



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

**Evaluación de la terapia con anticuerpos monoclonales en pacientes
con Esclerosis Múltiple**

Trabajo de Titulación para optar al título de Médico

Autor:

Delgado Varela Emily Nicole

Tutor:

Dr. Carlos Arnulfo Montenegro Corrales

Riobamba, Ecuador. 2025

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Yo, Emily Nicole Delgado Varela, con cédula de ciudadanía 0604761601, autora del trabajo de investigación titulado **Evaluación de la terapia con anticuerpos monoclonales en pacientes con Esclerosis Múltiple**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autora de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 08 de julio de 2025.



Emily Nicole Delgado Varela

C.I: 0604761601



DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, **Carlos Arnulfo Montenegro Corrales** catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: **“Evaluación de la terapia con anticuerpos monoclonales en pacientes con Esclerosis Múltiple”**, bajo la autoría de **Emily Nicole Delgado Varela**; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 08 días del mes de julio de 2025.

Dr. Carlos Arnulfo Montenegro Corrales

C.I: 0501499834

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “**Evaluación de la terapia con anticuerpos monoclonales en pacientes con Esclerosis Múltiple**”, presentado por Emily Nicole Delgado Varela, con cédula de identidad número 0604761601, bajo la tutoría de Dr. Carlos Arnulfo Montenegro Corrales; certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a los 11 días del mes de julio de 2025.

Dr. Washington Patricio Vásconez Andrade
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO

Dr. Víctor Enrique Ortega Salvador
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO

Dra. Mónica Alexandra Caiza Asitimbay
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



CERTIFICACIÓN

Que, **DELGADO VARELA EMILY NICOLE** con CC: **0604761601**, estudiante de la Carrera de **MEDICINA**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **“Evaluación de la terapia con anticuerpos monoclonales en pacientes con Esclerosis Múltiple”**, cumple con el **4%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 08 de julio de 2025.

Dr. Carlos Arnulfo Montenegro Corrales
Tutor del Proyecto de Investigación

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía constante, fuente de fortaleza en los momentos de incertidumbre y luz en los momentos de oscuridad. Su presencia me ha sostenido en cada paso de este camino, dándome serenidad, fe y propósito para avanzar incluso cuando parecía difícil.

Dedico también este trabajo con profundo amor y gratitud a mis padres Jorge Delgado y Tatiana Varela, quienes con su ejemplo, sacrificio y apoyo incondicional me enseñaron el valor del esfuerzo, la perseverancia y han sido los formadores del ser humano en el que me convertí. A mi hermana, Camily Delgado, por su compañía silenciosa, su cariño inquebrantable, y palabras de aliento en los momentos en que más lo necesitaba. Este logro es tan mío como de ustedes.

Emily Nicole Delgado Varela

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por haberme brindado la vida, la salud y la capacidad para culminar este proyecto. Sin Su guía, nada de esto habría sido posible. Él ha sido mi refugio en los días difíciles y la inspiración para seguir creciendo, tanto en lo profesional como en lo humano.

A mis padres, por ser mi pilar más firme: gracias por cada sacrificio, por creer en mí sin condiciones, y por su amor infinito que me ha impulsado a llegar hasta aquí. A mi hermana, gracias por tu cercanía, tu dulzura, tu fe en mí y por recordarme que nunca estoy sola. Esta meta alcanzada es el reflejo del amor, la fe y el apoyo que he recibido de ustedes.

Emily Nicole Delgado Varela

ÍNDICE GENERAL

PORTADA

DECLARATORIA DE AUTORÍA

ACTA FAVORABLE – INFORME DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ANEXOS

RESUMEN

ABSTRACT

1	CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1	Planteamiento del problema.....	16
1.2	Objetivo general.....	16
1.3	Objetivos específicos	16
2	CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
2.1	Definición	17
2.2	Fenotipos.....	17
2.2.1	Esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR).....	17
2.2.2	Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).....	17
2.2.3	Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)	17
2.2.4	Síndrome clínicamente aislado (SCA)	17
2.3	Epidemiología.....	18
2.4	Factores de riesgo	18
2.4.1	Susceptibilidad genética.....	18
2.4.2	Infecciones virales.....	18
2.4.3	Exposición solar y vitamina D	18
2.5	Fisiopatología.....	19
2.5.1	Patogénesis	19
2.5.2	Inmunopatología.....	19

2.5.3	Degeneración.....	20
2.6	Manifestaciones clínicas	21
2.7	Diagnóstico	22
2.8	Tratamiento de la EM: Panorama general	24
2.9	Anticuerpos monoclonales.....	25
2.10	Principales anticuerpos monoclonales usados en Esclerosis múltiple	26
2.10.1	Natalizumab.....	26
2.10.2	Ocrelizumab.....	30
2.10.3	Alemtuzumab.....	35
2.10.4	Ofatumumab	40
3	CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.	45
3.1	Tipo de investigación.....	45
3.2	Diseño de investigación	45
3.3	Universo y muestra	45
3.4	Técnica de recolección de datos	47
4	CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	48
4.1	Resultados.....	48
4.2	Discusión.....	55
5	CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	56
5.1	Conclusiones	56
5.2	Recomendaciones	57
6	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	58
7	BIBLIOGRAFÍA	59
8	ANEXOS	65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de la Esclerosis Múltiple	22
Tabla 2. Ensayo AFFIRM.....	28
Tabla 3. Estudio TOP	28
Tabla 4. Estudio de cohorte retrospectivo de dosificación de intervalo extendido (EID)	28
Tabla 5. Ensayo clínico SENTINEL	29
Tabla 6. Ensayo clínico OPERA 1 y II.....	32
Tabla 7. Ensayo clínico ORATORIO.....	32
Tabla 8. Estudio ENSEMBLE.....	33
Tabla 9. Ensayo clínico CHORDS	33
Tabla 10. Ensayo clínico CAMMS223.....	37
Tabla 11. Ensayo clínico CARE-MS I	38
Tabla 12. Ensayo clínico CARE-MS II.....	38
Tabla 13. Estudio TOPAZ	38
Tabla 14. Ensayo clínico ASCLEPIOS I y II	42
Tabla 15. Ensayo clínico MIRROR.....	42
Tabla 16. Ensayo clínico APLIOS.....	42
Tabla 17. Ensayo clínico ALITHIOS	42
Tabla 18. Criterios de inclusión y exclusión de la investigación	46
Tabla 19. Resultados del mecanismo de acción de los principales anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento de EM.....	49
Tabla 20. Evidencia clínica sobre la eficacia terapéutica de los anticuerpos monoclonales en la Esclerosis Múltiple.....	51
Tabla 21. Comparación de los efectos adversos y el perfil de seguridad	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Teoría autoinmune de la patogénesis de la Esclerosis Múltiple.	19
Figura 2. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales.....	26
Figura 3. Mecanismo de acción de alemtuzumab.	36
Figura 4. Proceso de selección de artículos científicos	46

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Figura de la epidemiología de Esclerosis Múltiple en Ecuador	65
Anexo 2. Figura de la estructura del anticuerpo monoclonal.....	66
Anexo 3. Tabla de terapias con anticuerpos monoclonales para la Esclerosis Múltiple	67

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante crónica del sistema nervioso central cuyo manejo ha evolucionado significativamente con el uso de anticuerpos monoclonales (AcMo). Se estima que es una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes.

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada de la literatura, utilizando diversos motores de búsqueda de donde se obtuvo información de bases de datos científicas relevantes. Se utilizaron palabras claves como: esclerosis múltiple, anticuerpos monoclonales, natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab, ofatumumab, perfil de seguridad, eficacia, recopilando 130 artículos, de los cuales 70 cumplieron con los criterios de selección.

Cada AcMo actúa sobre blancos inmunológicos distintos (como integrina $\alpha 4$, CD52 y CD20) modulando la actividad autoinmune de manera específica. En cuanto a eficacia, todos demostraron reducciones significativas en recaídas, progresión de la discapacidad y actividad lesional por resonancia magnética, siendo ocrelizumab el único aprobado para EM primaria progresiva. En relación con la seguridad, se identificaron riesgos relevantes como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) con natalizumab y autoinmunidad secundaria con alemtuzumab, mientras que ocrelizumab y ofatumumab mostraron perfiles más tolerables, aunque no exentos de precauciones.

Palabras clave: esclerosis múltiple, anticuerpos monoclonales, perfil de seguridad, eficacia, mecanismo de acción, efectos adversos, recaídas.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system, whose management has significantly evolved with the use of monoclonal antibodies (mAbs). It is estimated to be one of the leading causes of non-traumatic neurological disability in young adults.

An updated bibliographic review was conducted using various search engines, from which information was obtained from relevant scientific databases. Keywords such as multiple sclerosis, monoclonal antibodies, natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab, ofatumumab, safety profile, and efficacy were used. A total of 130 articles were collected, of which 70 met the selection criteria.

Each mAb acts on distinct immunological targets (such as integrin α 4, CD52, and CD20), modulating autoimmune activity in a specific manner. Regarding efficacy, all demonstrated significant reductions in relapses, disability progression, and lesion activity on MRI, with ocrelizumab being the only one approved for primary progressive MS. Regarding safety, relevant risks were identified, such as progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with natalizumab and secondary autoimmunity with alemtuzumab, while ocrelizumab and ofatumumab showed more tolerable profiles, although they are not exempt from precautions.

Keywords: multiple sclerosis, monoclonal antibodies, safety profile, efficacy, mechanism of action, adverse effects, relapses.



Mario Nicolas Salazar
Ramos



Revised by
Mario N. Salazar
0604069781

1 CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica, autoinmune y desmielinizante que afecta al sistema nervioso central, caracterizada por una inflamación multifocal que ocasiona desmielinización, daño axonal y neurodegeneración progresiva (Reich, Lucchinetti, & Calabresi, 2018). Se estima que afecta a más de 2.8 millones de personas a nivel mundial, siendo una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes (Wallin, y otros, 2019).

En Ecuador existe una baja prevalencia, identificándose 101 pacientes con EM y la edad promedio de aparición de la patología fue de 41, 85 años (Correa, y otros, 2019). La EM presenta una alta heterogeneidad clínica, con presentaciones remitente recurrente (EMRR), secundaria progresiva (EMSP) o primaria progresiva (EMPP) lo que representa un reto terapéutico considerable tanto para su diagnóstico temprano como para su tratamiento personalizado (Correa, Estado actual de la Esclerosis Múltiple en Ecuador, 2024).

El tratamiento de la EM se ha basado en agentes inmunomoduladores como los interferones beta y el acetato de glatiramer, que, aunque han demostrado eficacia en reducir la tasa de recaídas, presentan limitaciones en la prevención de la progresión de la discapacidad y en la modificación del curso a largo plazo de la enfermedad (Rae-Grant, y otros, 2018). Esta situación ha impulsado la búsqueda de terapias dirigidas más eficaces, especialmente aquellas capaces de actuar sobre mecanismos inmunológicos específicos involucrados en la patogénesis de la EM (Rae-Grant, y otros, 2018).

En este contexto, los anticuerpos monoclonales (mAbs) han emergido como una alternativa terapéutica avanzada, con mayor especificidad inmunológica y mejor perfil de eficacia clínica. Estos fármacos actúan bloqueando moléculas diana clave como la α 4-integrina (natalizumab), el receptor de interleucina-2 (daclizumab), o el antígeno CD20 en células B (ocrelizumab, ofatumumab), logrando una inmunosupresión selectiva con efectos sostenidos sobre la actividad inflamatoria y la progresión de la enfermedad (Hauser, y otros, 2017).

Diversos estudios clínicos han documentado que los mAbs pueden reducir la tasa anualizada de recaídas (ARR) y disminuir la carga lesional en resonancia magnética (Hauser & Cree, Treatment of Multiple Sclerosis: A Review, 2020). No obstante, su uso también ha sido asociado con efectos adversos relevantes, como infecciones oportunistas, lo cual ha generado importantes debates sobre su perfil riesgo- beneficio (Catenoiu, Grabon, Rheims, Vukusic, & Marignier, 2025).

Esta revisión se centrará en estudios clínicos relevantes —ensayos controlados, revisiones sistemáticas y estudios observacionales— publicados en los últimos 10 años en bases de datos indexadas como PubMed, Scopus, Web of Science, SCielo y UpToDate. Se

excluirán terapias experimentales no aprobadas, intervenciones complementarias sin base inmunológica y literatura de baja calidad metodológica.

1.1 Planteamiento del problema

El tratamiento de la EM incluye medicamentos modificadores de la enfermedad (DMTs), como los interferones o los inmunosupresores, que tienen por objetivo reducir la recurrencia de las recaídas y retrasar la progresión de la enfermedad (Elsbernd & Carter, 2021), al estar diseñados para actuar sobre células o moléculas específicas involucradas en la fisiopatología de la enfermedad disminuyendo así los efectos adversos y mejorando significativamente la efectividad de los mismos.

Por el creciente uso de esta terapia, el presente estudio busca identificar la eficacia y el perfil de seguridad de los fármacos de acuerdo con la evidencia clínica disponible hasta el momento analizando los diferentes ensayos clínicos realizados y recopilando la información para poder comparar sus beneficios, efectos adversos y mecanismo de acción.

1.2 Objetivo general

Evaluar la evidencia científica actual acerca de la eficacia y la seguridad de la terapia con anticuerpos monoclonales en pacientes con Esclerosis Múltiple.

1.3 Objetivos específicos

- Describir los mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento de la EM.
- Comparar la eficacia clínica de los distintos anticuerpos monoclonales aprobados en términos de reducción de recaídas, progresión de discapacidad y hallazgos por resonancia magnética.
- Analizar los principales efectos adversos y limitaciones del uso de los diversos anticuerpos monoclonales en pacientes con EM.

La estructura del presente documento abordará, en primer lugar, los fundamentos inmunopatológicos de la EM; luego, se detallarán los principales anticuerpos monoclonales aprobados, sus mecanismos de acción, la evidencia clínica y se analizarán sus perfiles de seguridad y efectos adversos.

2 CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

2.1 Definición

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC), causado por una respuesta inflamatoria inadecuada a los antígenos de mielina, lo que conduce a la neurodegeneración, desmielinización y daño axonal del nervio óptico, cerebro y médula espinal (Correa, Estado actual de la Esclerosis Múltiple en Ecuador, 2024). Si bien la sustancia blanca se ve afectada predominantemente, también puede verse afectada la sustancia gris profunda y cortical (Catenoiu, Grabon, Rheims, Vukusic, & Marignier, 2025).

2.2 Fenotipos

2.2.1 Esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR)

Es el fenotipo más común y afecta al 70% al 80% de los pacientes (Tafti, 2024), con la presencia de periodos de recuperación parcial o total intercalados con recaídas agudas de la enfermedad y un estado clínico estable; es así que la mayoría de los pacientes presenta recaídas con déficits neurológicos focales, seguidas de una remisión completa o parcial (Pozzilli, Grigoriadis, Alkhawajah, Airas, & Oreja, 2023).

2.2.2 Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)

Este tipo se presenta desde el inicio de la enfermedad, clínicamente progresa de forma continua, sin recaídas, pero con posibles períodos de estabilización, presente en el 15 % de los pacientes con EM (Pozzilli, Grigoriadis, Alkhawajah, Airas, & Oreja, 2023).

