

Tratamiento con ocrelizumab en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente en un centro cubano de atención terciaria: del análisis temporal al efecto global

Ocrelizumab treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in a cuban tertiary care center: from temporal analysis to global effect

Irma Regla Olivera Leal^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7963-7976>

Nelson Gómez Viera¹ <https://orcid.org/0000-0001-7077-6347>

Dania Ruiz García¹ <https://orcid.org/0000-0001-9467-0889>

Leda Fernández Cue <https://orcid.org/0000-0001-8393-114x>

Darlis Yisel Carcases Hernández <https://orcid.org/0009.0003-8265-4170>

Maria del Carmen Aguilar¹ <https://orcid.org/0000-0001-9267-1191>

Roberto León Castellón¹ <https://orcid.org/0000-0002-6085-8565>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: irolivera@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El ocrelizumab ha sido utilizado en pacientes con esclerosis múltiple como terapia modificadora de la enfermedad, los estudios realizados han mostrado beneficio para frenar las recaídas. En Cuba se introdujo su uso, pero no habían sido realizadas investigaciones que permitieran conocer la respuesta a esta terapéutica en nuestro medio.

Objetivo: determinar el impacto del tratamiento con ocrelizumab en variables relevantes correspondientes a pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente atendidos en un centro cubano de atención terciaria a lo largo de cuatro años, aplicando un enfoque mixto de medidas relacionadas y análisis de efecto combinado.

Métodos: estudio observacional, descriptivo, prospectivo en pacientes de ambos sexos, 15 tratados con ocrelizumab, por uno o mas años, desde marzo del 2019 a marzo 2024 y un grupo de 15 pacientes comparativo tratados con Rebif. Las variables de estudio fueron: la discapacidad medida con la escala de EDSS, recaídas clínicas y radiológicas, ingresos hospitalarios anuales y no evidencia de actividad de la enfermedad.

Resultados: El ocrelizumab disminuyó significativamente la progresión radiológica y clínica de la enfermedad, así como el número de ingresos hospitalarios, observándose una diferencia de no evidencia de actividad de la enfermedad antes y después de ocrelizumab de un 86,67 % al primer año, 75,00 % en el segundo y 77, 78 % al tercer año (p: 0.0002, P:0.0039 y p: 0.0156, respectivamente). En el análisis de los forest plot existe efecto a favor del ocrelizumab en: reducción del número de ingresos, número de brotes clínicos, número de lesiones en resonancia magnética y en no evidencia de actividad de la enfermedad en comparación con el Rebif.

Conclusiones: El tratamiento con ocrelizumab mostró un impacto favorable en: reducción del número de ingresos, número de brotes clínicos, lesiones radiológicas en resonancia magnética y no evidencia de actividad de la enfermedad a lo largo de los cuatro años evaluados y en comparación con el uso de Rebif en pacientes con esclerosis multiple tratados en un centro cubano de atención terciaria.

Palabras clave: esclerosis multiple; discapacidad; brotes clínico y radiológico; NEDA.

ABSTRACT

Introduction: Ocrelizumab has been used in patients with multiple sclerosis as a disease-modifying therapy. Studies have shown that it is beneficial in slowing relapses. Its use was introduced in Cuba, but no research had been conducted to determine the response to this therapy in our setting.

Objective: to determine the impact of treatment with Ocrelizumab on relevant variables corresponding to patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated in a Cuban tertiary care center over four years, using a mixed approach of related measures and combined effect analysis.

Methods: observational, descriptive, prospective study in patients of both sexes, 15 treated with ocrelizumab for one or more years, from march 2019 to march 2024 and a comparative group of 15 patients treated with rebif. The study variables were: disability measured with the EDSS scale, clinical and radiological relapses, annual hospital admission and NEDA.

Results: Ocrelizumab significantly decreased radiological and clinical progression of the disease, as well as the number of hospital admissions, with a difference of no evidence of disease activity before and after ocrelizumab of 86.67% in the first year, 75.00% in the second year and 77.78% in the third year (p: 0.0002, P:0.0039 and p: 0.0156, respectively). In the forest plot analysis there is an effect in favor of Ocrelizumab in: reduction in the number of admissions, number of clinical flares, number of lesions in MRI and in no evidence of disease activity compared to Rebif.

Conclusions: Treatment with ocrelizumab showed a favorable impact in: reduction in the number of admissions, number of clinical flares, radiological lesions in magnetic resonance imaging and no evidence of disease activity over

the four years evaluated and in comparison, with the use of Rebif in patients with multiple sclerosis treated in a Cuban tertiary care center.

Keywords: multiple sclerosis; disability; clinical and radiological flares; NEDA.

Recibido: 18/01/2025

Aprobado: 26/01/2025

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa que afecta la sustancia blanca y gris del Sistema Nervioso Central, con una mayor frecuencia de presentación en adultos jóvenes.^(1,2)

Esta entidad clínica tiene expresión clínica diversa, pudiendo observarse síntomas sensitivos, cerebelosos, visuales, cognitivos, afectación de pares craneales, entre otros, siendo un hecho frecuente la variación en la evolución y gravedad de los síntomas entre los enfermos y en un mismo paciente, conllevando en ocasiones a una causa importante de discapacidad, no secundaria a trauma en adultos jóvenes y afectación de la calidad de vida.^(3,4)

Ha sido documentado, el papel de los linfocitos T y B, en la patogénesis de la enfermedad, estos últimos, producen citoquinas proinflamatorias, las cuales son potentes células que presentan antígenos y están implicadas en la activación de las células T proinflamatorias y los autoanticuerpos dirigidos contra la mielina, causando un ataque mediado por el complemento conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.⁽⁵⁻⁷⁾

