



**UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Dr. WILLIAMS C. GORGAS
OFICINA DE SANTIAGO**

**MAESTRÍA EN GESTIÓN DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS CON
ÉNFASIS EN GESTIÓN FARMACÉUTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA**

**TÍTULO:
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB Y SU
IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES ARTRITIS REMAUTOIDE
REVISIÓN SISTEMÁTICA PRISMA.**

**MARIELYS MARIEL CARVAJAL CASTILLO
9- 741-8**

**Proyecto final de graduación presentado como requisito para optar por
el título de maestría en gestión de servicios farmacéuticos con énfasis en
gestión farmacéutica en atención primaria en la Universidad Latina de
Panamá.**

**Santiago,
Veraguas República
de Panamá 2026**



I. DEDICATORIA.

Dedico este trabajo a Dios, por el don de la vida y por guiar cada uno de mis pasos. Gracias a su infinita bondad, me otorgó la fortaleza, la sabiduría y la perseverancia necesarias para enfrentar los retos del camino y alcanzar la culminación de esta importante etapa de mi formación profesional.

A mi hijo, quien es mi mayor motivación para continuar avanzando, esforzarme y superarme cada día. Su amor ha sido la inspiración que me impulsa a luchar por cada meta y a no rendirme ante las dificultades.

A mi esposo, por estar siempre presente, por su apoyo incondicional, su paciencia y su ayuda constante en cada momento de este proceso. Su compañía ha sido un pilar en el camino recorrido.

A mis padres, por nunca dejarme sola cuando más los necesité, por su amor, comprensión y respaldo inquebrantable para poder culminar esta etapa tan importante de mi vida.

A cada uno de ustedes, les dedico este logro con profundo amor, gratitud y reconocimiento, porque también forman parte de este sueño alcanzado.



II. AGRADECIMIENTO.

Agradezco a Dios por brindarme fortaleza, sabiduría y perseverancia para culminar esta etapa de mi formación académica y profesional.

A mi hijo, por ser la inspiración que me impulsa a seguir avanzando y superarme cada día.

A mi esposo, por su apoyo incondicional, paciencia y compañía permanente durante este proceso.

A mis padres, por nunca dejarme sola cuando más los necesite.

Expreso un agradecimiento especial a la **profesora Diva Agudo** por su ayuda, orientación y enseñanzas, las cuales fueron valiosas para mi crecimiento académico y para el desarrollo de este trabajo.

De igual forma, agradezco a cada uno de los profesores que me acompañaron durante esta maestría, por compartir sus conocimientos y contribuir a mi formación profesional.

A todos, mi más sincera gratitud.



III. DECLARACIÓN JURADA

Yo, MARIELYS MARIEL CARVAJAL CASTILLO , con cédula 9-741-8, estudiante (o participante) graduando (a) de la carrera (o programa) de **MAESTRÍA EN GESTIÓN DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS CON ÉNFASIS EN ATENCION PRIMARIA** , declaro bajo la gravedad del juramento que el material que aparece en este Proyecto () Informe de Práctica () o Tesis () de grado es de mi producción intelectual, en razón de lo cual exonero a la Universidad Latina de Panamá de cualquier responsabilidad relacionada en este aspecto.

Para que conste firmo la presente declaración el día _____ del _____ mes de _____ del año 2026.

Compañía: _____

ÍNDICE GENERAL

I. DEDICATORIA.....	2
II. AGRADECIMIENTO.....	3
III. DECLARACIÓN JURADA.....	4
IV. RESUMEN.....	7
V. INTRODUCCION.....	9
CAPÍTULO I.	11
1.0 Planteamiento del problema Error! Bookmark not defined.	
1.1 Planteamiento del problema	12
1.2. Justificación del estudio	15
1.3. Objetivos de la investigación	16
1.3.1 Objetivo General.....	16
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	17
2.1 Antecedentes Historicos	18
2.1 Definición del rituximab	20
2.2 Importancia del tratamiento con rituximab en pacientes con artritis reumatoide	21
2.3 Farmacocinética del rituximab	24
2.4 Farmacodinamia de rituximab.....	26
2.5 Efectos secundarios del rituximab	30
2.6 Costos y beneficios del tratamiento	33
2.7 Indicaciones médicas del rituximab	36
2.8 Efectos adversos del rituximab	40
CAPÍTULO III.	45
MARCO METODOLÓGICO.....	45
3.1. Tipo de estudio.....	46
3.2 Población	46
3.3 muestra	46
3.4 Procedimiento para l búsqueda.	46
3.4.1 Selección de estudios criterio de inclusión y exclusión	47
3.5. Aplicación del Método PRISMA	49
3.6. Instrumentos para los criterios de elegibilidad	49
3.7 Procesamiento y análisis de los Criterios y evaluación de calidad	57
Análisis de los artículos:	65
CAPÍTULO IV. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	70
4.1.1 DESARROLLO DEL METANÁLISIS	75

Figura 3. Florest Plot Tratamiento con rituximab, eficacia, impacto en la calidad de vida,

pacientes con artritis, reumatoides.	78
CONCLUSIONES	81
RECOMENDACIONES.....	84
BIBLIOGRAFIA.....	85
ANEXOS	88
Anexos 1	89

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1	Criterios de Selección Y Exclusion	48
TABLA 2	Criterios de Elegibilidad de los Articulos	50
TABLA 3	Resultados de la evaluación críticas de las evidencias científicas	59
TABLA 4	Estadística de Países de Artículos Seleccionados.....	68
TABLA 5	Resultado de los tres artículos seleccionados y evaluados críticamente por los autores en relación a Tratamiento con rituximab, eficacia, impacto en la calidad de vida, pacientes con artritis, reumatoides.	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	3.7.1 Diagrama de Flujo Prisma	66
Figura 2.	Países de Artículos Seleccionados.....	68
Figura 3.	Florest Plot Tratamiento con rituximab, eficacia, impacto en la calidad de vida, pacientes con artritis, reumatoides.	78

IV. RESUMEN

La artritis reumatoide afectó la funcionalidad, la autonomía y la calidad de vida, lo que justificó revisar terapias biológicas como rituximab. **Objetivo general:** Analizar las evidencias científicas sobre la eficacia del tratamiento con rituximab y su impacto en la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoide mediante una revisión sistemática basada en la guía PRISMA. **Materiales y método:** se realizó una revisión sistemática de la literatura con diseño analítico retrospectivo. La búsqueda se efectuó en PubMed, Scopus, SciELO, Redalyc, La Referencia y Google Académico, utilizando descriptores relacionados con rituximab, artritis reumatoide, eficacia y calidad de vida. Se identificaron 60 artículos y, tras aplicar criterios de inclusión, exclusión y evaluación metodológica mediante Caspe, se seleccionaron 13 estudios para la muestra final. **Resultados:** Los estudios analizados mostraron que rituximab se asoció con mejoría en la actividad de la enfermedad, reducción del dolor, mejor función física y resultados favorables en calidad de vida, especialmente en pacientes con respuesta insuficiente a metotrexato o terapias anti-TNF. También se describieron beneficios clínicos en contextos de práctica real, junto con la necesidad de monitoreo farmacoterapéutico y seguimiento de eventos adversos. La evidencia indicó además utilidad de biosimilares y posibles ventajas en términos de costo-beneficio. **Conclusión:** Se concluyó que rituximab mostró eficacia clínica y aportó mejoría en desenlaces funcionales y de calidad de vida; sin embargo, persistieron diferencias metodológicas entre los estudios que limitaron una comparación completamente homogénea.

