



**Esquemas de rituximab y conteo de linfocitos en pacientes con Neuromielitis
óptica: Revisión sistemática**

Autor

María Alejandra Quilagüy Jiménez

Tutores

Paola Andrea Ortiz Salas

Gilma Hernández

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de neuróloga**

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Neurología

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2025

TABLA DE CONTENIDO

ESQUEMAS DE RITUXIMAB Y CONTEO DE LINFOCITOS EN PACIENTES CON NEUROMIELITIS ÓPTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA		I
1. RESUMEN EJECUTIVO		IV
ABSTRACT		VI
2. INTRODUCCIÓN		1
3. OBJETIVO GENERAL.....		2
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS		2
4. MÉTODOS		3
4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....		3
<i>4.1.2 Hipótesis de trabajo.....</i>		<i>3</i>
<i>4.1.3 Tipo de participantes.....</i>		<i>3</i>
<i>4.1.4 Concepto</i>		<i>3</i>
<i>4.1.5 Contexto</i>		<i>4</i>
4.2. TIPO DE FUENTES.....		4
4.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA		4
4.4 EXTRACCIÓN DE RESULTADOS		4
4.5 CONTROL DE SESGO		5
4.6 PLAN DE ANÁLISIS		5
4.7 ASPECTOS ÉTICOS		5
6. RESULTADOS.....		5
6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS		6
6.2 TIPOS DE ESQUEMAS DE RITUXIMAB Y MEDICIÓN DE LINFOCITOS B.....		10
6.3 RELACIÓN DE RECAÍDA CON REPOBLACIÓN DE LINFOCITOS B.		12
6.4 RIESGO DE SESGO:		14
6.5 EVALUACIÓN CERTEZA DE LA EVIDENCIA: GRADE.....		14
7. DISCUSIÓN		14
8. CONCLUSIÓN.....		16
9. RECOMENDACIONES		17
9.1 PARA LA INVESTIGACIÓN		17
10. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN.....		18
11. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA.....		18
12. CONFLICTO DE INTERÉS.....		18
13. RECONOCIMIENTOS		19
14. REFERENCIAS		19
15. ANEXOS		22

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de medicina y ciencias de la salud

Título de la investigación: Esquemas de rituximab y conteo de linfocitos en pacientes con Neuromielitis óptica: Revisión sistemática

Instituciones participantes: Universidad del Rosario, Fundación Cardioinfantil

Tipo de investigación: Revisión sistemática

Investigador principal: María Alejandra Quilagüy Jiménez

Asesor clínico o temático: Paola Andrea Ortiz Salas

Asesor metodológico: Gilma Hernandez

1. RESUMEN EJECUTIVO

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria y autoinmune del sistema nervioso central caracterizada por recaídas severas y discapacidad acumulativa. El rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal dirigido contra linfocitos B, se ha consolidado como una de las principales opciones terapéuticas. Sin embargo, persiste una marcada heterogeneidad en los esquemas de dosificación y en los criterios de seguimiento, lo que limita la estandarización de su uso. En este contexto, la citometría de flujo emerge como una herramienta útil para monitorizar la depleción y repoblación de linfocitos B, particularmente las subpoblaciones CD19⁺ y CD27⁺, con potencial impacto en la personalización del tratamiento.

Objetivo:

Evaluar la utilidad del conteo de linfocitos B CD19⁺ y CD27⁺ mediante citometría de flujo en pacientes con neuromielitis óptica (NMO) tratados con Rituximab (RTX), y analizar la relación entre la repoblación linfocitaria y las recaídas clínicas.

Métodos:

Se realizó una revisión sistemática siguiendo la declaración PRISMA, registrada en PROSPERO (CRD42023445737). Se buscaron estudios en PubMed, LILACS, Cochrane y ClinicalTrials.gov hasta julio de 2024, sin restricción por duración de enfermedad ni serología anti-AQP4. Se incluyeron estudios observacionales, semiexperimentales, ensayos clínicos y series de casos con más de cuatro pacientes. Se evaluó el riesgo de sesgo con herramientas JBI y la certeza de la evidencia con GRADE.

Resultados:

Se incluyeron 22 estudios con un total de 633 pacientes, de los cuales 88,7% eran mujeres con una edad media de 41,5 años. Se identificaron múltiples esquemas de tratamiento con RTX, siendo los más comunes 375 mg/m² semanal (46%) y 1 g quincenal (38%). El seguimiento citométrico fue variable, destacando el uso de CD19⁺ (<1%) y CD27⁺ (<0,05%) como marcadores de depleción. La repoblación celular se presentó entre 2,5 y 12,72 meses, siendo más frecuente a los seis meses. De los 200 pacientes con recaídas, 64,5% presentaron repoblación de linfocitos B, mientras que el 35,5% recayó sin evidencia de repoblación.

Conclusión:

Existe una asociación frecuente entre la repoblación de linfocitos B y la recurrencia clínica

en NMO, lo que respalda el uso de la citometría de flujo como herramienta de monitoreo. Sin embargo, la presencia de recaídas en ausencia de repoblación sugiere mecanismos fisiopatológicos alternativos. La heterogeneidad en los esquemas terapéuticos y protocolos de seguimiento subraya la necesidad de estudios prospectivos y multicéntricos que permitan estandarizar el uso de RTX y optimizar el monitoreo inmunológico en esta población.

Palabras clave: Monitoreo de células B; Linfocitos CD19 +; Células B de memoria CD27+; Citometría de flujo; Neuromielitis óptica; Recaída; Rituximab; Revisión sistemática.

Abstract

Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory and autoimmune disease of the central nervous system characterized by severe relapses and cumulative disability. Rituximab (RTX), a monoclonal antibody directed against B lymphocytes, has become one of the main therapeutic options. However, there remains significant heterogeneity in dosing regimens and monitoring criteria, which limits the standardization of its use. In this context, flow cytometry emerges as a useful tool to monitor B-cell depletion and repopulation, particularly the CD19⁺ and CD27⁺ subpopulations, with potential impact on treatment personalization.

Objective: To evaluate the utility of peripheral blood B-cell counts, specifically CD19⁺ and CD27⁺ lymphocytes by flow cytometry, in patients with Neuromyelitis Optica (NMO) treated with rituximab.

Methods: A systematic review was conducted following the PRISMA guidelines. Searches were performed in PubMed, LILACS, Cochrane, and ClinicalTrials databases up to July 2024, including studies in English, Spanish, and French. Studies were selected based on predefined eligibility criteria, and data extraction was performed independently by two reviewer teams. Risk of bias was assessed using the JBI Critical Appraisal Tool, and the certainty of evidence was evaluated with the GRADE methodology.

Results: A total of 3,325 studies were identified, of which 22 met the inclusion criteria, analyzing 633 patients. Most studies used rituximab induction schemes of 375 mg/m² weekly (46%) or 1 g biweekly (38%). Retreatment protocols varied widely, and 84.6% of studies measured CD19⁺ cells, while 42.3% also included CD27⁺ memory B cells. The most common depletion thresholds were <1% for CD19⁺ and <0.05% for CD27⁺. Repopulation occurred between 2.5 and 12.72 months, with 26% peaking at 6 months. Recurrent disease was reported in 200 patients (31.5%), with 64.5% of relapses associated with B-cell repopulation. However, 35% of relapses occurred without B-cell return. The quality of evidence was limited due to methodological heterogeneity, small sample sizes, and variability in monitoring protocols.

