



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL  
DE ESPECIALIDADES “CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO  
EN LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA**

**TESIS QUE PRESENTA:**

**DR. MARIO RAÚL HERNÁNDEZ ZAVALA.**

**TUTOR PRINCIPAL:  
DRA. ROCÍO CATANA HERNÁNDEZ.  
MEDICO REUMATOLOGO**

**CO-TUTORES:**

**DR. JOSÉ RAMIRO HERNÁNDEZ VAZQUEZ.  
MEDICO REUMATOLOGO**

**DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL.  
MEDICO REUMATOLOGO**

**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2022.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL  
DE ESPECIALIDADES “CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

**HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS**

---

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DOCTORA  
ROCIO CATANA HERNANDEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA  
TUTORA DE TESIS

---

DOCTOR  
JOSE RAMIRO HERNANDEZ VASQUEZ  
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

---

DOCTOR  
ADOLFO CAMARGO CORONEL  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 20 de junio de 2022

**M.E. ROCIO CATANA HERNANDEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide del departamento de reumatología del hospital de especialidades "Centro Médico Nacional Siglo XXI"**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-115

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## *Agradecimientos*

### *A mi Familia*

*Gracias a la vida, por darme a la familia que amo y con quienes quiero estar, ante toda adversidad que confrontemos con heridas que duelan y no se sientan encontremos la cura hacia el bienestar siempre unidos. Ustedes son dueños de todo mi ser, mis logros, mis promesas y mis metas por quienes algún día he de retribuir todo lo brindado hacia mi con éxito y satisfacción, que con el cariño y amor que les pueda brindar sea prueba de ello.*

*Gracias a mis padres, Rosalba y Francisco por todo su amor, cariño, paciencia, por permanecer a mi lado tanto en la adversidad como en la felicidad a cada paso y situación en que la vida me ha puesto a prueba mostrándome el camino digno de superación, entrega y pasión, un logro mío es un logro de ustedes. Saben que aunque lo demuestre en singular manera su hijo Mario Raúl los ama por sobre todas las cosas, espero un día estén tan orgullosos de mi como yo lo estoy de ustedes. Los amo papás.*

*Gracias a mis hermanos, Elizabeth y Héctor que aunque opuestos en todos los aspectos y sentidos la vida me situó junto a ustedes para disfrutar de cada logro, cada meta, cualquier pequeño detalle que nos una más como familia, los quiero mucho hermanos.*

*Gracias a mis abuelos, Sol, María y Raúl por haberme cuidado, educado y enseñarme que el fin no justifica los medios y que todo tiene que hacerse por el camino correcto de la forma más humana, humilde y honorable. A ustedes abuelos María y Raúl aunque no alcanzaron a leer estas palabras espero que desde donde permanezca su ser puedan prestarme un poco de su honestidad, responsabilidad y perseverancia para que un día puedan sentir por mí el orgullo que siento por ustedes al dedicarles estas palabras. Los amo abuelos. A ti Sol, te agradezco por todo tu cariño, afecto, apoyo y amor, se que donde quiera que estes sigues pidiendo por todos nosotros, esperaré hasta el día en que pueda darte ese gran abrazo.*

*"¿Por qué caemos? Para aprender a levantarnos."  
A R, 2005.*

*A mis Docentes, Amigos y Compañeros.*

*Gracias a la vida, aunque muchas veces sea un andar solitario entre la gente, en ocasiones pone en el camino personas que sobresalen de las demás, encontrando en ellas valiosas amistades, enseñanzas y experiencias, en ellos aprendí a valor y disfrutar cada instante y aunque nada es para siempre y tengamos que nuestros rumbos separar, han de perdurar en mi memoria hasta que nos volvamos a encontrar.*

*Gracias a mis mentores, Dra. Gatana, Dr. Hernández y Dr. Camargo por mostrarme orientación y consejos en toda adversidad, un honor haber trabajado con excelentes médicos y seres humanos. Sin su apoyo esto no hubiese sido posible.*

*Gracias a mis profesores, Dra. Martínez, Dra. Hernández, Dra. Marín, Dra. Dortela, Dr. Vázquez, Dr. Pérez, Dr. Ocampo y Dr. Jiménez porque en ustedes encontré apoyo incondicional y sabias palabras. Un gusto haber compartido mi formación académica con valiosas personas.*

*Gracias a mis amigos, Brisa, Estefanía, Valeria, Sandra, Stzel, Brandon, Gustavo, Manuel y Carlos, por haber ser amigos y compañeros de setenta y dos mil batallas, aunque tomamos caminos diferentes eventualmente nos hemos de encontrar, después de todo, todos los caminos llevan a la siete dos. Tomar cada oportunidad que la vida te presente, aprendiendo a valorarla y disfrutarla.*

*Gracias a mis compañeros y amigos, Cynthia, Berenice, Nahomi, Horacio y Pedro por todos los momentos que vivimos de cada una me llevo memorias que al recordar esbozaban una sonrisa en mis labios, ha sido un placer haber coincidido con ustedes en la vida, formar parte de ella y hacerla más feliz. Les deseo el mayor de los éxitos a cada una hasta que la vida permita volver a encontrar nuestros caminos y me puedan compartir un poco de ella.*

*Gracias a mis colegas, Valeria, Laira, Rosa, Ana, Mayra y Antonio, en ustedes no sólo encontré excelentes profesionales de la salud también valiosas personas, mis mejores deseos en el camino que tienen por delante.*

*Gracias, a usted que lee esta tesis*

*El Autor*

*"El entrenamiento no es nada, la voluntad lo es todo...la voluntad de actuar"*

*RA, 2005.*

## INDICE.

Resumen .....	8-10
Identificación de Investigadores.....	11-12
Antecedentes.....	13-28
Justificación .....	29
Planteamiento del problema .....	29
Pregunta de Investigación .....	30
Objetivos.....	30
Hipótesis.....	31
Material y métodos.....	31-32
Variables.....	33-37
Descripción de la metodología .....	38-39
Aspectos éticos.....	39-42
Resultados... ..	43-54
Discusión .....	55-59
Conclusiones... ..	60
Bibliografía .....	61-67
Anexos .....	68-70

## **ABREVIATURAS**

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

CMN: Centro Médico Nacional.

AR: artritis reumatoide.

ACR: Colegio Americano de Reumatología.

EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo.

SDAI: Índice simplificado para la actividad de la enfermedad.

CDAI: Índice clínico para la actividad de la enfermedad.

DAS28: Puntuación de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones.

CDAI0: CDAI basal.

CDAI1: CDAI posterior a tratamiento.

PCR: Proteína C reactiva.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

RFA: Reactantes de fase aguda.

RTX: Rituximab.



## **RESUMEN.**

### **Eficacia y seguridad en pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab en el departamento de reumatología del hospital de especialidades “Centro Médico Nacional Siglo XXI”**

**Antecedentes.** La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune crónica que se puede presentar a cualquier edad, pero se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes de 40 a 60 años, se caracteriza por inflamación y rigidez de las articulaciones; si la enfermedad no se trata, provoca discapacidad y daño articular irreversible. La correcta identificación y el diagnóstico oportuno de la enfermedad representa una ventana de oportunidad el control de la actividad de la enfermedad y por consiguiente evitar complicaciones futuras del paciente que van desde limitación parcial para realizar actividades de la vida diaria hasta la defunción. Dentro de la valoración integral y sistemática en el seguimiento del paciente con artritis reumatoide se incluyen instrumentos de evaluación validados para su uso por instituciones de renombre que miden el grado de actividad y el estado actual de la enfermedad, sirven como apoyo al médico reumatólogo en el ajuste (o mantenimiento) de terapéutica empleada. El tratamiento de artritis reumatoide se basa en el empleo de inmunosupresores, incluyendo fármacos modificadores de la enfermedad y biológicos. Estos últimos, de acuerdo con las guías actuales de tratamiento, se indican posterior a falla de los primeros, por lo que su uso se encuentra restringido a pacientes que no responden a fármacos de primera línea, dentro de los que se incluyen anticuerpos monoclonales inhibidores de TNF, inhibidores de IL-6, inhibidores de JAK 1-2 e inhibidores de CD20 (teniendo como único fármaco aprobado por la FDA rituximab).

**Objetivo.** En este estudio se evaluó la eficacia, indicaciones y perfil seguridad de pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab empleando como medida de respuesta clínica CDAI, así como la indicación para recibir tratamiento y la presencia de eventos adversos graves posterior a un año de recibir el biológico.

**Pacientes y métodos.** Se trató de una cohorte retrolectiva que comprende desde enero de 2018 a diciembre de 2021 que incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide (por criterios ACR 2010 o ACR 1987) que recibieron tratamiento con rituximab de la consulta externa de reumatología; se evaluó la actividad CDAI en la evaluación subsecuente posterior al empleo del biológico. Al momento del análisis se identificó el puntaje basal previo a la aplicación de fármaco (CDAI0) y se comparó con el puntaje posterior (CDAI1) mediante el cambio porcentual entre ambas mediciones por prueba T; de igual forma se dividió en grupos a los pacientes con base a la indicación en el uso de RTX y dos grupos en aquellos que presentaron algún evento adverso grave (infecciones que requiriesen hospitalización o uso antimicrobiano intravenoso para su tratamiento, cáncer o muerte) y aquellos que no presentaron evento adverso grave posterior a la aplicación de rituximab durante su seguimiento en consulta externa en un tiempo máximo de 1 año.

**Análisis Estadístico.** Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows. Los datos de las variables se presentarán en número y porcentaje para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas con distribución normal se presentarán como media y desviación estándar. Las variables cuantitativas con distribución libre serán presentadas con la mediana e intervalo intercuartílico. La diferencia de medias se analizaron mediante prueba de T de student emparejadas o Wilcoxon según corresponda.

**Resultados.** En los 175 eventos evaluados se identificó mejoría clínica significativa por el cambio de CDAI 0 con respecto a CDAI 1 por una disminución de 11.944 (IC95% 10.5057-13.3823), desviación estándar de 9.6400 con significación p de un factor  $<0.001$  y p de dos factores  $<0.001$  por prueba T para muestras emparejadas; la media de mejoría porcentual encontrada fue de 58.61% (IC95% 54.07-63.14%). Con respecto a criterios de respuesta CDAI por frecuencias se encontró que el 72% tuvieron respuesta mínima de los cuales en su mayoría (28.6%) alcanzaron respuesta moderada. La principal indicación para recibir rituximab fue como dosis

de mantenimiento (46.9%) seguido de falla a tratamiento con triple FARME sintético convencional y doble FARME sintético convencional (23.4% y 13.7% respectivamente). Durante el seguimiento de los pacientes por lo menos un año posterior a aplicación de RTX se documentaron 16.57% eventos adversos de los cuales 1.12% fueron considerados como eventos adversos graves que requirieron tratamiento intrahospitalario (1 paciente con neumonía y 1 paciente con infección de vía urinaria), no se reportaron defunciones o neoplasias asociadas.

**Conclusiones.** En pacientes mexicanos con diagnóstico de artritis reumatoide el tratamiento con rituximab es eficaz al asociarse con una disminución significativa de la actividad de la enfermedad por criterios de respuesta CDAI, la principal indicación para su uso fue como tratamiento de mantenimiento seguido de falla a FARME sintético convencional y durante el seguimiento por un año se encontró que menos del 2% de los pacientes presentaron evento adverso grave. Cuenta con un perfil de seguridad aceptable.

Palabras clave: artritis reumatoide, rituximab, CDAI, eficacia, indicaciones, eventos adversos.

## IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno	Hernández
Apellido materno	Zavala
Nombres	Mario Raúl
Teléfono	5564510804
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad/Escuela	Facultad de Medicina
Carrera/Especialidad	Reumatología
No de Cuenta	<b>307056272</b>
Correo electrónico	<a href="mailto:mraulhdzzavala@gmail.com">mraulhdzzavala@gmail.com</a>
2. Datos de los tutores Tutor principal	<p>Dra. Rocio Catana Hernández Especialista en Reumatología Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI Teléfono: 5556276900 Ext 21544 . E-mail: <a href="mailto:drscatana@gmail.com">drscatana@gmail.com</a></p>
Co-tutor	<p>Dr. José Ramiro Hernández Vásquez Especialista en Reumatología Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI Teléfono: 5556276900 Ext 21544. E-mail: <a href="mailto:ramiroson@comunicad.unam.mx">ramiroson@comunicad.unam.mx</a></p>
Co-tutor	<p>Dra. Adolfo Camargo Coronel Especialista en Reumatología Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI Teléfono: 5556276900 Ext 21544. E-mail: <a href="mailto:adolfo_camargo@yahoo.com.mx">adolfo_camargo@yahoo.com.mx</a></p>
3. Datos de la tesis	
Título	Eficacia y seguridad en pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab en el departamento de reumatología del

	hospital de especialidades "Centro Médico Nacional Siglo XXI"
No de páginas	69
Año	2022
No. De registro	R-2022-3601-115

## **ANTECEDENTES.**

### **Introducción**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria, crónica y degenerativa que inicialmente afecta articulaciones pequeñas, progresa a las articulaciones más grandes; también suele presentar afectación extraarticular incluyendo piel, ojos, corazón, riñones y pulmones. El inicio de la enfermedad es entre los 35 a 60 años, con periodos de remisión y exacerbación. En Occidente, la prevalencia de la AR es del 1% al 2% y del 1% en todo el mundo.<sup>1</sup> Los síntomas comunes de la AR incluyen rigidez matinal de las articulaciones afectadas con duración mayor a 30 minutos, fatiga, fiebre, pérdida de peso, articulaciones sensibles, hinchadas y calientes, y nódulos reumatoides debajo de la piel.<sup>2</sup>

Los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR)/Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) de 2010 se centran en las características que detectarán a los pacientes en una etapa más temprana de la enfermedad a diferencia de los criterios ACR de 1987 que se formularon para distinguir a los pacientes con AR establecida de los pacientes con otras enfermedades reumáticas definidas.<sup>3</sup>

Los objetivos del tratamiento para la AR son reducir la inflamación y el dolor articular, maximizar la función articular y prevenir la destrucción y deformidad articular; para lo cual se emplean escalas de actividad de la enfermedad que incluyen el índice simplificado para la actividad de la enfermedad (SDAI), índice clínico para la actividad de la enfermedad (CDAI) y puntuación de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones (DAS28).<sup>4</sup> Los regímenes de tratamiento consisten en la

educación del paciente sobre su enfermedad, medidas de higiene articular y fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos y biológicos teniendo como principal objetivo mantener al paciente dentro de metas de tratamiento para lo cual se emplean instrumentos de evaluación validados para el seguimiento de dichos pacientes.<sup>5</sup>

### Fisiopatogenia

La evidencia inicial de una patogenia autoinmune para la AR provino del descubrimiento de autoanticuerpos contra la porción Fc de IgG, el llamado factor reumatoide (FR) descrito por primera vez por el investigador noruego Erik Waaler en 1940.<sup>5</sup> Estudios genéticos han identificado más de 100 polimorfismos que confieren riesgo de enfermedad, confirmando así la fuerte asociación de la AR con los alelos del MHC de clase II y han reforzado el papel central de la inmunidad adaptativa, en particular de las células T efectoras.<sup>6</sup>

Los linfocitos B sintetizan factor reumatoide y los anticuerpos antiproteínas citrulinadas, que contribuyen a la formación de complejos inmunitarios y a la activación del complemento en las articulaciones. Las células B también son células presentadoras de antígenos muy eficientes y contribuyen a la activación de las células T a través de la expresión de moléculas coestimuladoras. Las células B responden y producen quimiocinas y citocinas que promueven infiltración de leucocitos en las articulaciones, formación de estructuras linfoides ectópicas, angiogénesis e hiperplasia sinovial; el éxito de la terapia de reducción de células B

en la artritis reumatoide puede depender de la interrupción de todas estas diversas funciones.<sup>7</sup>

Dentro de la evolución natural de la enfermedad los individuos genéticamente predispuestos pierden la autotolerancia y comienzan a producir autoanticuerpos, teniendo una fase de riesgo de enfermedad a la que le sigue una fase de autoinmunidad asintomática, caracterizada por autoanticuerpos prototípicos que son reactivos contra proteínas modificadas postraduccionalmente, a menudo antígenos citrulinados. Las personas que portan tales anticuerpos contra antígenos proteicos modificados son asintomáticas durante años o décadas; eventualmente, algunos entran en una nueva fase y se vuelven sintomáticos con sinovitis. A menudo, la inflamación articular aguda se convierte en sinovitis crónica y destructiva; en esta etapa de la enfermedad, el tejido responde con una respuesta desadaptativa, descrita como formación de pannus, que por sí misma tiene características destructivas y conducirá a una lesión tisular irreversible dirigida a tendones, cartílagos y huesos. La evolución de la AR a lo largo de la vida de un individuo incluye distintos puntos de transición en los que el proceso de la enfermedad da un paso transformador. En cada punto de control, el sistema inmunitario no logra mantener la tolerancia y la inmunidad protectora cambia a inmunidad patógena de una manera específica para la enfermedad.<sup>8</sup>

### Manifestaciones Clínicas

La AR es una enfermedad simétrica poliarticular que involucra múltiples articulaciones. El paciente presenta dolor e incremento de volumen en las



articulaciones pequeñas del esqueleto apendicular principalmente carpos, metacarpofalángicas, metatarsofalángicas e interfalángicas proximales; también se pueden afectar articulaciones grandes como hombros, codos, rodillas y tobillos; el dolor se acompaña de rigidez articular matutina con duración mayor de 30 minutos. La inflamación suele ser blanda debido a la sinovitis y flogosis, en contraste con la encontrada en la osteoartritis.<sup>9</sup>

Si la AR no se trata de forma efectiva, se pueden desarrollar manifestaciones extraarticulares, siendo las más frecuentes los nódulos reumatoides en hasta 30% de los pacientes (manifestados como cúmulos subcutáneos firmes cerca de prominencias óseas como el codo). Manifestaciones más graves como la vasculitis reumatoide que es una inflamación necrosante de las arterias de pequeño o mediano calibre, que afecta principalmente a la piel, vasa nervorum y ocasionalmente arterias de otros órganos, enfermedad pulmonar principalmente neumopatía intersticial y derrame pleural permaneciendo de forma asintomática hasta en 5% y 10% de los pacientes respectivamente, afección ocular (epiescleritis y escleritis hasta en 1% de los casos) y cardíaca donde predomina la pericarditis (presente de forma asintomática hasta en 50% de los casos). Los pacientes con AR pueden verse afectados por múltiples comorbilidades: la enfermedad cardiovascular es una consecuencia común de la inflamación crónica y la principal causa de muerte en personas con AR. En pacientes con AR, la enfermedad cardiovascular está más estrechamente asociada con la actividad de la enfermedad que con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.<sup>10</sup>

## Diagnóstico

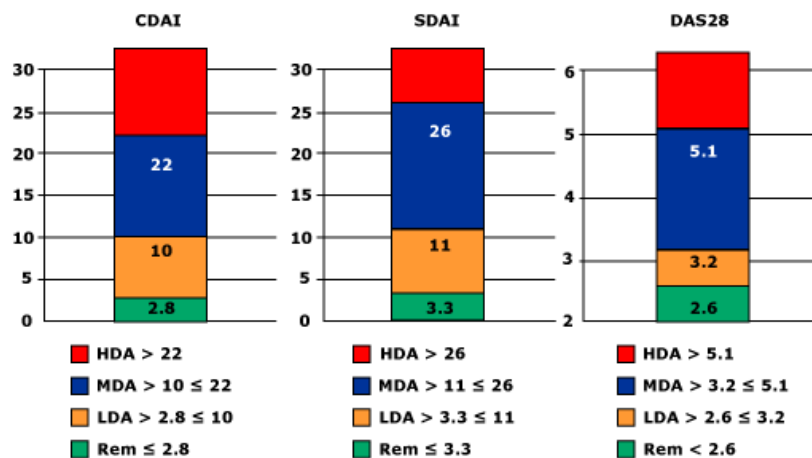
No existen criterios diagnósticos para la AR, sin embargo, los criterios de clasificación de 2010, aunque se desarrollaron para la identificación de poblaciones homogéneas de pacientes para ensayos clínicos de AR, pueden ayudar al médico a establecer un diagnóstico.<sup>11</sup> La clasificación de la AR requiere la presencia de al menos 1 articulación clínicamente inflamada y al menos 6 de 10 puntos de un sistema de puntuación. Compromiso articular basado en el examen físico o la imagen por ultrasonido o resonancia magnética contribuye hasta con 5 puntos; los niveles elevados de RF, ACPA o ambos proporcionan 2 puntos adicionales (o 3 puntos con niveles > 3 veces el límite superior normal); y la respuesta elevada del reactivo de fase aguda (APR), como el aumento del nivel de CRP o la tasa de sedimentación de eritrocitos, y la duración de los síntomas (6 semanas) proporcionan 1 punto adicional cada uno. Estos criterios de 2010 tienen una sensibilidad del 82% y una especificidad del 61%. La sensibilidad de los nuevos criterios de clasificación fue un 11 % mayor y la especificidad un 4 % menor en comparación con los criterios de 1987<sup>12</sup>.

## Evaluación de la enfermedad.

Para el seguimiento se emplean la evaluación clínica (evaluación global del médico), evaluación de los reactantes de fase aguda y la evaluación de los resultados informados por el paciente, como la evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad y la evaluación de la función física. Las medidas compuestas que incluyen el recuento de articulaciones, es decir, el número de articulaciones

dolorosas e inflamadas, constituyen la mejor manera de evaluar la actividad de la enfermedad de AR en la práctica y en ensayos clínicos, ya que capturan los aspectos más importantes de la enfermedad en una sola puntuación. Estos puntajes son el índice de actividad de la enfermedad clínica (CDAI), el puntaje de actividad de la enfermedad mediante el recuento de 28 articulaciones (DAS28) y el índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI); las tres se correlacionan con la progresión del daño y el deterioro funcional. Estas medidas permiten la cuantificación de la actividad de la enfermedad, y se han definido estados de actividad de la enfermedad basados en puntos de corte específicos de estos índices para ayudar a guiar el tratamiento<sup>15</sup>.

Tabla 1. Escalas de actividad para artritis reumatoide.



Rangos: CDAI = 0 a 76; SDAI = 0 a 90; DAS28 = approximately 0.5 a 9.

CDAI: Índice clínico para la actividad de la enfermedad; SDAI: Índice simplificado para la actividad de la enfermedad; DAS28: Puntuación de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones; HDA: actividad alta de la enfermedad; MDA: actividad moderada de la enfermedad; LDA: actividad baja de la enfermedad; Rem: remisión.

Los objetivos del tratamiento incluyen la remisión clínica, definida como ausencia de actividad de la enfermedad, y baja actividad de la enfermedad, que corresponde a actividad residual leve con bajo riesgo de progresión del daño; estos dos estados contrastan con los estados de actividad moderada y alta de la enfermedad, que significan una enfermedad no controlada asociada con una progresión en el tiempo.<sup>16</sup>

El conseguir metas de tratamiento, especialmente en estados iniciales de la enfermedad, ya sea por remisión o baja actividad (indicada por DAS28, CDAI o SDAI) permite evitar un deterioro en la funcionalidad física del paciente (inclusive mejoría), evita la progresión del daño articular y desarrollo de complicaciones extraarticulares que predisponen a mayor morbimortalidad.<sup>17</sup>

Para evaluar respuesta a tratamiento se utilizan criterios de respuesta ARC y EULAR; los primeros incluyen respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 dentro de los cuales se evalúa la mejoría del 20%, 50% y 70% (respectivamente) de las articulaciones dolorosas e inflamadas y al menos mejoría en 3 de los siguientes 5 apartados: valoración global del paciente, valoración global del médico, escala visual análoga del dolor, discapacidad funcional (medida por HAQ) y reactantes de fase aguda (PCR o VSG). Para criterios de respuesta EULAR se utiliza un puntaje inicial DAS28, SDAI y CDAI, se compara su cambio (disminución o incremento) posterior a tratamiento con una nueva determinación de la escala inicialmente empleada. De emplearse DAS28 se tomará como respuesta moderada si existe disminución de 0.6 a 1.2 puntos y respuesta mayor si existe disminución de más de 1.2 en comparación con los puntajes iniciales. Para el uso de CDAI y SDAI se han

definido puntos de corte de respuesta que corresponden con las respuestas ACR tradicionales; estas definiciones de respuesta menor, moderada y mayor se han definido como mejoras relativas en el puntaje total de SDAI o CDAI del 50, 70 u 85 por ciento, respectivamente, en comparación entre los puntajes iniciales contra los finales; se define una adecuada respuesta a tratamiento cuando existió una disminución de al menos 50% en el puntaje de la escala empleada. El SDAI y el CDAI permiten monitorear la actividad general de la enfermedad y determinar estados como la remisión. Además, las respuestas SDAI y CDAI son un cálculo simple del cambio, se pueden realizar fácilmente en la práctica clínica y son incluso más simples que los criterios de respuesta EULAR que requieren una combinación para lograr un cambio mínimo y llegar a un estado de enfermedad<sup>18</sup>.