Palabras clave: rituximab, artritis reumatoide, eficacia, calidad de vida, revisión sistemática.

Abstract

Rheumatoid arthritis affected functionality, autonomy, and quality of life, which justified reviewing biological therapies such as rituximab.

General objective: To analyze the scientific evidence on the efficacy of rituximab treatment and its impact on the quality of life of patients with rheumatoid arthritis through a systematic review based on the PRISMA guidelines. **Materials and**

Methods: A systematic literature review with a retrospective analytical design was conducted. The search was carried out in PubMed, Scopus, SciELO, Redalyc, La Referencia, and Google Scholar, using descriptors related to rituximab, rheumatoid arthritis, efficacy, and quality of life. A total of 60 articles were identified and, after applying inclusion and exclusion criteria and methodological evaluation using CASPe, 13 studies were selected for the final sample. **Results:** The analyzed studies showed that rituximab was associated with improvement in disease activity, pain reduction, better physical function, and favorable outcomes in quality of life, especially in patients with insufficient response to methotrexate or anti-TNF therapies. Clinical benefits were also described in real-world practice settings, along with the need for pharmacotherapeutic monitoring and follow-up of adverse events. The evidence also indicated the usefulness of biosimilars and possible advantages in terms of cost-benefit. **Conclusion:** It was concluded that rituximab showed clinical efficacy and contributed to improvements in functional outcomes and quality of life; however, methodological differences among the studies persisted, limiting a fully homogeneous comparison.

Keywords: rituximab, rheumatoid arthritis, efficacy, quality of life, systematic review

V. INTRODUCCION

La presente investigación aborda la eficacia del tratamiento con rituximab y su impacto en la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoide, mediante una revisión sistemática desarrollada bajo la guía PRISMA. La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria crónica que afecta de forma progresiva las articulaciones, compromete la función física y altera múltiples dimensiones de la vida cotidiana del paciente. En este contexto, términos como eficacia terapéutica, calidad de vida, tratamiento biológico, seguimiento clínico y revisión sistemática constituyen ejes centrales para comprender el alcance del estudio, especialmente dentro del campo de la gestión de servicios farmacéuticos y la atención primaria.

El propósito de este trabajo es analizar la evidencia científica disponible sobre el uso de rituximab en pacientes con artritis reumatoide, con énfasis en su efecto sobre la actividad de la enfermedad y sobre la calidad de vida. Esta intención responde a la necesidad de reunir información dispersa en distintas publicaciones y transformarla en una síntesis útil para la toma de decisiones clínicas, farmacéuticas y académicas. El estudio también busca ofrecer una visión ordenada de los hallazgos reportados en la literatura, considerando que el rituximab ha sido utilizado como alternativa terapéutica en pacientes con respuesta insuficiente al metotrexato o a otros agentes biológicos.

La problemática que da origen a esta investigación se relaciona con el peso clínico, social y asistencial de la artritis reumatoide. Esta enfermedad no solo produce dolor,

inflamación y deterioro funcional, sino que también interfiere en la autonomía, en la productividad y en el bienestar emocional de quienes la padecen. Aunque el rituximab ha mostrado resultados favorables en distintos escenarios clínicos, persisten diferencias entre estudios en cuanto a dosis, respuesta terapéutica, seguridad e impacto sobre la calidad de vida. A ello se suma que, en contextos como Panamá y América Latina, el acceso a terapias biológicas, el seguimiento farmacoterapéutico y la generación de evidencia local todavía requieren mayor consolidación. Por ello, revisar de manera sistemática la literatura disponible permite valorar con mayor claridad el lugar que ocupa este medicamento en el manejo de la artritis reumatoide.

En cuanto a su organización, el trabajo se estructura en cuatro capítulos. El primero presenta el planteamiento del problema, la justificación y los objetivos de la investigación. El segundo desarrolla el marco teórico, con apartados sobre antecedentes, definición del rituximab, farmacocinética, farmacodinamia, efectos secundarios, costos, beneficios e indicaciones médicas. El tercero describe el marco metodológico, incluyendo tipo de estudio, búsqueda bibliográfica, criterios de selección, aplicación de PRISMA e instrumentos de evaluación. Finalmente, el cuarto capítulo expone la presentación y análisis de la información, así como la síntesis de los hallazgos obtenidos.

CAPÍTULO I.

1.1 Planteamiento del problema.

La artritis reumatoide (AR) se define por ser un trastorno autoinmunitario inflamatorio crónico que afecta predominantemente a las articulaciones sinoviales, lo que provoca dolor, deformidad y deterioro funcional progresivo. A escala mundial, se estima que su prevalencia oscila entre el 0,5% y el 1% de la población adulta, y presenta una mayor incidencia entre las mujeres y las personas mayores de 40 años (Korhonen y Moilanen, 2009). La carga de la enfermedad va más allá de la mera funcionalidad física e influye significativamente en la calidad de vida, la productividad laboral y los gastos de atención médica.

En el año 2022, la Organización Mundial de la Salud, proyectó que más de 18 millones de personas se verían afectadas por la artritis reumatoide, lo que representa hasta el 35% de los casos de discapacidad musculoesquelética crónica. En la región de América Latina, se observa que la prevalencia fluctúa entre el 0,3% y el 0,7%. Los países que presentan las tasas de prevalencia más altas son México, Brasil, Colombia y Chile, donde los sistemas de salud enfrentan importantes desafíos a la hora de proporcionar terapias biológicas altamente eficaces, lo que se debe principalmente a sus implicaciones financieras y a la ausencia de programas de monitoreo farmacoterapéutico. En Panamá, aunque no hay datos epidemiológicos oficiales actualizados, las estimaciones proporcionadas por el Ministerio de Salud (MINSA) sugieren una prevalencia cercana al 0.6%, que afecta predominantemente a mujeres de entre 40 y 65 años. El sistema de salud pública de Panamá ha integrado progresivamente las terapias biológicas, como el rituximab; sin embargo, siguen existiendo obstáculos para el acceso y la adherencia a estas terapias debido a sus elevados costos y a la limitada disponibilidad de atención de

seguimiento especializada

Investigaciones recientes, han demostrado que el rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido al CD20, ha revolucionado el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) refractaria y ha demostrado mejoras notables en los índices de actividad de la enfermedad (como el DAS28) y en la calidad de vida en general (Harrold et al., 2017). No obstante, la eficacia terapéutica presenta variabilidad entre los pacientes y los protocolos de retratamiento siguen sin estar lo suficientemente estandarizados, lo que genera ambigüedad con respecto a la optimización de las ventajas clínicas y el perfil de seguridad a largo plazo. En el contexto de Panamá, las observaciones clínicas del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias de Madrid indican que, a pesar de la administración de rituximab en pacientes que presentan artritis reumatoide grave resistente al metotrexato o a los tratamientos contra el TNF, su efecto sobre la calidad de vida aún no se ha evaluado sistemáticamente.