Conclusión: B-cell repopulation appears to be temporally associated with relapses in NMO, highlighting the potential value of CD19⁺ and CD27⁺ monitoring by flow cytometry to guide retreatment strategies. However, relapses also occurred in the absence of repopulation, suggesting other pathophysiological mechanisms. There is a pressing need for standardized treatment protocols and prospective, multicenter studies to define the optimal use of B-cell monitoring in clinical practice.

Keywords: B-cell monitoring; CD19⁺ lymphocytes; CD27⁺ memory B cells; Flow cytometry; Neuromyelitis optica; Relapse; Rituximab; Systematic review.

2. INTRODUCCIÓN

La Neuromielitis Óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria inmunomediada que afecta el sistema nervioso central (SNC), con una prevalencia que varía entre 0,5 y 10 casos por cada 100.000 personas. Por lo general, se manifiesta entre los 32 y 41 años y se observa una incidencia hasta 10 veces mayor en mujeres que en hombres (1).

La patogénesis de la NMO se caracteriza por la actividad central de los linfocitos B que generan anticuerpos dirigidos principalmente contra el canal de agua acuaporina-4 (Ac anti-AQP4) en los astrocitos, así como citoquinas inflamatorias (2,3). Entre el 75% y el 80% de los pacientes con NMO son seropositivos para estos anticuerpos, los cuales se cree que provocan daño astrocitario en el SNC, dando lugar a eventos como pérdida axonal, infiltración linfocitaria, proliferación vascular y necrosis (4). Las manifestaciones clínicas y las secuelas a largo plazo, especialmente en términos visuales y/o motores derivadas de esta patología, son de naturaleza severa, y la capacidad de recuperación de los episodios, así como el grado de discapacidad acumulada, resultan significativos (1). Por lo tanto, la terapia de depleción de células B es teóricamente potente para estabilizar la enfermedad y prevenir recaídas (2).

El Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido a la molécula CD20+ de los linfocitos B, considerado como terapia de primera línea para la NMO (5). Se administra en diversos esquemas de tratamiento, como un solo curso de 375 mg/m²/semana durante 4 semanas, o 1000 mg por 2 ciclos separados por 14 días de diferencia, además de otras dosis adaptadas al conteo de repoblación de linfocitos B mediante citometría de flujo (2). El agotamiento casi completo de las células B se produce típicamente en los quince días siguientes a la infusión del RTX, y suele persistir durante 6 a 12 meses. Por consiguiente, al planificar un tratamiento de mantenimiento, se suelen administrar ciclos repetidos a intervalos regulares de seis meses. No obstante, la dosis inicial de RTX necesaria para lograr dicho agotamiento, así como el tiempo hasta la repoblación de las células B, varían significativamente entre los pacientes. Además, la asociación temporal entre las recaídas clínicas y el aumento en los niveles de células B de memoria y los anticuerpos anti-AQP4 sugiere que un solo ciclo de RTX puede ser insuficiente para suprimir la actividad de la enfermedad, subrayando así la necesidad de un tratamiento repetido para mantener bajos los niveles de linfocitos B (5).

2.1 Formulación del problema

A pesar de la eficacia demostrada de RTX en la NMO, persiste una marcada heterogeneidad en los esquemas de dosificación y en los criterios de seguimiento, lo que limita la estandarización de su uso. La citometría de flujo ha sido propuesta como una herramienta

clínica útil para monitorizar la depleción y repoblación de linfocitos B, especialmente las subpoblaciones CD19⁺ y CD27⁺, que podrían predecir el riesgo de recaída.

No obstante, su aplicación en la práctica clínica aún no es uniforme ni estandarizada, y existe incertidumbre sobre su valor predictivo en comparación con los esquemas de dosificación fija. Esta falta de consenso dificulta establecer recomendaciones universales y limita la implementación de protocolos personalizados en pacientes con NMO tratados con RTX.

2.2 Justificación

La evidencia actual sugiere una asociación entre la repoblación de linfocitos B y la recurrencia clínica en NMO, sin embargo, los hallazgos son heterogéneos y los protocolos de tratamiento y seguimiento presentan variabilidad significativa.

Desde el punto de vista clínico, contar con un método de seguimiento objetivo permitiría ajustar los intervalos de retratamiento con RTX de manera personalizada, evitando tanto el sobretratamiento como la exposición insuficiente, y optimizando así la seguridad y eficacia del manejo. En el ámbito investigativo, integrar y analizar críticamente la evidencia disponible mediante una revisión sistemática permitirá identificar vacíos de conocimiento, comparar estrategias de monitoreo y generar bases científicas sólidas para futuros estudios prospectivos y multicéntricos. Finalmente, desde la perspectiva social y académica, este trabajo contribuirá al fortalecimiento de las guías de manejo en NMO, a la optimización de recursos en salud y al desarrollo de propuestas terapéuticas más costo-efectivas y adaptadas a las necesidades de la población.

3. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad del conteo de linfocitos B CD19⁺ y CD27⁺ mediante citometría de flujo en pacientes con neuromielitis óptica tratados con Rituximab y analizar la relación entre la repoblación linfocitaria y las recaídas clínicas.

3.1 Objetivos específicos

- Identificar y describir los diferentes esquemas de tratamiento con RTX empleados en pacientes con NMO.

- Analizar los criterios de depleción y repoblación linfocitaria utilizados en los estudios, con especial énfasis en las subpoblaciones CD19⁺ y CD27⁺.
- Evaluar la asociación entre la repoblación de linfocitos B y la ocurrencia de recaídas clínicas en los estudios incluidos.
- Explorar la heterogeneidad metodológica entre los estudios respecto a esquemas de dosificación, frecuencia de monitorización y umbrales de recuento celular.

4. MÉTODOS

4.1 Criterios de inclusión

4.12 Hipótesis de trabajo

Se plantea que la repoblación de linfocitos B, particularmente de las células de memoria CD27⁺, se asocia de manera significativa con la ocurrencia de recaídas clínicas en pacientes con neuromielitis óptica tratados con Rituximab. En este sentido, la citometría de flujo se perfila como una herramienta útil y sensible para guiar el retratamiento, en comparación con los esquemas de dosificación fija.

4.13 Tipo de participantes

Se consideraron para inclusión en esta revisión todos los estudios con pacientes mayores de 18 años diagnosticados con NMO, seropositivos o seronegativos, para anticuerpos anti-acuaporina 4, sin importar la duración de la enfermedad. Estableciendo como criterios de exclusión todas las revisiones narrativas, cartas editoriales o posters.

4.14 Concepto

Se incluyeron estudios con pacientes con NMO en tratamiento modificador de la enfermedad con RTX durante al menos 1 año y en seguimiento con citometría de flujo para recuento de linfocitos B en sangre periférica.

4.15 Contexto

Se incluyeron estudios con pacientes diagnosticados con NMO (independiente de las anticuaporinas), en manejo con RTX (sin importar el esquema de tratamiento), por al menos 1 año. En el seguimiento se incluyeron estudios con recuento de los linfocitos B por citometría de flujo en sangre periférica y la relación del conteo de linfocitos con las recaídas clínicas.

4.2. Tipo de fuentes

Se llevó a cabo una búsqueda electrónica que abarcó bases de datos como PubMed, LILACS, Cochrane y Clinical Trial, utilizando las siguientes palabras clave: Neuromielitis Óptica, Rituximab, Linfocitos B, células plasmáticas y citometría de flujo publicados hasta julio 2024 (Apéndice 1).