Tabla 2. Criterios de mejora del 20% del Colegio Americano de Reumatología (ACR20)

<b>Por lo menos 20% de mejoría en:</b>
1. Articulaciones inflamadas.
2. Articulaciones dolorosas.
<b>y en 3 de las siguientes 5 variables:</b>
3. Valoración global del paciente (VGP).
4. Valoración global del evaluador (VGE).
5. Escala visual análoga de dolor (EVA).
6. Discapacidad funcional (HAQ)
7. Respuesta en reactantes de fase aguda (VSG o PCR)

Una respuesta ACR de 50 y 70 % (ACR50 y ACR70, respectivamente) representa una mejora respectiva de al menos 50 ó 70 %.

Tabla 3. Criterios de respuesta EULAR (DAS28, CDAI, SDAI)

	Número de variables	Reactantes de fase aguda	Formulas (PCR en mg/L para DAS28 y en mg/dl para SDAI; SG: EVA en mm; VGP y VGE: EVA en cm)	Puntos de corte	Criterios de respuesta
DAS28*	4	VSG	$= 0.56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0.70 \times \log_{nat}(ESR) + 0.014 \times GH$	REM <2.6 LDA 2.6-3.2 MDA >3.2-5.1 HDA >5.1	Moderada >0.6 Mayor >1.2*
SDAI	5	PCR	AI28 + AD28 + VGP + VGE + PCR	REM ≤3.3 LDA ≤11 MDA ≤26 HDA >26	Mínima ≥50% Moderada ≥70% Mayor ≥85%
CDAI	4	-	AD8 + AI + VGP + VGE	REM ≤2.8 LDA ≤10 MDA ≤22 HDA >22	Mínima ≥50% Moderada ≥70% Mayor ≥85%

PCR: proteína C reactiva; DAS28: DAS basado en 28 articulaciones; SDAI: Índice de actividad de la enfermedad simplificado; SG: salud global; EVA: escala analógica visual; PGA: valoración global del paciente de la actividad de la enfermedad; VGE: valoración global del evaluador de la actividad de la enfermedad; VSG: velocidad de sedimentación globular; AI, AD: recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas basado en la evaluación de 28 articulaciones; REM: remisión; LDA: baja actividad de la enfermedad; MDA: actividad moderada de la enfermedad; HDA: alta actividad de la enfermedad.

## Biomarcadores en la actividad de la enfermedad

Uno de los enfoques más comunes para el seguimiento de los pacientes implica la medición sérica de reactantes de fase aguda (RFA), biomarcadores que incluyen proteína C reactiva (PCR), ferritina, fibrinógeno plasmático y recuento de plaquetas, estos se emplean en conjunto con los índices de actividad de la enfermedad que considera los niveles de algunos RFA junto con el grado de inflamación y sensibilidad articular. La medición en serie de un panel de RFA en particular puede representar un método de detección mejorado para identificar a los pacientes con AR en riesgo de recaída, de los cuales el factor reumatoide ha mostrado correlación con un alto grado de inflamación sistémica en pacientes con AR fuera de metas de tratamiento (al igual que el índice de masa corporal).<sup>19</sup>

## Tratamiento

La terapia incluye diferentes clases de fármacos con diferentes vías de aplicación, pero también intervenciones no farmacológicas. Los más importantes son la educación del paciente, ejercicio y terapia física y ocupacional. Debido a un mayor riesgo de aterosclerosis coronaria, se deben hacer esfuerzos para reducir los factores de riesgo como el tabaquismo, la hiperlipidemia, la hipertensión y la obesidad. Para aliviar el dolor y la inflamación rápidamente y controlar la inflamación, los glucocorticoides (GC) se usan ampliamente en los brotes agudos de la enfermedad, ya sea por vía oral o parenteral como inyecciones intraarticulares. El GC oral es solo para uso a corto plazo (hasta 3 o 4 meses) y debe reducirse para evitar efectos secundarios lo antes posible.<sup>20</sup>

Para controlar la inflamación a largo plazo, se necesitan Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) para ahorrar GC. El tratamiento de pacientes con AR tiene como objetivo aliviar el dolor y controlar la inflamación, y el objetivo final es lograr la remisión o al menos una baja actividad de la enfermedad para todos los pacientes. En este contexto, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) ha elaborado recomendaciones internacionales sobre cómo tratar a los pacientes <sup>21</sup> además de las guías más recientes por parte del ACR de 2021 para el tratamiento de artritis reumatoide en las cuáles destaca el papel destacado del metotrexato. El fármaco se ha utilizado durante muchos años y una gran cantidad de evidencia respalda su eficacia y seguridad en pacientes, muchos de los cuales lo han estado tomando durante décadas. En la guía, el metotrexato se recomienda como monoterapia para la mayoría de las poblaciones de pacientes sobre otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos convencionales, FARME biológicos o FARME sintéticos dirigidos. El metotrexato generalmente se debe iniciar en pacientes con actividad de la enfermedad de moderada a alta como agente único inicial. Para casi todos los pacientes, los autores de la guía recomiendan maximizar el metotrexato para lograr el mayor beneficio posible antes de agregar o cambiar de medicamento. Para los pacientes con baja actividad de la enfermedad, los redactores de la guía lograron un consenso diferente en términos de análisis de riesgo/beneficio. Aquí, recomendaron condicionalmente una prueba inicial de hidroxicloroquina sobre otros DMARD sintéticos convencionales, incluido el metotrexato, debido al perfil de efectos secundarios comparativamente más bajo de la hidroxicloroquina. El panel de



pacientes, en particular, argumentó que muchos pacientes con baja actividad de la enfermedad podrían preferir este enfoque. Este es un cambio con respecto a la guía de 2015, que recomendaba la monoterapia con FARME sintético convencional, preferiblemente con metotrexato, para pacientes con baja actividad de la enfermedad. En última instancia, el panel aprobó una recomendación condicional para agregar un DMARD biológico o un DMARD sintético específico al metotrexato en lugar de comenzar la terapia triple (es decir, agregar sulfasalazina e hidroxicloroquina). Esto contrasta con la guía de 2015, que recomendaba igualmente estos enfoques en pacientes con actividad alta o moderada de la enfermedad que tomaban FARME, como el metotrexato. Esta decisión fue controvertida, dada la certeza relativamente baja de la evidencia y el aumento de los costos sociales en comparación con la triple terapia.<sup>22</sup>

#### Rituximab como tratamiento en pacientes con artritis reumatoide

El Rituximab (RTX) se desarrolló inicialmente para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas. Desde 2006 está aprobado para el tratamiento de AR refractaria a una terapia combinada de anti TNF-alfa; se trata de un anticuerpo monoclonal murino-humano quimérico que se une al receptor de membrana CD20 del linfocito B, lo que conduce al agotamiento de las células B circulantes. También es capaz de inhibir la activación de las células T que producen citocinas proinflamatorias. El tratamiento de inducción a la remisión de RTX consiste en una infusión intravenosa de 1000 mg, seguida de una segunda infusión intravenosa de 1000 mg dos semanas después. Luego se repite cada 6 meses con dosis de

mantenimiento de 1000 mg<sup>23</sup>. De acuerdo a estudios, los pacientes se benefician más al cambiar a RTX cuando se interrumpió un TNFi inicial debido a la ineficacia. Uno de los efectos secundarios comunes es una reacción a la perfusión, especialmente durante la primera, que ocurre hasta un 30 a 45% de los pacientes; los síntomas incluyen cefalea, fiebre, erupción cutánea, disnea, hipotensión, náuseas, rinitis, prurito y angioedema leve.<sup>24</sup> Los cursos repetidos de RTX se asocian con un riesgo creciente de hipogammaglobulinemia. Un metanálisis en 2009 no encontró un aumento en las infecciones graves asociadas con el uso de rituximab con o sin MTX en comparación con MTX más un placebo, pero otros estudios encontraron que los ciclos repetidos pueden estar asociados con una mayor tasa de infecciones graves. El riesgo de infecciones graves parece aumentar con la edad.<sup>25</sup>

En cuanto a las indicaciones de tratamiento, pacientes que han presentado falla a tratamiento biológico de primera línea (específicamente antiTNF) un ensayo clínico aleatorizado de 2015 en el cual se usaron tres clases de biológicos, incluyendo otro antiTNF, inhibidor de coestimulación de linfocitos T y rituximab, se demostró que los tres medicamentos mostraron efectividad similar, no obstante, cuando se tomaron en cuenta los costos en la decisión del tratamiento, el rituximab fue la mejor opción disponible para los pacientes cuyo primer tratamiento con TNFi fracasó<sup>26</sup>, así mismo, el ensayo clínico SUNRISE demostró eficacia significativa en la semana 48 en comparación con los pacientes que tomaron un placebo durante el retratamiento 54 % frente a 45 % con p significativa y cambio en la puntuación de actividad de la enfermedad-28 media -1,9 frente a -1,5 con p significativa respecto a la actividad de

la enfermedad en pacientes que fueron tratados con Rituximab (y que previamente se habían encontrado fuera de metas de tratamiento con antiTNF) en esquema inducción a la remisión comparado con tratamiento estándar y placebo, inclusive en aquellos que no presentaron adecuada respuesta a terapéutica y requirieron nuevo esquema de tratamiento con rituximab se encontró diferencia estadísticamente significativa en ACR20 con respecto al grupo control, sin encontrarse diferencias en eventos adversos entre los grupos.<sup>27</sup>

Cuando los pacientes se encuentran en tratamiento establecido con rituximab existen estudios que han demostrado una mejor respuesta de los pacientes con dosis de mantenimiento a aquellos que reciben dosis de inducción en a la remisión, dentro de los cuales destaca CERRARA que encontró una disminución gradual del DAS28 posterior al primer, segundo, tercero y cuarto ciclo adicional (5.5, 4.3, 3.8 y 3.5, respectivamente) con *p* significativa;<sup>28</sup> posterior a recibir el fármaco los efectos sostenidos con dosis de inducción se presentan hasta por mas de dos años con misma mejoría clínica significativa en comparación con uso exclusivo de metotrexato o en combinación con ciclofosfamida, tal como lo indican estudios de seguimiento.<sup>29</sup>

De acuerdo al contexto latinoamericano existen grupos que han emitido recomendaciones para el tratamiento de artritis reumatoide en nuestra población, específicamente hablando de RTX, GLADAR (Grupo Latino Americano de Estudio de Artritis Reumatoide) emitió recomendaciones para su uso las cuales incluyen pacientes con artritis reumatoide seropositiva (inclusive en los pacientes seronegativos siendo tratamiento de última línea), enfermedad activa (DAS 28 >