Los principales determinantes que contribuyen a la influencia restringida en la calidad de vida de las personas afectadas por la artritis reumatoide (AR) están intrínsecamente asociados tanto con los mecanismos fisiopatológicos de la afección como con diversas influencias socioeconómicas. Desde una perspectiva biológica, la hiperactivación de la respuesta inmune, caracterizada por la sobreproducción de autoanticuerpos (incluidos los anticuerpos contra el factor reumatoide y las proteínas anticitrulinadas), precipita la inflamación sinovial crónica, la destrucción del cartílago y el hueso y una disminución gradual de las capacidades funcionales (Schioppo y Ingegnoli, 2017).

A nivel mundial, se han puesto en marcha iniciativas para mejorar el tratamiento holístico de la artritis reumatoide (AR), incluida la integración de las terapias

biológicas en las directrices establecidas por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR). El rituximab ha sido reconocido como una opción terapéutica fiable y eficaz para los pacientes que no responden a los agentes del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (Smolen et al., 2006). En Panamá, el Ministerio de Salud (MINSa), junto con la Caja de Seguro Social (CSS), ha abogado por la incorporación del rituximab y sus biosimilares en la lista nacional de medicamentos esenciales, junto con la promoción de las iniciativas de farmacovigilancia y monitoreo clínico. En los hospitales, los departamentos de reumatología han comenzado a implementar protocolos de estratificación de riesgos y educación de los pacientes con el objetivo de optimizar la adherencia al tratamiento y minimizar los efectos adversos. Sin embargo, se necesitan pruebas sistemáticas sobre su influencia en la calidad de vida, lo que corrobora la justificación de la presente investigación.

Pregunta de Investigación.

Cuál es la eficacia del tratamiento con rituximab y su impacto en la calidad de vida de pacientes artritis reumatoide revisión sistemática PRISMA.?

1.2. Justificación del estudio.

La artritis reumatoide constituye una patología inflamatoria crónica que precipita una discapacidad progresiva y afecta a los ámbitos físico, emocional y social de los pacientes, lo que ejerce una carga económica considerable para los sistemas de salud. El rituximab, un anticuerpo monoclonal contra el CD20, se ha convertido en una alternativa terapéutica reconocida para los casos de resistencia al metotrexato y a otros agentes biológicos, lo que ha demostrado una mejora significativa en la actividad de la enfermedad, el alivio del dolor y la funcionalidad articular. Sin embargo, los conocimientos existentes sobre su influencia en la calidad de vida, la adherencia de los pacientes, la seguridad a medio y largo plazo y su eficacia en contextos de ingresos medios siguen siendo fragmentarios. Esta revisión sistemática, realizada de acuerdo con las directrices PRISMA, tiene como objetivo sintetizar la evidencia existente sobre la eficacia clínica del rituximab, sus ramificaciones en la calidad de vida y la incidencia de los eventos adversos.

Los resultados permitirán apoyar la actualización de protocolos terapéuticos, la educación del paciente, la comparación con otros biológicos y biosimilares y la toma de decisiones en escenarios con recursos limitados. Además, se generarán insumos técnicos útiles para autoridades sanitarias, programas de farmacovigilancia y futuras investigaciones multicéntricas, con especial interés en su aplicabilidad en Panamá y América Latina.

1.3. Objetivos de la investigación.

1.3.1 Objetivo general.

Analizar las evidencias científicas y la Evaluación de la eficacia del tratamiento con rituximab y su impacto en la calidad de vida de pacientes artritis reumatoide revisión sistemática PRISMA.

1.3.2. Objetivos específicos.

- Identificar y Seleccionar estudios relevantes que aborden la relación entre Tratamiento con rituximab, eficacia, impacto en la calidad de vida, pacientes con artritis, reumatoides.
- Evaluar la calidad y validez de los estudios incluidos en la revisión sistemática prisma.
- Sintetizar la Evidencia disponible sobre Evaluación de la eficacia del tratamiento con rituximab y su impacto en la calidad de vida de pacientes artritis reumatoides.
- Analizar las implicaciones de los factores, los riesgos asociados al tratamiento con rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes históricos.

Las dimensiones históricas de la aplicación del rituximab.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (procedente tanto de fuentes murinas como humanas) que se dirige específicamente al antígeno CD20 presente en las células B. Desarrollado inicialmente durante la década de 1990 para el tratamiento de las neoplasias de células B, recibió su primera aprobación reglamentaria en 1997 para el tratamiento del linfoma no hodgkiniano de células B. Tras este logro fundamental, su aplicación se amplió posteriormente para abarcar otras patologías asociadas a los linfocitos B. En el marco de la artritis reumatoide (AR), un trastorno autoinmunitario persistente que se caracteriza por la inflamación de las articulaciones y la presencia de autoanticuerpos, se han observado avances clínicos notables gracias al agotamiento de las células B.

Esto dio como resultado la ejecución exitosa de ensayos clínicos relacionados con la artritis reumatoide (AR) refractaria, que culminaron en el año 2006 con la aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos del rituximab junto con el metotrexato para personas que presentaban AR activa de moderada a grave y que demostraban una respuesta insuficiente a los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF).

(Grillo-López. (2000))

Desde entonces, el rituximab se ha integrado en el repertorio terapéutico para la AR y su utilización ha aumentado progresivamente entre los pacientes afectados por una enfermedad refractaria, en particular aquellos que son seropositivos para el factor reumatoide o los anticuerpos contra la proteína citrulinada, ya que la

depleción de células B parece aumentar la eficacia en este subgrupo específico.

(Genovese 2016)

Históricamente, la llegada del rituximab supuso una transformación fundamental en los paradigmas de tratamiento al proporcionar una terapia biológica dirigida alternativa distinta de los agentes antiTNF, lo que mejoró el pronóstico de los pacientes con AR que anteriormente habían mostrado respuestas inadecuadas a las modalidades terapéuticas existentes.

En conjunto, el conocimiento acumulado sobre la artritis reumatoide (AR) y varios trastornos autoinmunes ha aclarado que el potencial terapéutico del rituximab se extiende más allá del ámbito de la oncología. Los estudios de casos empíricos y los metaanálisis sistemáticos han demostrado una mejoría sintomática con la administración de rituximab en enfermedades como el pénfigo vulgar, la polineuropatía desmielinizante crónica, la miastenia grave y la neuromielitis óptica (Totoritis-2006)

Sin embargo, es imperativo tener en cuenta que no todas las enfermedades autoinmunes muestran una capacidad de respuesta uniforme; por ejemplo, en el contexto del lupus eritematoso sistémico, los ensayos clínicos rigurosamente controlados no han podido revelar una ventaja estadísticamente significativa asociada con el rituximab.

Por el contrario, en el contexto específico de la artritis reumatoide, hay pruebas científicas sólidas que han corroborado tanto la eficacia a largo plazo como la seguridad del rituximab, reforzando así su función terapéutica en el tratamiento de esta enfermedad en particular.

2.1 Definición del rituximab.

El rituximab constituye un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1 que se dirige específicamente contra el antígeno CD20, una proteína asociada a la membrana que se expresa en la superficie de las células B desde las últimas etapas del desarrollo preB hasta las células B completamente maduras. Este agente terapéutico está ausente en las células madre, las células pro-B o las células plasmáticas; en consecuencia, la aplicación de rituximab produce predominantemente el agotamiento de los linfocitos B circulantes y del tejido linfático asociado, al tiempo que protege las células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Al interactuar con el CD20, el rituximab inicia los mecanismos efectores del sistema inmunitario que facilitan la aniquilación de estas células B: citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y apoptosis directa de las células B.