La única limitación establecida para la búsqueda fue la literatura publicada en inglés, francés y español. La búsqueda se realizó de forma electrónica; se analizaron en la plataforma de Covidence los títulos y el contenido de los resúmenes de los artículos correspondientes, y se obtuvo el texto completo de aquellos considerados pertinentes. Además, se revisaron todas las referencias presentadas en cada artículo.

4.3 Estrategia de búsqueda

Los resultados de la revisión sistemática se informan de acuerdo con los Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis (Declaración PRISMA) y se registró en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (número CRD42023445737).

Es por tanto que se analizaron estudios observacionales descriptivos como analíticos, ensayos clínicos controlados y estudios semiexperimentales. Debido a la limitada disponibilidad de literatura, también se consideraron series de casos con más de 4 pacientes, la estrategia de búsqueda se detalla en el **apéndice 1** al final del documento.

4.4 Extracción de resultados

Dos autores (MAQ y JSB) llevaron a cabo la selección de artículos, revisando de forma independiente los títulos y resúmenes de todas las referencias, e incluyendo únicamente aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión. Posteriormente, dos equipos

conformados por dos autores de la revisión (PAOS–MAQ y JSB–NG) realizaron de manera independiente la extracción de las características de los estudios, utilizando un formulario de datos predefinido en una hoja de cálculo de Excel. Dentro de las variables registradas se incluyeron: número de participantes, tipo de estudio, país o ciudad de realización, y años desde el diagnóstico de neuromielitis óptica. Adicionalmente, se recolectaron los esquemas de rituximab empleados, el tipo de linfocito B analizado, el tiempo de seguimiento y, finalmente, se comparó la ocurrencia de recaídas con la repoblación de los linfocitos B. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante consenso en discusión conjunta.

4.5 Control de sesgo

Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta JBI Critical Appraisal Tools, aplicada a cada uno de los diseños de estudio por dos revisores independientes. La certeza de la evidencia se valoró para cada resultado considerando el riesgo de sesgo, la indirecta, la inconsistencia, la imprecisión de las estimaciones de efecto y el riesgo de sesgo de publicación. Finalmente, con el software GRADEpro GDT, se asignó uno de los cuatro niveles de certeza de la evidencia: alto, moderado, bajo o muy bajo.

4.6 Plan de análisis

Los datos extraídos se organizaron en tablas de síntesis y se analizaron de manera descriptiva y comparativa, agrupando los hallazgos según esquemas de dosificación de rituximab, parámetros de seguimiento por citometría de flujo (CD19⁺ y CD27⁺), tiempo de repoblación linfocitaria y relación con las recaídas clínicas. Los resultados se presentaron en forma narrativa, con apoyo en tablas y figuras, y no se realizó metaanálisis debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos.

4.7 Aspectos éticos

Este estudio es una revisión sistemática de la literatura, sin intervención directa ni contacto con pacientes, por lo que no requirió aval de un comité de ética. Se respetaron los principios de integridad científica y se garantizaron las citas y referencias apropiadas de todas las fuentes utilizadas.

6. RESULTADOS

Se identificaron 3.325 estudios en bases de datos como PubMed, LILACS, Cochrane y ClinicalTrials.gov. Tras la eliminación de duplicados y estudios irrelevantes, 1131 artículos fueron seleccionados para su evaluación. Finalmente, 29 estudios cumplieron con los criterios de inclusión, de estos siete fueron eliminados, tres de ellos por no tener datos de

repopulación y recaída (6–8). El proceso de selección se detalla en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

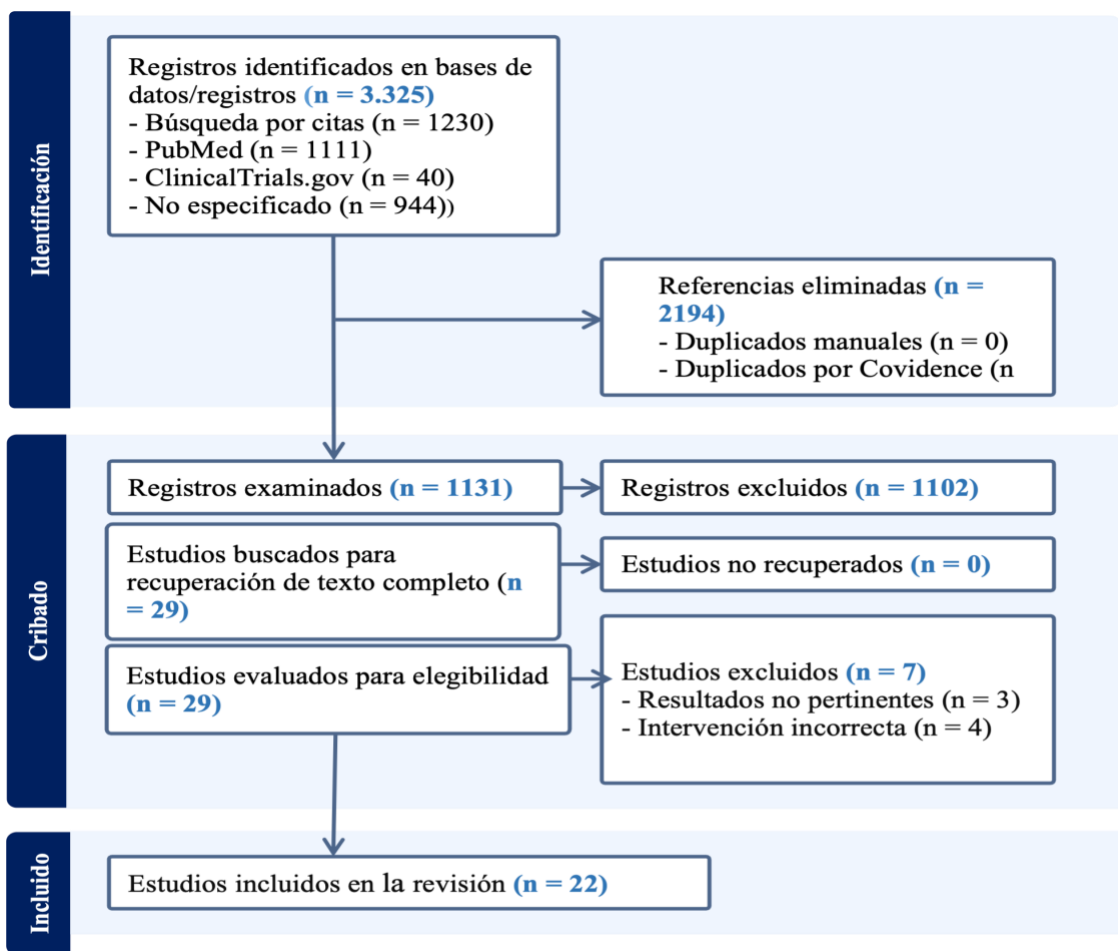


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios incluidos

6.1 Características clínicas y demográficas

Los 22 estudios incluidos analizaron un total de 633 pacientes, con un tamaño muestral heterogéneo, que osciló entre 4 a 136 pacientes. La mayoría de los participantes fueron mujeres (88,7%, n = 562). La edad promedio de los pacientes fue de 41,5 años (DE = 4,8), con un rango de 34- 57 de edad al inicio del diagnóstico de NMO. Las características principales de los estudios incluidos se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