3.2) y que hayan fallado a tratamiento con mas de un FARME sintético convencional, biológico (o contraindicación para su uso); previo a su aplicación se recomienda historia clínica completa, radiografía de tórax (no mandatoria), toma de panel viral (incluyendo VIH, VHC, VHB) y niveles de inmunoglobulinas (IGA, IGG, IGM) con su consiguiente evaluación al menos cada tres meses para vigilancia y ajuste de tratamiento sin embargo, no existen estudios en población latinoamericana que hayan fallado a tratamiento y comparen otras opciones posterior a uso de rituximab; en este contexto, existe porcentaje de pacientes que no presentan una adecuada respuesta o por eventos adversos se suspende su aplicación por lo que entran en descontrol de la enfermedad y requieren otro biológico; en un estudio europeo longitudinal observacional se concluyó que los pacientes que recibieron anti-IL6 (específicamente tocilizumab) posterior a tratamiento con rituximab tuvieron una mejor respuesta estadísticamente significativa a diferencia de los que usaron otro biológico (incluyendo inhibidor de coestimulación de linfocitos T y otros antiTNF), supone otra alternativa para control de la enfermedad en pacientes con alta refractariedad al tratamiento.<sup>30</sup>

#### Pronóstico

Con la disponibilidad de terapias y estrategias de tratamiento efectivas, se puede lograr la remisión o baja actividad de la enfermedad en alrededor del 75% al 80% de los pacientes. Los pacientes en remisión, pero también aquellos con baja actividad de la enfermedad, pueden continuar participando normalmente en actividades sociales y laborales y tener esperanza de vida.<sup>29</sup>

Sin embargo, alrededor del 20% al 25% no alcanzan una baja actividad de la enfermedad. Para algunos pacientes, el acceso deficiente a una atención óptima impide obtener mejores resultados. Para otros pacientes, no se han identificado las causas de la enfermedad refractaria, pero el retraso en la prescripción de una terapia eficaz y una mayor actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento parecen ser factores importantes que contribuyen a la resistencia. Los biomarcadores que predicen qué pacientes responderán bien a qué fármaco se necesitan, al igual que las terapias que pueden prevenir la aparición de enfermedades en pacientes en riesgo, porque la AR es incurable.<sup>30</sup>

## **JUSTIFICACIÓN.**

Actualmente no existe un estudio que evalúe la respuesta a tratamiento de pacientes mexicanos que recibieron rituximab así como su indicación y perfil de seguridad; al ser un medicamento biológico de segunda línea de alto costo resulta indispensable conocer las implicaciones de su uso tanto por motivos de salud en los pacientes como en el propio sistema de salud de las instituciones que disponen de su uso.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El biológico rituximab se encuentra aprobado para su uso a nivel mundial para el tratamiento de artritis reumatoide en pacientes que no han respondido a tratamiento con biológicos de primera línea, en los cuales se ha documentado una respuesta favorable en poblaciones asiáticas, caucásicas y afroamericanas, sin embargo, no se cuenta con registro acerca de cuál es la situación actual en cuanto a su uso, indicaciones, respuesta clínica y perfil de seguridad de su empleo en mexicanos, pudiendo tener respuesta diferente a lo documentado en otras poblaciones lo que implicaría un cambio en la perspectiva de su utilización.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

En pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en seguimiento por la consulta externa de reumatología que recibieron rituximab en Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, en el periodo de tiempo establecido:

1. ¿Cuál es la respuesta clínica medida por CDAI posterior a su aplicación?
2. ¿Cuál fue la indicación para su empleo?
3. ¿Cuál fue la proporción de eventos adversos?

## **OBJETIVO.**

General.

Determinar la proporción de pacientes con artritis reumatoide que alcanzaron mejoría posterior a uso de rituximab, medida con CDAI en población mexicana.

Específicos.

Conocer las indicaciones médicas consideradas para el uso de rituximab en los pacientes evaluados.

Describir los eventos adversos asociados a rituximab que presentaron los pacientes, posterior a su empleo.

## **HIPÓTESIS.**

Nula. En pacientes mexicanos con artritis reumatoide no existe una mejoría clínica medida por CDAI posterior al uso de rituximab con respecto a su evaluación inicial previo al empleo del biológico, lo cual no es equiparable a lo documentado en otras poblaciones.

Alternativa. En pacientes mexicanos con artritis reumatoide existe mejoría clínica medida por CDAI posterior al uso de rituximab con respecto a su evaluación inicial previo al empleo del biológico, lo cual es equiparable a lo documentado en otras poblaciones.

## **MATERIALES Y MÉTODOS.**

El estudio se realizó en el Hospital De Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el área de la biblioteca.

### **Diseño del estudio**

Para resolver las preguntas de investigación, se diseñó un estudio de las siguientes características.

Por la maniobra del investigador: Observacional.

Por el número de mediciones: Transversal.

Por la recolección de datos: Retrolectivo.

Por la dirección del estudio: Retrolectivo.

Por el diseño: Transversal analítico.



## **Población y tamaño de muestra**

A partir de una base de datos que incluyó todos los pacientes en seguimiento por el servicio de reumatología adscritos al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” que recibieron algún tratamiento biológico independientemente de su diagnóstico, se incluyeron para la muestra a todos los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide por criterios ACR 2010 o ACR 1987 que acudieron a la consulta externa de Reumatología y que recibieron por lo menos en una ocasión tratamiento biológico con rituximab en el periodo comprendido entre enero de 2018 a diciembre de 2021.

## **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

### *Inclusión*

- Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios del ACR de 2010 o ACR 1987.
- Pacientes que recibieron al menos una dosis de rituximab.
- Pacientes con seguimiento en la consulta externa de reumatología, teniendo por lo menos una evaluación posterior en un tiempo no mayor a seis meses de haber recibido rituximab.
- Pacientes derechohabientes del IMSS.

### *Exclusión*

- Pacientes que tengan como comorbilidad cualquier otra enfermedad autoinmune sistémica.
- Pacientes con cáncer diagnosticado previo al uso de rituximab.

- Embarazo.

#### *Eliminación*

- Se eliminarán pacientes que no acudieron a consulta externa posterior a la aplicación de rituximab para su valoración.
- Pacientes que en su expediente no cuente con información completa.

### **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.**

DEPENDIENTES O DE RESPUESTAS.

#### **Actividad de la enfermedad evaluada por CDAI**

Definición conceptual: Se refirió a los hallazgos que permiten considerar actividad relacionada con artritis reumatoide.

Definición operacional: Puntaje del índice CDAI que se consideró como actividad en el último mes.

Escala de medición: Cuantitativa discreto.

Indicadores:

CDAI  $> 0 = 22$ : actividad alta de la enfermedad (fuera de metas de tratamiento al objetivo).

CDAI  $< 22$  a  $> 0 = 10$ : actividad media de la enfermedad (fuera de metas de tratamiento al objetivo).

CDAI < 10 a > 0 = 2.8: actividad baja de la enfermedad (en de tratamiento al objetivo).

CDAI < 0 = 2.8: actividad baja de la enfermedad (en de tratamiento al objetivo).

### **Respuesta a tratamiento evaluada por CDAI**

Definición conceptual: Se refirió a los hallazgos que permiten considerar mejoría clínica posterior a tratamiento en pacientes con artritis reumatoide.

Definición operacional: Mejoría o empeoramiento del puntaje del índice CDAI que se consideró posterior a tratamiento.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

#### Indicadores:

CDAI 85 (mayor): Mejoría de al menos 85% en el valor numérico de CDAI en la evaluación posterior a uso de rituximab con respecto al valor de CDAI previo a su uso.

CDAI 70 (moderada): Mejoría del al menos 70% en el valor numérico de CDAI en la evaluación posterior a uso de rituximab con respecto al valor de CDAI previo a su uso.

CDAI 50 (mínima): Mejoría del al menos 50% en el valor numérico de CDAI en la evaluación posterior a uso de rituximab con respecto al valor de CDAI previo a su uso.

Sin mejoría: Cambio menor a 50% en el valor numérico de CDAI en la evaluación posterior a uso de rituximab con respecto al valor de CDAI previo a su uso.

### **Eventos adversos graves al uso de rituximab**

Definición conceptual: Se refirió a la presencia o ausencia de eventos adversos graves en pacientes posterior a uso de rituximab, asociados por causalidad.

Definición operacional: Se consideró como evento adverso grave la presencia de infecciones que requiriesen hospitalización o uso antimicrobiano intravenoso para su tratamiento, cáncer o muerte durante el seguimiento de los pacientes a un año posterior a la aplicación de rituximab.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicadores: 0 = presente; 1 ausente.

### *INDEPENDIENTES O FACTOR DE ESTUDIO*

#### **Uso de rituximab**

Definición conceptual: Biológico antiCD20 empleado en el tratamiento de segunda línea para artritis reumatoide, aprobado su uso internacional.

Definición operacional: Pacientes que recibieron rituximab como tratamiento para artritis reumatoide.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

### **Indicación de empleo de Rituximab**

Definición conceptual: Razón válida para el uso de rituximab en un paciente.

Definición operacional: Motivo por el cuál se prescribió rituximab en un paciente con artritis reumatoide.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Indicadores:

Doble FARME: uso de al menos dos FARME previo a indicación de rituximab.

Triple FARME: uso de al menos tres FARME previo a indicación de rituximab.

Biológico: uso de cualquier biológico (excepto antiCD20) previo a indicación de rituximab.

Contraindicación biológico: uso de rituximab por existencia de contraindicación para empleo de cualquier otro biológico.

Tratamiento previo con rituximab: pacientes que recibieron dosis de mantenimiento (1g).

### **Edad**

Definición conceptual: Tiempo de existencia del paciente desde su nacimiento hasta la actualidad.

Definición operacional: Años cumplidos del paciente hasta la fecha actual.

Escala de medición: Cuantitativa discreta

## **Sexo**

Definición conceptual: Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.

Definición operacional: Sexo con el cual se identifica a paciente en expediente.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

## **Artritis reumatoide**

Definición conceptual: Enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune de etiología desconocida cuyo objetivo principal es la membrana sinovial y existe afección sistémica.

Definición operacional: Presencia de diagnóstico de artritis reumatoide por criterios de clasificación ACR 2010 o ACR 1987.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

## **Dosis de rituximab**

Definición conceptual: cantidad medida de rituximab que se administra en un paciente.

Definición operacional: cantidad expresada en miligramos de rituximab aplicada en un paciente, pudiendo ser 1000 mg (dosis de mantenimiento) o 2000 mg (dosis de inducción).

Escala de medición: Cualitativa nominal.

## **DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGIA.**

Los pacientes se seleccionaron de una base de datos que incluyó todos los pacientes de la consulta externa de reumatología (independientemente de su diagnóstico) que recibieron rituximab entre el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2021; para la unificación y evaluación de los mismos como una cohorte retrolectiva se realizó una evaluación individual con posterior identificación de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se procedió a identificar la indicación por la cual el médico tratante consideró tratamiento con rituximab, la dosis empleada, el tiempo entre el uso del biológico y su consecuente evaluación clínica en la consulta externa de reumatología. Se evaluó tanto a los pacientes que consiguieron una mejoría en la respuesta clínica por CDAI como los que no consiguieron una mejoría significativa. Finalmente en las citas subsecuentes a un periodo de un año posterior a la aplicación del fármaco se identificaron pacientes que tuvieran cualquier evento adverso grave (incluyendo infecciones que requiriesen antimicrobiano intravenoso, cáncer y muerte).

### **Análisis estadístico**

Toda la información obtenida se almacenó en una base de datos electrónica en el programa Excel. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows.

Los datos de las variables se presentarán en número y porcentaje para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas con distribución normal se presentarán como media y desviación estándar. Las variables cuantitativas con distribución libre

serán presentadas con la mediana e intervalo intercuartílico. La diferencia de medias se analizaron mediante prueba de T de student emparejadas o Wilcoxon según corresponda.

### **ASPECTOS ÉTICOS.**

Los procedimientos propuestos en este proyecto de investigación estuvieron de acuerdo con las normas éticas. De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el estudio es un “estudio con riesgo bajo”. Con el objetivo de respetar los principios contenidos en los códigos de ética y las normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica, se consideraron los siguientes apartados:

Riesgo de la investigación: Con base en lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, Capítulo primario, artículo 17, este estudio se consideró un estudio con bajo riesgo.

Posibles beneficios: Los pacientes que participaron en el estudio no tuvieron un beneficio directo. Sin embargo, los resultados del estudio brindaron beneficios a tanto a pacientes como a personal de salud al conocer los beneficios del tratamiento con rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Posibles riesgos: Ninguno.

Balance riesgo-beneficio: Se consideró un balance riesgo-beneficio favorable.