En terminología farmacológica, el rituximab se clasifica como un agente biológico dentro de la categoría de agentes modificadores de la enfermedad (fármacos antirreumáticos modificadores biológicos de la enfermedad o DAR biológico) empleados para modular la respuesta inmunitaria aberrante en afecciones mediadas por anticuerpos y células B. (Pavlasova -2020.

En resumen, el rituximab se caracteriza por ser un anticuerpo monoclonal anti-CD20 con la capacidad de eliminar los linfocitos B circulantes. Fue el primer anticuerpo monoclonal autorizado para su uso en oncología y, posteriormente, se convirtió en uno de los primeros agentes biológicos autorizados para el tratamiento de la artritis

reumatoide refractaria.

Su composición quimérica (que comprende elementos murinos y humanos) indica que aproximadamente el 30% de su secuencia de aminoácidos proviene de fuentes murinas (región variable), mientras que el resto se deriva de fuentes humanas (región constante de IgG1 α), lo que confiere una afinidad considerable por el antígeno diana, pero también puede introducir una inmunogenicidad potencial (la propensión a generar anticuerpos contra el rituximab) en ciertos individuos. Este perfil distintivo del rituximab, caracterizado por su alta especificidad hacia las células B y un mecanismo que facilita su agotamiento prolongado, respalda su utilidad terapéutica en escenarios clínicos en los que las células B contribuyen significativamente a la patogénesis de diversas enfermedades. (Hanif -2024).

2.2 Importancia del tratamiento con rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

La artritis reumatoide representa un trastorno autoinmunitario crónico que se caracteriza por una inflamación sinovial persistente, una degradación progresiva de las articulaciones y manifestaciones sistémicas, que afectan negativamente a la calidad de vida y a las capacidades funcionales de los pacientes. Los enfoques terapéuticos convencionales que utilizan medicamentos antirreumáticos sintéticos modificadores de la enfermedad (como el metotrexato) y las intervenciones biológicas posteriores (por ejemplo, agentes contra el TNF) provocan la remisión o una baja actividad de la enfermedad en una proporción considerable de personas; sin embargo, existe un subgrupo notable que muestra una respuesta insuficiente a estas modalidades de tratamiento iniciales. En este sentido, la llegada del rituximab

ha sido central para abordar la brecha terapéutica para los pacientes con artritis reumatoide que son refractarios a las terapias biológicas alternativas. El rituximab proporciona un mecanismo de acción diferenciado, el agotamiento selectivo de las células B, dirigido a una vía patogénica fundamental de la artritis reumatoide asociada a la generación de autoanticuerpos (incluidos los anticuerpos contra el factor reumatoide y los anticuerpos contra la PCC) y a la activación de la cascada inflamatoria mediada por las células B. Numerosos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han demostrado la eficacia del rituximab para mejorar la actividad de la enfermedad y la calidad de vida de las personas que padecen artritis reumatoide. (Aletaha - Smolen 2018)

Refractario. Por ejemplo, en ensayos clínicos aleatorizados en los que participaron pacientes con artritis reumatoide (AR) activa que mostraron una falta de respuesta a los fármacos antitumorales (antiTNF), la combinación de rituximab y metotrexato dio como resultado tasas de respuesta clínica notablemente superiores (tal como se definen según los criterios del ACR50 y la remisión del DAS28) cuando se juxtaponen con las del placebo.

Una revisión sistemática Cochrane, que abarcó ocho estudios con un total de 2720 participantes, confirmó la afirmación de que la administración de rituximab (en dos dosis de 1000 mg) junto con metotrexato demuestra una mayor eficacia para aliviar los síntomas y desacelerar la progresión radiográfica de la AR en comparación con la monoterapia con metotrexato. (Aletaha- Smolen 2018)

De manera significativa, más allá del tratamiento de la inflamación articular, se ha

documentado que el tratamiento con rituximab mejora la funcionalidad física y el estado de salud subjetivo de los pacientes. La revisión antes mencionada indicó que una proporción considerablemente mayor de pacientes que recibieron rituximab experimentaron avances clínicamente significativos en los aspectos físicos y mentales de la calidad de vida relacionada con la salud (evaluados mediante el SF-36) durante un período de seguimiento de 6 a 12 meses, en comparación con el grupo de control. (Totoritis -2006)

En términos numéricos, casi el doble del número de pacientes de la cohorte de rituximab informaron de mejoras en su bienestar físico general (con una relación de riesgo cercana a 2,0 y un número necesario de tratamiento (NNT) de alrededor de 4) en comparación con la cohorte que solo recibió medicamentos antirreumáticos convencionales modificadores de la enfermedad (DMARD), lo que subraya su efecto beneficioso sobre las capacidades funcionales y el alivio del dolor. La importancia del rituximab en el tratamiento de la AR queda ilustrada además por el hecho de que proporciona una alternativa terapéutica eficaz para los pacientes que tienen contraindicaciones o no han respondido favorablemente a los tratamientos contra el TNF. Las directrices internacionales, como las recomendaciones de la EULAR de 2019, abogan por la inclusión del rituximab como tratamiento biológico de segunda línea para la artritis reumatoide activa en los casos en que los tratamientos contra el TNF no sean eficaces, especialmente en los pacientes seropositivos. (Aletaha -Smolen 2018).

2.3 Farmacocinética del rituximab.

El rituximab se administra mediante perfusión intravenosa, normalmente en dosis que oscilan entre 500 mg y 1000 mg. Debido a sus características proteómicas (anticuerpo IgG1, con un peso molecular de aproximadamente 145 kDa), su perfil farmacocinético difiere notablemente del de los fármacos convencionales. No se absorbe por vía oral (ya que se degradaría en el tracto gastrointestinal), por lo que la vía de administración intravenosa garantiza.

La biodisponibilidad completa se observa al 100%. Tras la perfusión, el rituximab se distribuye predominantemente en el compartimento vascular y los espacios intersticiales: el volumen de distribución es relativamente bajo, se estima en aproximadamente 4 a 5 litros, lo que es análogo al volumen plasmático, lo que sugiere que persiste predominantemente en el aparato circulatorio. (Smolen (2018)). Esta observación se alinea con los objetivos terapéuticos pretendidos (linfocitos B circulantes y residentes en los tejidos) y con las dimensiones moleculares sustanciales del compuesto, lo que restringe la diseminación extensa en varios tejidos. El proceso de eliminación del rituximab del organismo se produce por vías de depuración atípicas, ya que no sufre una conversión metabólica significativa en los tejidos hepáticos ni se excreta de forma inalterada por los mecanismos renales (su aclaramiento renal sigue siendo mínimo debido a su tamaño molecular). Más bien, el proceso de eliminación depende de las vías de catabolismo de las proteínas (participación del sistema reticuloendotelial y degradación lisosómica) y está modulado por la presencia del antígeno diana específico (CD20). Al principio, cuando existe una población considerable de células B, una parte del agente terapéutico se utiliza para unirse a estas células (lo que se denomina «eliminación

mediada por receptores» o «sumidero de antígenos»). A medida que se agotan las células B, la velocidad de eliminación disminuye y la persistencia del fármaco en el sistema aumenta.