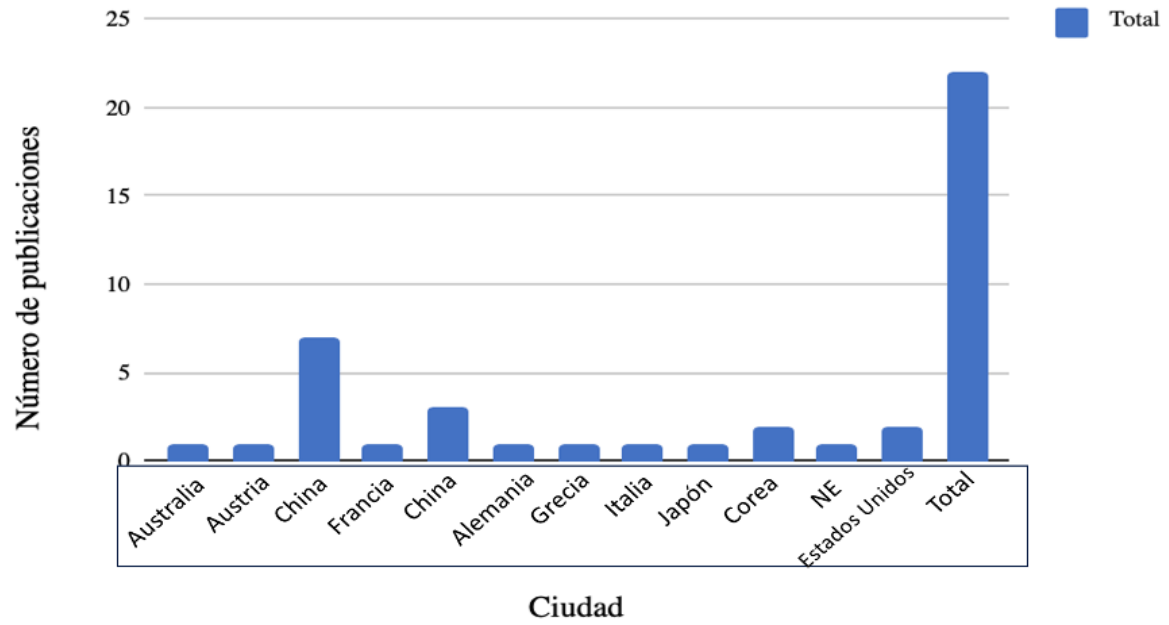
Nombre del estudio	Tipos de estudio	Edad media de inicio (Años)	Edad media de diagnóstico(años)	Sexo F; M	Ciudad	Años con el diagnóstico	Población total
Cabre 2018(9)	Series de casos	39.9(12.1)	32.5(11.1)	30;2	Francia	7.4	32
Cao 2023(10)	Series de casos	36.3(15.8)	39.6(15.1)	30;4	China	12	34
Chengyi Zhang 2024(11)	Estudios de casos y controles	38.8 (14.2)	NE	125;11	China	1.3	136
Cohen 2017(12)	Series de casos	40.2(22-64)*	NE	35;5	Francia	3.3	40
Cree 2005(13)	Series de casos	NE	34	7;1	Estados unidos	3.1	8
Ellrichmann(14) 2019	Estudios de casos y controles	41.6(12.3)	33.58(11.97)	12;9	Alemania	3.09	21
Gredler 2013(15)	Series de casos	34.1(13.2)	38.3(13.9)	4;0	Austria	7.2	4
Greenberg 2012(16)	Series de casos	NE	45	18;3	Estados unidos	NE	21
Kim 2011(5)	Series de casos	38.4(10.5)	33.9 (10.7)	27;3	Corea	4.5	30
Kim 2013(3)	Series de casos	38(23-58)*	NE	27;3	Corea	NE	30
Kim 2015(17)	Series de casos	43(11)	38(11)	92;8	China	11	100
Lebrun 2018(18)	Series de casos	NE	35.1(8.8)	12;5	Francia	NE	17
Evangelopoulos ME 2017(19)	Series de casos	57.8(7.7)	NE	5;0	Grecia	6.8	5

Pellkofer 2011(20)	Serie de casos	36.7(10.9)	36.7	8;1	NE	10.4	9
Lu Q 2020 (2)	Serie de casos	37	NE	17;3	China	NE	20
Quan 2015(21)	Serie de casos	37.7(11)	34.67(10.9)	6;3	China	NE	9
Tahara 2022(22)	Serie de casos	51.5(14.4)	41.6(14.6)	31;2	Japón	2.9	33
Trewin 2020(23)	Serie de casos	49 (17)	NE	14;2	Australia	4.5	16
Valentino 2017(24)	Serie de casos	38.2(16.5)	NE	6;1	Italia	NE	7
Xiao 2020(25)	Serie de casos	NE	36.6(14.31)	33;3	China	5.1	36
Yang 2013(26)	Serie de casos	39.6(12)	NE	19;1	China	11	20
Yang 2018(27)	Estudio transversal	40.7(11.4)	NE	4;1	China	11	5

NE: No se especifica. * Rango de edad

El diseño de estudio más frecuente fue la serie de casos (19 estudios, 86%), seguido de estudios de casos y controles (2 estudios, 9%). La mayoría de los estudios fueron publicados en China, datos expuestos en la **Gráfica 1 y Figura 2**.