2.2.3 Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)

Se caracteriza por la acumulación progresiva de disfunción neurológica, con o sin recaídas agudas, acumulando discapacidad en las funciones ambulatorias, autonómicas y cognitivas. Hasta un 5% de los pacientes pueden pasar de EMRR a EMSP cada año (Cree, y otros, 2021).

2.2.4 Síndrome clínicamente aislado (SCA)

Es un episodio solitario de alteración neurológica debido a la desmielinización del SNC en ausencia de fiebre, infección o encefalopatía. El trastorno es monofásico, alcanza un pico en cuestión de días o semanas y dura al menos 24 horas. Las presentaciones típicas incluyen neuritis óptica monocular, síndrome del tronco cerebeloso o encefálico, o mielitis parcial (Travers, Tsang, & Barton, 2022).

2.3 Epidemiología

La esclerosis múltiple es el trastorno neurológico crónico más común que causa discapacidad en la población adulta joven. Según varios estudios se estima que a nivel mundial afecta alrededor de 2,2 millones de personas. Es predominante en el sexo femenino en una relación mujer/hombre de 2:1 (Correa, Estado actual de la Esclerosis Múltiple en Ecuador, 2024). La edad media de aparición de la EM varía entre los 28 y 31 años, aunque las manifestaciones clínicas pueden presentarse desde los 15 a los 45 años (Pirttisalo, y otros, 2020).

En Ecuador se realizó el reporte del primer caso de esta enfermedad en el año 2008, y hasta la fecha se ha presentado una prevalencia de 3,88-5 casos por cada 100.000 habitantes (véase en Anexo 1), principalmente en las provincias que cuentan con hospitales de tercer nivel (Correa, Estado actual de la Esclerosis Múltiple en Ecuador, 2024).

2.4 Factores de riesgo

2.4.1 Susceptibilidad genética

En la última década, se han identificado alrededor de 230 loci asociados con la enfermedad, especialmente en la región de la clase II del grupo de genes del antígeno leucocitario humano (HLA) ubicado en el cromosoma 6p21 (Veroni C, 2021). Adicionalmente, algunos estudios asocian a la EM con los polimorfismos en los alelos clase I y II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) del locus HLA-DRB1 (Goris, Vandeborgh, McCauley, Saarela, & Cotsapas, 2022).

2.4.2 Infecciones virales

Los mecanismos por los cuales se desarrolla la EM debido al virus de Epstein Barr aún no se encuentran esclarecidos; una de las hipótesis plantea que se desarrolla el mimetismo molecular en el cual las secuencias de proteínas virales imitan a las proteínas de mielina y del sistema nervioso central (SNC), induciendo la autoinmunidad contra la mielina y los antígenos del SNC (Robinson & Steinman, 2022).

2.4.3 Exposición solar y vitamina D

Diversos estudios observacionales han demostrado que la prevalencia de la esclerosis múltiple es menor en poblaciones con mayor exposición solar (Hajeer, y otros, 2023). Además, la evidencia sugiere que el estado de vitamina D es un importante factor de riesgo modificable para la progresión, la recaída y la gravedad de la EM (Balasooriya, Elliott, Neale, Vasquez, & Gordon, 2024).

2.5 Fisiopatología

2.5.1 Patogénesis

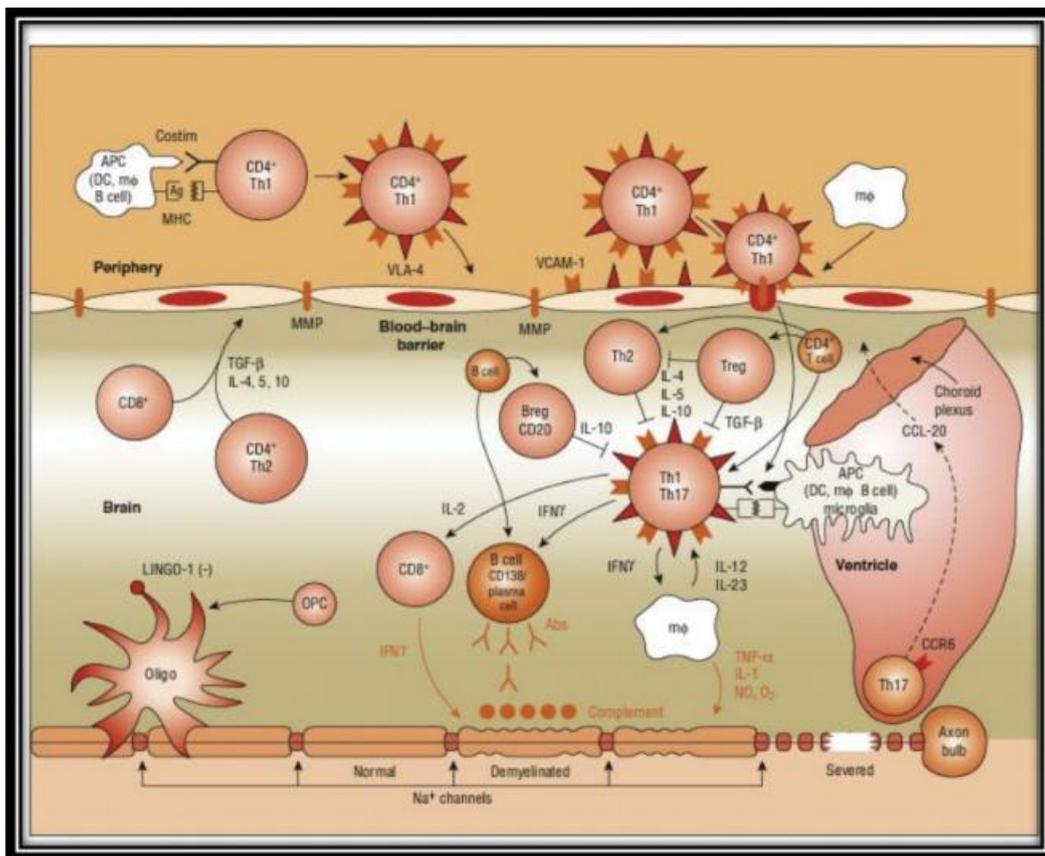
La esclerosis múltiple es un desorden heterogéneo que se caracteriza por la inflamación, desmielinización y degeneración neuronal que posteriormente desencadena diversas manifestaciones clínicas (Haki, Al-Biati, Al-Tameemi, Ali, & Al-Hussaniy, 2024).

2.5.2 Inmunopatología

Varias líneas de evidencia respaldan la participación del sistema inmune en el desarrollo de la EM. Se sospecha que un antígeno extraño, como un virus o una bacteria, proporciona un desencadenante antigénico para la autoinmunidad de la EM mediante mimetismo molecular (Tarlinton, Martynova, Rizvanov, Khaiboullina, & Verma, 2020).

Los linfocitos T pueden convertirse en autorreactivos debido a un antígeno desconocido (AG) presentado por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II, lo que provoca inflamación y se muestra en la figura 1 (Haki, Al-Biati, Al-Tameemi, Ali, & Al-Hussaniy, 2024).

Figura 1. Teoría autoinmune de la patogénesis de la Esclerosis Múltiple.



Fuente: Haki, Al-Biati, Al-Tameemi, Ali, & Al-Hussaniy, 2024

Los macrófagos ($M\phi$) y las células dendríticas son las principales células presentadoras de antígenos (CPA), junto con las células precursoras de oligodendrocitos. La presentación de AG por CPA, en el contexto de las moléculas del CMH, a los linfocitos T activa estas moléculas. Es así, que las concentraciones de Na^+ pueden afectar la función de las CPA, así como la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP).

La integrina $\alpha 4\beta 1$ (antígeno 4 muy tardío) de los linfocitos T se une a la molécula de adhesión celular vascular 1 presente en las CPA, lo que provoca la migración de linfocitos T y CPA a los sitios de AG, aunque los anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) también pueden unirse a la integrina $\alpha 4\beta 1$ (antígeno 4 muy tardío) e inhibir su migración (Pardini, Brown, Magliozzi, Reynolds, & Chard, 2021).

Los linfocitos T autorreactivos se propagan a los tejidos linfáticos, se expanden y entran en la circulación tras ser activados por la esfingosina-1-fosfato, luego se unen a moléculas de adhesión que se regulan positivamente y comienzan a generar MMP, provocando la ruptura de la barrera hematoencefálica, posteriormente en el SNC, entran en contacto con las células madre hematopoyéticas (CPA) y comienzan a dividirse.

Los linfocitos T cooperadores se desarrollan en dos tipos: linfocitos T cooperadores proinflamatorios (Th1) y linfocitos antiinflamatorios (Th2). Los linfocitos Th2 son responsables de la liberación de citocinas que atacan a las células $M\phi$ y microgliales. Así también, los linfocitos T autorreactivos inician la producción de anticuerpos contra linfocitos B que atraviesan la sección dañada de la barrera hematoencefálica, lo que desencadena la formación de autoanticuerpos antimielínicos (Martin, Sospedra, Eiermann, & Olsson, 2021).

Además, los anticuerpos de linfocitos B inician la cascada del complemento, que ataca nuevamente a la mielina, es probable que los procesos inflamatorios causen estas recaídas (Martin, Sospedra, Eiermann, & Olsson, 2021).

2.5.3 Degeneración

Las señales nerviosas se ven interrumpidas por la lesión y transección axonal, conduciendo a la progresión de la EM. Tan solo dos semanas después del diagnóstico, los linfocitos T citotóxicos pueden causar lesión axonal y continuar haciéndolo durante toda la enfermedad. Se cree que esta pérdida axonal es la principal causa de la progresión de la EM (Martin, Sospedra, Eiermann, & Olsson, 2021).

Tras la activación, las células T secretan MMP, lo que favorece la creación de aberturas en la barrera hematoencefálica para permitir la entrada de células T al SNC. Al entrar, los linfocitos T producen citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF- α e interferón gamma,

lo que abre aún más la barrera hematoencefálica y permite la entrada de Mφ, complemento, linfocitos B y anticuerpos (Al-Hussaniy, 2022).

La activación de los linfocitos T en el SNC aumenta la producción de citocinas proinflamatorias y de posibles mediadores del daño en el SNC, como los intermediarios reactivos del oxígeno y el óxido nítrico. Esta interacción se produce con la microglía residente, los astrocitos y Mφ. Además, se identificaron nuevos mecanismos patogénicos, como la entrada de linfocitos T a través del eje CCR6-CCL20 y la inhibición de la mielinización/desmielinización mediante ligandos de receptores clave (Tai, Wang, Korner, Zhang, & Wei, 2020).

Sin embargo, no existen pruebas directas de una causa autoinmune de la EM, ya que ningún autoanticuerpo específico ni autorreactivo dirigido contra un autoantígeno en el sistema nervioso central puede transmitir pasivamente la EM a animales de experimentación (Tai, Wang, Korner, Zhang, & Wei, 2020).

Además de la pérdida de mielina y oligodendrocitos, la lesión axonal es una característica patológica prominente de la placa de EM. La progresión de la enfermedad implica una fase degenerativa de atrofia cerebral y pérdida axonal que no es totalmente atribuible a mecanismos inmunitarios ni a la inflamación (Prineas & Parratt, 2021).

La evidencia neuropatológica sugiere que la apoptosis de oligodendrocitos, posiblemente desencadenada por la excitotoxicidad viral o del glutamato, podría ser el evento primario que precede a la inflamación en al menos algunas lesiones de nueva formación en pacientes con EM recurrente-remitente (Prineas & Parratt, 2021). Sin embargo, la importancia de la apoptosis de oligodendrocitos en la patogénesis de la EM aún no se ha establecido (Pardini, Brown, Magliozzi, Reynolds, & Chard, 2021).

2.6 Manifestaciones clínicas

No existen hallazgos clínicos exclusivos de la EM, los síntomas y signos de presentación pueden ser monofocales (compatibles con una sola lesión) o polifocales (compatibles con más de una lesión) (McGinley, Goldschmidt, & Rae-Grant, 2021).

Las manifestaciones clínicas comunes incluyen: pérdida sensorial en las extremidades o en un lado de la cara, neuritis óptica (pérdida visual unilateral, típicamente con pérdida de la visión cromática y dolor con los movimientos oculares), debilidad motora aguda o subaguda, alteración de la marcha y problemas de equilibrio, signo de Lhermitte (sensaciones similares a descargas eléctricas que recorren la espalda y/o las extremidades al flexionar el cuello), vértigo, problemas vesicales, ataxia de las extremidades, mielitis transversa parcial aguda y dolor (Ford, 2020).

Además, la sintomatología causada por síndromes corticales como afasia o alteraciones del campo visual son posibles, aunque poco frecuentes, es más probable que estas

presentaciones estén asociadas a una gran área de inflamación, denominada EM tumefactiva, debido a su tendencia a imitar neoplasias tanto clínica como radiográficamente (McGinley, Goldschmidt, & Rae-Grant, 2021).

2.7 Diagnóstico

El diagnóstico de la EM es principalmente clínico, por lo que la anamnesis y el examen físico detallado son primordiales. En la exploración neurológica se pueden encontrar hallazgos compatibles con eventos desmielinizantes previos o actuales en el SNC; incluyendo anomalías del movimiento ocular, neuritis óptica, signos de neurona motora superior (espasticidad, hiperreflexia, signo de Babinski), pérdida sensorial bilateral y/o parestesia en las extremidades debido a una lesión medular, ataxia, alteración de la marcha o pérdida hemisensorial (Ford, 2020).

Actualmente, los criterios de McDonald, revisados en 2017, se aplican principalmente a pacientes con un síndrome clínico aislado típico que sugiere la aparición de EM recurrente-remite (tabla 1). Estos también pueden aplicarse a pacientes que presentan una progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM progresiva primaria (Ford, 2020).

Tabla 1. Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de la Esclerosis Múltiple

Presentación clínica	Presentación clínica	Datos adicionales para el diagnóstico de EM
Inicio de la recaída Síndrome clínicamente aislado (CIS)	≥ 2 recaídas clínicas y evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones; ò ≥ 2 recaídas clínicas y evidencia clínica objetiva de 1 lesión y antecedentes claros de una recaída previa con una lesión en una localización anatómica específica.	Ninguno
	≥ 2 recaídas clínicas y evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	Diseminación espacial (DIS), demostrada por: Una segunda recaída clínica que afecta una localización diferente del SNC. ò Demostración de DIS mediante resonancia magnética (≥ 1 lesión en ≥ 2 de las siguientes regiones: periventricular,

		cortical/yuxtacortical, fosa posterior, médula espinal).
	1 recaída clínica y evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación temporal (DIT), demostrada por: Una segunda recaída clínica o demostración de DIT mediante resonancia magnética (RMN). Presencia simultánea de lesiones con y sin realce de gadolinio (Gd) en cualquier momento (incluidas las lesiones sintomáticas) o una nueva lesión en T2 o con realce de Gd en la RMN FU, independientemente del momento de la exploración basal o demostración de banda oligoclonal (OCB) específicos del LCR*
	1 recaída clínica y evidencia clínica objetiva de una lesión	DIS y DIT, demostrada por: Para DIS: Una segunda recaída clínica que afecte a una localización diferente del SNC o demostración de DIS mediante RMN. (≥1 lesión en ≥2 de las siguientes regiones: periventricular, cortical/yuxtacortical, fosa posterior, médula espinal) Para DIT: Una segunda recaída clínica o demostración de DIT mediante RMN. Presencia simultánea de lesiones con y sin realce de Gd en cualquier momento (incluidas las lesiones sintomáticas) o una nueva lesión en T2 y/o con realce de Gd en la RMN FU, independientemente del momento de la exploración basal o demostración de OCB específicos del LCR*
Inicio progresivo Esclerosis múltiple progresiva	1 año de progresión de la discapacidad (determinada retrospectivamente o prospectivamente), independientemente de la recaída clínica.	≥2 de los 3 criterios siguientes: • ≥1 lesión hiperintensa en T2 en ≥1 área cerebral característica de la EM (periventricular, cortical/yuxtacortical o infratentorial).

primaria (PPMS)		<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 lesiones hiperintensas en T2 en la médula espinal, sin distinción entre lesiones sintomáticas y asintomáticas. • Presencia de OC específicos en el LCR.
<p>*En pacientes con un CIS típico sugestivo de EM que cumple los criterios de DIS y sin una mejor explicación para la presentación clínica, la demostración de OCB específicos en el LCR sustituye el requisito de cumplir con la DIT, lo que permite el diagnóstico de EM, incluso si los hallazgos clínicos y de RM no cumplen los criterios de DIT.</p>		

Fuente: Filippi, y otros, 2023

La resonancia magnética (RM) tiene una alta utilidad diagnóstica, con una sensibilidad del 87% y especificidad de hasta el 73 %, por lo que detecta más lesiones de EM que la tomografía computarizada y es capaz de detectar placas desmielinizantes de EM en regiones que rara vez presentan anomalías en la TC, como el tronco, el cerebelo y la médula espinal (Rocca, y otros, 2024).