Las investigaciones farmacocinéticas indican que, tras la administración de dos dosis de 1000 mg, el aclaramiento sistémico medio es notablemente bajo ($\sim 0,01$ l/h), mientras que la semivida terminal promedio es de aproximadamente 19 días. (M -Shaw 2004)

Sin embargo, se ha observado una variabilidad interindividual sustancial; se ha observado que la vida media dura entre varios días y casi 2 meses.

Esta variabilidad está influenciada en parte por la carga inicial de células B, así como por varios factores específicos del paciente.

En términos empíricos, el agotamiento de las células B inducido por el rituximab suele durar de cuatro a seis meses en la mayoría de los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide, lo que concuerda con los parámetros temporales de la vida media efectiva del fármaco y sus influencias farmacodinámicas, tal como se informa. Es imperativo reconocer que variables como la masa corporal, el sexo y la existencia de anticuerpos contra el rituximab pueden afectar significativamente a los perfiles farmacocinéticos. Por ejemplo, la evidencia empírica sugiere que las mujeres a las que se les ha diagnosticado artritis anticonvulsiva muestran una disminución en la tasa de eliminación del rituximab en comparación con sus homólogos masculinos. (Este fenómeno puede atribuirse a la reducción de la masa corporal y del volumen de distribución), lo que resulta en niveles ligeramente elevados de exposición al fármaco. (Jang- 2007).

Sin embargo, estas variaciones no necesitaron una modificación de la dosis en función del sexo. Además, no hay pruebas que indiquen que la disfunción renal o hepática influya significativamente en la farmacocinética del rituximab, aunque no se han realizado investigaciones sistemáticas en estas poblaciones específicas. En conclusión, el rituximab administrado por vía intravenosa demuestra una distribución restringida en el espacio intravascular y una eliminación prolongada por catabolismo, lo que culmina con una semivida prolongada de aproximadamente 2 a 3 semanas. Su eficacia terapéutica, caracterizada por el agotamiento de las células B, se mantiene normalmente durante varios meses, lo que facilita que numerosos pacientes con artritis reumatoide dispongan de intervalos de dosificación bianuales. Estos hallazgos farmacocinéticos avalan la práctica clínica de volver a administrar rituximab para la artritis reumatoide aproximadamente cada 6 a 12 meses, dependiendo de la repoblación de células B o del resurgimiento clínico de la enfermedad.

2.4 Farmacodinamia de rituximab.

La farmacodinámica del rituximab se refiere a su influencia en el organismo para obtener el efecto terapéutico deseado, en concreto, la reducción de las células B CD20+, junto con las ramificaciones inmunológicas derivadas de esta reducción. El rituximab logra este objetivo uniéndose selectivamente al antígeno CD20 expresado en la superficie de los linfocitos B, iniciando su eliminación a través de varios mecanismos efectores inherentes al sistema inmunitario. Inicialmente, la interacción entre el complejo rituximab-CD20 y el sistema del complemento desencadena la activación de la cascada del complemento, que culmina con la generación del

complejo de ataque a la membrana, que facilita la lisis directa del linfocito (citotoxicidad mediada por el complemento). Además, la región Fc del rituximab interactúa con los receptores Fc localizados en las células efectoras, incluidas las células asesinas naturales (NK), los macrófagos y los neutrófilos, lo que provoca la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos (ADCC); en este proceso, las células efectoras liberan gránulos citotóxicos y enzimas que promueven la desaparición de los linfocitos opsonizados. (Genentech 2021)

Además, la interacción del rituximab con las células B puede provocar señales proapoptóticas en el entorno celular, lo que facilita el proceso de muerte celular programada. El resultado farmacodinámico general se caracteriza por una reducción rápida y sostenida de las células B circulantes y residentes en los tejidos. En las personas diagnosticadas con artritis reumatoide (AR), las evaluaciones histopatológicas y citométricas indican que casi todas las células B periféricas (identificadas como células CD19+) se eliminan del torrente sanguíneo quince días después de la administración inicial del rituximab. (Taylor- 2007)

Esta depleción es notablemente extensa y duradera: la mayoría de los pacientes presentan una ausencia total o una disminución significativa del recuento de células B durante un período mínimo de seis meses.

El proceso de repoblación de células B normalmente comienza aproximadamente entre seis y nueve meses después del tratamiento y, en numerosos casos, los niveles de células B se normalizan alrededor de doce meses después de completar el régimen de rituximab.

Sin embargo, existe cierto grado de variabilidad; una pequeña fracción de pacientes (aproximadamente el 4%) puede experimentar una supresión de las células B que dura más de tres años después de un régimen de tratamiento singular.

Genentech- 2021)

Esta característica farmacodinámica aclara el intervalo habitual de repetición del tratamiento con rituximab en la artritis reumatoide (AR), que se produce cada seis a doce meses, en función de la actividad clínica. La disminución de los linfocitos B engendra una multitud de ramificaciones inmunológicas que sustentan su eficacia terapéutica en la artritis reumatoide. Al disminuir notablemente la población de células B, el rituximab reduce la síntesis de autoanticuerpos patógenos, incluidos los anticuerpos contra el factor reumatoide y los anticuerpos contra la CCP. Los estudios empíricos han demostrado una reducción sostenida y significativa de las concentraciones autorreactivas de IgM e IgG tras la administración de rituximab durante un mínimo de cinco a once meses. (Beukelman- 2019.

Si bien solo ~14% de los pacientes mostraron caídas de inmunoglobulinas por debajo del rango normal, esta reducción de autoanticuerpos se asocia a la mejoría clínica en AR. Asimismo, la eliminación de células B afecta la activación de células T (al disminuir la presentación de antígenos y la estimulación mediada por B), y reduce la producción de citocinas proinflamatorias derivadas de células B (como TNF, IL-6). El resultado es una disminución global de la inflamación sinovial y, con ello, mejoría de la hinchazón, el dolor articular y la rigidez en los pacientes tratados.

Cambridge -2012)

Es notable que, pese a la intensa depleción de linfocitos B, la producción de inmunoglobulinas totales (anticuerpos protectores frente a infecciones) se ve afectada solo modestamente en el corto plazo. Estudios en AR encontraron que a los 6 meses de rituximab, las concentraciones medias de IgG, IgA e IgM permanecen dentro de rangos normales en la mayoría de pacientes, con solo leves descensos. Esto sugiere que las células plasmáticas de larga vida (que no expresan CD20) continúan produciendo anticuerpos preexistentes, lo cual es beneficioso para mantener cierta inmunidad humoral. No obstante, con dosis repetidas de rituximab a lo largo de años, sí se ha documentado en algunos pacientes hipogammaglobulinemia (especialmente descenso de IgM e IgG) que puede aumentar la susceptibilidad a infecciones. (Saraux -2009)

En resumen, la farmacodinamia de rituximab en AR se caracteriza por: 1) eliminación eficaz de linfocitos B CD20+ periféricos y tisulares; 2) reducción de autoanticuerpos e interrupción de la retroalimentación inflamatoria mediada por células B; y 3) atenuación de la inflamación articular y detención del daño estructural articular. Estos efectos explican la capacidad de rituximab para inducir remisión clínica y mejorar la calidad de vida en pacientes con AR refractaria, validada por múltiples estudios clínicos. Cabe destacar que la duración del efecto terapéutico (depleción B) tras un ciclo de rituximab es limitada en el tiempo, por lo que los pacientes suelen requerir retratamientos periódicos para mantener la respuesta. La reconstitución de la población de linfocitos B tras rituximab es el marcador que se correlaciona con la recurrencia de la actividad de la enfermedad, guiando así la repetición del tratamiento en la práctica clínica.