Número de publicaciones por ciudad



Gráfica 1. Número de publicaciones por ciudad

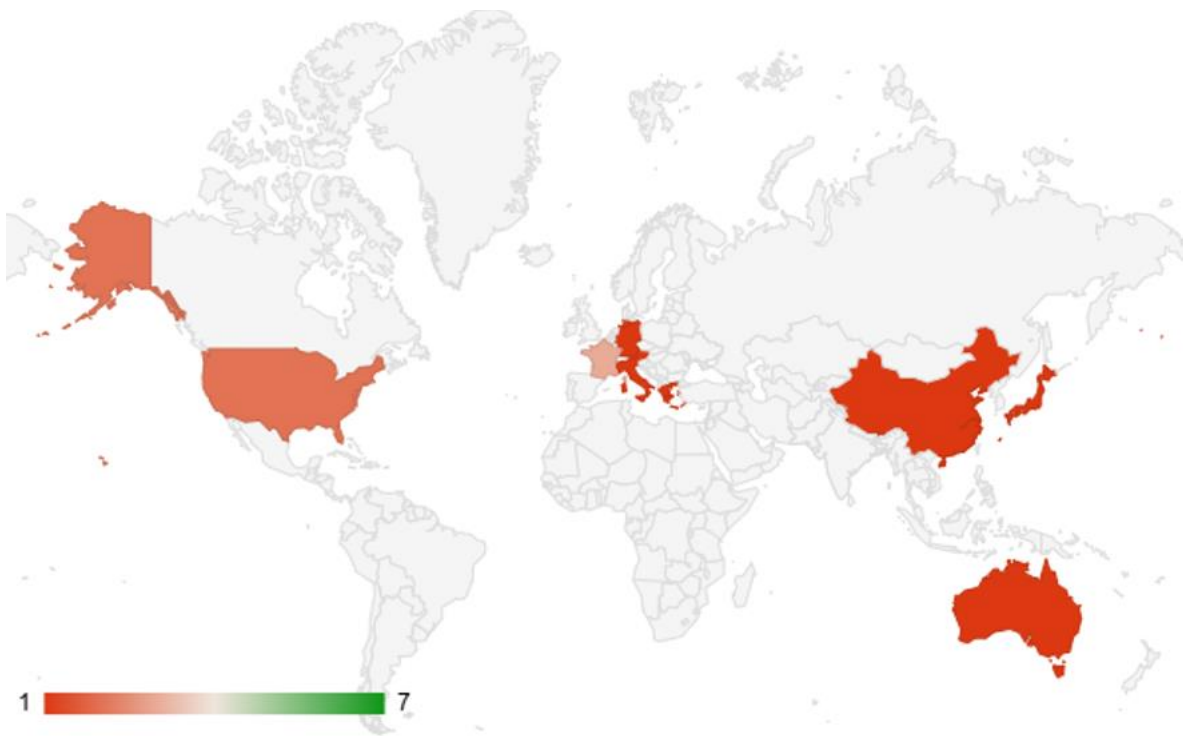


Figura 2. Mapa con diagrama en color de las ciudades según el número de estudios

6.2 Tipos de esquemas de Rituximab y medición de linfocitos B

Los estudios incluidos evidencian una amplia variabilidad en los protocolos de administración de rituximab, tanto en el tratamiento de inducción como en el retratamiento.

En cuanto al esquema inicial, el más utilizado fue la administración de RTX a una dosis de 375 mg/m² semanal (46%), seguido de 1 g cada dos semanas (38%). Tres estudios emplearon un rango de dosis entre 100 mg y 2 g.

Respecto a las dosis de re- tratamiento, los esquemas más frecuentes fueron 375 mg/m² en dosis única (23%) y 1 g cada dos semanas (15,3%). Estas dosis de re- tratamiento eran en su mayoría determinadas por la repoblación de linfocitos B.

Las principales subpoblaciones de linfocitos B analizadas fueron las células CD19+ y las células CD27+ de memoria en sangre periférica. El 84,6% de los estudios utilizó el conteo de células B CD19+ como parámetro principal, mientras que el 42,3% también evaluó linfocitos B de memoria CD27+. El criterio más común para considerar depleción celular fue un conteo de CD19+ inferior al 1% (38,4%) y de CD27+ por debajo del 0,05% (26,9%). Se observó que la repoblación celular ocurrió en un intervalo de 2,5 a 12,72 meses, con mayor frecuencia a los 6 meses (26%). En 4 estudios se encontró un mayor tiempo de repoblación de 12-20 meses con dosis inicial de RTX de 375 mg/m² semanal en un estudio y de 1 gr quincenal en dos estudios, seguido de dosis de retratamiento variables que van desde 1 gr de dosis de carga bisemanal, 500 mg en dosis única o dosis bajas de 100 mg de RTX, estos datos podemos evidenciarlos en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Tipos de esquemas de Rituximab y medición de linfocitos B

Nombre del estudio	Tratamiento primario con RTX	Retratamiento con RTX	Medición de Células B	Valor de disminución de células B	Seguimiento o medición de células B (meses)	Repoblación /retratamiento con RTX (meses)	Tiempo de seguimiento (meses)
Cree 2005(13)	375 mg/m ² semanales	1 g quincenal	B CD19+	NE	NE	6-12	NE
Kim 2011(5)	375 mg/m ² semanales y 1 g quincenal	375 mg/m ² dosis única	B CD27+	CD27+ < 0.05%	2	NE	24
Kim 2013(3)	375 mg/m ² semanales y 1 g quincenal	375 mg/m ² dosis única	B CD27+	CD27 < 0.05%	2-3	2.5-9.75	6

Gredler 2013(15)	375 mg/m2 dosis única	375 mg/m2 dosis única	B CD19+, B CD27+, B CD45+, T CD3	NE	NE	6	15.6-73.2
Kim 2015(17)	375 mg/m2 dosis única y 1 g quincenal	375 mg/m2 dosis única	B CD27+	CD27+ <0.05%	2	7.25	29
Valentino 2017(24)	375 mg/m2 semanal	1 g quincenal	B CD19+	CD19+ < 0.1%	1	11	65
Cohen 2017(12)	375 mg/m2 semanal, 1 g quincenal	1 g dosis única	B CD19+ CD27+	CD19+ CD27+ < 0.05%	2-3	6	60
Evangelopoulos ME 2017(19)	375 mg/m2 semanal	375 mg/m2 semanal	B CD19+, T CD4, T CD8	NE	2	6-9	NS
Cabre 2018 (9)	375 mg/m2 semanal	1 g quincenal	B CD19+	CD19+ < 1%	2	NE	12
Xiao 2020 (25)	375 mg/m2 dosis única	500 mg bianual	B CD19+	CD19+ <1%	2-3	6	12
Tahara 2022 (22)	375 mg/m2 semanal, 1 g quincenal	1 g quincenal	B CD19+, B CD20+	CD19+ <1%, CD20+ <1%	1	3	46.1
Pellkofer 2011(20)	1 g quincenal	NE	NE	< 0.01 cells X 10 ⁹ /L	3	6-9	72
Greenberg 2012(16)	1 g bianual 100 mg bianual	NE	B CD19+	CD19+ < 2%	NE	4.4 (100 mg), 8.6 (1 g)	26.28
Lebrun 2018 (18)	1 g quincenal	1 g única dosis	B CD19+, B CD27+	CD19+ CD27+ < 0.05%	3	9.6 (6-20)	14
Trewin 2020 (23)	1 g quincenal	500 mg única dosis	B CD19+/CD27+	CD19+/CD27+ < 0.0005 cells X 10 ⁹ /L	3-6	12.72	NE
Yang 2018 (27)	100 mg semanal	100 mg semanal	B CD19+	CD19+ < 1%	3-6	NE	38.4
Quan 2015(21)	600 mg dosis única	500 mg dosis única	B CD19+, B CD27+, B CD24+	CD19+ < 1%	3	5	24

Cao 2023 (10)	600 mg dosis única	600 mg dosis única	B CD19+, B CD27+	CD19+ < 3%	1	8	20.5
Ellrichman n 2019 (14)	Dosis variable: 250-2000 mg dosis única.	NE	B CD19+	NE	NE	6	12
Lu Q 2020 (2)	Dosis variable: 100-1000 mg única dosis	500 mg	B CD19+	CD19+ < 1%	NE	6.1 (2-18)	19.83
Yang 2013 (26)	100 mg semanal	100 mg semanal	B CD19+, B CD27+	CD19+ > 1%, CD27+ > 0.05	NE	5	20.4
Chengyi Zhang 2024 (11)	Grupo de dosis baja: 1 g quincenal, grupo de dosis ultrabaja: 300 mg	Grupo de dosis baja: 500 mg cada 6 meses, grupo de dosis ultrabaja según el linfocito B CD19+: CD19+ 1-1.5%, 100 mg una vez; 1.5-5%, 100 mg × 2 días; y > 5%, 100 mg × 3 días.	B CD19+	CD19+ < 1%	3	Grupo de dosis ultrabaja 4.86 para 100 mg, 5.23 para 200 mg y 6.36 para 300 mg	84

NE: No se especifica;

El tiempo de seguimiento de los pacientes varió significativamente entre estudios. En el 53,8% de los casos, el seguimiento con recuento linfocitario se realizó cada 2-3 meses, mientras que el 15% y el 11,5% de los estudios realizaron evaluaciones a los 6 meses y al primer mes, respectivamente. La duración total del seguimiento osciló entre 6 y 123 meses.