En el caso de pacientes con antecedentes, o resonancias magnéticas atípicas, se justifican pruebas adicionales con resonancia magnética de columna, punción lumbar y/o determinación de autoanticuerpos para acuaporina-4 (AQP4) y anticuerpos contra la glucoproteína de oligodendrocito de mielina (MOG) (Fadda, y otros, 2022).

2.8 Tratamiento de la EM: Panorama general

La compleja interacción de los mecanismos inmunitarios humorales e innatos de la EM ha dificultado la comprensión fundamental de la enfermedad, por lo que permite ofertar diversas dianas terapéuticas potenciales para modificar su evolución. Esto condujo al desarrollo y posterior aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. de 22 terapias modificadoras de la enfermedad (TME) diferentes para la EM, con al menos 11 mecanismos de acción distintos (Elsbernd & Carter, 2021).

En la actualidad la estrategia del manejo de la EM se centra en tratar las crisis agudas, disminuir los síntomas y reducir la actividad biológica a través de terapias modificadoras de la enfermedad. Entre los fármacos pioneros para el tratamiento de la EM, se encuentra el interferón beta 1b (IFNB-1b), que se aprobó por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en el año 1993; posteriormente se implementa el acetato de glatiramer (Cohan, y otros, 2021).

Las terapias con anticuerpos monoclonales (AcM) se han convertido en la base de las intervenciones farmacoterapéuticas en diversas indicaciones, con más de 40 AcM aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) y varias docenas más en desarrollo clínico (Ryman & Meibohm, 2017).

Si bien, la decisión sobre la elección de una terapia modificadora de la enfermedad (TEM) en la EM suele ser compleja y requiere una conversación muy individualizada entre el paciente y el profesional sanitario, quien debe considerar los posibles beneficios y riesgos de cada opción en el contexto de la evolución de la EM del paciente (Brandstadter & Katz Sand, 2017).

2.9 Anticuerpos monoclonales

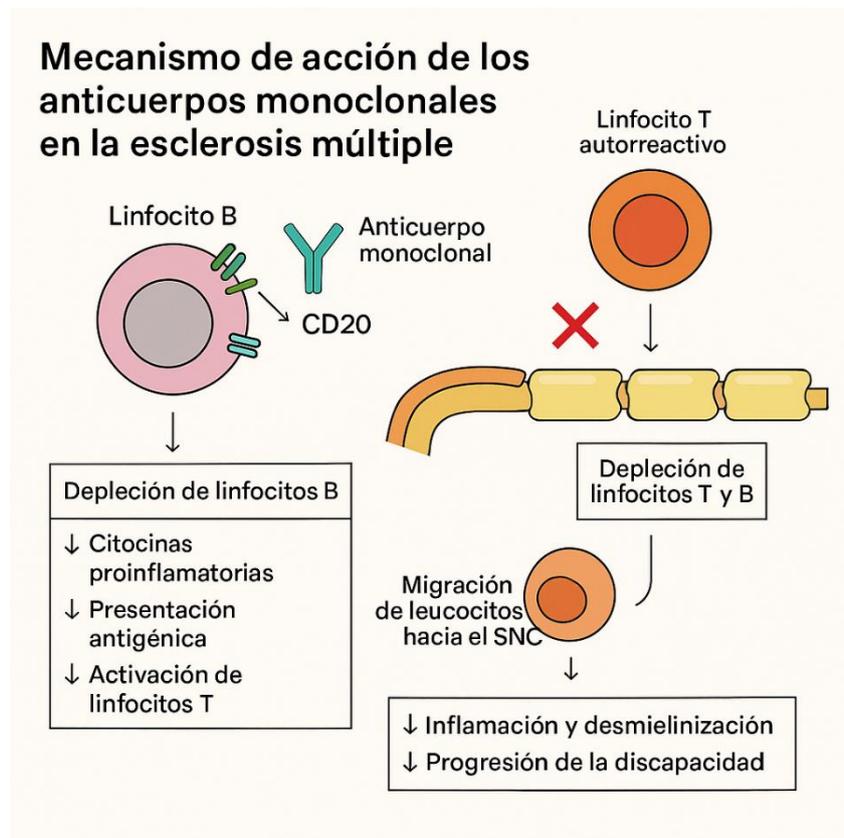
Los anticuerpos monoclonales (AcMo) son proteínas inmunoglobulinas sintetizadas en el laboratorio a partir de un clon único de linfocito B (véase en Anexo 2), lo que les confiere especificidad para un solo epítipo antigénico, por lo que su desarrollo ha representado una revolución en la medicina moderna al permitir la modulación dirigida de procesos inmunológicos y neoplásicos (Rawat, Hussain, Mohapatra, & Kaur, 2021).

En la esclerosis múltiple, los anticuerpos monoclonales actúan modulando de manera específica y dirigida el sistema inmunológico, con el objetivo de reducir la inflamación, la desmielinización y la progresión de la discapacidad neurológica (Kim & Kim, 2020) debido a que su mecanismo de acción depende del antígeno diana sobre el cual ejercen su efecto (Elsbernd & Carter, 2021).

El ocrelizumab y ofatumumab se unen al antígeno CD20 que está expresado en la superficie de los linfocitos B, provocando su degradación mediante diferentes mecanismos como la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Esta reducción de linfocitos B contribuye a disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias, la presentación antigénica y la activación de linfocitos T autorreactivos (Carlson, Amin, & Cohen, 2024).

Por otro lado, natalizumab bloquea a la integrina $\alpha 4$, interfiriendo en la migración de leucocitos hacia el sistema nervioso central (Brandstadter & Katz Sand, 2017), mientras que alemtuzumab se dirige contra el antígeno CD52, causando una depleción más amplia de linfocitos T y B (Biernacki, Bencsik, Sandi, & Vécsei, 2017). En conjunto, estos mecanismos interrumpen las vías inmunopatológicas responsables del daño axonal y de la actividad inflamatoria característica de la EM (Elsbernd & Carter, 2021).

Figura 2. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales



Fuente: Delgado, E, (2025)

2.10 Principales anticuerpos monoclonales usados en Esclerosis múltiple

El tratamiento sufrió un giro de 360 grados al conocer mejor la fisiopatología de la EM, por lo que los anticuerpos monoclonales: natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, y ofatumumab se convirtieron en el pilar del tratamiento de la enfermedad. Varias investigaciones han demostrado que la implementación de estos fármacos permite disminuir la progresión temprana de la enfermedad (Correa, Estado actual de la Esclerosis Múltiple en Ecuador, 2024).

2.10.1 Natalizumab

2.10.1.1 Definición

Anticuerpo monoclonal IgG4κ humanizado recombinante selectivo para la integrina α4, indicado como monoterapia para el tratamiento de personas con esclerosis múltiple (EM) recurrente-remitente con el fin de reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas, disminuir el volumen y el número de lesiones cerebrales activas

identificadas en resonancias magnéticas (RM) y retrasar la progresión de la discapacidad física (Morrow, y otros, 2022).

2.10.1.2 Mecanismo de acción

El natalizumab actúa principalmente en los receptores de integrinas alfa-4 (subunidad de $\alpha4\beta1$ y $\alpha4\beta7$), presentes en la mayoría de los leucocitos, excepto en los neutrófilos. Hay una cascada de citocinas y quimiocinas que activan más linfocitos y promueven la adhesión y transmigración de estas células al tejido inflamado (Fransson, y otros, 2021).

Una interacción similar ocurre entre los linfocitos que expresan la integrina $\alpha4$ y moléculas de la matriz extracelular como la fibronectina y la osteopontina, lo que propaga aún más la inflamación en el cerebro. El descubrimiento de este mecanismo generó un gran interés en la integrina $\alpha4$ como diana para la terapia modificadora de la enfermedad (TME) en la EM (Fransson, y otros, 2021).

El mecanismo de acción del fármaco tiene como principio la inhibición de la interacción entre las integrinas y las moléculas ligando como: VCAM-1, que se expresa en el endotelio vascular activado, y MAdCAM-1, es así que no se permite la migración leucocitaria hacia los tejidos que se encuentran inflamados y de esta manera se reduce la respuesta inflamatoria (Babaesfahani, Khanna, Patel, & Kuns, 2024).

En el caso de la Esclerosis Múltiple, este fármaco restringe la entrada de leucocitos al sistema nervioso central mediante la inhibición de integrinas en la barrera hematoencefálica, logrando un significativo descenso en el número de lesiones (Babaesfahani, Khanna, Patel, & Kuns, 2024). El natalizumab es internalizado por las células mediante endocitosis y posteriormente degradado a aminoácidos (Babaesfahani, Khanna, Patel, & Kuns, 2024).

Desde el punto de vista farmacocinético, la concentración estable se alcanza tras aproximadamente 24 semanas de administración mensual en pacientes con EM. Su volumen de distribución oscila alrededor de los 5,7 L en EM (Fransson, y otros, 2021). Su vida media es cercana a los 11 días, con una depuración que varía entre 16 y 22 mL/h, cabe destacar que la presencia de anticuerpos anti-natalizumab acelera su eliminación, aunque el intercambio plasmático favorece la depuración del fármaco en situaciones específicas (Babaesfahani, Khanna, Patel, & Kuns, 2024).

2.10.1.3 Indicaciones clínicas

El natalizumab está indicado como monoterapia para la esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) y la esclerosis múltiple secundaria progresiva activa (EMSP) con el fin de reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas, disminuir las lesiones cerebrales activas en la resonancia magnética y retrasar la progresión de la discapacidad (Morrow, y otros, 2022).

La dosis estándar es de 300 mg administrados por vía intravenosa cada 4 semanas (28 días). Estudios farmacocinéticos demuestran que el natalizumab mantiene niveles efectivos de saturación de integrina $\alpha 4$ (>70%) en este intervalo, con concentraciones medibles del fármaco en circulación hasta 12 semanas (Clerico, y otros, 2017).

2.10.1.4 Eficacia

Los ensayos clínicos que se presentan a continuación muestran sistemáticamente que el natalizumab reduce significativamente las tasas de recaída, la actividad en la resonancia magnética y la progresión de la discapacidad en pacientes con EMRR, con reducciones de la tasa anual de recaídas (TAR) que a menudo superan el 80 % en ensayos controlados y se mantienen durante el seguimiento a largo plazo (Morrow, y otros, 2022).

Tabla 2. Ensayo AFFIRM

Población	Pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR)
Duración	2 años
Diseño	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)
Resultados	Reducción significativa de la tasa anualizada de recaídas (TAR), la actividad en la resonancia magnética y la progresión de la discapacidad de hasta un 81 %. A largo plazo confirmada a lo largo de 10 años con una reducción del 92,5 % de la TAR desde el inicio del tratamiento (Rabea, y otros, 2024).

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 3. Estudio TOP

Población	829 pacientes con EM
Duración	10 años
Diseño	Análisis observacional a largo plazo
Resultados	TAR de 0,15, con una reducción del 92,5 %. El 23,9 % experimentó una mejora confirmada de la discapacidad. LMP confirmada en el 0,9% (Morrow, y otros, 2022).

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 4. Estudio de cohorte retrospectivo de dosificación de intervalo extendido (EID)

Población	894/1080 pacientes con EM de 9 centros estadounidenses
Duración	Periodos previos y posteriores al cambio (duración específica no especificada)
Diseño	Cohorte retrospectiva que compara los resultados antes y después del cambio a natalizumab

Resultados	Los datos indicaron reducciones en las recaídas y la actividad en la resonancia magnética después del tratamiento, lo que respalda la eficacia de natalizumab (Zhovtis, y otros, 2016).
-------------------	---

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 5. Ensayo clínico SENTINEL

Población	894/1080 pacientes con EM de 9 centros estadounidenses
Duración	7 años
Diseño	Aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, comparando natalizumab con placebo.
Resultados	Reducción significativa en las tasas de recaída entre los pacientes tratados con natalizumab, con una reducción de la tasa de recaída anualizada (TAR) de aproximadamente el 68 % en comparación con placebo. Específicamente, la TAR disminuyó de aproximadamente 1,7 en el grupo placebo a aproximadamente 0,54 en el grupo natalizumab (Strijbis, y otros, 2023).

Fuente: Delgado, E, (2025)

2.10.1.5 Perfil de seguridad

El perfil de seguridad del natalizumab se caracteriza principalmente por el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección cerebral grave y rara causada por la reactivación del virus John Cunningham (VJC). La incidencia de LMP aumenta con la duración del tratamiento, el uso previo de inmunosupresores y la positividad de anticuerpos contra el VJC (Zhovtis, y otros, 2016).

Los datos de seguridad a largo plazo indican que, si bien el natalizumab es altamente eficaz, es esencial una monitorización cuidadosa de la LMP y otros efectos adversos, especialmente en pacientes con factores de riesgo (Zhovtis, y otros, 2016).

2.10.1.6 Efectos adversos

Los datos sobre seguridad en niños son limitados. Algunos informes indican que los eventos adversos, como reacciones de hipersensibilidad e infecciones, ocurren de forma similar a los adultos, pero se recomienda monitorizar las infecciones y la función hepática, y el uso con precaución debido a la escasez de datos a largo plazo (Clerico, y otros, 2017).

Los pacientes mayores pueden presentar un mayor riesgo de infecciones y eventos adversos debido al deterioro inmunitario asociado con la edad. El riesgo de LMP no parece variar significativamente únicamente en función de la edad, pero las comorbilidades y la medicación concomitante pueden plantear problemas de seguridad (Clerico, y otros, 2017).

En general, las reacciones adversas, como reacciones a la infusión, hipersensibilidad, infecciones y anomalías hepáticas son constantes en todos los grupos de edad, pero la gravedad y la incidencia pueden verse influenciadas por factores relacionados con la edad y las comorbilidades. La monitorización de la función hepática, los signos de infección y el estado de anticuerpos es crucial en todas las poblaciones (Clerico, y otros, 2017).