2.5 Efectos secundarios del rituximab

De acuerdo con la naturaleza de las terapias biológicas, la administración del rituximab va acompañada de una serie de efectos secundarios que están intrínsecamente relacionados con sus mecanismos farmacológicos y métodos de administración. En general, la mayoría de las personas diagnosticadas con artritis reumatoide toleran bien el rituximab, y los efectos adversos prevalentes suelen ser controlables. Los efectos secundarios predominantes están relacionados con el proceso de perfusión intravenosa y con una respuesta inmunológica aguda provocada por el anticuerpo monoclonal quimérico. Durante la perfusión de rituximab o inmediatamente después de la misma, se observa con frecuencia la aparición de reacciones leves a moderadas relacionadas con la perfusión. Estas reacciones se manifiestan de forma característica a través de síntomas como fiebre, escalofríos, náuseas, prurito, erupciones urticarias, exantema cutáneo y angioedema leve. (Genentech- 2024)

En las investigaciones clínicas preliminares, una proporción sustancial de los participantes (aproximadamente el 80%) manifestó algún tipo de síntoma de reacción durante la infusión inaugural de rituximab.

Afortunadamente, la mayoría de estas reacciones adversas se caracterizan por una gravedad leve a moderada y pueden controlarse eficazmente mediante una disminución de la velocidad de perfusión y la administración de agentes farmacológicos previos a la infusión (como antihistamínicos, paracetamol y corticosteroides).

Las reacciones graves (que incluyen, entre otras, anafilaxia, broncoespasmo

pronunciado o hipotensión significativa) son poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1% entre los pacientes.

La implementación sistemática de los protocolos de premedicación y el ajuste gradual de las velocidades de perfusión han contribuido a una reducción significativa de la incidencia de reacciones graves a la perfusión en la práctica clínica contemporánea. Otro efecto adverso relativamente prevalente es la aparición de infecciones leves a moderadas durante los meses siguientes al tratamiento. El mecanismo de acción del rituximab, a través de la depleción de células B, puede hacer que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones, que afectan principalmente al sistema respiratorio (como la sinusitis y la bronquitis) o al sistema urinario, por lo general debido a patógenos con perfiles etiológicos comunes. En los pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con rituximab, se ha documentado la aparición de infecciones leves a tasas comparables a las observadas con otros fármacos biológicos. Entre el espectro de patógenos oportunistas, se han notificado casos de reactivación del virus de la varicela zóster (que provocan culebrilla) en algunos casos, junto con una prevalencia elevada de infecciones estafilocócicas o neumocócicas, especialmente en personas con enfermedades comórbidas o en personas que reciben tratamiento con esteroides simultáneamente. (Genentech -2024)

Sin embargo, es imperativo reconocer que, durante un seguimiento prolongado, la incidencia de infecciones graves asociadas al rituximab es análoga a la observada con otros medicamentos antirreumáticos modificadores biológicos de la enfermedad (DARM), como el abatacept o el tocilizumab. Por ejemplo, una investigación poblacional realizada en Suecia y Dinamarca (Gron -2019) reveló que no había un

aumento significativo del riesgo de infecciones graves entre los pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían rituximab en comparación con los tratados con abatacept o tocilizumab. Además, los resultados acumulados de una amplia duración de 9,5 años de ensayos clínicos (que abarcaron casi 12 000 pacientes/año de exposición) indicaron que la incidencia de infecciones graves relacionadas con el rituximab se mantuvo constante a lo largo de varios ciclos de tratamiento y no mostró una tendencia al alza con el tiempo.

Entre los diversos efectos adversos, se han documentado casos de neutropenia de inicio tardío (caracterizados por una reducción del recuento de neutrófilos que se produce varias semanas después del tratamiento) en una fracción menor de personas sometidas a tratamiento. Esta neutropenia suele ser

transitoria y asintomática, pero en casos raros podría predisponer a infección; por ello se recomienda monitorear hemogramas en el seguimiento. También se han documentado reacciones cutáneas como rash leve o prurito aparte de las reacciones infusionales; excepcionalmente, rituximab se ha asociado con reacciones mucocutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), aunque es difícil establecer causalidad y son extremadamente infrecuentes. Un efecto secundario propio de la inmunoterapia con rituximab es la disminución en la respuesta a vacunas. Dado que la producción de anticuerpos nuevos está reducida mientras las células B permanecen repletadas, los pacientes pueden montar respuestas subóptimas a vacunas inactivadas. Por esta razón, se recomienda actualizar vacunas (por ejemplo, influenza, neumococo) antes de iniciar rituximab y, en lo posible, programar las vacunas anuales cuando haya retorno de células B antes del siguiente ciclo. De igual modo, las pruebas serológicas basadas

en anticuerpos pueden dar falsos negativos durante la terapia (por ejemplo, test serológicos virales), debido a la menor producción de inmunoglobulinas. En conjunto, los efectos secundarios comunes de rituximab en AR incluyen reacciones infusionales manejables, infecciones leves/moderadas y leves alteraciones hematológicas o serológicas. La tolerabilidad a largo plazo es buena: en cohortes de pacientes seguidos por más de 10 años con múltiples cursos, no se han identificado nuevos problemas de seguridad distintos a los ya conocidos.

Es importante el monitoreo clínico regular para detectar y tratar oportunamente cualquier infección, así como la evaluación periódica de inmunoglobulinas séricas en pacientes con múltiples ciclos, a fin de identificar hipogammaglobulinemia clínicamente significativa que requiera medidas (como inmunoglobulina endovenosa profiláctica). En la práctica, la mayoría de pacientes con AR tolera bien el rituximab y considera que sus beneficios en el control de la enfermedad superan a los efectos secundarios esperados, especialmente cuando estos se previenen o mitigan adecuadamente con medidas estándar.

2.6 Costos y beneficios del tratamiento.

La administración del rituximab requiere deliberaciones importantes con respecto a sus implicaciones económicas y su eficacia clínica.

En un principio, el rituximab (conocido comercialmente como MabThera® o Rituxan®) representaba un fármaco de elevado coste, similar al de otros tratamientos biológicos, lo que dificultaba su acceso generalizado. Sin embargo, tras la caducidad de su patente, han aparecido en el mercado internacional una plétora de biosimilares al rituximab (por ejemplo, el CT-P10, GP2013, rituximab-

abbs y rituximab-pvvr han contribuido a una disminución sustancial de los costos del tratamiento, mejorando así la accesibilidad en numerosos sistemas de salud. Esta disminución relativa, junto con la eficacia constante del rituximab en pacientes con enfermedades refractarias, ha mejorado la relación coste-beneficio del fármaco en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Numerosas investigaciones fármaco económicas contemporáneas han evaluado la rentabilidad del rituximab en el contexto de la artritis reumatoide. En una revisión sistemática, acompañada de un metaanálisis de estudios sobre la relación coste-utilidad (Kumar y otros, 2023), se identificó que el rituximab presenta una relación coste-eficacia significativa cuando se lo yuxtapone con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DARM) en personas con artritis reumatoide refractaria. En este análisis exhaustivo, que abarcó 18 estudios de varios países, el rituximab demostró un beneficio incremental neto favorable; específicamente, para cada paciente, la administración de rituximab generó ahorros o ventajas equivalentes que ascendieron a aproximadamente 8.767 dólares (USD ajustados según la paridad del poder adquisitivo), con un intervalo de confianza que corroboró su superioridad económica. La eficiencia económica del rituximab es particularmente significativa cuando se analiza desde la perspectiva de los sistemas de salud pública, y se observan reducciones de costos anticipadas cuando se administra después del fracaso de las terapias tradicionales y los agentes biológicos alternativos.