Confidencialidad: Se garantizó mediante el principio del secreto profesional proteger el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos que ha proporcionado, no debiendo divulgarlos, salvo expresa autorización del paciente. Este proyecto se



apegó a la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de particulares vigente en nuestro país, la cual en su artículo 8 cita que todo tratamiento de datos personales estará sujeto al consentimiento de su titular, el cual consiente tácitamente el tratamiento de sus datos, cuando habiéndose puesto a su disposición el aviso de privacidad (consentimiento bajo información) no manifieste su oposición. Todas las preguntas realizadas fueron anónimas, se registraron los datos proporcionados en una base de datos.

Consentimiento informado: No se consideró necesario la obtención del consentimiento informado previo a la inclusión al estudio.

Selección de los participantes: Mediante el muestreo no probabilístico de cohorte se respetó el principio de justicia en la selección de participantes.

Población vulnerable: El estudio no contempló la inclusión de población vulnerable. En concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41bis el protocolo se someterá a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o formulación de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

## **Recursos, financiamiento y factibilidad**

### **Recursos Humanos**

Médico residente Mario Raúl Hernández Zavala. Residente del servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Fue el encargado de coordinar con los médicos especialistas adscritos al servicio de Reumatología, el tamizaje de los sujetos candidatos al estudio. Fue el responsable de la recolección de datos.

M.E. Rocío Catana Hernández. Médico Especialista en Reumatología. Médico adscrito al servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Asesor metodológico. Participó en la concepción y diseño del proyecto de investigación, así como en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados.

M.E. Ramiro Hernández Vásquez. Médico Especialista en Reumatología. Médico adscrito al servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Asesor metodológico. Participó en la concepción y diseño del proyecto de investigación, así como en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados.

M.E Adolfo Camargo Coronel. Médico Especialista en Reumatología. Médico adscrito al servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Participó en la concepción y diseño del proyecto de investigación, así como en la evaluación de los estudios realizados, en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados.

### **Financiamiento**

Para la realización del proyecto de investigación no fue necesaria la inversión en infraestructura, capacitación del personal, ni pago de patentes. Debido a que los estudios determinados en esta investigación fueron los solicitados de forma habitual por el servicio de reumatología para la evaluación de los pacientes con artritis reumatoide, no fue necesaria la obtención de un financiamiento para la realización de este proyecto de investigación.

### **Factibilidad**

Se consideró que el estudio fue factible de desarrollar en el tiempo estipulado, contemplando los recursos y la relación con el número de sujetos disponibles para el estudio.

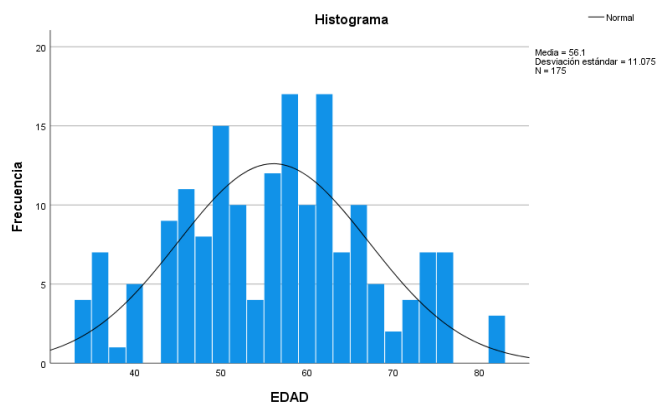
## **RESULTADOS.**

De un total de 120 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (por criterios ACR 2010 o ACR 1987) que recibieron rituximab en la consulta externa de reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social de enero de 2018 a diciembre de 2021, con previa aprobación del comité de ética en investigación en salud, 91 pacientes fueron seleccionados cumpliendo los criterios de inclusión y 29 pacientes se excluyeron, los cuales recibieron un total de 175 dosis de rituximab.

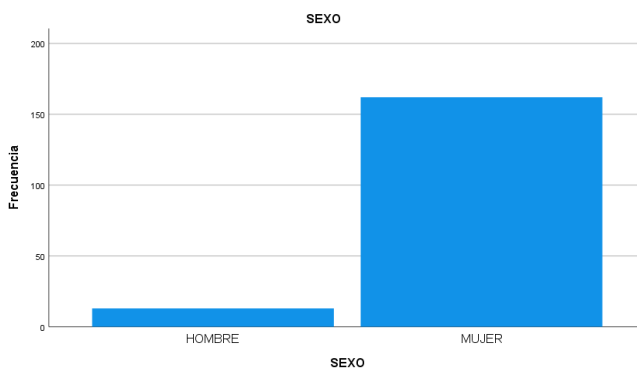
Teniendo un total  $n = 175$  de evaluaciones para evaluar la eficacia de rituximab se tomaron en cuenta características basales de los eventos previa a la aplicación de rituximab (CDAI 0) las cuales incluyeron sexo, edad, esquema de tratamiento, número de dosis e indicaciones. Durante la revisión de expedientes se encontró que la actividad de la enfermedad en los pacientes fue valorada mediante CDAI o SDAI (ninguno con DAS28); se decidió realizar la evaluación con CDAI con el objetivo de homogeneizar la muestra en estudio ya que una proporción considerable de pacientes no contaba con reactantes de fase aguda (PCR o VSG) para considerarse evaluación por otras escalas validadas para criterios de respuesta, pacientes que fueron evaluados mediante SDAI se hizo conversión a CDAI mediante la omisión de reactantes de fase aguda.

Con respecto a variables demográficas (sexo y edad) se encontró que 162 (92.6%) fueron mujeres (gráfica 1), con una media de edad de 56.1 años (con valor mínimo de 34 y máximo de 82) con una desviación estándar de 11.075 tal como se muestra en la gráfica 2).

Gráfica 1. Edad de pacientes.



Gráfica 2. Sexo de pacientes.



Con relación a la dosis de biológico prescrito se encontró que en 113 ocasiones (64.6%) se indicó inducción a la remisión con 2000 mg de rituximab (divididos en 2 dosis de 1000 mg con un intervalo de 15 días entre aplicaciones) y en 62 ocasiones (35.4%) se indicó dosis de mantenimiento con 1000 mg (pudiendo ser en un solo día o dividido en 2 dosis de 500 mg con un intervalo de 1 día entre aplicaciones) como se muestra en el gráfico 3. Durante el seguimiento de los pacientes hasta por 3 años la mayoría recibieron una sola dosis de Rituximab (n= 93, 53.1%) y hasta un total de 5 dosis en 2 pacientes (2, 1.1%) como se representa en la tabla 1 y gráfica 4.

Gráfica 3. Esquemas de tratamiento.

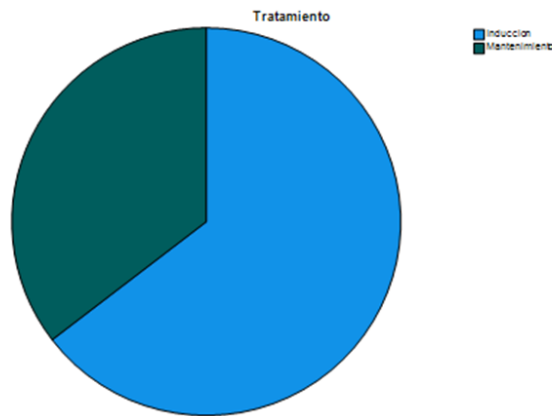
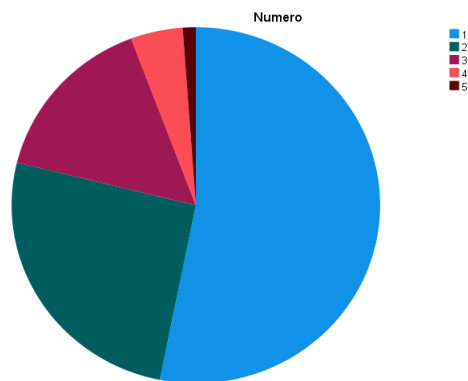


Tabla 1. Cantidad de dosis.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	93	53.1	53.1	53.1
	2	45	25.7	25.7	78.9
	3	27	15.4	15.4	94.3
	4	8	4.6	4.6	98.9
	5	2	1.1	1.1	100.0
	Total	175	100.0	100.0	

Gráfica 4. Cantidad de dosis.



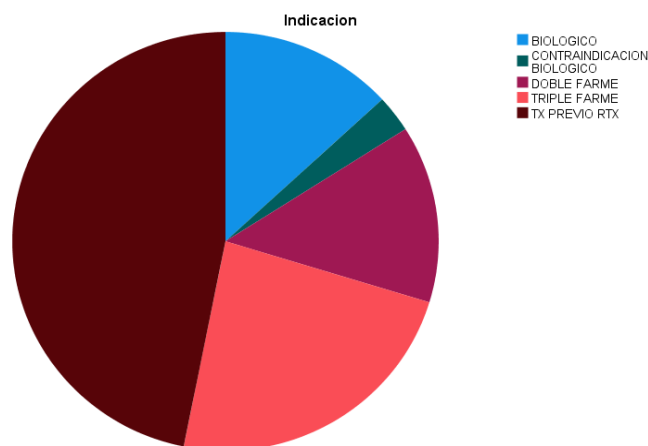
Con respecto a la indicación para la cual se prescribió rituximab se encontró que en pacientes que no habían recibido rituximab previamente (naive) e iniciaron con dosis de inducción a la remisión 2000 mg, más de una tercera parte tuvieron falla a

tratamiento con FARME incluyendo doble o triple terapia (medicamentos aprobados por la FDA para su uso como hidroxicloroquina, metotrexato, leflunomida o sulfasalazina) en un total de 45 ocasiones (37.1%); el resto de indicaciones incluyeron tratamiento previo con biológico (antiTNF o antiIL6) en un 13.1%, cualquier contraindicación que impida aplicación de antiTNF o antiIL6 (hepatopatía, enfermedad renal crónica o tuberculosis latente) en 5% de los casos y uso previo de rituximab (en el caso específico de pacientes no naive que recibieron tratamiento previo con rituximab) en 46.9% como se observa en la tabla 2 y gráfica 5.

Tabla 2. Indicación para aplicación de rituximab.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
BIOLOGICO	23	13.1	13.1	13.1
CONTRAINDICACION BIOLOGICO	5	2.9	2.9	16.0
DOBLE FARME	24	13.7	13.7	29.7
TRIPLE FARME	41	23.4	23.4	53.1
TX PREVIO RTX	82	46.9	46.9	100.0
Total	175	100.0	100.0	

Gráfica 5. Indicación para aplicación de rituximab.

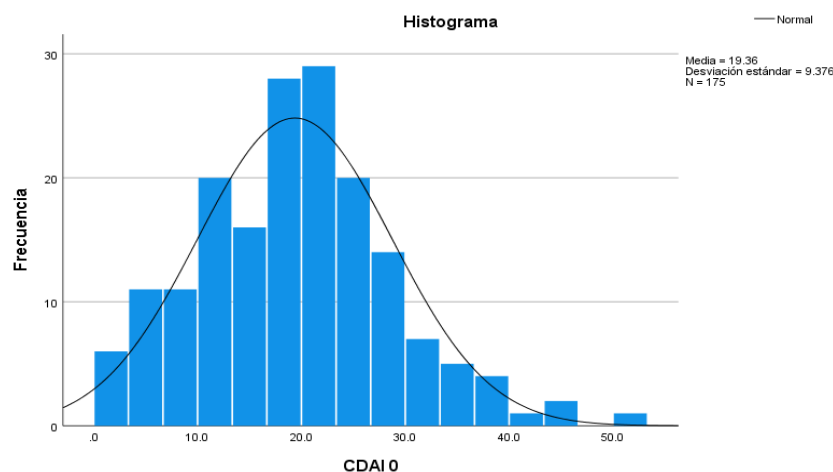


Posterior a realizarse la maniobra de estudio (aplicación de rituximab) se procedió a evaluar la respuesta a tratamiento (CDAI 1) y la presencia o ausencia de eventos adversos. Se encontró que la media en puntaje de CDAI previo a la aplicación de rituximab (CDAI 0) tenía un valor de 19.36 (IC95% 19.36-17.96, desviación estándar de 9.37) con un valor mínimo de 0.2 y máximo de 52 como se muestra en la tabla 3, gráfica 6. En promedio para todos los pacientes previo a la maniobra de estudio traduce actividad moderada de la enfermedad por lo que en ese momento los pacientes se encontraban fuera de metas de tratamiento al objetivo (actividad moderada o alta).