2.10.1.7 Seguimiento

Las evaluaciones se deben realizar al menos cada 6 meses o con mayor frecuencia si surgen inquietudes como nuevos síntomas neurológicos, hipersensibilidad, reacciones a la infusión o empeoramiento de la enfermedad (Morrow, y otros, 2022). Se debe complementar el seguimiento evaluando las resonancias magnéticas con secuencias axiales FLAIR y de difusión sin contraste, a menos que exista sospecha de LMP (García, Pérez, Fernández, Cid-Rodríguez, & Ozaita, 2022).

2.10.1.8 Manejo del riesgo de LMP e interrupción del tratamiento

Tras suspender el natalizumab, vigile la reactivación de la enfermedad o la actividad de rebote, que puede ocurrir en cuestión de meses; considere terapias alternativas si es necesario (Clerico, y otros, 2017) y mantener la vigilancia de los síntomas de LMP hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, con una resonancia magnética y evaluación clínica inmediatas si se presentan síntomas (Hemmer, y otros, 2023).

2.10.1.9 Consideraciones especiales durante el embarazo

Para las mujeres que planean quedarse embarazadas, se deben evaluar los beneficios y los riesgos de continuar con natalizumab; algunos datos sugieren que la continuación puede reducir el riesgo de recaída, pero conlleva posibles riesgos hematológicos fetales (Clerico, y otros, 2017); o en caso de que se interrumpa el tratamiento, se debe planificar una monitorización estrecha y considerar su reinicio posparto si está indicado (Clerico, y otros, 2017).

2.10.2 Ocrelizumab

2.10.2.1 Definición

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 de origen recombinante que actúa mediante la depleción selectiva de linfocitos B CD20+, una fosfoproteína glucosilada localizada en la superficie de diversas subpoblaciones de linfocitos B (Sorensen & Blinkenberg, 2016). Como consecuencia, el tratamiento con ocrelizumab no afecta significativamente las concentraciones séricas ni del líquido cefalorraquídeo de inmunoglobulinas IgG e IgM (Sorensen & Blinkenberg, 2016).

2.10.2.2 Mecanismo de acción (anti-CD20)

El mecanismo de acción central no está completamente esclarecido. La acción inmunomoduladora se produce a través de algunos procesos, que incluyen la citotoxicidad mediada por complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, fagocitosis dependiente de anticuerpos y apoptosis (Montalban, y otros, 2017). Este efecto ocurre sin comprometer significativamente la inmunidad humoral preexistente ni la inmunidad innata, y permite la posterior repoblación de linfocitos B (Flynn & Gerriets, 2023).

Tras la administración, se observa una disminución casi completa de células B CD19+ (como marcador indirecto de CD20+) a los 14 días en pacientes con formas remitente-recurrente (EMRR) y primaria progresiva (EMPP), con una depleción sostenida en la mayoría de los casos (Montalban, y otros, 2017). El tiempo mediano para la reconstitución de linfocitos B tras la suspensión del tratamiento es de aproximadamente 72 semanas (Flynn & Gerriets, 2023). Además, estudios biomarcadores han mostrado una reducción significativa de células B en líquido cefalorraquídeo (LCR), así como disminución de los niveles de neurofilamento en suero y LCR en pacientes con EMRR (Mulero, Midaglia, & Montalban, 2018).

También se ha evidenciado una menor activación glial en comparación con interferón β -1a. Desde el punto de vista farmacocinético, ocrelizumab presenta un perfil similar al de otros anticuerpos monoclonales IgG. Este cuenta con un volumen de distribución central de aproximadamente 2,78 L y un volumen periférico de 2,68 L, con una vida media terminal estimada en 26 días (Flynn & Gerriets, 2023).

La eliminación ocurre principalmente por catabolismo proteico, sin requerir ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática o renal ni en mayores de 55 años (Ryman & Meibohm, 2017). Respecto a interacciones, se deben considerar los posibles efectos inmunosupresores aditivos si se administra con otros agentes inmunosupresores (Bar-Or, y otros, 2020).

2.10.2.3 Indicaciones clínicas

El ocrelizumab está aprobado para utilizar en el tratamiento de adultos con Esclerosis Múltiple recurrente-remitente (EMRR), la EM primaria progresiva (EMPP) y la EM secundaria progresiva activa (EMSP) (Montalban, y otros, 2023), aunque esta especialmente indicado para pacientes que muestran signos de actividad de la enfermedad a través de síntomas clínicos o hallazgos en la resonancia magnética (Montalban, y otros, 2023).

Se administra mediante la vía intravenosa cada seis meses con una dosis de 600 mg de ocrelizumab. Las primeras dosis se realizan mediante dos infusiones de 300 mg cada una, en un intervalo de dos semanas (Lamb, 2022), posteriormente se administra una sola infusión de 600 mg. La administración del fármaco suele durar entre 2 y 3,5 horas,

dependiendo de la respuesta del paciente y de los efectos previos a la infusión (Lamb, 2022).

2.10.2.4 Eficacia

Los resultados de los estudios que cuentan con periodos de seguimientos superior a 6,5 años vislumbran que existen beneficios que perduraran en el tiempo, con un menor riesgo de progresión de la discapacidad confirmada a las 48 semanas, en comparación con el placebo o con otras terapias farmacológicas.

La resonancia magnética también demuestra una supresión de las lesiones neuronales, es así que datos de la práctica clínica sugieren que ocrelizumab tiene una eficacia similar o mayor que otros TME, con excelentes resultados de seguridad, lo que lo convierte en una opción adecuada para el manejo de la EM, como se evidencia en la tabla 6, 7, 8 y 9.

Tabla 6. Ensayo clínico OPERA 1 y II.

Población	732 pacientes con EM recidivante, con una duración media de la enfermedad de aproximadamente 4 años, la mayoría no había recibido terapias modificadoras de la enfermedad previamente (TME) previamente.
Duración	96 semanas (aproximadamente 2 años)
Diseño	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo que comparó ocrelizumab con interferón β -1 ^a .
Resultados	Se evidencia una reducción significativa de la tasa anualizada de recaídas (TAR), ya que ocrelizumab redujo la TAR en aproximadamente un 46 % en comparación con el interferón β -1a (de 0,29 a 0,16). El estudio también demostró mejoras sustanciales en los resultados de la resonancia magnética y en las medidas de progresión de la discapacidad (Lamb, 2022).

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 7. Ensayo clínico ORATORIO

Población	732 participantes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) con una duración media de la enfermedad de aproximadamente 4 años.
Duración	120 semanas (aproximadamente 2,3 años)
Diseño	Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
Resultados	El 32,9 % de los pacientes tratados con ocrelizumab experimentaron progresión confirmada de la discapacidad (PCD) a las 12 semanas, en comparación con el 39,3 % del grupo placebo, lo que representa un cociente de riesgos instantáneos de 0,76 y una reducción del riesgo relativo del 24 % (p = 0,03). De igual manera, a las 24 semanas, la proporción con PCD fue del 29,6 % frente al 35,7 %, con un cociente de

	riesgos instantáneos de 0,75 ($p = 0,04$) y mejores resultados funcionales con ocrelizumab (Sorensen & Blinkenberg, 2016).
--	--

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 8. Estudio ENSEMBLE

Población	678 participantes con EMRR
Duración	96 semanas (aproximadamente 2 años)
Diseño	Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.
Resultados	Disminución significativa de la frecuencia de recaídas en los pacientes tratados con ocrelizumab, con una reducción de la TAR de aproximadamente el 50 % en comparación con placebo. En concreto, la TAR se redujo de 0,64 en el grupo placebo a aproximadamente 0,32 en el grupo de ocrelizumab, lo que indica una mejora sustancial en el control de la enfermedad (Hartung & investigators, 2020).

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 9. Ensayo clínico CHORDS

Población	576 participantes de entre 18 y 55 años con una duración de la enfermedad inferior a 12 años y una puntuación en la escala EDSS de 0,0 a 5,5, recibieron 600 mg de ocrelizumab cada 24 semanas
Duración	96 semanas (aproximadamente 2 años)
Diseño	Estudio de fase III b, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo,
Resultados	Redujo significativamente los marcadores de inflamación en la RM, como las lesiones realizadas con gadolinio y las lesiones T2 nuevas o agrandadas. La proporción de pacientes que alcanzó la no evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) aproximadamente el 50,9 %, en comparación con el 44,5 % en el subgrupo con más de un TME previo. La tasa anualizada de recaídas ajustada (TAR) fue muy baja, de 0,03, lo que indica una disminución sustancial de la frecuencia de recaídas en comparación con el valor inicial. La terapia fue eficaz para controlar la actividad de la enfermedad y ralentizar su progresión, sin que se reportaran problemas de seguridad importantes (Bermel, y otros, 2021).

Fuente: Delgado, E, (2025)

2.10.2.5 Perfil de seguridad

El perfil de seguridad de ocrelizumab es favorable, pues la mayoría de las reacciones adversas son leves o moderados (Lamb, 2022). Las infecciones graves son relativamente raras y las tasas son comparables a las observadas con otras terapias modificadoras de la enfermedad, sin que surjan nuevas señales de seguridad durante el uso a largo plazo (hasta 7 años) (Mancinelli, Rossi, & Capra, 2021). Además, existe un posible aumento del riesgo

de neoplasias malignas, como el cáncer de mama, aunque la incidencia general se mantiene baja y dentro de las expectativas epidemiológicas (Lamb, 2022).

No se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en ensayos clínicos, pero los datos poscomercialización continúan monitorizando este riesgo (Mancinelli, Rossi, & Capra, 2021). En general, el perfil de seguridad de ocrelizumab es coherente con su mecanismo de depleción de células B, y los estudios de seguridad en curso buscan caracterizar mejor los riesgos a largo plazo (Lamb, 2022).

2.10.2.6 Efectos adversos

Los eventos adversos (EA) más comunes son las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y las infecciones, que son principalmente de gravedad leve a moderada. Las infecciones graves son relativamente raras, presentándose en aproximadamente el 1,3 % de los pacientes en ensayos clínicos, y las tasas son comparables o inferiores a las observadas con otros TME, como el interferón beta-1a (Mulero, Midaglia, & Montalban, 2018).

Las infecciones leves suelen resolverse sin interrumpir el tratamiento. En el caso de infecciones graves u oportunistas, puede ser necesaria la suspensión temporal de ocrelizumab, junto con el tratamiento antimicrobiano adecuado. En caso de reactivación del VHB, se debe iniciar el tratamiento antiviral de inmediato (Mancinelli, Rossi, & Capra, 2021).

Es importante destacar que no se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante ensayos controlados, aunque la vigilancia poscomercialización ha identificado un pequeño número de casos confirmados de LMP (nueve casos a nivel mundial), principalmente en pacientes tratados previamente con otros inmunosupresores (Montalban, y otros, 2023).

Las tasas de neoplasias malignas, incluido el cáncer de mama, se mantienen estables y dentro de los rangos epidemiológicos, y se recomienda un seguimiento continuo para detectar posibles riesgos a largo plazo (Mancinelli, Rossi, & Capra, 2021).

Los pacientes tratados con ocrelizumab presentan una respuesta humoral disminuida frente a vacunas no vivas, como lo evidenció el estudio VELOCE. Por este motivo, se sugiere completar el esquema de vacunación con formas inactivadas al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento (Bar-Or, y otros, 2020).

2.10.2.7 Seguimiento de pacientes con EM que reciben ocrelizumab

Estudios a largo plazo han demostrado una reducción sostenida de la progresión de la discapacidad y de la actividad de las lesiones en la resonancia magnética con el

tratamiento continuo (24 semanas), y algunos datos indican beneficios hasta después de 8 años de tratamiento (Lamb, 2022). La monitorización incluye exámenes físicos anuales, junto con resonancias magnéticas y la evaluación de eventos adversos, infecciones y niveles de linfocitos B para orientar los intervalos de retratamiento y garantizar la seguridad (Sorensen & Blinkenberg, 2016).

2.10.2.8 Consideraciones especiales durante el embarazo

El uso durante el embarazo y la lactancia requiere una cuidadosa consideración debido a los posibles riesgos, puede causar depleción de células B en bebés cuyas madres estuvieron expuestas durante el embarazo, por lo que se debe evitar el uso de vacunas vivas o atenuadas en estos bebés hasta su recuperación (Lamb, 2022). El fármaco atraviesa la placenta, durante el segundo y tercer trimestre, lo que afecta el desarrollo inmunitario fetal, por lo tanto, se debe evitar el uso de ocrelizumab durante el embarazo, a menos que los beneficios superen los riesgos (Lamb, 2022).

Además, se excreta en la leche materna y, debido al potencial de inmunosupresión en el lactante, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento ni durante un tiempo después de la última dosis. La duración exacta depende del escenario clínico, pero se recomienda una actitud cautelosa para evitar la lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del mismo (Lamb, 2022).

2.10.3 Alemtuzumab

2.10.3.1 Definición

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige al antígeno CD52, que es una glicoproteína expresada en la superficie de los linfocitos, los monocitos y los eosinófilos maduros (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).

2.10.3.2 Mecanismo de acción

El alemtuzumab ejerce sus efectos terapéuticos principalmente dirigiéndose al antígeno CD52, una proteína anclada al glicosilfosfatidilinositol (GPI), que se expresa en altas concentraciones en linfocitos maduros, incluyendo células T y B, y en concentraciones más bajas en monocitos, macrófagos y eosinófilos (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015). Aunque la función fisiológica precisa del CD52 aún no se comprende del todo, se cree que participa en la activación, migración y la inducción de células T reguladoras (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).

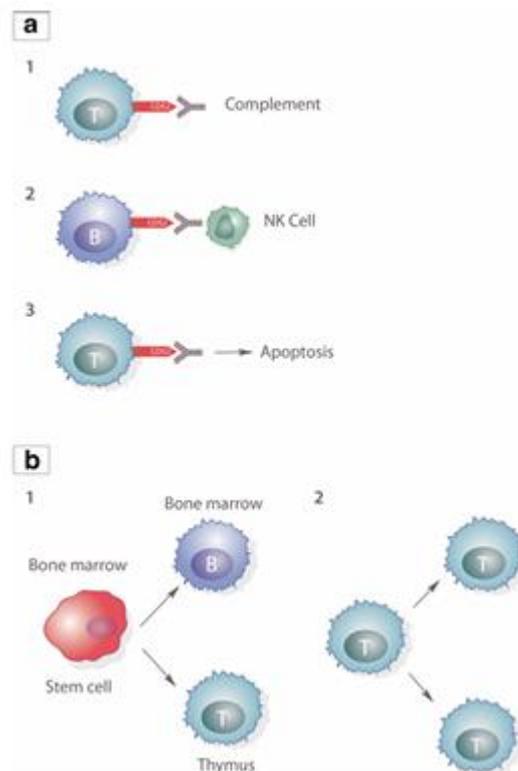
El efecto producido es la reducción rápida de los linfocitos circulantes, fundamentales para su acción inmunomoduladora (Willis & Robertson, 2016), después la reconstitución inmunitaria se produce a través de dos vías: la generación de nuevos linfocitos a partir de

células madre hematopoyéticas y la proliferación homeostática de los linfocitos supervivientes (Nosher, y otros, 2021).

