et al. (41) y Sempere et al. (46), en sus estudios reportan presencia de neoplasias en el 0,4%. Los resultados a largo plazo aún están evolucionando, Hauser et al (55) durante 7 años encontró una incidencia del 0,46%, por ello es importante el seguimiento continuo y la posterior vigilancia a la comercialización para definir aún más el perfil de seguridad a largo plazo en términos de riesgo de malignidad.

## CAPITULO VII

### 7. CONCLUSION

El tratamiento de la esclerosis múltiple actualmente es un verdadero reto. Sin embargo, a través de extensos ensayos e investigaciones se concluyó una gran eficacia y un perfil de seguridad favorable en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Se demostró que ocrelizumab tiene gran capacidad para reducir la tasa de recaída anualizada y la progresión de la discapacidad, también presentó superioridad en la disminución de lesiones nuevas o aumentadas en T2 en las resonancias magnéticas, logrando así una reducción significativa de la actividad de la enfermedad en la EMRR y reducción de la progresión de la discapacidad en la EMPP.

Con respecto a la seguridad por lo general fue bien tolerado, en la mayoría de los estudios se relacionó su uso con reacciones relacionadas con la infusión, las cuales fueron leves o moderadas, controladas en su mayoría. Entre los riesgos se reportaron infecciones del tracto respiratorio y urinario, además de tumores malignos en un bajo porcentaje. Sin embargo, los beneficios de este anticuerpo monoclonal superaron estos riesgos, por lo que se ha considerado un perfil de seguridad aceptable.

En general ocrelizumab demostró ser una buena opción terapéutica en relación a otras terapias monoclonales, debido a la efectividad de las características clínicas y radiológicas antes mencionadas; al amplio espectro de efectividad tanto para EMRR como EMPP; al efecto de larga duración en la administración de ocrelizumab, que se realiza en un periodo de 6 meses totalmente diferente a otros anticuerpos monoclonales que tienen un periodo corto, y finalmente al perfil de seguridad el cual es bastante favorable, con eventos clínicos que van desde leves a moderados, los cuales pueden ser tratados, sin necesidad de abandono del tratamiento; los datos encontrados parecen ser consistentes en relación con los primeros ensayos clínicos realizados otorgando así, confianza en la práctica clínica habitual.

## CAPITULO VIII

### 8. BIBLIOGRAFIA

1. Adamczyk-Sowa M, Gębka-Kępińska B, Kępiński M. MULTIPLE SCLEROSIS - RISK FACTORS. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 2020;73(12 cz 1):2677-82.
2. García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en España. Una revisión sistemática. *Soc Esp Neurol*. 2022;11(2).
3. Gómez MCG, Palomares SN. La esclerosis múltiple: concepto, historia e implicaciones en la escuela. *Rev Sobre Infancia Adolesc*. 2020;(18):1-16.
4. Correa-Díaz EP, Jácome-Sánchez EC, Torres Herrán GE, Buestán Zumba ME, Altamirano-Brito MJ, Caiza-Zambrano FJ, et al. El Perfil Epidemiológico Y Clínico De La Esclerosis Múltiple En El Ecuador. *Rev Ecuat Neurol*. 2019;28(2):59-70.
5. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25-36.
6. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a028928.
7. Ríos Martínez MJ, Arteaga A, Henao J, Vagner B, Castro-Álvarez JF. Medicamentos modificadores en esclerosis múltiple: esquemas terapéuticos actuales. *Rev Chil Neuropsicol*. 2020;2:32-7.
8. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2022;82(3):323-34.

9. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* diciembre de 2020;26(14):1816-21.
10. Coetzee T, Thompson AJ. Atlas of MS 2020: Informing global policy change. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2020;26(14):1807-8.
11. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):835-41.
12. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:723-30.
13. Carod-Artal FJ. The epidemiology of multiple sclerosis in the Scottish Highlands: Prevalence, incidence and time to confirmed diagnosis and treatment initiation. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47:102657.
14. Perez Carmona N, Fernandez E, Sempere A. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol.* 2019;69:32.
15. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2020;34(4):919-39.
16. Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz F. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. *Neurol Engl Ed.* 2019;25(5):309-13.
17. Iridoy Zulet M, Pulido Fontes L, Ayuso Blanco T, Lacruz Bescos F, Mendioroz Iriarte M. Epigenetic changes in neurology: DNA methylation in multiple sclerosis. *Neurol Barc Spain.* 2017;32(7):463-8.