Tabla 3. Valor de CDAI 0.

CDAI	Media		19.361
0	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	17.962
		Límite superior	20.760
	Media recortada al 5%		19.056
	Mediana		19.000
	Varianza		87.900
	Desv. estándar		9.3755
	Mínimo		.2
	Máximo		52.0

Grafica 6. Valor de CDAI0.

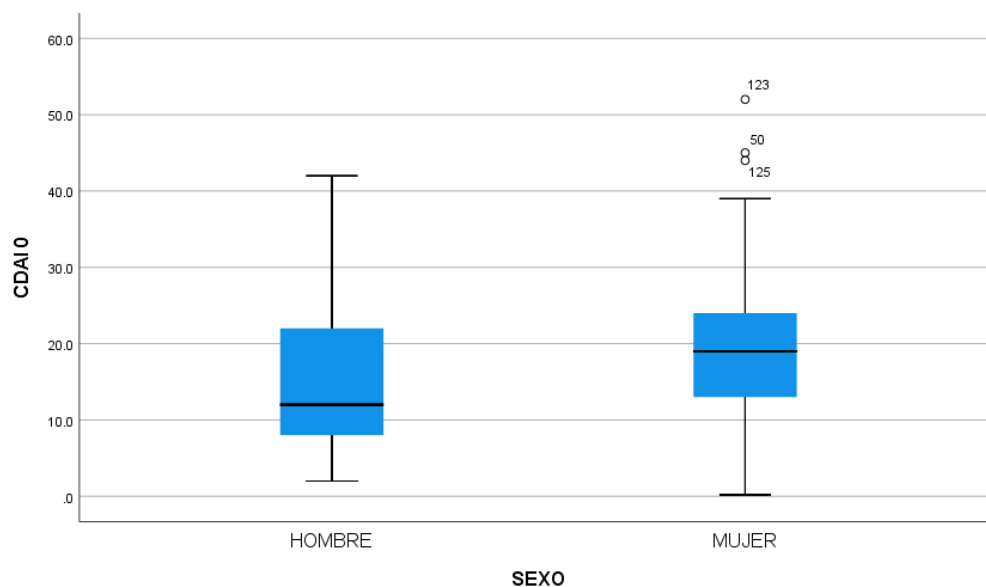




Para el análisis integral del objetivo primario con respecto a variables demográficas se encontró respecto al sexo de los pacientes al momento de la evaluación inicial previa a tratamiento con rituximab (CDAI 0) la media de actividad de la enfermedad para hombres fue de 16 puntos (IC95% con límite superior de 22.92 y límite inferior de 9.0) con un rango mínimo de 2 y máximo de 42 lo cual traduce actividad moderada de la enfermedad; para el caso mujeres la media de CDAI 0 fue de 19.6 (IC95% con límite superior de 21.0 y límite inferior de 18.2) con un rango mínimo de 0.2 y máximo de 52, lo cual traduce (igual que en el caso de hombres) actividad moderada de la enfermedad representado en el gráfica 7.

Al realizarse prueba de Wilcoxon para comparar medias o medianas de dos conjuntos independientes (en este caso sexo), con distribución no normal se encontró una baja proporción entre hombres con respecto a mujeres por lo que no fue posible hacer una comparación entre ambos grupos para medir eficacia de rituximab.

Gráfica 7. Comparación de CDAI 0 entre hombres y mujeres.

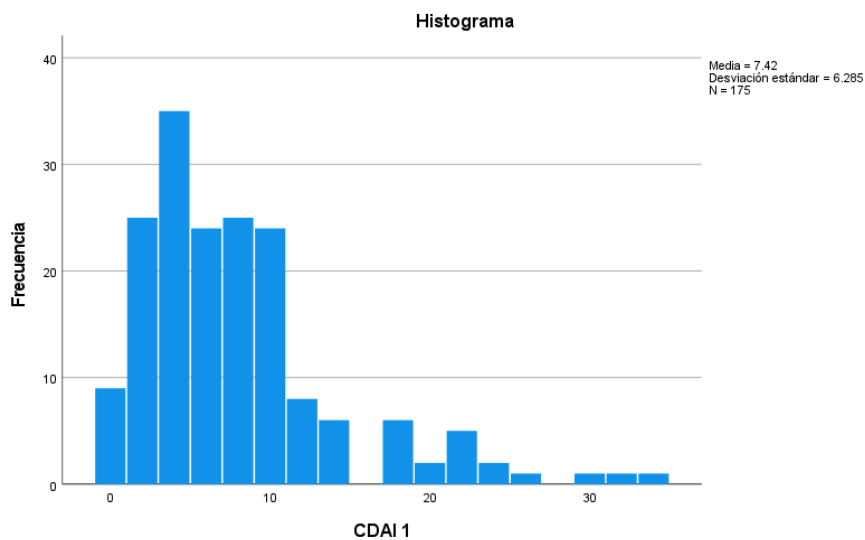


Posterior a la aplicación de rituximab (con un intervalo de evaluación posterior a uso de biológico entre 2 y 6 meses) se encontró que la media en puntaje CDAI era de 7.42 (IC95% 6.48-8.35, desviación estándar 6.28) con un valor mínimo de 0 y máximo de 33. En promedio para todos los pacientes posterior a la maniobra de estudio lo cual traduce actividad baja de la enfermedad por lo que ese momento los pacientes se encontraban dentro de metas de tratamiento al objetivo (actividad baja o remisión) como se muestra en tabla 4, gráfica 8, mostrando así una respuesta clínica significativa con respecto al descenso de puntaje CDAI de acuerdo a guías de tratamiento ACR 2021.

Tabla 4. Valor de CDAI 1

CDAI 1	Media		7.42
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	6.48
		Límite superior	8.35
	Media recortada al 5%		6.82
	Mediana		6.00
	Varianza		39.497
	Desv. estándar		6.285
	Mínimo		0
	Máximo		33

Gráfica 8. Valor CDAI 1

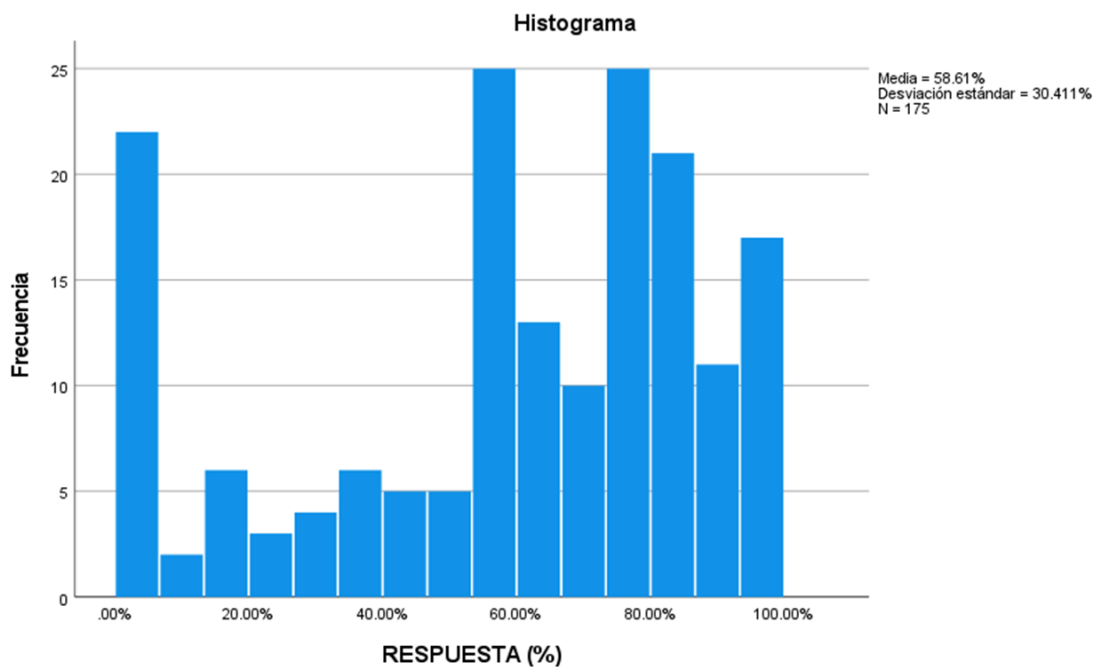


De forma general la mejoría porcentual con respecto a la disminución del puntaje CDAI posterior a la maniobra de intervención se encontró una media de 58% (IC 54.61-63.14) desviación estándar de 30.41% con un valor mínimo de 0% y máximo de 100% como se observa en la tabla 5, gráfica 9; lo que representa (en promedio) una respuesta mínima por criterios EULAR CDAI.

Tabla 5. Porcentaje de mejoría CDAI0 contra CDAI1

RESPUESTA (%)	Media	58.6107%	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	54.0735%
		Límite superior	63.1480%
	Media recortada al 5%	59.5675%	
	Mediana	63.6400%	
	Varianza	924.836	
	Desv. estándar	30.41111%	
	Mínimo	0.00%	
	Máximo	100.00%	

Grafica 9. Porcentaje de mejoría CDAI0 contra CDAI1

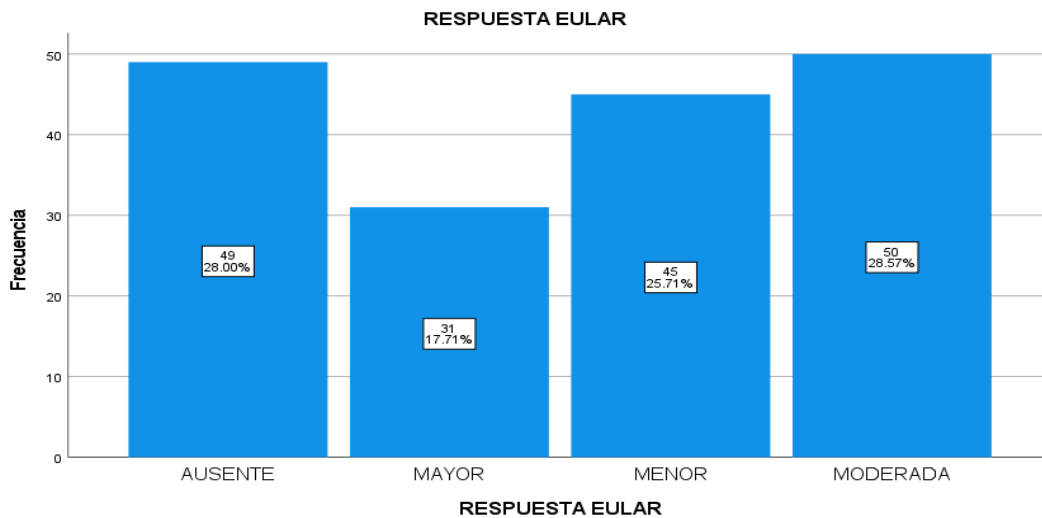


Teniendo en cuenta que la eficacia de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide se evalúa mediante la disminución en términos de puntaje (DAS28) o porcentuales (CDAI, SDAI) por criterios de respuesta EULAR se realizó una evaluación sistemática del porcentaje de mejoría de pacientes con base a ausencia de respuesta, CDAI 50, CDAI 70 y CDAI 85 con base a la disminución del puntaje entre CDAI 0 (previo a la maniobra de estudio) y CDAI 1 (posterior a maniobra de estudio); de acuerdo a las definiciones de respuesta a tratamiento establecidos por EULAR con respecto a la aplicación de CDAI se tomó en cuenta como ausencia de respuesta en aquellos pacientes que no alcanzaran una mejoría porcentual de al menos 50% con respecto a la comparación entre CDAI 0 y CDAI 1 calculado posterior a la maniobra de intervención, respuesta mínima en aquellos pacientes que tuvieran una mejoría entre 50% a 70% (CDAI 50), moderada cuando el porcentaje de mejoría sea mayor o igual a 70% y menor a 85% (CDAI 70) o mayor cuando el porcentaje de mejoría sea mayor o igual a 85% (CDAI 85). Se encontró que en el 28% (49) de las aplicaciones no existió el mínimo de respuesta clínica esperada en comparación del 72% (126) hubo un mínimo de respuesta clínica de al menos 50%; respuesta menor 25.7% (45), moderada 28.6% (50) y mayor 17.7% (31) como se indica en la tabla 6, gráfica 10.