Los linfocitos B tienden a recuperarse más rápidamente, volviendo a menudo a sus valores basales o incluso superándolos en un plazo de 12 meses, mientras que las poblaciones de linfocitos T, en particular los linfocitos T CD4+, pueden tardar varios años (hasta 60 meses) en repoblar completamente (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015). Se cree que este reequilibrio del sistema inmunitario contribuye al beneficio terapéutico al reducir las respuestas inmunitarias autorreactivas y, al mismo tiempo, promover la regulación inmunitaria (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).

Se ha demostrado que el alemtuzumab induce la generación de linfocitos T reguladores, lo que puede ayudar a restablecer la tolerancia inmunitaria, pues el mecanismo general implica el agotamiento de los linfocitos patógenos junto con la reprogramación cualitativa del repertorio inmunológico, lo que conduce a una remisión sostenida de la enfermedad en afecciones como la esclerosis múltiple como se evidencia en la Figura 3. (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).

Figura 3. Mecanismo de acción de alemtuzumab.



a) Alemtuzumab actúa sobre los linfocitos B y T mediante uno de tres mecanismos: 1 Citólisis mediada por el complemento. 2 Citólisis dependiente de anticuerpos. 3 Inducción de la apoptosis.

- b) La repoblación linfocitaria se produce mediante la producción de nuevos linfocitos T y B o mediante la repoblación homeostática de los linfocitos supervivientes.

Fuente: Willis & Robertson, 2016

2.10.3.3 Indicaciones clínicas

El alemtuzumab está indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) activa, como terapia de primera o segunda línea, en casos donde otros tratamientos modificadores de la enfermedad han sido ineficaces (Willis & Robertson, 2016). La dosis intravenosa es de 12 mg/día durante aproximadamente cuatro horas, administradas en dos ciclos: el primero con cinco infusiones diarias y el segundo durante 12 meses después con tres días de infusiones (Katsavos & Coles, Alemtuzumab as Treatment for Multiple Sclerosis, 2018).

2.10.3.4 Eficacia

En los estudios de extensión CARE-MS, las tasas de recaída se redujeron en aproximadamente un 69%, y los puntajes EDSS permanecieron estables o mejoraron en una proporción significativa de pacientes durante cinco años (Katsavos & Coles, Alemtuzumab as treatment for multiple sclerosis, 2018). Además, las medidas por RM mostraron una reducción duradera en la actividad de la enfermedad, con la mayoría de los pacientes sin tratamiento durante 4 años y manteniendo niveles bajos de actividad de la enfermedad (Katsavos & Coles, Alemtuzumab as treatment for multiple sclerosis, 2018). A continuación, se presentan los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia del uso del fármaco en pacientes con EM.

Tabla 10. Ensayo clínico CAMMS223

Población	222 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) temprana, con una duración de la enfermedad inferior a tres años que recibieron cinco infusiones diarias iniciales y otras tres a los 12 meses. El seguimiento duró varios años, con datos reportados hasta 10 años.
Duración	10 años.
Diseño	Abierto, fase II
Resultados	Reducción notable de la tasa anualizada de recaída (ARR), con una disminución aproximada del 69% en comparación con el valor basal. También hubo mejoras en los puntajes de discapacidad, con una reducción promedio de 1.2 puntos en la EDSS en dos años (Katsavos & Coles, Alemtuzumab as treatment for multiple sclerosis, 2018).

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 11. Ensayo clínico CARE-MS I

Población	376 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR)
Duración	2 años, con un seguimiento que se extendió hasta 6 años en algunos análisis.
Diseño	Aleatorizado y controlado, comparando alemtuzumab con interferón beta-1a
Resultados	Reducción significativa de las tasas de recaída de aproximadamente un 74 % en comparación con el interferón beta-1a ($p < 0,001$), con un 78 % de pacientes sin recaídas frente al 52 % en el grupo de interferón. Además, alemtuzumab mostró una eficacia superior en la reducción de la actividad y la progresión de la enfermedad durante el período del estudio (Riera, Torloni, Martimbianco, & Pacheco, 2023).

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 12. Ensayo clínico CARE-MS II

Población	426 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR)
Duración	2 años, con datos de seguimiento que se extendieron hasta 4 años en estudios de extensión.
Diseño	Ensayo clínico de fase III, aleatorizado y controlado, que comparó alemtuzumab con interferón beta-1a subcutáneo.
Resultados	Redujo las tasas de recaída anualizadas en aproximadamente un 49 % en comparación con el interferón beta-1a ($p < 0,001$), y el 41 % de los pacientes alcanzaron la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) durante cuatro años (Biernacki, Bencsik, Sandi, & Vécsei, 2017).

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 13. Estudio TOPAZ

Población	202 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) activa con dos cursos de alemtuzumab administrados al inicio y a los 12 meses.
Duración	2 años.
Diseño	Estudio aleatorizado fase III y controlado frente a interferón beta-1a
Resultados	Alemtuzumab redujo significativamente la ARR en un 55%, con una proporción considerable de pacientes libres de recaídas y sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) durante el estudio (Coles, y otros, 2023).

Fuente: Delgado, E, (2025)

2.10.3.5 Perfil de seguridad

El perfil de seguridad del alemtizumab en la esclerosis múltiple incluye varios eventos adversos notables (Coles, y otros, 2023). Los datos de seguridad a largo plazo muestran una tendencia decreciente en los eventos adversos con los sucesivos ciclos de tratamiento, y la respuesta inmunitaria, incluida la eficacia de la vacunación, generalmente se conserva a pesar de la depleción linfocitaria (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).

En general, si bien alemtuzumab ofrece una alta eficacia en la EM, su perfil de seguridad requiere una cuidadosa selección de pacientes, monitorización y gestión de eventos adversos para optimizar los beneficios y minimizar los riesgos (Coles, y otros, 2023).

2.10.3.6 Efectos adversos

Los efectos adversos del alemtuzumab pueden variar entre los distintos grupos de edad. Las reacciones adversas más comunes, como las relacionadas con la infusión, ocurren en más del 90% de los pacientes y suelen ser de leves a moderadas, con estrategias de manejo que incluyen corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos (Katsavos & Coles, Alemtuzumab as treatment for multiple sclerosis, 2018).

Dentro de las reacciones más importantes se encuentran las enfermedades autoinmunes secundarias como la autoinmunidad tiroidea, la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) y las nefropatías, por lo tanto, si se presentan requieren una monitorización estrecha y un tratamiento inmediato (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).

Las infecciones también representan un riesgo, especialmente en los primeros meses posteriores al tratamiento, debido a la depleción linfocitaria, por lo que se recomiendan medidas profilácticas, como la profilaxis antiviral y antibacteriana, para mitigar estos riesgos (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015). Pueden manifestarse además eventos adversos poco frecuentes pero graves, como ictus, infarto de miocardio y, en algunos casos, la muerte (Coles, y otros, 2023).

2.10.3.7 Seguimiento

El seguimiento de los pacientes tratados con alemtuzumab indica que la mayoría no requiere retratamiento durante un período de 6 años, y aproximadamente el 50 % permanece libre de recaídas sin ciclos adicionales (Coles, y otros, 2023). Algunos pacientes pueden necesitar uno o dos ciclos adicionales, pero la necesidad de múltiples tratamientos disminuye con el tiempo (Katsavos & Coles, Alemtuzumab as treatment for multiple sclerosis, 2018).

La incidencia de infecciones es mayor durante el primer año posterior al tratamiento y disminuye posteriormente; pues la mayoría de las infecciones son leves o moderadas y no requieren la interrupción del tratamiento (Willis & Robertson, 2016).

2.10.3.8 Manejo de las complicaciones

El manejo de las complicaciones asociadas con alemtuzumab implica una monitorización proactiva y una intervención inmediata para mitigar los riesgos (Nosher, y otros, 2021). En caso de reacciones asociadas a la infusión (RAI), se recomienda la premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos, junto con la monitorización clínica y técnica de las constantes vitales durante la infusión y durante las 24 horas posteriores (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).

2.10.3.9 Consideraciones especiales durante el embarazo

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, pero los datos en humanos son limitados. Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos los cuatro meses posteriores para minimizar la exposición fetal (Nosher, y otros, 2021). Además, se debe evitar el embarazo durante este período y se desaconseja la lactancia materna durante los cuatro meses posteriores al tratamiento, ya que el fármaco puede excretarse en la leche materna (Katsavos & Coles, Alemtuzumab as treatment for multiple sclerosis, 2018).

2.10.4 Ofatumumab

2.10.4.1 Definición

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano (inmunoglobulina G1) que se une a la molécula CD20 de los linfocitos B e induce la lisis (muerte celular) (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021). Dado que los linfocitos B contribuyen a la producción de citocinas proinflamatorias, la liberación de anticuerpos autorreactivos y la activación de linfocitos T patógenos, desempeñan un papel importante en la patogénesis de la EM (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021).

2.10.4.2 Mecanismo de acción

Una vez unido al CD20, el ofatumumab induce la lisis de las células B mediante la activación del complemento, formando el complejo de ataque a la membrana (MAC), que provoca la destrucción celular sin la participación directa de células inmunitarias (Kang & Blair, 2022). Además, también puede mediar la ADCC, en la cual las células efectoras del sistema inmunitario, como las células NK, reconocen y eliminan las células marcadas

por el anticuerpo, aunque en menor grado comparado con la CDC (Awada, Hameed, & Harel, 2024).

La unión del ofatumumab al epítipo cercano a la membrana celular y la alta afinidad que posee favorece la activación más eficiente del sistema del complemento, lo que resulta en una mayor lisis de las células B en comparación con otros anticuerpos anti-CD20 (Awada, Hameed, & Harel, 2024), pues la capacidad de inducir CDC de manera potente y sostenida es una característica que contribuye a la eficacia en la degeneración de las células B y en la modulación de la actividad inmunitaria (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021).

2.10.4.3 Indicaciones

Ofatumumab (20 mg/0,4 mL) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente con enfermedad activa, y está disponible como solución para inyección subcutánea (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021). Está diseñado para autoadministración y está disponible como pluma precargada SensoReady, que contiene 20 mg de solución inyectable de ofatumumab (0,4 mL de una solución de 50 mg/mL) (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021).

La dosis recomendada es de 20 mg, que se administra semanalmente en las semanas 0 (inicio del tratamiento), 1 y 2, seguida de una dosis mensual a partir de la semana 4, para mantener la depleción de células B (Kang & Blair, 2022).

2.10.4.4 Eficacia

Su pequeño volumen y la facilidad de uso con plumas autoinyectoras mejoran la comodidad y la independencia del paciente, lo que se traduce en tasas de adherencia más altas (superiores al 94%) en estudios clínicos. Además, la administración subcutánea (SC) tiende a producir reacciones relacionadas con la inyección más leves en comparación con las infusiones intravenosas (IV), lo que favorece la tolerabilidad y la adherencia constante al tratamiento (Hauser, y otros, 2023).

Esta combinación de comodidad, seguridad y preferencia del paciente contribuye a una mayor persistencia del tratamiento y, potencialmente, a mejores resultados en el control de la enfermedad, como se muestra en los ensayos clínicos a continuación (Hauser, y otros, 2023).

Tabla 14. Ensayo clínico ASCLEPIOS I y II

Población	1.882 pacientes con EM recurrente. Los pacientes recibieron ofatumumab 20 mg por vía subcutánea cada 4 semanas (tras dosis iniciales) o teriflunomida durante 30 meses.
Duración	4 años
Diseño	Ensayos fase 3, aleatorizados, multicéntricos y doble ciego.
Resultados	Ofatumumab redujo significativamente la ARR en aproximadamente un 50%: 0.11 vs 0.22 (ASCLEPIOS I) y 0.10 vs 0.25 (ASCLEPIOS II), ambos con $p < 0.001$. También se observó menor actividad en resonancia magnética y progresión de la discapacidad (Hauser, y otros, 2023).

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 15. Ensayo clínico MIRROR

Población	232 pacientes con EM recurrente. Se compararon dosis de 3 mg, 30 mg o 60 mg cada 12 semanas versus placebo durante 24 semanas.
Duración	26 semanas
Diseño	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
Resultados	Ofatumumab redujo significativamente las lesiones captantes de gadolinio (Gd+) en resonancia, lo que sugiere una supresión efectiva de la actividad inflamatoria. Aunque no se detallaron las tasas de recaída, los resultados en resonancia apoyan su potencial terapéutico (Hauser, y otros, 2023).

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 16. Ensayo clínico APLIOS

Población	284 pacientes. Se compararon dosis de 20 mg durante 4 semanas, después 20 mg en los días 1, 7 y 14 por 12 semanas.
Duración	12 semanas
Diseño	Estudio abierto, fase 2
Resultados	Se redujo significativamente las lesiones T1 con gadolinio (de 1.5 a 0.1). El porcentaje de pacientes sin lesiones aumentó de 64.2% a 94.1%. Aunque no se reportaron tasas de recaída específicas, se observó alta eficacia en la actividad lesional con buena tolerancia (Hauser, y otros, 2023).

Fuente: Delgado, E, (2025)

Tabla 17. Ensayo clínico ALITHIOS

Población	Evalúa seguridad y eficacia a largo plazo en 1969 pacientes que participaron en ASCLEPIOS, APLIOS y APOLITOS.
Duración	Hasta el 25 de septiembre de 2021.

Diseño	Fase 3b, abierto, en curso
Resultados	En pacientes recién diagnosticados, la ARR bajó de 0.104 a 0.050 tras tratamiento prolongado, una reducción del 52%. Hubo mejoras en NEDA-3 y disminución sostenida de lesiones en resonancia y progresión de la discapacidad, aunque los que cambiaron de tratamiento mostraron menor beneficio que los que continuaron con ofatumumab (Hauser, y otros, 2023).

Fuente: Delgado, E, (2025)

El seguimiento del tratamiento con ofatumumab en estudios clínicos indica que la mayoría de los pacientes mantienen una alta adherencia, con tasas de cumplimiento superiores al 98%. La duración promedio de la exposición al medicamento suele ser de aproximadamente 1.6 a 1.7 años, y más del 90% de los participantes continúan el tratamiento por más de un año, con una proporción significativa que supera los dos años de tratamiento (Gärtner, y otros, 2022).

2.10.4.5 Perfil de seguridad

El perfil de seguridad de ofatumumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple se caracteriza por la tolerancia constante, con un perfil de efectos adversos manejable (Hauser, y otros, 2023) y la seguridad a largo plazo es favorable, con una reducción significativa en la población de células B, que contribuye a una menor incidencia de reacciones inmunológicas adversas (Kang & Blair, 2022).

2.10.4.6 Efectos adversos

Dentro de los eventos adversos se encuentra la reacción en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón y picazón), que suele ser leve o moderada y ocurren durante la primera dosis, disminuyendo la aparición en las siguientes administraciones (Gärtner, y otros, 2022). También se reportan reacciones sistémicas como fiebre, dolor de cabeza, escalofríos y síntomas similares a la gripe, que generalmente son leves y disminuyen con las dosis subsecuentes (Gärtner, y otros, 2022).

En algunos casos, puede presentarse infección o inmunosupresión (Gärtner, y otros, 2022), aunque la mayoría mejora con el correcto tratamiento sintomático y no se requiere la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos (Gärtner, y otros, 2022).