El incremento del conocimiento de la patogénesis de la enfermedad ha permitido la creación de nuevas opciones terapéuticas, como tratamientos modificadores de la enfermedad, desde baja hasta alta eficacia. En el 2017 fue

aprobado el ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, dirigido selectivamente contra el antígeno de superficie CD20, expresados en células pre-B, células B maduras y célula B de memoria, llevando a la depleción de Linfocitos B mediada por fagocitosis, seguida de una repoblación lenta en los meses siguientes; fue el primer tratamiento autorizado para la forma clínica primariamente progresiva, pero también ha sido demostrado su utilidad en la forma clínica remitente recurrente. ⁽⁸⁻⁹⁾

Para la selección del tratamiento modificador de la enfermedad debemos considerar: la forma clínica de la enfermedad, la tasa anual de recaídas clínicas, la evidencia radiológica de nuevas lesiones desmielinizantes o empeoramiento de las ya existentes, la progresión de la discapacidad, los factores de riesgos y la preferencia individual del paciente. ⁽¹⁰⁻¹²⁾

La progresión de la enfermedad conlleva a la discapacidad, la afectación en la calidad de vida, así como el aumento del costo individual y social justifica la necesidad de realizar cambios terapéuticos a medicamentos de mayor eficacia como el ocrelizumab.

En Cuba fue administrado por primera vez en el Hospital Hermanos Ameijeiras en marzo del 2019, en pacientes que habían tenido fallo terapéutico con la administración del interferón beta. Tras cuatro años de utilización de este fármaco, nos motivó a realizar esta investigación, con el objetivo de determinar el impacto del tratamiento con ocrelizumab en variables relevantes correspondientes a pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente atendidos en un centro cubano de atención terciaria a lo largo de cuatro años, aplicando un enfoque mixto de medidas relacionadas y análisis de efecto combinado.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo en un centro de atención terciaria el hospital "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba, que comprendió el período de marzo del 2020 a marzo del 2024.

El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes con esclerosis múltiple, según los criterios de Mc Donald de 2017⁽¹³⁾ que asistían a la consulta de enfermedad desmielinizante y la muestra por 15 pacientes en tratamiento con ocrelizumab durante un año o más que dieron su consentimiento para participar en la investigación, y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con forma clínica remitente recurrente que presentaran falla terapéutica o respuesta subóptima en los últimos 12 meses al tratamiento con Rebif, dada por la presencia de dos o más brotes clínicos de la enfermedad, presencia en la imágenes de resonancia magnética de un incremento de carga lesional en T2 o T1 con realce de Gadolinio, aumento de $\geq 1,0$ punto con respecto a la puntuación inicial de la EDSS para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior y de $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$, medida por la Escala Ampliada de Discapacidad de Kurtzke (EDSS)⁽¹⁴⁾ y un grupo comparativo de 15 pacientes tratados con Rebif

Los criterios de exclusión incluyeron la presencia de enfermedades infecciosas tipo hepatitis B o C, sífilis, portador del virus de inmunodeficiencia, tuberculosis u otra enfermedad infecciosa activa y/o de enfermedad maligna.

Los pacientes recibieron infusión de ocrelizumab, cada 6 meses, según las pautas de tratamiento requerida para su administración.⁽¹⁵⁾ Fueron evaluados clínicamente cada 4 meses en la consulta de neurología y realizada una resonancia magnética de alto campo anual.

Se incluyeron variables demográficas como edad y sexo, las variables clínicas fueron: discapacidad, valoración anual de brotes clínicos, recaídas radiológicas, número de ingresos, y la efectividad relacionada con la presencia de NEDA

(ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad clínica, radiológica y progresión de la discapacidad). Para el análisis comparativo, se evaluaron todos estos parámetros del último año previo al inicio del tratamiento con ocrelizumab y cada año posterior al inicio del tratamiento.

Antes de administrar cada ciclo del medicamento; se solicitó estudios que incluían; hemograma, hemoquímica sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, renal, se descartaron procesos infecciosos latentes o activos mediante evaluación clínica y de laboratorio. Como premedicación antes del inicio de la infusión se administraron 100 mg de metilprednisolona vía endovenosa, 1000 mg de paracetamol ó 500 mg de metimazol y 25 mg de difenhidramina. Se realizó un monitoreo estrecho de los signos vitales y reacciones adversas al medicamento durante su infusión. En caso de alguna reacción adversa, se suspendió la infusión y se llevó a cabo una evaluación médica; la infusión se reinició a su velocidad inicial de acuerdo con el criterio médico.

Hubo seguimiento de los pacientes en la consulta de protocolo de enfermedad desmielinizante, con evaluación clínica, aplicación de EDSS e indicación de los estudios de laboratorio y de neuroimagen, que fueran necesarios.

Se evaluó anualmente la tasa de recaídas clínicas dada por nuevos síntomas clínicos o empeoramiento de los ya existente, recaídas radiológicas dada esta por la presencia de actividad de la enfermedad, determinada por realce con gadolinio o nuevas lesiones en T2, y se definió respuesta al tratamiento mediante los criterios NEDA (no evidence disease activity) si los pacientes alcanzaron un estado libre de recaídas, sin nuevos síntomas clínicos o empeoramiento de los ya existente, sin progresión de la discapacidad (evaluada mediante EDSS), no evidencia de nuevas lesiones en T2 y T1-gadolinio en imágenes de resonancia magnética de encéfalo y médula espinal, sostenida por al menos doce meses y al final del seguimiento.

El análisis estadístico se realizó en dos etapas, utilizando enfoques apropiados para cada tipo de datos y según el objetivo del estudio.