Tabla 6. Respuesta EULAR CDAI.

<b>RESPUESTA EULAR</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	AUSENTE	49	28.0	28.0	28.0
	MAYOR	31	17.7	17.7	45.7
	MENOR	45	25.7	25.7	71.4
	MODERADA	50	28.6	28.6	100.0
	Total	175	100.0	100.0	

Gráfica 10. Respuesta EULAR CDAI.



Para la comparación las medias de las dos variables del objetivo primario valoradas en el presente estudio (CDAI 0 y CDAI 1) se realizó el procedimiento Prueba T para muestras emparejadas para calcular diferencias entre los valores de las dos variables de cada caso y contraste si la media difiere de 0, encontrándose una correlación de muestras emparejadas para una  $n = 175$  de 0.292 con una significación  $p$  de un factor  $<0.001$  y  $p$  de dos factores  $<0.001$  con una media de 11.944 (IC95% 10.5057-13.3823) y desviación estándar de 9.6400 como se muestra en la tabla 7 y 8.

Tabla 7. Correlación de muestras emparejadas por Prueba T.

Par 1	CDAI 0 & CDAI 1	N	Correlación	Significación	
				P de un factor	P de dos factores
		175	.292	<.001	<.001

Tabla 8. Prueba de muestras emparejadas.

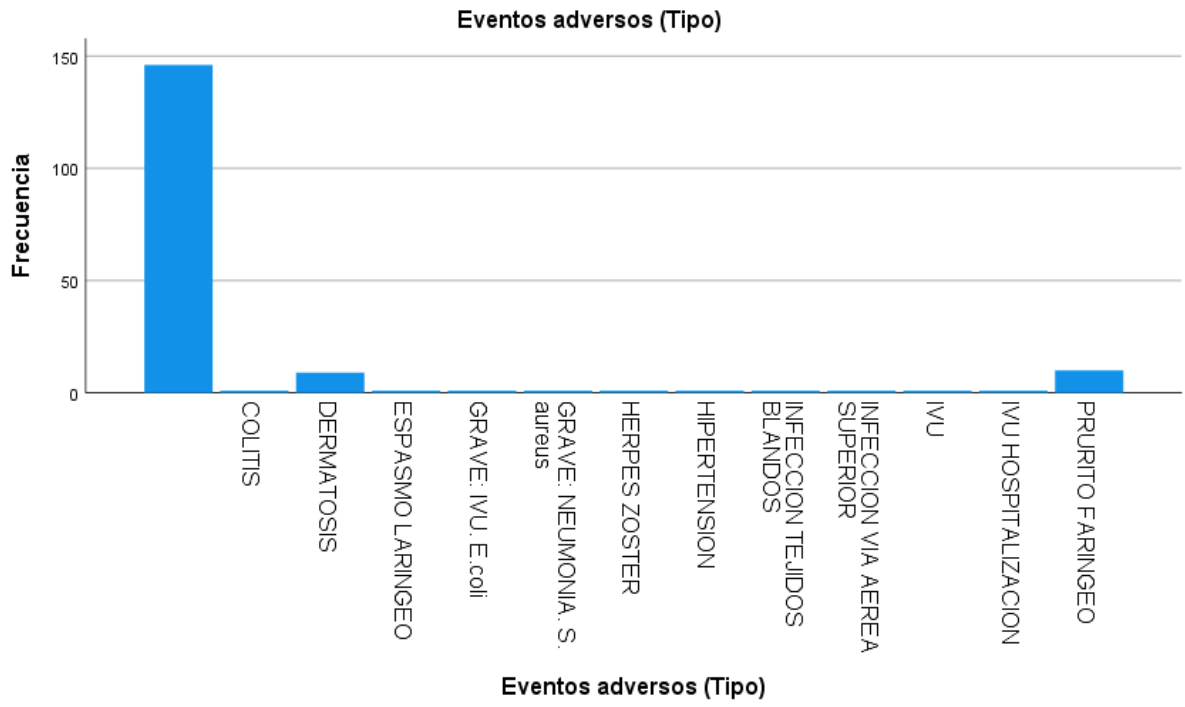
Par	CDAI 0 - CDAI 1	Media	Desv. estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
1		11.9440	9.6400	.7287	10.5057	13.3823

Con base al perfil de seguridad de los pacientes posterior a la aplicación de rituximab se encontró que en el total de aplicaciones (independientemente de la dosis) en 29 ocasiones (16.57%) se presentó algún evento adverso incluyendo prurito faríngeo, espasmo laríngeo, hipertensión arterial, dermatosis, colitis o infecciones (Tabla 9, Gráfica 11); a causa de los eventos adversos únicamente en dos ocasiones fue necesaria la hospitalización (considerado como evento adverso grave de acuerdo a las definiciones operacionales) lo cual representa un 6.89% con respecto al total de eventos adversos y un 1.14% en comparación con el total de ocasiones en que se utilizó rituximab.

Tabla 9. Eventos adversos.

		Eventos adversos (Tipo)		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	COLITIS	1	.6	.6
	DERMATOSIS	9	5.1	5.1
	ESPASMO LARINGEO	1	.6	.6
	GRAVE: IVU. E.coli	1	.6	.6
	GRAVE: NEUMONIA. S. aureus	1	.6	.6
	HERPES ZOSTER	1	.6	.6
	HIPERTENSION	1	.6	.6
	INFECCION TEJIDOS BLANDOS	1	.6	.6
	INFECCION VIA AEREA SUPERIOR	1	.6	.6
	IVU	1	.6	.6
	IVU HOSPITALIZACION	1	.6	.6
	NO	146	83.4	83.4
	PRURITO FARINGEO	10	5.7	5.7
	Total	175	100.0	100.0

Gráfica 11. Eventos adversos.



## **DISCUSIÓN.**

La artritis reumatoide constituye la primer causa a nivel mundial de artropatía inflamatoria poliarticular, documentada hasta en 4% de la población mundial; el diagnóstico temprano confiere al paciente la oportunidad de recibir tratamiento oportuno que otorgue un mejor pronóstico en desarrollo de complicaciones propias de la enfermedad incluyendo desenlaces fatales secundarios a actividad persistente de la enfermedad, teniendo como principales exponentes enfermedad cardiovascular e infecciones <sup>31</sup> por lo que resulta indispensable reconocer mediante instrumentos de medición validados cuando el paciente presenta respuesta a tratamiento y de esta forma continuar con la misma terapéutica u optar por cambio de medicamento, esto se lleva a cabo mediante la medición basal de la actividad de la enfermedad (ya sea por DAS28, CDAI o SDAI) previo al uso del fármaco, reconociendo así si se encuentra en metas de tratamiento al objetivo (remisión o actividad baja de la enfermedad) o fuera de metas de tratamiento al objetivo (actividad moderada o grave).<sup>32</sup> En el caso de pacientes sin terapéutica previa se recomienda iniciar con FARME de tipo metotrexato en el caso que el paciente presente actividad moderada a grave o con cloroquina si presenta actividad leve, de presentarse falla a tratamiento se podrá optar por otro FARME (sulfasalazina, leflunomida), de persistir activa la enfermedad se podrá optar por iniciar tratamiento con biológico de primera línea (antiTNF, inhibidores de coestimulación de células T, anti IL6 o inhibidores de JAK) y en caso de no presentarse mejoría será factible el uso de biológico de segunda línea cuyo único exponente aprobado por la FDA (2006) para artritis reumatoide es el rituximab;<sup>33</sup> en el caso del presente estudio se



encontró que 91 pacientes recibieron rituximab hasta en una cantidad de 145 ocasiones de las cuales la mayoría (en más del 90%) eran mujeres (con un promedio de edad de 57 años) con una proporción significativamente mayor en cuanto a la proporción de mujeres contra hombres con diagnóstico de artritis reumatoide reportada globalmente,<sup>34</sup> no obstante, de acuerdo a investigaciones se ha demostrado una menor eficacia del tratamiento, mayores efectos adversos relacionados con la medicación, síntomas y discapacidades más graves en mujeres con AR en comparación con hombres con AR,<sup>35</sup> esto concuerda con los hallazgos encontrados en este estudio con una mayor proporción de mujeres que requirieron tratamiento biológico de segunda línea ante falla a otras terapéuticas de las cuales de acuerdo a las recomendaciones de tratamiento por ACR 2021 y EULAR de 2021 2016, recomiendan iniciar tratamiento con antiCD20 cuando existe falla a tratamiento a otro tipo de FARME (sintéticos convenciones, sintético dirigido o biológico de otro grupo); la única indicación recomendada para usarse de primera línea es si el paciente tiene historia de enfermedad linfoproliferativa en el contexto de paciente con actividad moderada o grave de la enfermedad.<sup>20</sup> En la población estudiada se encontró que el 13.1% recibieron tratamiento previo con biológico antes de indicarse rituximab en comparación con el 37.1% en los cuales se indicó rituximab de primera línea posterior a falla a tratamiento con FARME sintético convencional, cabe mencionar que únicamente el 2.9% tenían contraindicación para uso de biológico (no antiCD20) y en el 46.9% la indicación fue tratamiento previo con rituximab (como dosis de mantenimiento), teniendo así la indicación de

rituximab en pacientes naive de biológico en una proporción 2.8:1 pacientes que presentaron falla a FARMEsc contra falla a biológico no antiCD20.

En cuanto a la dosis de rituximab para conseguir un análisis homogéneo de la muestra se incluyeron únicamente pacientes que recibieron dosis de inducción a la remisión o dosis de mantenimiento (excluyendo pacientes que recibieron tratamiento incompleto) de los cuales la mayoría recibieron 2000 mg (64.6%) como dosis única en 53.1% de los eventos y posteriormente recibieron dosis de mantenimiento en 46.9% de los casos hasta en 5 ocasiones; de acuerdo a las recomendaciones en cuanto a la cobertura de rituximab se incluyen un máximo de dos cursos por año; en 2007, la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud revisó el rituximab en la Common Drug Review <sup>36</sup> en donde recibió una recomendación positiva, sin embargo, el Comité señaló que la evidencia para dosis repetidas era insuficiente y que el retratamiento debe considerarse solo en pacientes que lograron una respuesta seguida de una pérdida de efecto (falla secundaria a tratamiento), sin embargo pese a estas recomendaciones existen caso en los que se prescribe rituximab a los pacientes, antes de que se produzca un brote o una pérdida de efecto. Por lo tanto, se necesita una revisión de la evidencia para respaldar la administración de rituximab como terapia programada regularmente para mantener la remisión o la baja actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave.

Desde su aprobación en 2006 para el tratamiento de artritis reumatoide, el rituximab ha mostrado eficacia no sólo en pacientes con falla a tratamiento con FARME sintético convencional u otros biológicos como se documentó en estudio DANCER

de 2006 donde se alcanzó mejoría ACR 50 en más del 33% de los pacientes <sup>37</sup> también en pacientes naive a biológicos de acuerdo a estudio SERENE de 2010 en cuya población de estudio se alcanzó mejoría ACR20 en 54% y 51% para dosis de 2000 mg y 1000 mg respectivamente<sup>38</sup>; en el caso del presente estudio se tomaron en cuenta ambos grupos de pacientes (naives y no naive a biológico) para conseguir un tamaño de muestra significativa encontrándose una diferencia significativa con disminución de CDAI promedio 11.94 (p significativa <0.001) siendo equiparable a lo documentado en la bibliografía internacional con mejoría mínima esperada por ACR20 en la mayoría de los pacientes contra mejoría mínima esperada por EULAR CDAI 50 como se observó en el presente estudio en la mayoría de los pacientes (72%). A pesar de que no se tomó en cuenta la dosis indicada para el análisis final (inducción o mantenimiento) con respecto a criterios de respuesta EULAR-CDAI cabe mencionar que en estudios previos como el previamente citado SERENE no se encontró diferencia en la eficacia entre grupos que recibieron tratamiento con 2000mg contra 1000mg resultando así en una oportunidad viable para la evaluación en proyectos futuros de la eficacia de rituximab en población mexicana dependiendo de la dosis empleada.