18. Hassani A, Corboy JR, Al-Salam S, Khan G. Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. Zhang L, editor. PLOS ONE. 2018;13(2):e0192109.
19. Matías-Guío J, Oreja-Guevara C, Matias-Guiu JA, Gomez-Pinedo U. Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis. *Neurologia*. 2018;33(3):177-86.
20. Arruti M, Castillo-Triviño T, Egüés N, Olascoaga J. Smoking and multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2016;60(4):169-78.
21. Sharafutdinova LR, Magzhanov RV, Rakhmatullin AR, Bakhtiarova KZ. Smoking as a risk factor of development and progression of multiple sclerosis (a review and experimental data). *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2020;113(10):18-22.
22. Correale J, Marrodan M. Multiple sclerosis and obesity: The role of adipokines. *Front Immunol*. 2022;13:1038393.
23. Cuevas-García CF, Segura-Méndez NH, Herrera-Sánchez DA. Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Gac Mex*. 2018;154(5):516.
24. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(11):676-88.
25. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752-9.
26. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Ramajo AP, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology*. 2021;97(8):378-88.

27. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021;325(8):765-79.
28. Travers BS, Tsang BKT, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract*. 2022;51(4):199-206.
29. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis: a review of the basic principles and practical guidelines | Archivos de Neurociencias [Internet]. [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.archivosdeneurociencias.org/index.php/ADN/article/view/229>
30. Etemadifar M, Sabeti F. Applying the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):497.
31. Creel DJ. Visually evoked potentials. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:501-22.
32. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2018;14:58.
33. Brück W, Ralf G, Lund BT, Celia OG, Prat A, Spencer CM, et al. Therapeutic Decisions In Multiple Sclerosis: Moving Beyond Efficacy. *JAMA Neurol*. 2018;70(10):1315-24.
34. Izquierdo AY, Palomo MJS, Herán IS, Monteiro GC. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2019;12(78):4598-605.
35. Bigaut K, De Seze J, Collongues N. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(2):97-108.

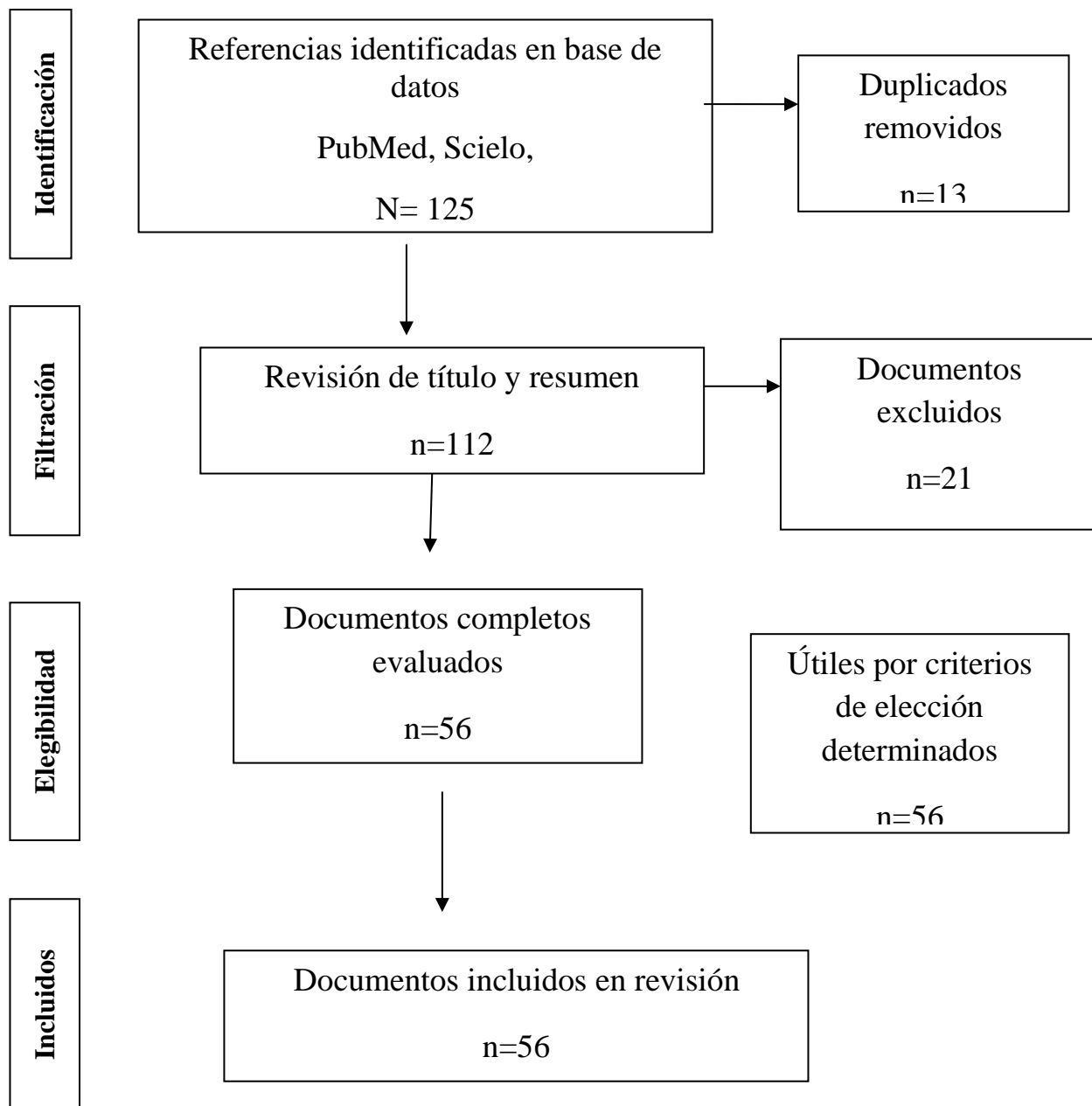
36. Gingele S, Jacobus TL, Konen FF, Hümmert MW, Sühs KW, Schwenkenbecher P, et al. Ocrelizumab Depletes CD20<sup>+</sup> T Cells in Multiple Sclerosis Patients. *Cells*. 28 de diciembre de 2018;8(1):12.
37. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-34.
38. Pape K, Rolfes L, Steffen F, Muthuraman M, Korsen M, Meuth SG, et al. Comparative effectiveness of natalizumab versus ocrelizumab in multiple sclerosis: a real-world propensity score–matched study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221142924.
39. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-20.
40. Ng HS, Rosenbult CL, Tremlett H. Safety profile of ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(9):1069-94.
41. Vermersch P, Oreja-Guevara C, Siva A, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Wuerfel J, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies: A primary analysis from the phase 3b CASTING single-arm, open-label trial. *Eur J Neurol*. 2022;29(3):790-801.
42. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2017;378(9805):1779-87.