6.3 Relación de recaída con repoblación de linfocitos B.

El análisis abarcó un total de 22 estudios incluidos (n = 633) de los cuales 19 (n = 200) reportaron recaídas. De estos, 129 pacientes (64,5%) presentaron una repoblación de linfocitos B. Con base en estos hallazgos, los pacientes pueden agruparse en dos categorías principales: aquellos que presentan recaídas sin evidencia de repoblación y aquellos cuya recaída se asocia con la repoblación de linfocitos B, datos incluidos en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Relación entre la recaída y repoblación de linfocitos B.

Estudio ID	Número de pacientes (n)	Número de pacientes con recaídas (n)	Recaídas sin repoblación de células B	Recaídas con repoblación de células B
------------	-------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Cabre 2018(9)	32	15	9	6
Cao 2023(10)	34	6	0	6
Chengyi Zhang 2024(11)	136	53	31	22
Cohen 2017(12)	40	6	0	6
Cree 2005(13)	8	2	0	2
Ellrichmann 2019(14)	21	21	0	21
Gredler 2013(15)	4	2	2	0
Greenberg 2012 (16)	21	6	4	2
Kim 2011 (5)	30	9	0	9
Kim 2013 (3)	30	11	0	11
Kim 2015 (17)	100	30	9	21
Pellkofer 2011(20)	9	5	0	5
Lu Q 2020 (2)	20	9	7	2
Quan 2015 (21)	9	2	0	2
Tahara 2022 (22)	33	2	0	2
Trewin 2020 (23)	16	4	2	2
Valentino 2017 (24)	7	5	1	4
Xiao 2020 (25)	36	5	3	2
Yang 2018 (27)	20	6	2	4

En el primer grupo, se identificaron 70 pacientes con recaídas en ausencia de repoblación (2,9,11,15-17).En el segundo grupo, nueve estudios reportaron una asociación entre la repoblación de linfocitos B y las recaídas (3, 9, 12-14, 20-22).

6.4 Riesgo de sesgo:

Se evaluó el riesgo de sesgo en los estudios incluidos utilizando la herramienta de JBI. En los estudios de series de casos, se identificaron varias limitaciones metodológicas, ya que muchos presentaron respuestas de "No" o "No claro" en aspectos clave. Entre estos, destacan la falta de estrategias para controlar factores de confusión, la ausencia de claridad sobre si el período de exposición fue lo suficientemente largo para obtener resultados significativos, la falta de información sobre si la inclusión de participantes fue consecutiva y la omisión de detalles sobre si todos los participantes inicialmente considerados fueron incluidos en el análisis final. Por otro lado, en los estudios de casos y controles, se observaron deficiencias como la falta de especificación de un grupo de control adecuado, el emparejamiento inapropiado entre casos y controles, y la identificación y manejo insuficiente de factores de confusión.

En términos cuantitativos, del total de 22 estudios evaluados, 6 presentaron bajo riesgo de sesgo, 16 mostraron riesgo de sesgo moderado a alto riesgo de sesgo, lo que refleja la heterogeneidad metodológica de la literatura disponible.

6.5 Evaluación certeza de la evidencia: Grade

De acuerdo a los criterios de GRADE, se identificaron limitaciones que justificaron la disminución de la calidad de la evidencia. En el dominio de riesgo de sesgo, se observaron fallas en el control adecuado de la confusión o factores de confusión, así como un seguimiento incompleto o inadecuadamente corto en algunos estudios, lo que pudo afectar la validez de los resultados. Además, en el dominio de inconsistencia, se detectó una variabilidad significativa en los efectos reportados entre los estudios, lo que limita la generalización de los hallazgos. Por último, en el dominio de imprecisión, los estudios incluyeron un número relativamente pequeño de pacientes y eventos, lo que redujo la precisión de las estimaciones y aumentó la incertidumbre sobre los efectos reales.

En términos de calificación global, 8 estudios alcanzaron un nivel de certeza moderado, mientras que la mayoría (14 estudios) fueron clasificados como de baja certeza, esto evidencia la necesidad de estudios prospectivos y multicéntricos con mayor rigor metodológico.

7. DISCUSIÓN

Este estudio refuerza el concepto de que, si bien la depleción de células B es necesaria para lograr la remisión clínica en NMOSD, no constituye, en sí misma, un marcador definitivo de

eficacia terapéutica. Cada vez hay más evidencia que sugiere que la dinámica de subgrupos específicos de células B, en particular las células B de memoria CD27⁺, desempeña un papel más predictivo en el riesgo de recaída que el recuento total de células B CD19⁺ por sí solo(24). Se han documentado recaídas incluso en el contexto de una profunda depleción de células B periféricas, lo que pone de relieve las limitaciones de basarse únicamente en los niveles de CD19⁺ para orientar las decisiones de retratamiento (12,28).

La heterogeneidad en las estrategias de dosificación de rituximab complica aún más el manejo de la enfermedad. Los protocolos actuales difieren ampliamente tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento. Los regímenes de inducción son variables con más de nueve esquemas distintos en la fase de inducción, desde infusiones semanales de 375 mg/m² hasta dosis quincenales de 1 g, el más utilizado fue 375 mg/m² semanal (46%), seguido de 1 g cada dos semanas (38%) (11,27). Esta variabilidad también se observó en las dosis de re-tratamiento, donde se describen más de siete esquemas diferentes, siendo el más frecuente 375 mg/m² en dosis única. Las estrategias de mantenimiento incluyen la dosificación a intervalos fijos (normalmente cada seis meses) o el retratamiento inmunoguiado basado en la monitorización de células B (7,8).

Estudios como el de Greenberg et al, evidenciaron que dosis más altas resultan en un periodo más prolongado hasta la repoblación de células B, aun así, no garantizan la prevención de recaídas en todos los casos (16). Si bien la dosis fija es conveniente, puede resultar en un sobretratamiento en algunos pacientes y un control insuficiente en otros, debido a la considerable variabilidad interindividual en la cinética de las células B. Los regímenes personalizados, guiados por los niveles de células B de memoria CD19⁺CD27⁺, han demostrado ser prometedores para prolongar los intervalos sin recaídas y optimizar la exposición a rituximab, como se observó en los estudios de Kim et al. y Zhang et al(16, 21, 22).

Resulta llamativo que en algunos estudios se han empleado esquemas de dosis bajas y ultrabajas de rituximab. Por ejemplo, en un grupo de 20 pacientes tratados con 100 mg semanales durante cuatro semanas, se registraron recaídas en 7 de ellos (35%), de los cuales 4 (57,1%) presentaron repoblación de linfocitos B (27). Asimismo, en 136 pacientes que recibieron retratamientos con dosis únicas entre 100 y 300 mg, ajustadas de acuerdo con el recuento linfocitario, se identificaron 53 recaídas (38,9%), de las cuales 22 (41,5%) se asociaron con repoblación (11).