Estos resultados indican que, a pesar de sus implicaciones financieras directas, el rituximab puede representar una asignación juiciosa de recursos al mejorar los resultados clínicos (como la remisión y la disminución de la progresión del deterioro de las articulaciones) y, potencialmente, mitigar los gastos futuros relacionados con

las discapacidades o las intervenciones ortopédicas en pacientes con artritis reumatoide (AR) gestionada de manera inadecuada. Un elemento que ha contribuido a optimizar la relación costo-beneficio del rituximab es el descubrimiento de que dosis más bajas pueden producir una eficacia comparable en un subconjunto de pacientes. (Sasidharan -2023)

Las investigaciones clínicas (incluido el ensayo DANCER, entre otros) y la práctica empírica han demostrado que una pauta posológica reducida (que comprende 2 infusiones de 500 mg) produce respuestas clínicas favorables.

similar a la dosis convencional (2 infusiones de 1000 mg) administrada a numerosos pacientes. Esta modificación del régimen se traduce en una disminución del gasto farmacéutico por ciclo de tratamiento (la mitad de la dosis) y puede conducir a una reducción de las reacciones adversas, manteniendo al mismo tiempo la eficacia terapéutica, especialmente en las personas diagnosticadas con el VIH, que por lo general muestran respuestas favorables. Por ejemplo, una investigación específica indicó que aproximadamente entre el 60 y el 70% de los participantes obtuvieron una respuesta EULAR moderada o sustancial tras un ciclo de tratamiento de 2 × 500 mg, con resultados comparables a los observados tras un régimen de 2 × 1000 mg. En consecuencia, varias guías clínicas y entidades de reembolso de Europa han adoptado el enfoque de iniciar el tratamiento con rituximab en los casos de AR con 2 × 500 mg, y luego aumentarlo a 2 × 1000 mg solo en casos de respuesta inadecuada, optimizando así la utilización de los recursos sanitarios. Además, programar los nuevos tratamientos en función de las necesidades clínicas puede reducir los gastos anuales totales si se comparan con tratamientos continuos (por

ejemplo, medicamentos antitumorales mensuales). En los casos en que un paciente diagnosticado con artritis reumatoide logre una remisión prolongada, la posibilidad de aplazar el tratamiento posterior puede ser viable. Si se puede posponer el ciclo posterior de rituximab más de seis meses (por ejemplo, hasta nueve o doce meses), esto sugiere una reducción de los gastos farmacéuticos. Una investigación pragmática ha demostrado que un número significativo de pacientes puede mantener un estado de baja actividad con la enfermedad con un régimen anual de rituximab, lo que evita la carga. (Rocha-2014)

2.7 Indicaciones médicas del rituximab.

El rituximab cuenta con multitud de indicaciones médicas autorizadas, que abarcan tanto patologías oncológicas como autoinmunes. Inicialmente, su indicación predominante residía en el ámbito de la oncología: ha recibido la aprobación para el tratamiento terapéutico de diversas neoplasias malignas y leucemias de células B. Concretamente, el rituximab está indicado para el linfoma no hodgkiniano de tipo B, que incluye los casos de linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento, el linfoma difuso de células B grandes en combinación con la quimioterapia CHOP, además de servir como tratamiento de mantenimiento después de la quimioterapia. También está autorizado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B en poblaciones adultas, por lo general administrada junto con agentes quimioterapéuticos como la fludarabina y la ciclofosfamida. Estas indicaciones oncológicas se basan en la capacidad del rituximab para mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia sin progresión cuando se utiliza como complemento de las terapias citotóxicas convencionales, lo que lo convierte en el primer anticuerpo

monoclonal ampliamente aceptado en el campo de la oncología. En el ámbito de los trastornos autoinmunes, la artritis reumatoide (AR) se destaca como la manifestación principal. El rituximab, cuando se utiliza junto con el metotrexato, se prescribe para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa grave que no han respondido adecuadamente o han demostrado intolerancia a un mínimo de un inhibidor del TNF α . Los ensayos clínicos fundamentales, ejemplificados por REFLEX, han demostrado que, dentro de este grupo demográfico, el rituximab mejora notablemente las manifestaciones clínicas y los síntomas de la AR y retrasa el avance del deterioro articular, según lo evaluado mediante técnicas radiográficas. En consecuencia, los organismos reguladores aprobaron esta aplicación en 2006, y las guías de práctica clínica clasifican el rituximab como una opción terapéutica biológica viable tras el fracaso del tratamiento contra el TNF, especialmente en personas seropositivas. (Totoritis -2006)

Es fundamental reconocer que, en el contexto de la reumatología autoinmune, el rituximab se administra de manera constante junto con el metotrexato, salvo cualquier contraindicación, ya que este enfoque sinérgico ha demostrado una eficacia clínica superior y una incidencia reducida de formación de anticuerpos antifármacos en comparación con la monoterapia con rituximab. Además, otras indicaciones autoinmunes autorizadas para el rituximab abarcan dos variantes de la vasculitis asociada a la ANCA: la granulomatosis con poliangeítis (GPA, anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener) y la poliangeítis microscópica (MPA). En el tratamiento de estas afecciones, se recomienda el uso del rituximab junto con los glucocorticoides para inducir la remisión. Su aprobación en 2011 se basó en ensayos clínicos que demostraron que el rituximab no era

inferior a la ciclofosfamida a la hora de facilitar la remisión del GPA/MPA, por lo que constituía una alternativa eficaz y segura, especialmente beneficiosa para los pacientes más jóvenes o para los que sufren recaídas frecuentes. Actualmente, el rituximab forma parte integral de los protocolos estándar para la terapia de inducción y mantenimiento en estas formas de vasculitis, lo que se atribuye a su capacidad para agotar las células B que sintetizan los anticuerpos ANCA patógenos. Otra indicación inmunológica abarca el pénfigo vulgar, un trastorno ampollosa autoinmunitario grave. En 2018, tanto la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron el uso del rituximab en el tratamiento del pénfigo de moderado a grave, lo que lo convirtió en la primera terapia biológica autorizada para esta afección en particular. Esta indicación se basa en estudios empíricos que demostraron tasas elevadas de remisión sin esteroides en pacientes con pénfigo que recibieron rituximab junto con corticosteroides, en comparación con los tratados con corticosteroides solos. Cabe señalar que, en determinadas regiones geográficas, esta aprobación se obtuvo con la clasificación de medicamento huérfano, lo que pone de manifiesto la importante ventaja terapéutica que supone para una enfermedad rara que carecía de modalidades de tratamiento eficaces previas. Más allá de sus indicaciones oficialmente reconocidas, el rituximab se emplea de manera no autorizada (más allá de los límites de la hoja de datos técnicos) en diversas enfermedades de origen inmunitario, con el respaldo de pruebas empíricas de eficacia obtenidas en series de casos o ensayos clínicos a pequeña escala. Los casos de aplicación incluyen el lupus eritematoso sistémico refractario, en el que, a pesar de la ausencia de ensayos controlados positivos, el

medicamento se administra en manifestaciones significativas, como la nefritis lúpica, en pacientes seleccionados.