En la primera etapa, para evaluar los cambios antes y después del tratamiento con ocrelizumab dentro de cada uno de los períodos, se utilizó un análisis estadístico para muestras relacionadas. En variables cuantitativas con distribución normal (t de Student para muestras relacionadas), y para variables cuantitativas que no tienen distribución normal (prueba no paramétrica de Wilcoxon). En variables cualitativas se utilizó la prueba de McNemar.

En la segunda etapa, los cuatro períodos fueron tratados como muestras independientes con el objetivo de calcular un efecto global utilizando un enfoque similar al de un metaanálisis; aunque los períodos corresponden a datos de un único grupo de pacientes y no a estudios independientes, este enfoque se empleó para sintetizar los efectos observados a lo largo del tiempo. Se utilizaron forest plots para visualizar las diferencias entre los grupos de tratamiento (Ocrelizumab vs Rebif) en cada período de manera independiente, calculando la diferencia estandarizada de medias o odds ratio según corresponda a la variable evaluada. Para sintetizar los resultados globales se aplican modelos de efectos fijos y aleatorios. Este enfoque se utilizó exclusivamente para presentar un efecto global basado en los datos longitudinales, sin la intención de realizar un metaanálisis clásico.

Este estudio adoptó un enfoque híbrido que combina análisis de muestras relacionadas para evaluar las diferencias dentro de los mismos pacientes a lo largo del tiempo, y un análisis de efecto global para sintetizar los resultados de los diferentes períodos vistos de manera independientes en relación al empleo de Ocrelizumab vs Rebif sin la intencionalidad de un metaanálisis formal.

Se utilizó MedCalc v20.009 e IBM SPSS v25.

Los contenidos de la base de datos, creada a propósito de la investigación, se trataron de manera confidencial y solamente los autores tuvieron acceso a los mismos.

Resultados

Fueron estudiados 15 pacientes en tratamiento con ocrelizumab; ninguno tuvo reacciones adversas que motivaran la suspensión de la medicación. Los aspectos demográficos y clínicos en general, se muestran en la tabla 1, donde hubo un predominio de las féminas y el color de piel blanco. La edad promedio de los pacientes fue de 39,4 años; la discapacidad evaluada por escala de EDSS, tuvo un valor promedio de 2,64 y el tiempo de evolución de 7,6 años.

Tabla 1. Datos demográficos y clínico de los pacientes estudiados

Variables		No.	%	IC de la Proporción (95%)
Sexo	F	8	53,3	26,59 – 78,73
	M	7	46,7	21,27 – 73,41
Color de la piel	Blanco	9	60,0	32,29 – 83,66
	Mestizo	5	33,3	11,82 – 61,62
	Negro	1	6,7	0,17 – 31,95
Edad (media en años)		39,4		-
Discapacidad EDSS (media)		2,64		-
Tiempo de evolución de la enfermedad (media en años)		7,6		-

% en base a N:15

En la tabla 2, se muestra el comportamiento de las medias de los valores respecto al número de ingresos, recaídas clínicas y brotes evidenciados en la resonancia, en los diferentes períodos evaluados en comparación con el año antes de haber iniciado tratamiento con ocrelizumab, en un mismo paciente.

Se evidenció que los pacientes al año no requirieron nuevo ingreso, siendo una reducción significativa al compararlo con un año antes de iniciar dicho tratamiento ($p: 0,00$), fue significativo la reducción del número de brotes clínicos y la evidencia de actividad de la enfermedad en la resonancia magnética ($p:0,01$, para ambos aspectos). Respecto a la discapacidad, no hubo una diferencia

significativa respecto a la mejoría durante su evaluación por la escala de EDSS, no obstante, no hubo empeoramiento con respecto al período previo ($p:0.132$).

Al evaluar los 12 pacientes que cumplieron dos años de tratamiento, pudimos constatar que también hubo reducción significativa de los valores de las medias en el número de ingresos, número de brotes clínicos y número de lesiones en resonancia magnética en comparación con el año antes de iniciar dicho tratamiento ($p:0.002$) y hubo disminución, aunque no significativa de las medias del valor de la discapacidad ($p:0.053$).

En los 9 pacientes que cumplieron tres años de tratamiento se observó reducción de las medias del número de ingreso, del número de brotes clínicos y radiológicos ($p:0.006$, $p:0.007$ y $p:0.005$, respectivamente). Sin embargo, no hubo una repercusión en la discapacidad de manera favorable.

En el cuarto año y en comparación con un año antes de iniciar dicho tratamiento, existe reducción significativa de las medias en el número de ingresos, brotes clínicos y número de lesiones en resonancia magnética ($p:0.000$, $p:0.014$ y $p:0.001$).

La valoración funcional de la discapacidad, con la escala de EDSS, no mostró diferencias estadísticamente significativas con la introducción del Ocrevus en los períodos estudiados.

Tabla 2. Comparación de los aspectos clínicos de los pacientes tratados con ocrelizumab, previo al inicio y posterior al tratamiento

Variable	Antes de Ocrevus		Después de Ocrevus		Shapiro-Wilk _(d) (P)	Test	P
	Media	SD	media	SD			
Evaluación del primer año (N=15)							
EDSS	3.666	1.654	3.500	1.792	0.049	-1.508 ^(w)	0.132
Ingresos (n)	2.400	0.736	0.000	0.000	0.015	-3.482 ^(w)	0.000
Brotos clínicos (n)	2.200	0.774	0.133	0.351	0.031	-3.457 ^(w)	0.001
Lesiones RM (n)	1.733	0.703	0.066	0.258	0.002	-3.473 ^(w)	0.001
Evaluación del segundo año (N=12)							
EDSS	3.833	1.736	3.583	1.916	0.106	-2.171 ^(t)	0.053
Ingresos (n)	2.583	0.668	0.166	0.389	0.000	-3.153 ^(w)	0.002
Brotos clínicos (n)	2.333	0.778	0.250	0.452	0.012	-3.134 ^(w)	0.002