2.10.4.7 Seguimiento

El seguimiento del tratamiento con ofatumumab en pacientes con esclerosis múltiple debe realizarse de manera regular para monitorizar la eficacia y la seguridad cada 3 a 6 meses con controles clínicos, exámenes de laboratorio y estudios de imagen como la RM, para

detectar posibles infecciones, reacciones adversas o cambios en la actividad de la enfermedad (Hauser, y otros, 2023).

2.10.4.8 Manejo de complicaciones

El manejo de las complicaciones relacionadas con los efectos adversos de ofatumumab implica una vigilancia estrecha y algunas acciones específicas (Kang & Blair, 2022), por lo que la evaluación de las inmunoglobulinas séricas de forma periódica ayuda a detectar las alteraciones que puedan predisponer a diversas infecciones, de esta manera se determina la continuidad del tratamiento. Además, en pacientes con antecedentes de infecciones o inmunosupresión, se debe considerar la profilaxis y ajustar la dosis o frecuencia de administración según sea necesario (Kang & Blair, 2022).

2.10.4.9 Consideraciones durante el embarazo

Se sugiere suspender el tratamiento antes de la concepción, pues no existe la suficiente evidencia científica sobre la seguridad del fármaco durante el embarazo, además las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta seis meses después de culminar la terapia (Awada, Hameed, & Harel, 2024).

3 CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.

3.1 Tipo de investigación

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada de la literatura sistémica; desde el 20 de enero de 2025 hasta el 15 de junio de 2025, que orientó a la búsqueda de información actualizada sobre la evaluación de la terapia con anticuerpos monoclonales en pacientes con Esclerosis Múltiple.

3.2 Diseño de investigación

El diseño de investigación adoptado es no experimental, ya que no se realiza intervención directa en sujetos ni se manipulan variables. Se trata de una revisión bibliográfica sistemática, de carácter documental y descriptivo, con corte transversal (observa un fenómeno en un momento determinado) y con enfoque retrospectivo, pues examina estudios y datos previamente publicados entre los años 2015 y 2025.

Este enfoque permitió describir aspectos clave de la Esclerosis Múltiple como su fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, así como realizar una evaluación detallada del uso de anticuerpos monoclonales, su mecanismo de acción, eficacia terapéutica, y perfil de seguridad.

Los métodos teóricos fueron: histórico-lógico, para comprender la evolución del uso de anticuerpos monoclonales en EM, analítico-sintético para sintetizar y extraer la información clínica y farmacológica, e inductivo-deductivo, para formular las conclusiones generales a partir de observaciones puntuales en diferentes estudios clínicos.

Para el desarrollo de la siguiente bibliografía se ha planteado un trabajo de tipo bibliográfico por el uso de datos secundarios como fuentes de información, es una revisión bibliográfica no sistémica porque se realizó una búsqueda de documentos científicos que recopilan y proporcionan información sobre el tema.

3.3 Universo y muestra

La investigación inicio con la recopilación de 130 documentos científicos relacionados con la terapia de anticuerpos monoclonales en Esclerosis Múltiple disponibles en diversas bases de datos indexadas. El proceso de selección se realizó mediante lectura de títulos, resúmenes y posteriormente lectura integral de los artículos seleccionados, registrando los resultados en una matriz de análisis temática, por lo que una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión definidos se seleccionaron 70 documentos, como se muestra a continuación.

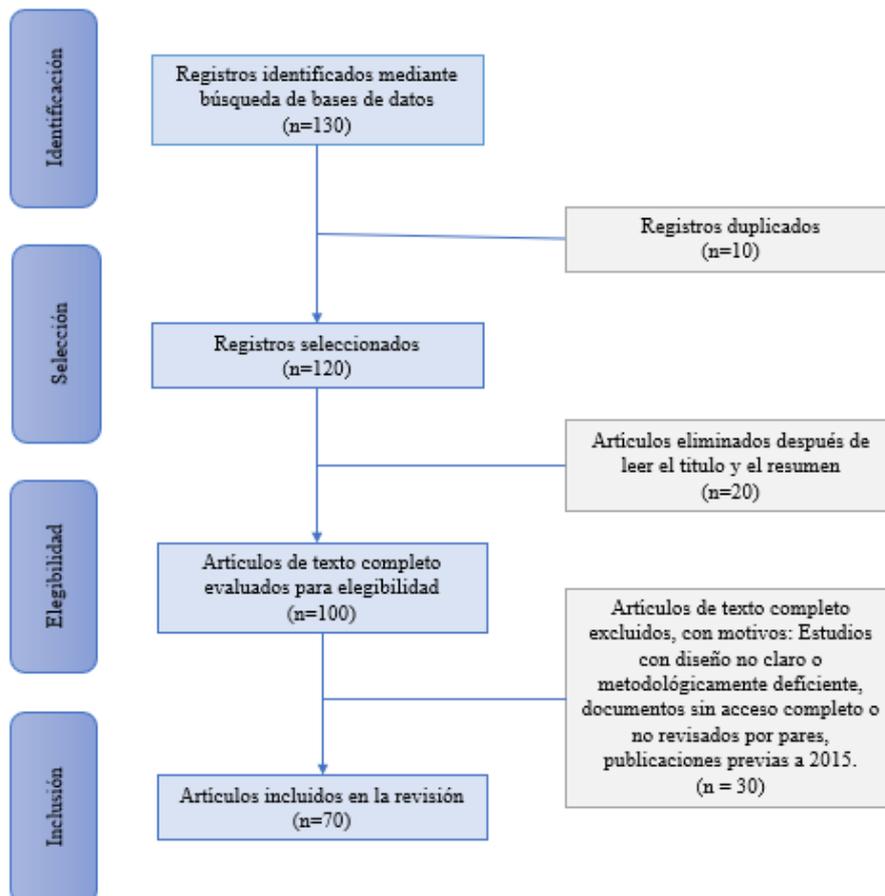
Tabla 18. Criterios de inclusión y exclusión de la investigación

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos originales, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos fase II o III, metaanálisis y guías clínicas.	Estudios con diseño no claro o metodológicamente deficiente.
Publicaciones entre 2015 y 2025	Publicaciones previas a 2015.
Acceso completo al texto	Documentos sin acceso completo o no revisados por pares.
Idioma: español o inglés	
Contenido vinculado directamente con el uso de anticuerpos monoclonales en EM.	

Fuente: Delgado, E, (2025)

El proceso de selección se realizó mediante lectura de títulos, resúmenes y posteriormente lectura integral de los artículos seleccionados, registrando los resultados en una matriz de análisis temática.

Figura 4. Proceso de selección de artículos científicos



Fuente: Delgado, E, (2025)

3.4 Técnica de recolección de datos

La técnica empleada fue la revisión documental, basada en la búsqueda, selección, lectura y análisis de documentos relevantes. La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos científicas como: PubMed, Medline, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Library, Scielo y Redalyc.

Se usaron combinaciones de descriptores como: Esclerosis Múltiple, anticuerpos monoclonales, terapia modificadora de la enfermedad, natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab, ofatumumab, clinical outcomes, resultados, efectos adversos, perfil de seguridad, eficacia, combinados mediante operadores booleanos (“AND”, “OR”, “NOT”) para optimizar la búsqueda.

4 CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1 Resultados

El análisis de la literatura evidencia que cada uno de los anticuerpos monoclonales evaluados actúa sobre un blanco inmunológico distinto, lo cual repercute directamente en su eficacia clínica y perfil de seguridad, tal como se detalla en la Tabla 19.

El natalizumab bloquea la integrina $\alpha4\beta1$ (VLA-4) presente en linfocitos, impidiendo su adhesión al endotelio de la barrera hematoencefálica (Morrow, y otros, 2022) y su migración hacia el sistema nervioso central (SNC), lo que reduce rápidamente la inflamación activa en la EM (Fransson, y otros, 2021).

El alemtuzumab, por su parte, se une al antígeno CD52, expresado en linfocitos B y T, provocando una depleción profunda de estas células mediante citólisis mediada por complemento y apoptosis, lo que conlleva una modulación más intensa del sistema inmunitario (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).

El ocrelizumab y ofatumumab comparten el blanco terapéutico: CD20, un marcador de linfocitos B maduros. Ambos inducen la eliminación selectiva de estas células a través de mecanismos como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). La diferencia entre ellos radica en su estructura: ocrelizumab es un anticuerpo humanizado administrado por vía intravenosa (Montalban, y otros, 2017), mientras que ofatumumab es totalmente humano y se administra por vía subcutánea, lo que facilita su autoadministración y podría mejorar la adherencia al tratamiento (Kang & Blair, 2022).

Estos hallazgos permiten conocer las hipótesis sobre el mecanismo de acción y los blancos inmunológicos de cada fármaco, siendo crucial para una selección terapéutica personalizada en pacientes con EM, considerando tanto la forma clínica de la enfermedad como el perfil inmunológico individual.

Tabla 19. Resultados del mecanismo de acción de los principales anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento de EM

Anticuerpo monoclonal	Blanco terapéutico	Mecanismo de acción	Síntesis	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Natalizumab	Integrina $\alpha 4$ (VLA-4)	Bloquea la adhesión de linfocitos al endotelio (VCAM-1), impidiendo su paso al SNC.	Cuenta con evidencia sólida proveniente de ensayos fase III (AFFIRM) y múltiples estudios de seguimiento. Su mecanismo de acción (bloqueo de VLA-4) está bien establecido y vinculado a la reducción efectiva de recaídas y actividad inflamatoria en EMRR. Aunque tiene riesgos como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, existen herramientas actuales de cribado (virus JC) que permiten su manejo adecuado (Morrow, y otros, 2022).	I	A
Ocrelizumab	Linfocitos B CD20+	Depleción de células B mediante CDC y ADCC (citotoxicidad por complemento y células efectoras).	Se basa en los resultados de ensayos clínicos fase III controlados y aleatorizados de alta calidad (OPERA I y II para EMRR, y ORATORIO para EMPP), que demuestran reducción significativa de recaídas, progresión de discapacidad y lesiones en RM. Además, su mecanismo de acción está claramente definido y replicado en estudios de vida real (Montalban, y otros, 2023).	I	A
Alemtuzumab	Linfocitos T y B (CD52+)	Lisis profunda de linfocitos a través de unión a CD52, induciendo inmunodepleción prolongada.	La evidencia proviene de los ensayos CARE-MS I y II (fase III), con efectos adversos autoinmunes significativos (tiroiditis, nefropatías, trombocitopenia), limita la generalización de su uso como primera línea. Aunque su eficacia es alta, el riesgo requiere una	I	B

			evaluación más selectiva del paciente. (Ruck, Bittner, Wiendl, & Meuth, 2015).		
Ofatumumab	Linfocitos B CD20+	Unión a epítipo cercano a la membrana de CD20, causando lisis celular por citotoxicidad dependiente del complemento.	Ofatumumab ha sido evaluado en ensayos clínicos ASCLEPIOS I y II, con diseño controlado y aleatorizado, que mostraron eficacia similar o superior a teriflunomida. Su administración subcutánea, perfil de seguridad favorable y naturaleza completamente humana le otorgan ventajas logísticas y clínicas. Su mecanismo (CD20) está claramente definido y demostrado (Hauser, y otros, 2023).	I	A

Fuente: Delgado, E, (2025)

En los ensayos clínicos fase III, todos los anticuerpos monoclonales analizados mostraron una eficacia superior a los tratamientos convencionales. Ocrelizumab, en los estudios OPERA I y II, logró reducir la tasa anualizada de recaídas (ARR) en un 46–47% en comparación con interferón beta-1a, y en el estudio ORATORIO redujo la progresión de la discapacidad confirmada en un 24% en pacientes con EM primaria progresiva (Lamb, 2022), como se evidencia en la tabla 6, 7, 8 y 9.

El atalizumab, en el estudio AFFIRM, mostró una reducción de recaídas del 68% y una disminución del 42% en la progresión de la discapacidad a los dos años, junto con una marcada reducción en lesiones captantes de gadolinio (Rabea, y otros, 2024). Alemtuzumab, en los estudios CARE-MS I y II, alcanzó una disminución significativa de la ARR frente a interferón beta-1a (55% y 49% respectivamente), y redujo la progresión de la discapacidad sostenida en pacientes previamente tratados (Riera, Torloni, Martimbianco, & Pacheco, 2023).

El ofatumumab, en los ensayos ASCLEPIOS I y II, mostró una reducción de la ARR del 50.5% y mejoras sustanciales en resonancia magnética (reducción del 97% en lesiones captantes de gadolinio) respecto a teriflunomida (Hauser, y otros, 2023). Todos estos resultados demuestran una alta eficacia clínica en el control de la EM, con diferencias relacionadas principalmente con la vía de administración, el perfil de paciente ideal y la rapidez de respuesta terapéutica (Elsbernd & Carter, 2021).

Tabla 20. Evidencia clínica sobre la eficacia terapéutica de los anticuerpos monoclonales en la Esclerosis Múltiple.

Anticuerpo monoclonal	Reducción de recaídas (%)	Progresión discapacidad	Incidencia de efectos adversos significativos
Ocrelizumab	46–47 % ARR en OPERA I/II (EMRR) (Lamb, 2022)	24 % reducción en ORATORIO (EMPP) (Lamb, 2022)	Descontinuación 3.2–4.1 % en ensayos clínicos aleatorizados. Infecciones graves: 1.3 % (OPERA), 6.2 % (ORATORIO) (Lamb, 2022)
Natalizumab	≈ 68 % en estudio AFFIRM (EMRR) (Rabea, y otros, 2024).	42 % reducción en 2 años (Rabea, y otros, 2024).	Riesgo de LEMP ≈ 0.1 % tras 18 meses e infección urinaria (Rabea, y otros, 2024).
Alemtuzumab	55 % (CARE MS I), 49 % (CARE MS II) en ARR (Riera, Torloni,	Disminución significativa de CDP en pacientes tratados previamente (Riera, Torloni,	Autoinmunidad tiroidea: ≈ 30 % de pacientes, infecciones graves: comunes, vasculares raros (hemorragia, AVC) (Riera, Torloni,

	Martimbianco, & Pacheco, 2023).	Martimbianco, & Pacheco, 2023).	Martimbianco, & Pacheco, 2023).
Ofatumumab	50.5 % comparado con teriflunomida (ASCLEPIOS I/II) (Hauser, y otros, 2023)	Reducción significativa en lesiones por RM ($\approx 97\%$) (Hauser, y otros, 2023)	Infecciones respiratorias y reacciones subcutáneas muy comunes ($>10\%$), infecciones urinarias y herpes (1–10 %) (Hauser, y otros, 2023)

Fuente: Delgado, E, (2025)

El perfil de seguridad de los AcMo varía según el blanco terapéutico y la profundidad de la inmunosupresión inducida. Natalizumab presenta un riesgo bien documentado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP), particularmente en pacientes con seropositividad para el virus JC y tratamientos prolongados, lo cual limita su uso en ciertos grupos (García, Pérez, Fernández, Cid-Rodríguez, & Ozaita, 2022).

Alemtuzumab se asocia con un riesgo elevado de autoinmunidad secundaria (tiroiditis, púrpura trombocitopénica, nefropatía autoinmune), además de infecciones graves y, en menor frecuencia, eventos cardiovasculares (Willis & Robertson, 2016). Ocrelizumab y ofatumumab presentan perfiles más favorables, siendo los efectos adversos más comunes las reacciones a la infusión/subcutánea e infecciones leves o moderadas del tracto respiratorio (Mancinelli, Rossi, & Capra, 2021) (Awada, Hameed, & Harel, 2024).