Al ser un biológico de tipo anticuerpo monoclonal quimérico (33% murino) se sabe que posterior a la perfusión de rituximab los pacientes pueden presentar un mayor número de eventos adversos en comparación con aquellos que reciben biológicos de tipo humanizados o humanos (10% y 0% murino en su composición, respectivamente) la mayoría de las reacciones adversas documentadas son leves que no ameritan tratamiento intrahospitalario como se describe en el estudio de

2004 de Szczepański y cols, se documentaron eventos adversos en 36% de los pacientes (4% graves) durante el seguimiento de los pacientes hasta la semana 48;<sup>39</sup> con respecto a los tipos de eventos adversos más prevalentes descritos en estudios de seguridad como el publicado por Emery y cols en 2006 donde encontraron que la mayoría estuvieron relacionados con la perfusión del medicamento (<24 horas posterior a su administración) en más del 30% de los pacientes (prurito faríngeo, hipertensión, dermatosis), en el caso de infecciones se documentaron 35% de los caso en su mayoría infecciones respiratorias y de vía urinaria, finalmente 7% presentaron eventos adversos graves (en su mayoría pacientes con comorbilidades de base). Es de llamar la atención que estos hallazgos difieren en la población mexicana estudiada, si bien el objetivo secundario del estudio no fue documentar cualquier evento adverso (únicamente eventos adversos graves) al analizar el perfil de seguridad de los pacientes a un año posterior a la aplicación de rituximab se encontró que en el 16.7% se presentó algún evento adverso en su mayoría relacionados con la perfusión del medicamento (similar a lo documentado internacionalmente); con una proporción menor se encontró que de los 29 pacientes con evento adverso, únicamente 2 (1.14%) fueron catalogados como evento adverso grave, ambos pacientes con infección de vía urinaria y neumonía que requirió tratamiento intrahospitalario, lo cual difiere con respecto a la bibliografía internacional, un análisis por subgrupos que presentaron eventos adversos graves en este estudio no sería factible por la cantidad de casos presentados.

## **CONCLUSIONES.**

Este estudio demostró que pacientes mexicanos con diagnóstico de artritis reumatoide posterior a tratamiento con rituximab presentaron eficacia con disminución de CDAI 11.944 (IC95% 10.50-13.38) con una p significativa de <0.001, lo que se traduce una mejoría clínica media de 58.61% (IC95%54.07-63.14%) por criterios de respuesta CDAI lo cuál es equiparable a lo documentado en la bibliografía internacional; la indicación más prevalente para uso de rituximab fue tratamiento de mantenimiento en pacientes que recibieron rituximab previamente (46.9%) y falla a FARME sintético convencional como tratamiento biológico de primera línea en pacientes naive a biológico (37.1%); perfil de seguridad, se presentaron eventos adversos graves en 1.12% (2 pacientes que requirieron atención médica intrahospitalaria por infecciones) de la población estudiada. Para el objetivo primario se tomó en cuenta la aplicación de rituximab independientemente de la dosis considerada, lo que resulta en una ventana de oportunidad para investigaciones futuras que puedan determinar la respuesta clínica al dividir a pacientes por subgrupos (dosis de inducción y dosis de mantenimiento) así como evaluar factores asociados a mejoría de actividad de la enfermedad posterior a tratamiento con rituximab en población mexicana.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Myasoedova, E., Crowson, C. S., Kremers, H. M., Therneau, T. M. & Gabriel, S. E. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum.* 62, 1576–1582 (2010).
2. Lee JE, Kim IJ, Cho MS, Lee J. A Case of Rheumatoid Vasculitis Involving Hepatic Artery in Early Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2017 Jul;32(7):1207–10.
3. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1589.
4. Aletaha, D., Wang, X., Zhong, S., Florentinus, S., Monastiriakos, K., & Smolen, J. S. (2019). Differences in disease activity measures in patients with rheumatoid arthritis who achieved DAS, SDAI, or CDAI remission but not boolean remission. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.*
5. Heidari B. Rheumatoid Arthritis: Early diagnosis and treatment outcomes. *Caspian J Intern Med.* 2011 Winter;2(1):161-70.
6. Silverman, G.J., Carson, D.A. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 5 (Suppl 4), S1 (2003).
7. Arbuckle, M. R. et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 349, 1526–1533 (2003).
8. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol.* 2021 Jan;22(1):10-18.

9. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):733-739.
10. Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA*, 320(13), 1360.
11. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):114-123.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-1588.
13. Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul;71(7):1190-6.
14. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):702-710.
15. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1479-1485.

16. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404-413.
17. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, Kremer JM, Greenberg JD, Reed GW, Gravallese EM, Furst DE. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther.* 2014 Feb 3;16(1):R40.
18. Ideguchi H, Ohno S, Hattori H et al: Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*, 2006; 8(3): R76.
19. Smolen, J.S.; Landewe, R.; Breedveld, F.C.; Buch, M.; Burmester, G.; Dougados, M.; Emery, P.; Gaujoux-Viala, C.; Gossec, L.; Nam, J.; et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73, 492–509.
20. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, Deane KD, Genovese M, Huston KK, Kerr G, Kremer J, Nakamura MC, Russell LA, Singh JA, Smith BJ, Sparks JA, Venkatachalam S, Weinblatt ME, Al-Gibbawi M, Baker JF, Barbour KE, Barton JL, Cappelli L, Chamseddine F, George M, Johnson SR, Kahale L, Karam BS, Khamis AM, Navarro-Millán I, Mirza R, Schwab P, Singh N, Turgunbaev M, Turner AS, Yaacoub S, Akl EA.



- 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul;73(7):924-939.
21. Chatzidionysiou, K.; Lie, E.; Nasonov, E.; Lukina, G.; Hetland, M.L.; Tarp, U.; Gabay, C.; van Riel, P.L.; Nordstrom, D.C.; Gomez-Reino, J.; et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: Pooled data from 10 European registries. *Ann. Rheum. Dis.* 2011, 70, 1575–1580.
22. Manders SH, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJ, Hartkamp A, Hendriks L, Brouwer E, Visser H, Vonkeman HE, Hendrikx J, Jansen TL, Westhovens R, van de Laar MA, van Riel PL. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 22;17(1):134.
23. Lee, Y.H.; Bae, S.C.; Song, G.G. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol. Int.* **2011**, 31, 1493–1499.
24. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, Curtis JR, Müller-Ladner U, Gaylis NB, Williams S, Reynard M, Tyrrell H. Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50(12):2223-32.

25. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, Agarwal S, Yin M, Kelman A. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):917-27.
26. Chatzidionysiou K, Lie E, Lukina G, Hetland ML, Hauge EM, Pavelka K, Gabay C, Scherer A, Nordström D, Canhao H, Santos MJ, Tomsic M, Rotar Z, Hernández MV, Gomez-Reino J, Ancuta I, Kvien TK, van Vollenhoven R. Rituximab Retreatment in Rheumatoid Arthritis in a Real-life Cohort: Data from the CERERRA Collaboration. *J Rheumatol*. 2017 Feb;44(2):162-169.
27. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1505-13.
28. E. R. Soriano, C. Galarza-Maldonado, M. H. Cardiel, B. A. Pons-Estel, L. Massardo, C. V. Caballero-Uribe, A. F. Achurra-Castillo, L. A. Barile-Fabris, J. Chávez-Corrales, J. F. Díaz-Coto, M. H. Esteva-Spinetti, M. Guibert-Toledano, F. Irazoque Palazuelos, M. W. Keiserman, A. V. Lomonte, L. M. H. Mota, C. Pineda Villaseñor, G. S. Alarcón, on behalf of GLADAR (Grupo Latino Americano de Estudio de Artritis Reumatoide), Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: the Latin American context, *Rheumatology*, Volume 47, Issue 7, July 2008, Pages 1097–1099.

29. Aga AB, Lie E, Uhlig T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):381-388.
30. Deane KD, Striebich CC, Holers VM. Prevention of rheumatoid arthritis: now is the time, but how to proceed? *Arthritis Rheumatol.* 2017;69 (5):873-877.
31. Smolen, J., Aletaha, D., Barton, A. et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18001 (2018).
32. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32:9.
33. Hernández-Cruz, B., García-Arias, M., Ariza Ariza, R., & Martín Mola, E. (2011). Rituximab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 7(5), 314–322.
34. Esposito, A. J., Chu, S. G., Madan, R., Doyle, T. J., & Dellaripa, P. F. (2019). Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clinics in Chest Medicine*.
35. Maranini B, Bortoluzzi A, Silvagni E, Govoni M. Focus on sex and gender: What we need to know in the management of rheumatoid arthritis. *J Pers Med.* 2022;12(3):499.
36. Garcia-Montoya, L., Villota-Eraso, C., Yusof, M. Y. M., Vital, E. M., & Emery, P. (2020). Lessons for rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *The Lancet Rheumatology*.

37. Emery, P., Fleischmann, R., Filipowicz-Sosnowska, A., Schechtman, J., Szczepanski, L., ... Kavanaugh, A. (2006). The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis & Rheumatism*, 54(5), 1390–1400.
38. Emery, P., Deodhar, A., Rigby, W. F., Isaacs, J. D., Combe, B., Racewicz, A. J., ... Tyrrell, H. (2010). Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(9), 1629–1635.
39. Edwards, J. C. W., Szczepański, L., Szechiński, J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D. R., ... Shaw, T. (2004). Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 350(25), 2572–2581.

## ANEXOS.

### ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

**ARTRITIS REUMATOIDE**  
HE CMNSXXI  
Hoja de Recolección de Datos

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

**Ficha de Identificación.**

Nombre: \_\_\_\_\_ Apellidos: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_

Sexo: M \_\_\_ F \_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Indicación de RTX: \_\_\_\_\_

Fecha de aplicación de RTX: \_\_\_\_\_

Dosis de RTX: \_\_\_\_\_ Numero de aplicaciones de RTX: \_\_\_\_\_

CDAIO (basal): \_\_\_\_\_ CDAI1 (posterior): \_\_\_\_\_

Porcentaje de cambio CDAI: \_\_\_\_\_ Criterio de respuesta CDAI: \_\_\_\_\_

Intervalo de evaluación: \_\_\_\_\_

Eventos adversos: Si \_\_\_ No \_\_\_ Tipo de evento adverso: \_\_\_\_\_

**ARTRITIS REUMATOIDE**  
HE CMNSXXI  
Hoja de Recolección de Datos

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

**Ficha de Identificación.**

Nombre: \_\_\_\_\_ Apellidos: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_

Sexo: M \_\_\_ F \_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Indicación de RTX: \_\_\_\_\_

Fecha de aplicación de RTX: \_\_\_\_\_

Dosis de RTX: \_\_\_\_\_ Numero de aplicaciones de RTX: \_\_\_\_\_

CDAIO (basal): \_\_\_\_\_ CDAI1 (posterior): \_\_\_\_\_

Porcentaje de cambio CDAI: \_\_\_\_\_ Criterio de respuesta CDAI: \_\_\_\_\_

Intervalo de evaluación: \_\_\_\_\_

Eventos adversos: Si \_\_\_ No \_\_\_ Tipo de evento adverso: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. SOLICITUD EXCEPCIÓN CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



Fecha: \_\_\_\_\_ 02 de junio de 2022 \_\_\_\_\_

### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide del departamento de reumatología del hospital de especialidades “Centro Médico Nacional Siglo XXI”** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

Pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab, dosis indicada. Edad, sexo y eventos adversos posterior a tratamiento con rituximab.

### MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide del departamento de reumatología del hospital de especialidades “Centro Médico Nacional Siglo XXI”** cuyo propósito es producto **comprometido de tesis**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dra. Rocio Catana Hernández

Categoría contractual: Médico de base adscrito de servicio de reumatología.

Investigador(a) Responsable





*No es quien seas en el interior, tus actos son... los que te definen.*  
BB, 2005.