Lesiones RM (n)	1.833	0.717	0.250	0.452	0.004	-3.126 ^(w)	0.002
Evaluación del tercer año (N=9)							
EDSS	4.388	1.615	4.166	1.968	0.208	-1.315 ^(t)	0.225
Ingresos (n)	2.777	0.666	0.000	0.000	0.028	-2.724 ^(w)	0.006
Brotos clínicos (n)	2.444	0.881	0.111	0.333	0.024	-2.714 ^(w)	0.007
Lesiones RM (n)	2.000	0.707	0.222	0.440	0.000	-2.810 ^(w)	0.005
Evaluación del cuarto año (N=7)							
EDSS	4.428	1.718	4.071	2.456	0.140	-1.109 ^(t)	0.310
Ingresos (n)	2.857	0.690	0.000	0.000	0.099	-10.954 ^(t)	0.000
Brotos clínicos (n)	2.428	0.975	0.285	0.487	0.006	-2.456 ^(w)	0.014
Lesiones RM (n)	2.142	0.690	0.142	0.377	0.144	-6.481 ^(t)	0.001

^(t) Prueba T para muestras relacionadas; ^(w) Test de Wilcoxon, n: número.

En relación al NEDA (no evidencia de enfermedad clínica, radiológica, ni progresión de la discapacidad), después de la introducción del ocrelizumab, según los diferentes períodos evaluados y en comparación con un año antes de iniciar dicho tratamiento, pudimos observar diferencias significativas: 86.67% en el primer año, un 75.00% en el segundo y un 77.78% en el tercer año (p:0.0002, p:0.0039 y p:0.0156, respectivamente) lo cual es indicador que favorece la introducción de la terapia con Ocrevus. (Tabla 3)

Tabla 3. No evidencia de enfermedad clínica ni radiológica, después de la introducción del ocrelizumab, según los períodos evaluados

NEDA	McNemar test		
	Diferencia	IC 95%	P
Evaluación del primer año (N=15)	86.67%	69.46 – 100.00	0.0002
Evaluación del segundo año (N=12)	75.00%	50.50 – 99.50	0.0039
Evaluación del tercer año (N=9)	77.78%	50.62 – 100.00	0.0156
Evaluación del cuarto año (N=7)	71.43%	37.96 – 100.00	0.0625

Al obtener una medida resumen (efecto global) de los diferentes períodos, que fueron analizados de manera independiente e introduciendo un grupo comparativo, el cual recibía tratamiento con Rebif a la dosis de 44 ug, en una data balanceada (igual número de pacientes con Ocrevus que con Rebif),

constatamos que la introducción de la terapéutica con Ocrevus: no mostró efecto en la EDSS, con $P=0,178$ tanto para efectos fijos como aleatorios (Gráfico 1), pero se observó efecto a favor de Ocrevus en la reducción del número de ingresos, con $P<0.001$ tanto para efectos fijos como aleatorios (Gráfico 2), en la reducción del número de brotes clínicos, con $P=0,008$ para efectos fijos y $P=0,009$ para efectos aleatorios (Gráfico 3), en la reducción del número de lesiones en resonancia magnética, con $P=0,006$ tanto para efectos fijos como aleatorios (Gráfico 4) y en la no evidencia de la enfermedad, con $P=0.005$ para efectos fijos y $P=0,006$ para efectos aleatorios (Gráfico 5), donde existe cierta heterogeneidad entre los períodos.

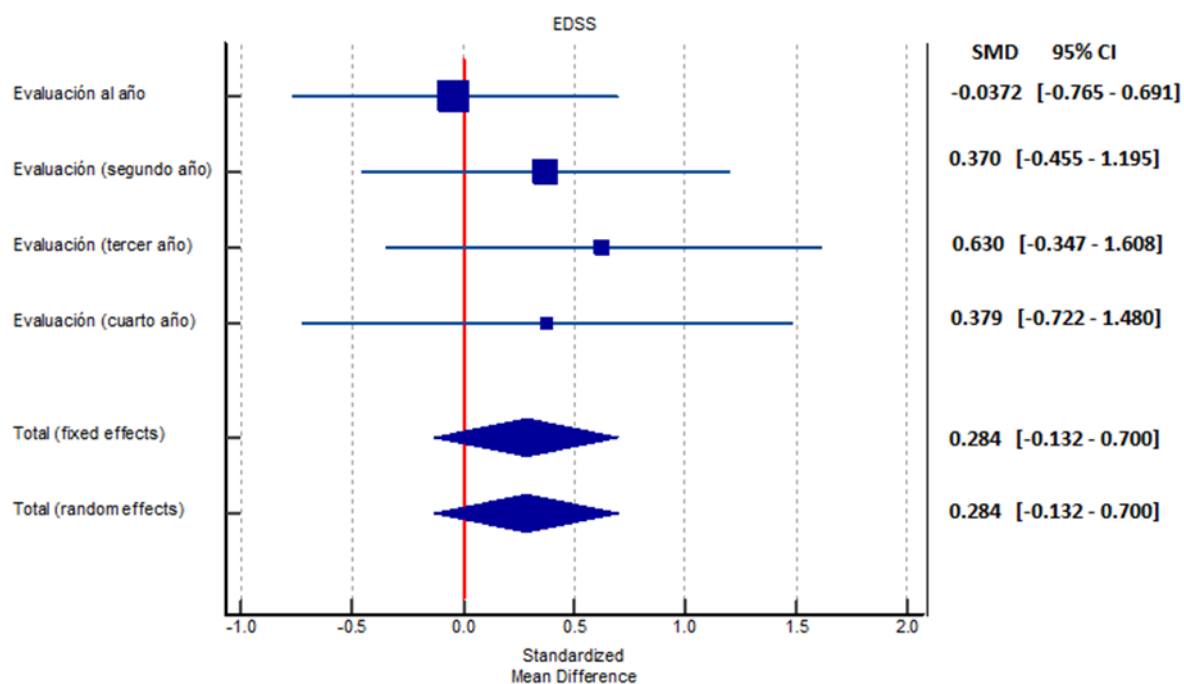


Gráfico 1. Forest plot. Diferencias estandarizadas de la media de puntaje escala de EDSS en pacientes tratados con Ocrelizumab vs Rebif.