43. Bigaut K, Kremer L, Fabacher T, Ahle G, Goudot M, Fleury M, et al. Ocrelizumab versus fingolimod after natalizumab cessation in multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol.* 2022;269(6):3295-300.
44. Weinstock-Guttman B, Bermel R, Cutter G, Freedman MS, Leist TP, Ma X, et al. Ocrelizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis after a suboptimal response to previous disease-modifying therapy: A nonrandomized controlled trial. *Mult Scler J.* 2022;28(5):790-800.
45. Pontieri L, Blinkenberg M, Bramow S, Papp V, Rasmussen PV, Kant M, et al. Ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2022;29(2):496-504.
46. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I, Burgos-San Jose A, Concepcion-Aramendia L, Volar L, et al. Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: A Real-World Study From Spain. *Front Neurol.* 2021;11.
47. Coban H, Germaine S, Dimaandal I, Haberli N, Padam C, Creed MA, et al. Real-world experience of ocrelizumab initiation in a diverse multiple sclerosis population. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;53.
48. Fernandez-Diaz E, Perez-Vicente JA, Villaverde-Gonzalez R, Berenguer-Ruiz L, Candeliere Merlicco A, Martinez-Navarro ML, et al. Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis in a Spanish population. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;8(2):385-94.
49. Ellwardt E, Rolfes L, Klein J, Pape K, Ruck T, Wiendl H, et al. Ocrelizumab initiation in patients with MS: A multicenter observational study. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2020;7(4):e719.

50. Cellerino M, Boffa G, Lapucci C, Sbragia E, Bruschi N, Mancuso E, et al. Ocrelizumab treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a single-center real-world experience. *Neurology*. 2021;96(15).
51. Rojas JI, Patrucco L, Fruns M, Hornung G, Flores J, Carnero Contentti E, et al. Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis patients in Latin America. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79:305-9.
52. Zhu C, Zhou Z, Roos I, Merlo D, Kalincik T, Serkan Ozakbas, et al. Comparing switch to ocrelizumab, cladribine or natalizumab after fingolimod treatment cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(12):1330-7.
53. Alcalá C, Quintanilla-Bordás C, Gascón F, Sempere AP, Navarro L, Carcelén-Gadea M, et al. Effectiveness of rituximab vs. ocrelizumab for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: a real-world observational study. *J Neurol*. 2022;269(7):3676-81.
54. Manchon E, Laplaud D, Vukusic S, Labauge P, Moreau T, Kobelt G, et al. Efficacy, safety and patient reported outcomes in patients with active relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab: Final results from the PRO-MSACTIVE study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68.
55. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;97(16):e1546.
56. Bravo-González F, Álvarez-Roldán A, Bravo-González F, Álvarez-Roldán A. Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. *Gac Sanit*. 2019;33(2):177-84.

## ANEXOS

Figura 1: Diagrama PRISMA



**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**ERIKA JOSELYN CUENCA GALLEGOS** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0705395143. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCRELIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de julio de 2023

F: .....



**Erika Joselyn Cuenca Gallegos**  
C.I. 0705395143