Asimismo, no hay consenso sobre el momento óptimo para administrar un re-tratamiento con RTX ni sobre el tiempo adecuado para monitorear los linfocitos B con el fin de guiar las siguientes administraciones. Algunas estrategias adoptadas en distintos estudios incluyen mantener los linfocitos B CD19⁺ por debajo del 1% o repetir las inyecciones del fármaco cada seis a 12 meses, considerando que este es el período promedio en el que se ha observado una mayor repoblación (5,15). La temporalidad de las recaídas tras la administración de RTX

varía considerablemente entre los estudios. En algunos casos, las recaídas ocurren de manera temprana, dentro de los primeros 30 días posteriores a la administración del fármaco (15,16). Otros estudios han identificado un patrón de recaídas en los primeros meses de tratamiento, generalmente entre las 20 y 28 semanas (2,21,22,25). Por otro lado, se han reportado recaídas tardías, que ocurren después de un año de la administración de RTX (3,5,25). En varios estudios, la repoblación de células B de memoria CD27⁺ por encima del 0,05 % se correlacionó con la actividad de la enfermedad, incluso cuando los recuentos totales de CD19⁺ se mantuvieron por debajo del umbral comúnmente utilizado del 1 % (3,5,15). Esta observación subraya la importancia de la caracterización fenotípica de las células B en repoblación, en lugar de basarse en recuentos absolutos (16,21,23).

Si bien se ha identificado una asociación entre la repoblación de linfocitos B y la aparición de recaídas (2,5,6), también se han reportado recaídas sin evidencia de repoblación, lo que sugiere la existencia de mecanismos alternativos en la fisiopatología de la enfermedad como la presentación de antígenos, la activación de células T u otros circuitos inmunitarios, especialmente en individuos seronegativos para AQP4-IgG (1,4). Estos hallazgos resaltan la necesidad de estandarizar los esquemas terapéuticos y los criterios de monitoreo en pacientes con NMO.

Adicionalmente la heterogeneidad en los diseños y resultados de los estudios incluidos representa una limitación significativa para su comparación, dado que la mayoría de los estudios se han realizado en China, la extrapolación de sus hallazgos a otras poblaciones con diferencias genéticas y ambientales puede ser limitada (2,11,25).

Otros factores biológicos también pueden influir en la eficacia de RTX. Los niveles basales elevados del factor activador de linfocitos B (BAFF) se han relacionado con una reconstitución más rápida de los linfocitos B^{4,22}, mientras que los polimorfismos genéticos en los receptores Fc γ podrían contribuir a una respuesta clínica reducida, como se observa en otras enfermedades autoinmunes y neoplasias hematológicas (17). Estos factores inmunogenéticos podrían explicar en parte la variabilidad interindividual en los resultados del tratamiento y la correlación inconsistente entre los títulos de AQP4-Ab, la repoblación de linfocitos B y el momento de la recaída observados en estudios como los de Cabré y Valentino (9,24).

8. CONCLUSIÓN

Aunque el Rituximab ha demostrado ser altamente efectivo para reducir la actividad de la neuromielitis óptica (NMO), la recurrencia de recaídas en algunos pacientes evidencia la necesidad de replantear las estrategias de reinfusión.

El mantenimiento de la depleción de linfocitos B, y en particular la supresión de las células de memoria CD27⁺, se perfila como un factor determinante para prolongar los periodos libres de recaídas. En este sentido, los hallazgos respaldan la adopción de protocolos personalizados de monitoreo inmunológico que permitan ajustar tanto los intervalos de reinfusión como las dosis en función de la respuesta individual, con el fin de optimizar la eficacia terapéutica y mejorar los desenlaces clínicos a largo plazo en pacientes con NMO. Por lo anterior, resulta imprescindible el desarrollo de estudios prospectivos y multicéntricos que contribuyan a optimizar las estrategias terapéuticas, estandarizar el seguimiento de linfocitos B y esclarecer el papel de la citometría de flujo en la monitorización de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

9. RECOMENDACIONES

9.1 Para la investigación

- Realizar estudios multicéntricos, prospectivos y con mayor tamaño muestral que permitan validar el papel de la citometría de flujo como herramienta estándar para guiar la reinfusión de rituximab en neuromielitis óptica.
- Comparar de manera directa el valor predictivo de los recuentos de células B CD19⁺ frente a los linfocitos de memoria CD27⁺ en la predicción de recaídas clínicas.
- Evaluar la eficacia y seguridad de esquemas de dosis bajas y ultrabajas de rituximab, con especial énfasis en poblaciones latinoamericanas donde la evidencia aún es limitada.
- Explorar el rol de biomarcadores inmunológicos y genéticos adicionales (p. ej., BAFF, polimorfismos de receptores Fcγ) que puedan influir en la variabilidad de respuesta terapéutica.

9.2 Para la práctica clínica

- Implementar protocolos de monitoreo inmunológico basados en citometría de flujo, que incluyan la evaluación de subpoblaciones específicas de linfocitos B, como CD27⁺, para ajustar de forma individualizada los intervalos de retratamiento con rituximab.
- Capacitar a los equipos clínicos en la interpretación de perfiles inmunológicos, fortaleciendo así la toma de decisiones clínicas fundamentadas en parámetros biológicos objetivos.

- Promover la integración de la monitorización inmunológica en la práctica clínica habitual, con el fin de reducir el riesgo de recaídas, optimizar la eficacia terapéutica y minimizar la exposición innecesaria al fármaco.
- Favorecer la elaboración de guías locales y regionales que contemplen la heterogeneidad en esquemas de dosificación y monitoreo, de modo que se ajusten a las realidades epidemiológicas y de acceso a recursos en cada contexto.

10. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Los hallazgos de esta revisión subrayan la necesidad de estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor tamaño muestral que permitan estandarizar los esquemas de dosificación de rituximab y los protocolos de seguimiento inmunológico en pacientes con neuromielitis óptica. Específicamente, se requieren investigaciones que evalúen de forma comparativa el valor predictivo de los subgrupos linfocitarios (CD19⁺ frente a CD27⁺) en la ocurrencia de recaídas, así como el impacto de esquemas de dosis bajas y ultrabajas sobre la eficacia y seguridad a largo plazo. Además, es necesario explorar la relevancia de otros biomarcadores inmunológicos y genéticos, y su interacción con la repoblación linfocitaria, para optimizar las estrategias personalizadas de retratamiento

11. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

La asociación observada entre la repoblación de linfocitos B, en especial las células de memoria CD27⁺, y la recurrencia clínica respalda el uso de la citometría de flujo como herramienta de monitoreo para guiar el retratamiento con rituximab. La implementación de protocolos individualizados, basados en el seguimiento periódico de subpoblaciones de células B, podría reducir el riesgo de recaídas y minimizar la exposición innecesaria al fármaco. Asimismo, los hallazgos resaltan la importancia de capacitar a los equipos clínicos en la interpretación de perfiles inmunológicos y en la toma de decisiones terapéuticas ajustadas a la respuesta biológica de cada paciente.

12. CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses relacionados con el presente trabajo.

13. RECONOCIMIENTOS

Reconocemos la dedicación y compromiso de todos los integrantes del equipo de investigación en cada una de las fases del estudio, desde la formulación del protocolo y la búsqueda sistemática, hasta la extracción, análisis y síntesis de la información, lo que permitió garantizar el rigor metodológico y la solidez de los hallazgos presentados.