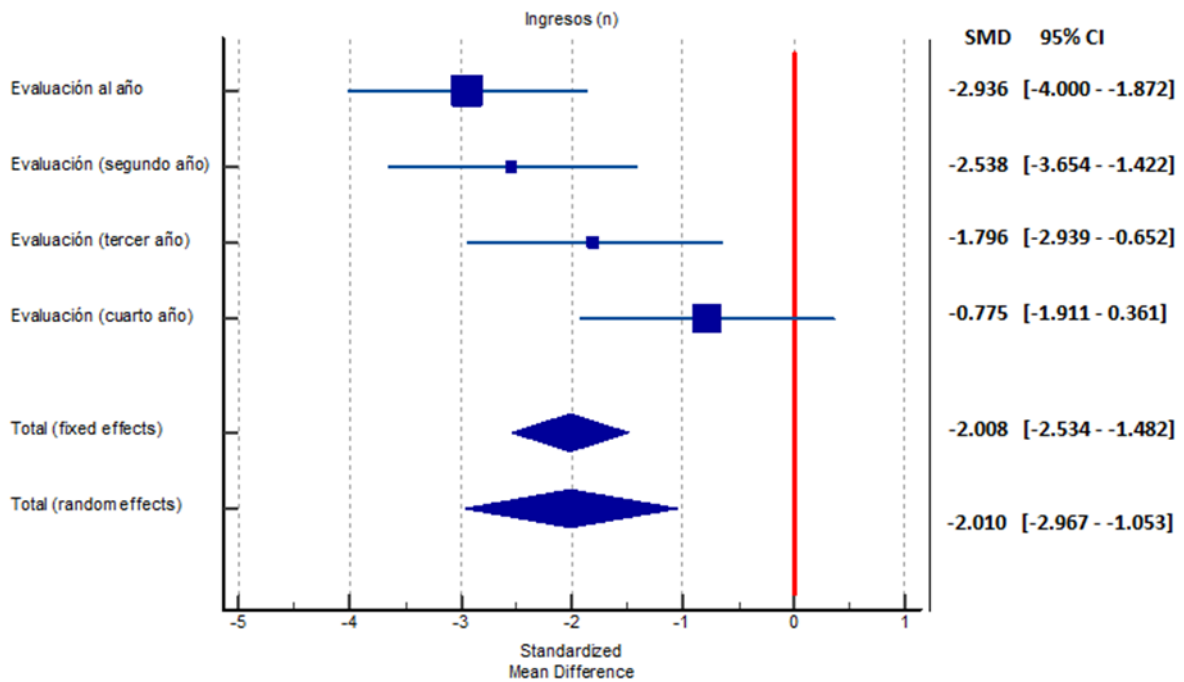


Gráfico 2. Forest plot. Diferencias estandarizadas de la media números de ingresos en pacientes tratados con Ocrelizumab vs Rebif.

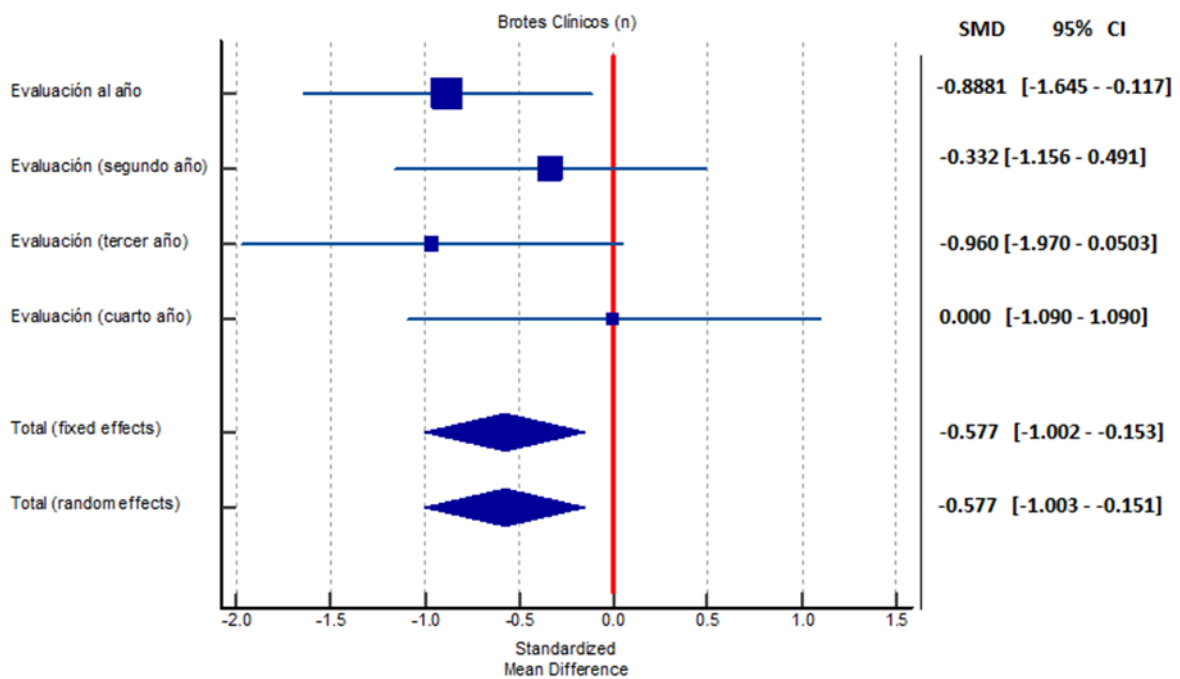


Gráfico 3. Forest plot. Diferencias estandarizadas de la media de brotes clínicos en pacientes tratados con Ocrelizumab vs Rebif.