En estudios post-comercialización, se ha observado un posible aumento en la incidencia de neoplasias, principalmente de mama, aunque no se ha confirmado una relación causal directa. Además, en poblaciones mayores o inmunocomprometidas, todos estos fármacos requieren monitoreo estrecho. Finalmente, la necesidad de controles frecuentes, cribados previos (virus JC, función tiroidea, función renal e inmunológica), así como la elección del régimen más adecuado, constituyen limitaciones prácticas que deben ser abordadas con estrategias personalizadas (Haki, Al-Biati, Al-Tameemi, Ali, & Al-Hussaniy, 2024).

Tabla 21. Comparación de los efectos adversos y el perfil de seguridad

Anticuerpo monoclonal	Efectos adversos	Seguimiento	Evidencia disponible	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Natalizumab	Infecciones urinarias, nasofaringitis y cefalea. Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, relacionada con el virus JC, así como infecciones oportunistas.	Monitoreo estricto mediante serología del virus JC antes y durante el tratamiento.	Ensayos clínicos controlados (AFFIRM) y estudio TOP (10 años de datos del programa Tysabri Observational Program)	I	A. Alta eficacia. Requiere monitoreo continuo de anticuerpos anti-JC y resonancias por riesgo de LEMP.
Ocrelizumab	Reacciones a la infusión e infecciones del tracto respiratorio superior. Incidencia que varía entre 1.3% y 6.2%, y un riesgo de desarrollar neoplasias.	Vigilancia moderada, para detectar infecciones recurrentes o signos de malignidad.	Ensayos clínicos fase III (OPERA I/II, ORATORIO) y estudios de seguimiento en vida real con seguimiento a largo plazo	I	A. Equilibrio favorable entre eficacia y seguridad en EMRR y EMPP; vigilancia de infecciones e inmunoglobulinas.
Alemtuzumab	Reacciones autoinmunes (tiroiditis o trombocitopenia), infecciones respiratorias. Autoinmunidad severa, con una tasa de tiroiditis autoinmune cercana al 30%, y eventos vasculares raros.	Controles hematológicos, tiroideos y renales frecuentes, así como observación durante y después de las infusiones.	Ensayos fase III CARE-MS I y II, extensiones CAMMS y TOPAZ (12 años de seguimiento)	I	B. Eficiente tras cursos limitados, pero implica riesgo de autoinmunidad, requiere monitoreo endocrino, renal y hematológico constante.
Ofatumumab	Reacciones locales en el sitio de inyección, infecciones respiratorias y cefaleas. Riesgo	Vigilancia moderada, para controlar infecciones	Ensayos ASCLEPIOS I/II (fase III), MIRROR y meta-análisis con resultados comparativos; estudios de	I	A. Buen perfil de tolerancia, administración subcutánea accesible, con

	bajo de inmunosupresión severa e infecciones significativas.	recurrentes y reacciones posinyección.	red ubican ofatumumab con alta eficacia similar a alemtuzumab		vigilancia moderada de infecciones.
--	--	--	---	--	-------------------------------------

Fuente: Delgado, E, (2025)

4.2 Discusión

La incorporación de anticuerpos monoclonales (AcMo) en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) ha transformado el abordaje terapéutico de esta enfermedad autoinmune, permitiendo un control más preciso de la actividad inflamatoria y una reducción significativa de recaídas y discapacidad (Travers, Tsang, & Barton, 2022). Esta revisión comparativa ha permitido identificar diferencias sustanciales entre natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab y ofatumumab, tanto en sus mecanismos de acción como en su eficacia clínica y perfil de seguridad (Correa, Estado actual de la Esclerosis Múltiple en Ecuador, 2024).

Desde un enfoque inmunopatológico, los cuatro fármacos actúan sobre blancos distintos, pero convergen en la interrupción de los procesos inflamatorios centrales de la EM (Hauser & Cree, Treatment of Multiple Sclerosis: A Review, 2020). Natalizumab inhibe la migración de linfocitos hacia el sistema nervioso central mediante el bloqueo de la integrina $\alpha 4$, evitando la extravasación celular y disminuyendo de forma rápida la actividad lesional en resonancia magnética (Brandstadter & Katz Sand, 2017). Por su parte, ocrelizumab y ofatumumab se dirigen al antígeno CD20 de los linfocitos B, causando su depleción periférica de forma sostenida, mientras que alemtuzumab actúa de forma más amplia sobre linfocitos B y T a través de CD52 (Carlson, Amin, & Cohen, 2024), induciendo una inmunodepleción profunda y prolongada (Katsavos & Coles, Alemtuzumab as Treatment for Multiple Sclerosis, 2018). Estas diferencias explican en parte las variaciones en rapidez de acción, duración del efecto y eventos adversos observados entre ellos.

No obstante, los beneficios clínicos deben ponderarse frente a sus respectivos perfiles de seguridad. Alemtuzumab, pese a su elevada eficacia, presenta riesgos importantes de autoinmunidad secundaria, infecciones graves e incluso complicaciones cardiovasculares poco frecuentes, lo que exige una estricta monitorización a largo plazo. Natalizumab, por otro lado, conlleva el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP), especialmente en pacientes con seropositividad para el virus JC y tratamientos prolongados (Rabea, y otros, 2024). En cambio, ocrelizumab y ofatumumab presentan perfiles más seguros, siendo bien tolerados en la mayoría de pacientes, aunque con necesidad de vigilancia por posible aumento del riesgo de infecciones y neoplasias en algunos grupos (Awada, Hameed, & Harel, 2024) (Mancinelli, Rossi, & Capra, 2021).

5 CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Tras el análisis realizado, se concluye que los anticuerpos monoclonales (mA) natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab y ofatumumab representan terapias dirigidas con mecanismos de acción diferenciados, pero todos enfocados en modular la respuesta inmunitaria patológica característica de la Esclerosis Múltiple. El natalizumab actúa bloqueando la migración de linfocitos al sistema nervioso central mediante inhibición de la integrina $\alpha 4$, los otros tres agentes (alemtuzumab, ocrelizumab y ofatumumab) inducen una depleción selectiva de linfocitos B y T, a través de la unión a los antígenos CD52 o CD20, interrumpiendo así las cascadas inflamatorias clave.

Los fármacos evaluados evidencian la reducción de la tasa anual de recaídas y la progresión de la discapacidad pero con cierto grado de diferencia, el alemtuzumab presenta remisión de la patología una vez culminado el esquema de tratamiento, mientras que el natalizumab cuenta con una acción rápida que suprime la actividad inflamatoria en la resonancia magnética pero cuenta con efectos adversos graves, por otra parte el ocrelizumab y el ofatumumab muestran una eficacia sostenida siempre y cuando se mantenga la dosificación periódica.

Cada uno de los medicamentos exhibe diferentes efectos adversos que requieren una monitorización continua, es así que el natalizumab muestra el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en pacientes seropositivos para el virus JC, el alemtuzumab se asocia con procesos autoinmunes (como la enfermedad tiroidea o la nefropatía), las infecciones graves y el riesgo cardiovascular, por su parte, el ocrelizumab y ofatumumab presentan el riesgo de aparición de neoplasia, estados de inmunosupresión, reacciones a la administración intravenosa e infecciones respiratorias, en consecuencia el galeno debe individualizar la terapia con anticuerpo monoclonal de acuerdo a las características de cada paciente tomando en cuenta el perfil de seguridad, el fenotipo de Esclerosis Múltiple y las comorbilidades preexistentes.

5.2 Recomendaciones

Se debe promover la prescripción racional de los anticuerpos monoclonales basada en el mecanismo de acción específico de cada fármaco, el fenotipo de EM y el perfil inmunológico del paciente, por lo que es fundamental capacitar al personal médico sobre las bases moleculares de la patología que involucran a las células B, T y a las moléculas de adhesión, mediante el desarrollo de recursos educativos que fortalezcan el conocimiento clínico sobre las terapias dirigidas a pacientes con EM.

Es esencial aplicar protocolos de cribado previos al tratamiento con anticuerpos monoclonales, especialmente con el natalizumab y el alemtuzumab, para identificar los riesgos de infecciones, por lo que las futuras investigaciones deberían centrarse en evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de la terapia con anticuerpos monoclonales en distintas poblaciones, incluyendo el impacto sobre los marcadores de neurodegeneración y la función cognitiva, para determinar el efecto de los medicamentos en la progresión de la enfermedad.

Se sugiere implementar un esquema de vigilancia activa, junto con la educación al paciente y el seguimiento médico anual que incluya citas médicas con un neurólogo, la resonancia magnética cerebral y medular para evaluar la progresión o remisión de la enfermedad, con análisis de laboratorio y la valoración de calidad de vida, para garantizar la eficacia sostenida de la terapia minimizando los riesgos a largo plazo y mejorando así la adherencia al tratamiento por parte del paciente.

6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Esta revisión bibliográfica presenta ciertas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar sus hallazgos. En primer lugar, si bien se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas reconocidas, la inclusión se limitó a artículos publicados entre los años 2015 y 2025, lo que puede haber excluido investigaciones relevantes anteriores o en proceso de publicación. Además, se priorizó la literatura en idiomas español e inglés, lo que representa una restricción idiomática potencial que podría haber dejado fuera estudios valiosos en otras lenguas.

Por otro lado, las conclusiones están limitadas a la evidencia disponible hasta la fecha y pueden verse modificadas conforme se publiquen nuevos ensayos clínicos, estudios de seguimiento a largo plazo o investigaciones comparativas directas entre estos fármacos.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Hussaniy, H. (2022). The Effect of MicroRNA-409-3p for Treatment and Response to Tumor Proliferation of Lung Cancer Cell Lines (In Vitro). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 23(9):3151-3156. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.9.3151.
2. Awada, Z., Hameed, N., & Harel, A. (2024). Profile of Ofatumumab in the Treatment of Multiple Sclerosis: Design, Development and Place in Therapy. *Drug design, development and therapy*, 18, 5985–5996. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S315174>.
3. Babaesfahani, A., Khanna, N., Patel, P., & Kuns, B. (28 de 02 de 2024). *Natalizumab*. StatPearls Publishing. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534201/>
4. Balasooriya, N., Elliott, T., Neale, R., Vasquez, P. C., & Gordon, L. (2024). The association between vitamin D deficiency and multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 90:105804. doi: 10.1016/j.msard.2024.105804. .
5. Bar-Or, A., Calkwood, J., Chognot, C., Evershed, J., Fox, E., Herman, A., . . . Traboulsee, A. (2020). Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology*, 95(14), e1999–e2008. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010380>.
6. Bermel, R., Waubant, E., Pardo, G., Bass, A., Repovic, P., Newsome, S., . . . Zabeti, A. (2021). Safety evaluation of shorter infusion for ocrelizumab in a substudy of the Phase IIIb CHORDS trial. *Annals of clinical and translational neurology*, 8(3), 711–715. <https://doi.org/10.1002/acn3.51310>.
7. Biernacki, T., Bencsik, K., Sandi, D., & Vécsei, L. (2017). Alemtuzumab therapy 2017. *Ideggyogyaszati szemle*, 70(11-12), 371–380. <https://doi.org/10.18071/isz.70.0371>.
8. Brandstadter, R., & Katz Sand, I. (2017). The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 1691–1702. <https://doi.org/10.2147/NDT.S114636>.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2021). Clinical Review Report: Ofatumumab (Kesimpta). *Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.*, 21.
10. Carlson, A., Amin, M., & Cohen, J. (2024). Drugs Targeting CD20 in Multiple Sclerosis: Pharmacology, Efficacy, Safety, and Tolerability. *Drugs*, 84(3), 285–304. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02011-w>.
11. Catenoix, H., Grabon, W., Rheims, S., Vukusic, S., & Marignier, R. (2025). Multiple sclerosis and epilepsy. *Revue Neurologique*, 1-2.
12. Clerico, M., Artusi, C., Di Liberto, A., Rolla, S., Bardina, V., Barbero, P., . . . Durelli, L. (2017). Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert opinion on drug safety*, 16(8), 963–972. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1346082>.
13. Cohan, S., Hendin, B., Reder, A., Smoot, K., Avila, R., Mendoza, J., & Weinstock-Guttman, B. (2021). Interferons and Multiple Sclerosis: Lessons from

- 25 Years of Clinical and Real-World Experience with Intramuscular Interferon Beta-1a (Avonex). *CNS drugs*, 35(7), 743–767. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00822-z>.
14. Coles, A., Achiron, A., Traboulsee, A., Singer, B., Pozzilli, C., Oreja-Guevara, C., . . . Montalban, X. (2023). Safety and efficacy with alemtuzumab over 13 years in relapsing-remitting multiple sclerosis: final results from the open-label TOPAZ study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 16, 17562864231194823. <https://doi.org/10.1177/17562864231194823>.
 15. Correa, E. (2024). Estado actual de la Esclerosis Múltiple en Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, VOL 33 N°3. doi: 10.46997/revecuatneurol33300010.
 16. Correa, E., Jácome, E., Torres, G., Buestán, M., Altamirano, M., Caiza, F., . . . Jiménez Zambrano, J. (2019). El Perfil Epidemiológico Y Clínico De La Esclerosis Múltiple En El Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 28(2), 59-70.
 17. Cree, B., Arnold, D., Chataway, J., Chitnis, T., Fox, R., Pozo, A., . . . Lassmann, H. (2021). Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology*, 97(8), 378–388. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012323>.
 18. De Mercanti, S. F. (2021). MRI activity and extended interval of Natalizumab dosing regimen: a multicentre Italian study. *Journal of the neurological sciences*, 424, 117385. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117385>.
 19. Elsbernd, P., & Carter, J. (2021). Using Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Sclerosis: A Review. *Biologics : targets & therapy*, 15, 255–263. <https://doi.org/10.2147/BTT.S267273>.
 20. Fadda, G., E., F., Cacciaguerra, L., Jitrapaikulsan, J., Solla, P., Zara, P., & Sechi, E. (2022). Myelitis features and outcomes in CNS demyelinating disorders: Comparison between multiple sclerosis, MOGAD, and AQP4-IgG-positive NMOSD. *Frontiers in neurology*, 13, 1011579. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1011579>.
 21. Filippi, M., Preziosa, P., Arnold, D., Barkhof, F., Harrison, D., Maggi, P., . . . Rocca, M. (2023). Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: the imaging perspective. *Journal of neurology*, 270(3), 1286–1299. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11488-y>.
 22. Flynn, J., & Gerriets, V. (26 de 06 de 2023). *StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Ocrelizumab*. Obtenido de <https://europepmc.org/article/NBK/nbk547750>
 23. Ford, H. (2020). Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clinical Medicine*, 20(4), 380-383. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0292>.
 24. Fransson, J., Gómez, A., Romero, J., Fernández, O., Leyva, L., de Fonseca, F., . . . García-Díaz, B. (2021). Activation of Macrophages by Lysophosphatidic Acid through the Lysophosphatidic Acid Receptor 1 as a Novel Mechanism in Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Molecular neurobiology*, 58(2), 470–482. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02130-x>.