14. REFERENCIAS

1. Glisson CC. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD). *Curr Treat Options Neurol.* 2022;24(6):241-251. doi:10.1007/S11940-022-00709-4/TABLES/1
2. Lu Q, Luo J, Hao H, et al. A long-term follow-up of rituximab treatment in 20 Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;40:101933. doi:10.1016/J.MSARD.2020.101933
3. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung AR, Kim HJ. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1110-1117. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3071
4. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2015;2(3):e104. doi:10.1212/NXI.000000000000104
5. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol.* 2011;68(11):1412-1420. doi:10.1001/archneurol.2011.154
6. Carlsson O, Jonsson DI, Brundin L, Iacobaeus E. Relapses and Serious Infections in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treated with Rituximab: A Swedish Single-Center Study. *J Clin Med* 2024, Vol 13, Page 355. 2024;13(2):355. doi:10.3390/JCM13020355
7. Novi G, Bovis F, Capobianco M, et al. Efficacy of different rituximab therapeutic strategies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;36:101430. doi:10.1016/J.MSARD.2019.101430
8. Rual C, Biotti D, Lepine Z, et al. 2 grams versus 1 gram rituximab as maintenance schedule in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders and related diseases: What B-cell repopulation data tell us. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;71:104563. doi:10.1016/J.MSARD.2023.104563

9. Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol*. 2018;265(4):917-925. doi:10.1007/S00415-018-8771-5/METRICS
10. Cao S, Wang X, Ji X, et al. B-cell proliferation characteristics and monitoring significance under the modified reduced-dose rituximab regimen for NMOSD: A real-world case series study. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;70:104524. doi:10.1016/J.MSARD.2023.104524
11. Zhang C, Liu R, Gao B, et al. Efficacy and safety of low- and ultralow-dose rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol*. 2024;387:578285. doi:10.1016/J.JNEUROIM.2024.578285
12. Cohen M, Romero G, Bas J, et al. Monitoring CD27 + memory B-cells in neuromyelitis optica spectrum disorders patients treated with rituximab: Results from a bicentric study. *J Neurol Sci*. 2017;373:335-338. doi:10.1016/j.jns.2017.01.025
13. Cree BAC, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64(7):1270-1272. doi:10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5
14. Ellrichmann G, Bolz J, Peschke M, et al. Peripheral CD19+ B-cell counts and infusion intervals as a surrogate for long-term B-cell depleting therapy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol*. 2018;266(1):57. doi:10.1007/S00415-018-9092-4
15. Gredler V, Mader S, Schanda K, et al. Clinical and immunological follow-up of B-cell depleting therapy in CNS demyelinating diseases. *J Neurol Sci*. 2013;328(1-2):77-82. doi:10.1016/j.jns.2013.02.024
16. Greenberg BM, Graves D, Remington G, et al. Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511432896>. 2012;18(7):1022-1026. doi:10.1177/1352458511432896
17. Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, et al. Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of FCGR3A Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):989-995. doi:10.1001/JAMANEUROL.2015.1276
18. Lebrun, Christine et al. "Only Follow-Up of Memory B Cells Helps Monitor Rituximab Administration to Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders." *Neurology and therapy* vol. 7,2 (2018): 373-383. doi:10.1007/s40120-018-0101-4
19. Evangelopoulos, M E et al. "Treatment of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders with rituximab using a maintenance treatment regimen and close CD19 B cell monitoring. A six-year follow-up." *Journal of the neurological sciences* vol. 372 (2017): 92-96. doi:10.1016/j.jns.2016.11.016

20. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*. 2011;76(15):1310-1315. doi:10.1212/WNL.0B013E3182152881
21. Quan C, Zhang Bao J, Lu J, et al. The immune balance between memory and regulatory B cells in NMO and the changes of the balance after methylprednisolone or rituximab therapy. *J Neuroimmunol*. 2015;282:45-53. doi:10.1016/J.JNEUROIM.2015.03.016
22. Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;60(November 2021):103730. doi:10.1016/j.msard.2022.103730
23. Trewin BP, Adelstein S, Spies JM, et al. Precision therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder: A retrospective analysis of the use of class-switched memory B-cells for individualised rituximab dosing schedules. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43. doi:10.1016/J.MSARD.2020.102175
24. Valentino P, Marnetto F, Granieri L, Capobianco M, Bertolotto A. Aquaporin-4 antibody titration in NMO patients treated with rituximab: A retrospective study. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2017;4(2):1-9. doi:10.1212/NXI.0000000000000317
25. Xiao H, Zeng W, Li L, et al. Retrospective Observation of Low-Dose Rituximab Treatment in Chinese Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in a Real-World Setting. *Front Neurol*. 2020;11:537116. doi:10.3389/FNEUR.2020.00642/BIBTEX
26. Yang, Chun-Sheng et al. "Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica." *Neurology* vol. 81,8 (2013): 710-3. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a1aac7
27. Yang Y, Wang C juan, Wang B jie, Zeng Z ling, Guo S gang. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2018;385:192-197. doi:10.1016/J.JNS.2017.12.034
28. Bruschi N, Malentacchi M, Malucchi S, et al. Tailoring Rituximab According to CD27-Positive B-Cell versus CD19-Positive B-Cell Monitoring in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Associated Disease: Results from a Single-Center Study. *Neurol Ther*. 2023;12(4):1375-1383. doi:10.1007/S40120-023-00481-W.

15. ANEXOS

Apéndice 1. Estrategia de Búsqueda

Bases de datos	Estrategia de búsqueda
MEDLINE (by PubMed)	<p>((("neuromyelitis optica"[MeSH Terms] OR ("neuromyelitis"[All Fields] AND "optica"[All Fields]) OR "neuromyelitis optica"[All Fields]) AND ("b lymphocytes"[MeSH Terms] OR "b lymphocytes"[All Fields] OR "b cells"[All Fields])) OR ((("neuromyelitis optica"[MeSH Terms] OR ("neuromyelitis"[All Fields] AND "optica"[All Fields]) OR "neuromyelitis optica"[All Fields]) AND ("flow cytometry"[MeSH Terms] OR ("flow"[All Fields] AND "cytometry"[All Fields]) OR "flow cytometry"[All Fields] OR ("cytometry"[All Fields] AND "flow"[All Fields]) OR "cytometry flow"[All Fields]))) AND ("rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields] OR "rituximab s"[All Fields])</p> <p>Translations</p> <p>neuromyelitis optica: "neuromyelitis optica"[MeSH Terms] OR ("neuromyelitis"[All Fields] AND "optica"[All Fields]) OR "neuromyelitis optica"[All Fields]</p> <p>b cells: "b-lymphocytes"[MeSH Terms] OR "b-lymphocytes"[All Fields] OR "b cells"[All Fields]</p> <p>neuromyelitis optica: "neuromyelitis optica"[MeSH Terms] OR ("neuromyelitis"[All Fields] AND "optica"[All Fields]) OR "neuromyelitis optica"[All Fields]</p> <p>cytometry flow: "flow cytometry"[MeSH Terms] OR ("flow"[All Fields] AND "cytometry"[All Fields]) OR "flow cytometry"[All Fields] OR ("cytometry"[All Fields] AND "flow"[All Fields]) OR "cytometry flow"[All Fields]</p> <p>rituximab: "rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields] OR "rituximab's"[All Fields]</p>
OVID	Neuromyelitis Optica AND Rituximab AND b-lymphocytes/ or b-lymphocyte subsets/ or plasma cells OR Flow Cytometry
LILACS	Neuromielitis Óptica [Palavras] and Neuromyelitis optica [Palavras] and Rituximab [Palavras] and células b [Palavras]
CENTRAL by The Cochrane Library	Neuromyelitis Optica AND Rituximab AND b-lymphocytes/ or b-lymphocyte subsets/ or plasma cells OR Flow Cytometry
ClinicalTrials.gov website	Neuromyelitis Optica AND Rituximab AND b-lymphocytes/ or b-lymphocyte subsets/ or plasma cells OR Flow Cytometry