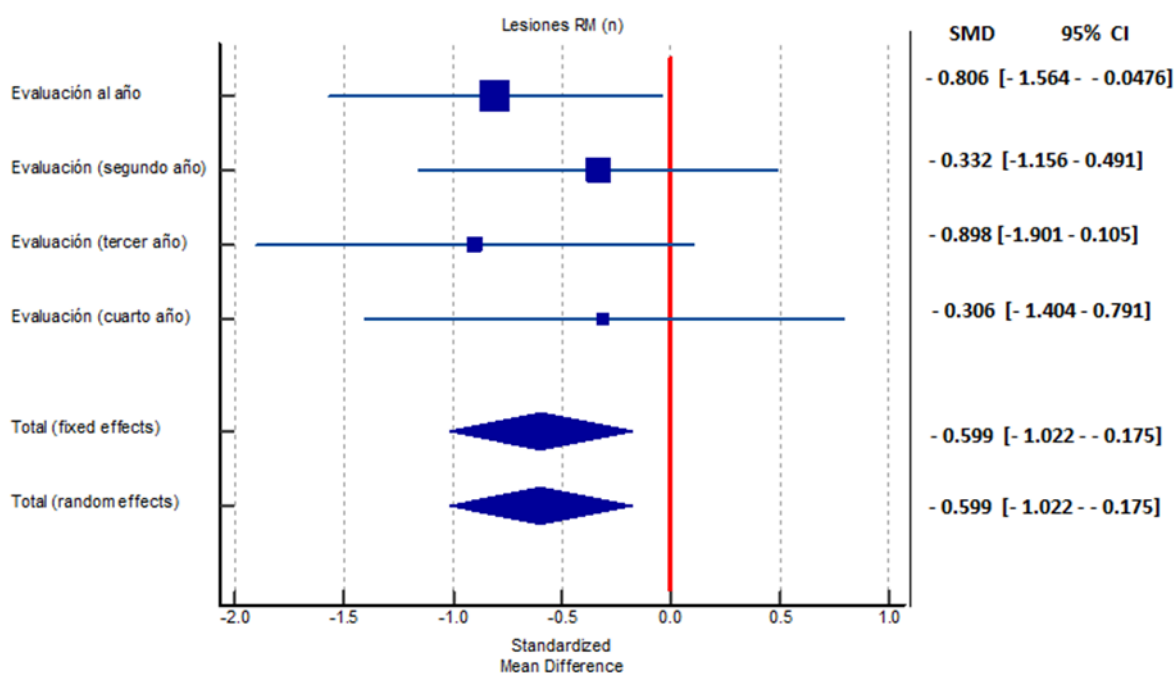


Gráfico 4. Forest plot. Diferencias estandarizadas de la media del número de lesiones en la Resonancia Magnética en pacientes tratados con Ocrelizumab vs Rebif.

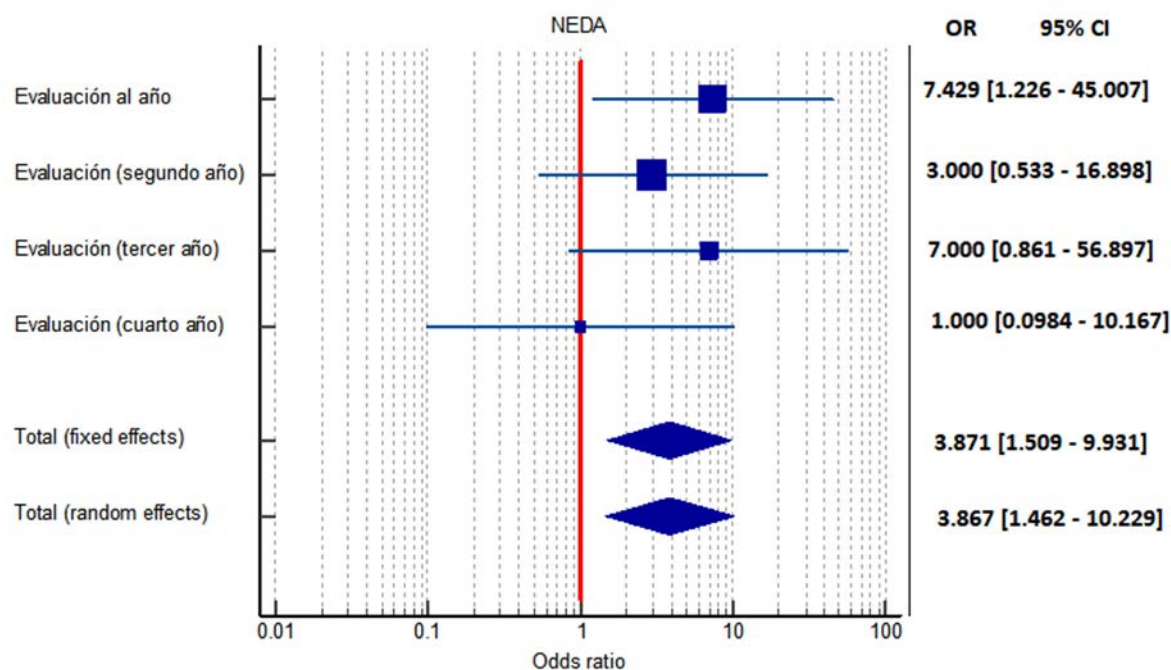


Gráfico 5. Forest plot. Odds ratio de NEDA en pacientes tratados con Ocrelizumab vs Rebif.