25. García, D., Pérez, G., Fernández, M., Cid-Rodríguez, C., & Ozaita, G. (2022). Efectividad clínica y radiológica del intervalo extendido de dosis con natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple recurrente . *Revista de neurologia*, 74(8), 265–268. <https://doi.org/10.33588/rn.7408.2021311>.
26. Gärtner, J., Hauser, S., Bar-Or, A., Montalban, X., Cohen, J., Cross, A., . . . Kappos, L. (2022). Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 28(10), 1562–1575. <https://doi.org/10.1177/13524585221078825>.
27. Goris, A., Vandebergh, M., McCauley, J., Saarela, J., & Cotsapas, C. (2022). Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. . *The Lancet Neurology*, 21(9):830.
28. Hajeer, S., Nasr, F., Nabha, S., Saab, M., Harati, H., Desoutter, A., . . . Estephan, E. (2023). Association between vitamin D deficiency and multiple sclerosis- MRI significance: A scoping review. *Heliyon*, 23;9(5):e15754. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15754.
29. Haki, M., Al-Biati, H., Al-Tameemi, Z., Ali, I., & Al-Hussaniy, H. (2024). Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*, 103(8):e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297.
30. Hartung, H., & investigators, E. S. (2020). Ocrelizumab shorter infusion: Primary results from the ENSEMBLE PLUS substudy in patients with MS. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 7(5), e807. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000807>.
31. Hauser, S., & Cree, B. (2020). Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American journal of medicine*, 133(12), 1380–1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>.
32. Hauser, S., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H., Hemmer, B., . . . Chin, P. (2017). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 376(3), 221–234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>.
33. Hauser, S., Kappos, L., Bar-Or, A., Wiendl, H., Paling, D., Williams, M., . . . Vermersch, P. (2023). The Development of Ofatumumab, a Fully Human Anti-CD20 Monoclonal Antibody for Practical Use in Relapsing Multiple Sclerosis Treatment. *Neurology and therapy*, 12(5), 1491–1515. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00518-0>.
34. Hauser, S., Zielman, R., Das Gupta, A., Xi, J., Stoneman, D., Karlsson, G., . . . Kappos, L. (2023). Efficacy and safety of four-year ofatumumab treatment in relapsing multiple sclerosis: The ALITHIOS open-label extension. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 29(11-12), 1452–1464. <https://doi.org/10.1177/13524585231195346>.
35. Hemmer, B., Wiendl, H., Roth, K., Wessels, H., Höfler, J., Hornuss, C., . . . Selmaj, K. (2023). Efficacy and Safety of Proposed Biosimilar Natalizumab (PB006) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Antelope

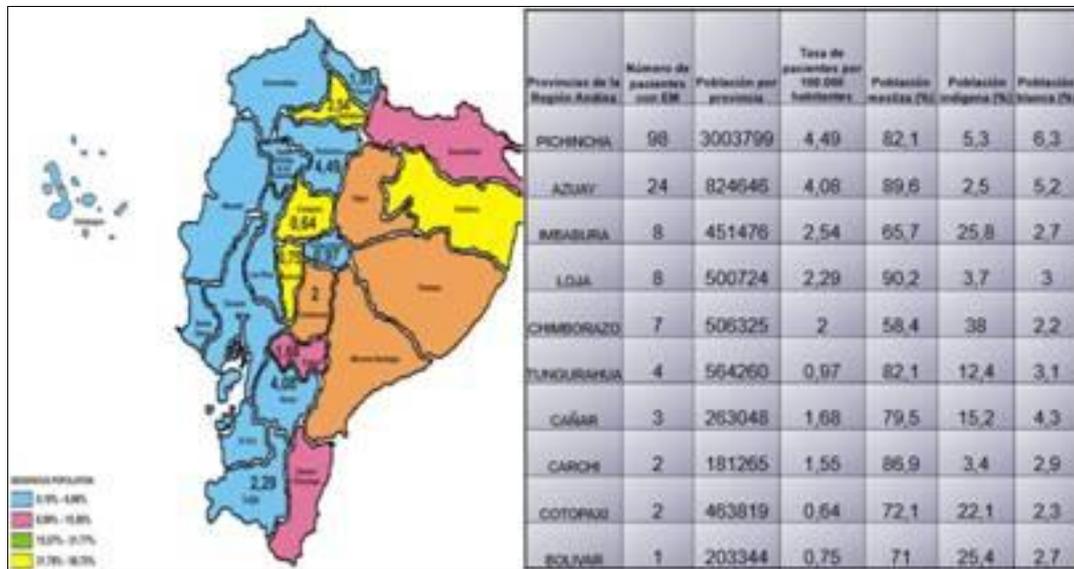
- Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, 80(3), 298–307. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.5007>.
36. Kang, C., & Blair, H. (2022). Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Drugs*, 82(1), 55–62. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01650-7>.
 37. Katsavos, S., & Coles, A. (2018). Alemtuzumab as treatment for multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(10), a032029.
 38. Kim, W., & Kim, H. (2020). Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 16(3), 355–368. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.3.355>.
 39. Lamb, Y. (2022). Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs*, 82(3), 323–334. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01672-9>.
 40. Mancinelli, C., Rossi, N., & Capra, R. (2021). Ocrelizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis: Safety, Efficacy, and Pharmacology. *Therapeutics and clinical risk management*, 17, 765–776. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S282390>.
 41. Martin, R., Sospedra, M., Eiermann, T., & Olsson, T. (2021). Multiple sclerosis: doubling down on MHC. *Trends Genet*, 37(9):784-797. doi: 10.1016/j.tig.2021.04.012.
 42. McGinley, M., Goldschmidt, C., & Rae-Grant, A. (2021). Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*, 325(8):765-779. doi: 10.1001/jama.2020.26858. .
 43. Montalban, X., Hauser, S., Kappos, L., Arnold, D., Bar-Or, A., Comi, G., . . . Hemmer B, L. F. (2017). Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 376(3), 209–220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>.
 44. Montalban, X., Matthews, P., Simpson, A., Petrie, J., Sammon, C., Ramagopalan, S., . . . Kuhle, J. (2023). Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: A systematic review. *Annals of clinical and translational neurology*, 10(3), 302–311. <https://doi.org/10.1002/acn3.51732>.
 45. Morrow, S., Clift, F., Devonshire, V., Lapointe, E., Schneider, R., Stefanelli, M., & Vosoughi, R. (2022). Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Multiple sclerosis and related disorders*, 65, 103995. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103995>.
 46. Mulero, P., Midaglia, L., & Montalban, X. (2018). Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 11, 1756286418773025. <https://doi.org/10.1177/1756286418773025>.
 47. Noshier, S., Fuad, S., Mishra, N., Alrashid, Z., Rathod, B., Mohan, D., . . . Heindl, S. (2021). Cureus. *Role of Monoclonal Antibody "Alemtuzumab" in the Treatment of Multiple Sclerosis.*, 13(2), e13246. <https://doi.org/10.7759/cureus.13246>.
 48. Pardini, M., Brown, J., Magliozzi, R., Reynolds, R., & Chard, D. (2021). Surface-in pathology in multiple sclerosis: a new view on pathogenesis? *Brain*, 144(6), 1646-1654.

49. Pirttisalo, A., Soilu-Hänninen, M., Sumelahti, M., Krökki, O., Murtonen, A., Hänninen, K., & Sipilä, J. (2020). Changes in multiple sclerosis epidemiology in Finland over five decades. . *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(3):200-209. doi: 10.1111/ane.13295.
50. Pozzilli, C. P., Grigoriadis, N., Alkhawajah, M., Airas, L., & Oreja, C. (2023). Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper. *European journal of neurology*, 30(1), 9–21. <https://doi.org/10.1111/ene.15593>.
51. Prineas, J., & Parratt, J. (2021). Multiple sclerosis: microglia, monocytes, and macrophage-mediated demyelination. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 80(10), 975-996.
52. Rabea, E., Belal, M., Hafez, A., Elbanna, A., Khalifa, M., Nourelden, A., . . . Zaazouee, M. (2024). Safety and efficacy of extended versus standard interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta neurologica Belgica*, 124(2), 407–417. <https://doi.org/10.1007/s13760-024-02480-6>.
53. Rae-Grant, A., Day, G., Marrie, R., Rabinstein, A., Cree, B., Gronseth, G., . . . Pringsheim, T. (2018). Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(17), 777–788. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005347>.
54. Rawat, S., Hussain, M., Mohapatra, C., & Kaur, G. (2021). An overview of monoclonal antibodies and their therapeutic applications . *Natural Volatiles & Essential Oils*, 8(06), 4121-4130.
55. Reich, D., Lucchinetti, C., & Calabresi, P. (2018). Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 378(2), 169–180. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>.
56. Riera, R., Torloni, M., Martimbianco, A., & Pacheco, R. (2023). Alemtuzumab for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD011203. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011203.pub3>.
57. Robinson, W., & Steinman, L. (2022). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. . *Science*, 375(6578), 264. doi: 10.1126/science.abm7930.
58. Rocca, M., Preziosa, P., Barkhof, F., Brownlee, W., Calabrese, M., De Stefano, N., . . . Filippi, M. (2024). Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. *The Lancet regional health, Europe*, 44, 100978. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100978>.
59. Ruck, T., Bittner, S., Wiendl, H., & Meuth, S. (2015). Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *International journal of molecular sciences*, 16(7), 16414–16439. <https://doi.org/10.3390/ijms160716414>.
60. Ryman, J., & Meibohm, B. (2017). Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies . *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 6(9), 576–588. <https://doi.org/10.1002/psp4.12224>.
61. Sorensen, P., & Blinkenberg, M. (2016). The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Therapeutic*

- advances in neurological disorders*, 9(1), 44–52.
<https://doi.org/10.1177/1756285615601933>.
62. Strijbis, E., Coerver, E., Mostert, J., van Kempen, Z., Killestein, J., Comtois, J., . . . Koch, M. (2023). Association of age and inflammatory disease activity in the pivotal natalizumab clinical trials in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 94(10), 792–799. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330887>.
 63. Tafti, D. E. (20 de 03 de 2024). *Multiple Sclerosis*. StatPearls Publishing. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>
 64. Tai, Y., Wang, Q., Korner, H., Zhang, L., & Wei, W. (2020). Molecular mechanisms of T cells activation by dendritic cells in autoimmune diseases. *Frontiers in pharmacology*, 9, 642.
 65. Tarlinton, R., Martynova, E., Rizvanov, A., Khaiboullina, S., & Verma, S. (2020). Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *PubMed*, 12(6):643. doi: 10.3390/v12060643.
 66. Travers, B., Tsang, B., & Barton, J. (2022). Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Australian journal of general practice*, 51(4), 199–206. <https://doi.org/10.31128/AJGP-07-21-6103>.
 67. Veroni C, A. F. (2021). The CD8 T Cell-Epstein-Barr Virus-B Cell Dialogue: A Central Issue in Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 12:665718. doi: 10.3389/fimmu.2021.665718.
 68. Wallin, M., Culpepper, W., Campbell, J., Nelson, L., Langer-Gould, A., Marrie, R., . . . Workgroup, U. M. (2019). The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*, 92(10), e1029–e1040. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007035>.
 69. Willis, M., & Robertson, N. (2016). Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*, 16, 1-9.
 70. Zhovtis, L., Frohman, T., Foley, J., Kister, I., Weinstock-Guttman, B., Tornatore, C., . . . Hoyt, T. (2016). Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(8), 885–889. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312940>.

8 ANEXOS

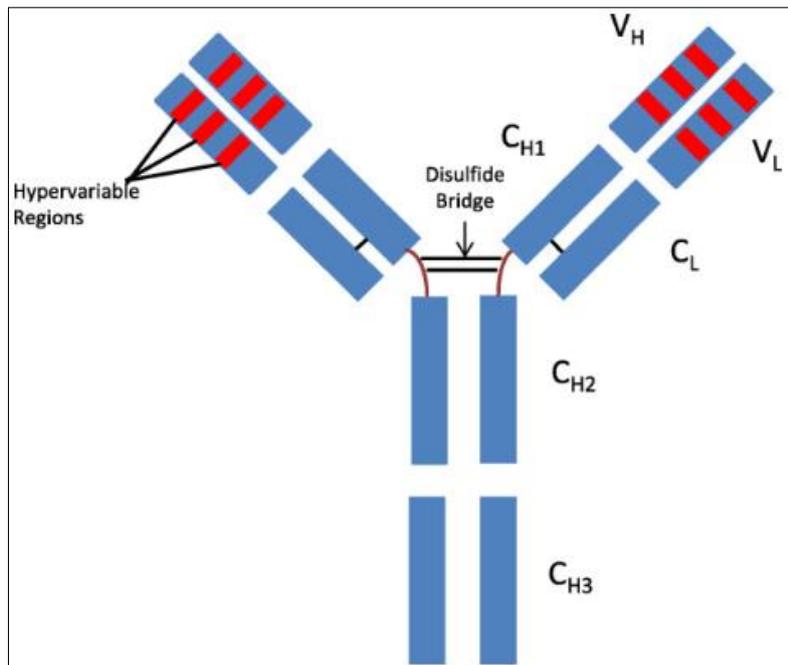
Anexo 1. Figura de la epidemiología de Esclerosis Múltiple en Ecuador



Casos con diagnóstico de EM por cada 100.000 habitantes y por provincia, en donde se aprecia que el mayor número de casos de EM se concentra en las provincias de Pichincha y Cuenca que son provincias con mayor población mestiza y blanca

Fuente: Correa, y otros, 2019

Anexo 2. Figura de la estructura del anticuerpo monoclonal



Fuente: Ryman & Meibohm, 2017

Anexo 3. Tabla de terapias con anticuerpos monoclonales para la Esclerosis Múltiple

Nombre	Mecanismo de acción	Vía y frecuencia	Efectos adversos	Monitorización
Natalizumab	Inhibidor de la integrina $\alpha 4$: previene la transmigración de linfocitos al SNC.	IV Mensual	Frecuentes: reacciones a la infusión. Graves: LMP.	Previa: VJC, detección de infecciones latentes. Durante: VJC, hallazgos de LMP en síntomas/resonancia magnética. Post: monitorización de DA de rebote.
Alemtuzumab	Anti-CD52: reduce las células B y T	IV Dos ciclos anuales	Frecuentes: reacciones a la infusión, infecciones, autoinmunidad secundaria. Graves: trombocitopenia inmunitaria, insuficiencia renal, neoplasia maligna, ictus, EP, infarto de miocardio.	Previa: hemograma completo, PCM, angiotensina II, TSH, examen cutáneo basal del ECG. Durante: hemograma completo, PCM, angiotensina II, TSH, VPH, exámenes cutáneos anuales, síntomas de LMP e insuficiencia renal. Post: hemograma completo, PCM, angiotensina II, TSH VPH, exámenes cutáneos anuales durante 2 años.
Rituximab (fuera de indicación)	Anti-CD20: reduce las células B	IV Cada 6 meses	Frecuentes: reacciones a la infusión, infecciones. Graves: infecciones oportunistas.	Previo: Detección de infecciones latentes, inmunoglobulinas basales. Durante: Inmunoglobulinas anuales. Posterior: Ninguna.
Ocrelizumab				
Ofatumumab		SC Mensual		
Abreviaturas: SNC (sistema nervioso central); IV (intravenoso); SC (subcutáneo); LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva); EP (embolia pulmonar); IM (infarto de miocardio); JCV (virus de John Cunningham); DA (actividad de la enfermedad); PCM (perfil metabólico completo); AU, análisis de orina; TSH (hormona estimulante de la tiroides); ECG (ecocardiograma); VPH (virus del papiloma humano).				

Fuente: Elsbernd & Carter, 2021