Discusión

Los pacientes estudiados tuvieron un comportamiento similar respecto a los aspectos demográficos en relación al predominio del sexo femenino y el color de piel blanca, reportado por diferentes autores.⁽¹⁶⁾

Aunque son modesto nuestros resultados, dado que la muestra no fue amplia, fueron importante nuestros hallazgos, pues reafirman los efectos beneficiosos en la reducción de la tasa anual de ingresos, la frecuencia de recaídas clínicas, radiológicas y en lograr buenos índices respecto al NEDA, lo cual coincide con lo reportado por otros investigadores.^(17,18)

La heterogenicidad entre los períodos de nuestro estudio puede deberse a diferentes factores como son: variabilidad temporal del efecto del tratamiento, diferencias entre el tamaño muestral de cada período, comorbilidades, entre otros.

Los estudios realizados muestran que los costos por concepto de la atención hospitalaria y la utilización ocrelizumab son elevados,⁽¹⁹⁾ pero en ocasiones los fármacos utilizados no logran frenar las recaídas en esta enfermedad y por tanto conlleva a la progresión de la misma en estos pacientes, que son sorprendidos por la enfermedad, en edades en que generalmente están en pleno proceso de desempeño laboral o profesional, y justifica la toma de decisión de incorporar fármaco de una mayor eficacia.

Kappos y colaboradores reportaron los resultados de un estudio multicéntrico fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupo paralelo, evaluado la efectividad y seguridad de 2 regímenes de ocrelizumab. Incluyeron pacientes con EMRR de 18-55 años y EDSS de 1,0-6,0, estos hallaron a las 24 semanas, disminución de la tasa anual de recaídas y del número de lesiones con realce, con los diferentes regímenes de tratamiento, con relación al grupo placebo y los pacientes con Rebif.⁽²⁰⁾

En un estudio realizado por Hauser y colaboradores, en pacientes con esclerosis múltiple con la forma clínica remitente recurrente, los cuales fueron seguidos por 96 semanas, tratados con ocrelizumab y otro grupo con interferón beta-1a 44 µg, que incluyeron 821 y 835 pacientes, respectivamente entre 18-55 años, con escala de discapacidad según EDSS entre 0,0-5,5. Constataron que en los pacientes tratados con ocrelizumab, fue significativo la reducción de la tasa anual de recaídas, el número de lesiones activas observadas en la resonancia, y que fue mayor la progresión de la discapacidad en los pacientes tratados con Rebif, nosotros encontramos un comportamiento similar, y aunque no hubo reducción significativa de la progresión en pacientes tratados con ocrelizumab, no ocurrió aumento de los índices de la escala de EDSS y hubo tendencia a su disminución. ⁽²¹⁾

En un estudio posterior realizado por Hauser y colaboradores, con seguimiento a 5 años de los pacientes que participaron en OPERA I y II, los casos del grupo de ocrelizumab siguieron con su intervención sin cambios y los del grupo de interferón beta-1a fue cambiado al anti-CD20. Al concluir los 5 años, los resultados fueron significativos respecto a la tasa de recaídas, siendo de 16,1% para ocrelizumab vs 21,3% para el grupo que inicialmente habían recibido interferón ($p=0,014$), pero no hubo diferencia entre grupos respecto a la aparición de lesiones con realce o nuevas lesiones en T2 ($p>0,5$). ⁽²²⁾ Estudio reciente también han constatado la eficacia de este medicamento, para el control de la enfermedad. ⁽²³⁾

Giovannoni demostró la eficacia del Ocrevus a largo plazo, con la realización de su investigación, fase de extensión abierta a 7,5 años del uso del ocrelizumab. ⁽²⁴⁾

Weber y colaboradores siguieron los pacientes que participaron en los ensayos Opera I y Opera II, estos autores concluyeron que los pacientes que recibieron este fármaco más tempranamente en comparación con los que recibieron

tratamiento con interferon beta, consideraban una mayor percepción de disminución de la discapacidad, menos requerimiento de dispositivo de la marcha y menos alteración de la marcha.⁽²⁵⁾

En un estudio de extensión, que se llevó a cabo en 95 centros de 12 países europeos, para evaluar la eficacia de ocrelizumab para reducir la actividad de la EM durante un período largo de tiempo en personas que no respondieron bien a otros tratamientos para esta enfermedad, se incluyeron 439 personas con EM remitente recurrente (EMRR), mostró una mejoría significativa respecto a la ausencia de actividad de la enfermedad, el 65 % de las personas no tenía actividad clínica de la EM después de 4 años, el 87 % de las personas no presentó actividad en la RM después de 4 años, pero hubo pocos cambios en la puntuación promedio de la EDSS durante el período de tratamiento de 4 años, permaneciendo en el 66 % de los casos con un grado de discapacidad global igual.⁽²⁶⁾

Las evidencias científicas, han permitido considerar que el aumento progresivo de la tendencia a una incorporación cada vez más precoz de las terapias de alta eficacia, es beneficioso, cuando el tratamiento propuesto inicial no resulta eficaz, con lo cual concordamos. Pero el comportamiento de la discapacidad, observado en nuestro estudio y lo constatado por otros autores ⁽²⁶⁾ en las cual no siempre se logra una reducción significativa de este aspecto, puede estar determinado por el proceso neurodegenerativo, propio de la enfermedad.

El tratamiento con ocrelizumab mostró un impacto favorable en: reducción del número de ingresos, número de brotes clínicos, lesiones radiológicas en resonancia magnética y no evidencia de actividad de la enfermedad a lo largo de los cuatro años evaluados y en comparación con el uso de Rebif en pacientes con esclerosis múltiple tratados en un centro cubano de atención terciaria.

Referencias bibliográficas

1. Lakin L, Davis BE, Binns CC, Currie KM, Rensel MR. Comprehensive approach to management of multiple sclerosis: addressing invisible symptoms-a narrative review. *Neurol Ther* 2021; 10(1):75-98. doi: <https://doi.org/10.1007/40120-021-00239-2>.
2. Fox RJ, Bacon TE, Chamot E, et al. Prevalence of multiple sclerosis symptoms across lifespan: data from the NARCOMS Registry. *Neurodegener Dis Manag* 2015;5(6 Suppl): 26611264. doi: <https://doi.org/10.2217/nmt.15.55>
3. Camargo Rojas AP, Gómez López AM, Hernández LF, Palacios Sánchez E. Síntomas presentes en la esclerosis múltiple: serie de casos. *Acta Neurol Colomb*. 2018; 34(2): 108-114
4. Povedano Margarita B, Carvalho Monteiroa G, Sánchez Herána, Romero Delgado F y Yusta Izquierdo A. *Medicine*. 2019; 12 (78):4587-97.
5. Continuum (MINNEAP MINN) 2022; 28 (4, Multiple Sclerosis and Related Disorders):988–1005-7.
6. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol* 2019; 9:3116. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03116>.
7. Tsouki F, Williams A. Multifaceted involvement of microglia in gray matter pathology in multiple sclerosis. *Stem Cells* 2021;39:993-1007. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.3374>
8. Cerino Palomino VM. Ocrelizumab. *Neurologia Neurocirugia y Psiquiatria* 2023; 51(2)80-82.
9. Montalban, Xavier, Stephen L. Hauser, Ludwig Kappos, Douglas L. Arnold, Amit Bar-Or, Giancarlo Comi, Jérôme de Seze, et al. 2017. "Ocrelizumab versus

Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis.” New England Journal of Medicine 376(3):209–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>.

10. Arteaga-Noriega A, Zapata-Berruecos J, Fredy Castro-Álvarez J, Benjumea-Bedoya D, Segura-Cardona A, González Gomez D. Artículo de Revisión. Factores Clínicos y Radiológicos Relacionados Con la Progresión de la Discapacidad en Esclerosis Múltiple. Revista Ecuatoriana de Neurología. 2020; 29(1): 45-53.

11. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. Lancet Neurol 2019; 18(10): 973-980. doi: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30151-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30151-6)

12. Hillert J, Magyari M, Soelberg Sørensen P, et al. Treatment switching and discontinuation over 20 years in the big multiple sclerosis data network. Front Neurol 2021;12:647811. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.647811>.

13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018; 17(2):162-73. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).

14. Kurtzke, J. F. 1983. “Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS).” Neurology 33 (11): 1444–52. Doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>

15. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Ocrevus (internet). EMA; disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_es.pdf

16. Continuum (MINNEAP MINN) 2022; 28 (Multiple Sclerosis and Related Disorders):1025–1051

17. Carlucci AM, Olano M, Lavallaz L, Sánchez F, Rossi C, Sterin Prync AE. Biotecnología aplicada a la salud: el caso de la Esclerosis Múltiple. Parte 2. Bioquímica y Patología Clínica. 2019; 83(1). Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=65173020005>

18. Fernández Moriano C. Ocrelizumab (Ocrevus®) en esclerosis múltiple. Panorama Actual Med. 2019;43(420). Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/documentos/2019/2/21/131462.pdf>

19. Sánchez Múnera JL. Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. Acta Neurológica Colomb. 2012;28 (1):1–3.

20. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2011; 378(9805):1779–87.

21. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017; 376(3):221–34.

22. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. Neurology 2020 ; 95(13):e1854–67.

23. Ludwig Kappos A Traboulsee, David K. B. Li, Amit Bar-Or, Barkhof F, Montalban X, et al. Ocrelizumab exposure in relapsing–remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. Journal of Neurology 2023; 271: 642–657. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11943-4>.

24. Giovannoni G. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 7.5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA OLE. Poster 723. 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2021 [Internet].

Disponible en: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/programme/scientific-programme.html>

25. Weber MS, Kappos L, Hauser SL, Scheble HM, Wang Q, Giovannoli G, Delayed signs of early disability progression after 8,5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. Presented at the 75 th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, April 22/27, 2023, Boston, MA, USA.

26. Estudio de ocrelizumab en participantes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) que habían tenido una respuesta subóptima a un ciclo adecuado de tratamiento modificador de la enfermedad. Disponible: https://forpatients.roche.com/content/dam/patient-platform/CASTING%20Lay%20Person%20Summary_final.pdf

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses entre los autores

Contribución por autores

Dra. Irma Regla Olivera Leal autora principal, seleccionó y clasificó los pacientes de la investigación y redacción del artículo

DrC. Nelson Gómez Viera. Realizó la base de datos

Dra. Dania Ruiz García. realizó el seguimiento clínico y la respuesta al tratamiento modificador de la enfermedad

Dra. Leda Fernández Cué: Participó en la administración del medicamento y seguimiento de la infusión y evaluación de efectos adversos.

Dra. Darlis Yisel Carcases Hernández: Participó en la administración del medicamento y seguimiento de la infusión y evaluación de efectos adversos.

DrC. Roberto León Contribuyó con el procesamiento estadístico.

Dra. María de Carmen Aguíar. Obtuvo las imágenes de resonancia magnética.