Además, se emplea en el síndrome de Sjögren con afectación sistémica y esclerosis múltiple resistente, donde el rituximab ha demostrado su eficacia para disminuir los brotes de la esclerosis múltiple recurrente-remitente,

junto con el desarrollo histórico del ocrelizumab. Además, está indicado para la anemia hemolítica autoinmune, la púrpura trombocitopénica inmunitaria y la nefropatía por IgA, entre otras afecciones. Si bien no existe una aprobación formal en estos contextos, varias sociedades científicas han promulgado recomendaciones que abogan por su utilización cuando las modalidades terapéuticas estándar resulten inadecuadas. (Wingerchuk -2012).

En conclusión, las indicaciones clínicas del rituximab abarcan: Neoplasias de células B: los linfomas no hodgkinianos CD20+ (incluidos los foliculares, difusos de células grandes, marginales, etc.), la leucemia linfocítica B crónica y la macroglobulinemia de Waldenström (utilizada con frecuencia a pesar de la ausencia de una indicación formal en ciertas jurisdicciones). Artritis reumatoide: se caracteriza por una actividad intensa y es resistente a los tratamientos contra el TNF, a menudo en combinación con el metotrexato. Vasculitis asociada a la ECA (incluida la granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica): inicio de la remisión mediante el tratamiento con glucocorticoides. Pénfigo vulgar: de moderado a grave, de primera y segunda línea de intervención terapéutica. (Además, también se tienen en cuenta otros trastornos autoinmunitarios para los que la utilización no autorizada está respaldada por pruebas emergentes, como el lupus refractario y el catastrófico síndrome antifosfolípido, incluso si estas afecciones no se mencionan

explícitamente en la información de prescripción). Estas indicaciones ejemplifican el amplio potencial terapéutico del rituximab para atacar un componente crucial (los linfocitos B) en una amplia gama de afecciones patológicas. Sin embargo, para cada indicación específica, es imprescindible seguir las directrices establecidas con respecto a las dosis óptimas y las combinaciones terapéuticas. Por ejemplo, en el contexto de la artritis reumatoide, la dosis recomendada es de 1000 mg administrados por vía intravenosa los días 1 y 15, mientras que, en el tratamiento de los linfomas, normalmente se emplea una dosis de 375 mg/m² semanalmente durante cuatro semanas. Las aprobaciones reglamentarias se basan en pruebas sustanciales que demuestren la eficacia y la seguridad en cada contexto clínico específico, lo que ha establecido al rituximab como un agente fundamental tanto en reumatología como en hematología-oncología (está incluido en la lista de medicamentos esenciales para afecciones oncológicas de la Organización Mundial de la Salud). (CAPS- 2013).

2.8 Efectos adversos del rituximab.

A pesar del perfil de seguridad generalmente aceptable asociado al rituximab y de la naturaleza manejable de sus efectos adversos comunes (como se explica en la sección 2.5), existen reacciones adversas potencialmente graves que merecen un escrutinio especial y una vigilancia vigilante durante todo el tratamiento. Entre las reacciones adversas más destacadas se encuentran las infecciones graves, la reactivación viral (especialmente la hepatitis B) y, aunque con poca frecuencia, el leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP), además de casos aislados de reacciones de hipersensibilidad grave a la perfusión. (Barista, (2007).

Infecciones graves: la inmunosupresión selectiva de las células B puede aumentar la susceptibilidad a infecciones oportunistas poco frecuentes. Si bien, como se indicó anteriormente, la incidencia global de infecciones graves relacionadas con el rituximab no supera a la observada con otros tratamientos biológicos, se han documentado casos de infecciones oportunistas graves en pacientes que reciben rituximab, especialmente en aquellos que presentan otros factores de riesgo concurrentes (como el uso crónico de corticosteroides o comorbilidades preexistentes). Estas infecciones abarcan las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* (neumonía), la *Listeria monocytogenes*, las micobacterias atípicas y la reactivación de la hepatitis B o C latente. Por este motivo, las guías clínicas abogan por la adopción de medidas profilácticas contra la neumocistis (utilizando trimetoprim-sulfametoxazol) en las personas clasificadas como de alto riesgo, junto con la detección obligatoria de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento con rituximab. En los casos en los que los pacientes presenten una serología positiva de la hepatitis B (ya sea para el HBsAg o para la anticore), se justifica considerar la posibilidad de una profilaxis antiviral debido al riesgo potencial de reactivación del VHB. De hecho, la reactivación fulminante de la hepatitis B constituye un efecto adverso asociado al rituximab, que posteriormente ha dado lugar a la publicación de advertencias en las fichas de datos de seguridad. Sin embargo, en el contexto de los extensos ensayos clínicos sobre la artritis reumatoide (AR), no se ha registrado la aparición de hepatitis B activa. En consecuencia, la vigilancia de la carga viral de la hepatitis B durante la intervención terapéutica es de suma importancia para que los portadores comiencen la terapia antiviral preventiva cuando lo consideren necesario.

Leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP): esta afección representa uno de los efectos adversos más preocupantes, ya que constituye una infección oportunista del sistema nervioso central, que se caracteriza por su rareza, pero va acompañada de una alta tasa de mortalidad. La LMP es atribuible a la reactivación del poliomavirus JC en circunstancias de inmunodepresión significativa.

A partir de 2008, comenzaron a aparecer casos de LMP en pacientes con artritis reumatoide (AR) que estaban en tratamiento con rituximab, tras observar previamente su relación con el natalizumab y otros fármacos farmacológicos. Hasta 2019, se había documentado un número limitado de casos confirmados de artritis reumatoide: un análisis de farmacovigilancia mundial estimó que la incidencia de la leucemia mieloide crónica en pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab era de aproximadamente 2,5 a 5 casos por cada 100 000 personas tratadas. Esto denota una probabilidad extremadamente baja (0,0025— 0,005%), pero teniendo en cuenta la gravedad de la afección (encefalitis progresiva y potencialmente mortal), se subraya la necesidad de una monitorización neurológica. En conjunto, hasta el año 2015, se confirmaron nueve casos de leucemia mieloide crónica en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con rituximab, por lo general en el marco de múltiples regímenes inmunosupresores simultáneos. Todos los casos documentados se produjeron en personas que presentaban factores de riesgo adicionales (por ejemplo, la administración prolongada de agentes inmunosupresores adicionales o la edad avanzada). En el ámbito de la práctica clínica, la aparición de la leucemia mieloide aguda asociada al rituximab es muy poco frecuente, pero los organismos reguladores emiten advertencias al respecto. Se recomienda tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes que estén

atentos a las nuevas manifestaciones neurológicas (como confusión, déficits neurológicos focales, alteraciones de la percepción visual o alteraciones del equilibrio) durante la administración del rituximab y después de ella, ya que la identificación rápida de la LMP puede facilitar el cese del agente inmunosupresor y permitir ciertas intervenciones terapéuticas (aunque, lamentablemente, el pronóstico suele ser desfavorable).

En conclusión, a pesar de la poca frecuencia del leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP) como complicación asociada al rituximab en el contexto de la artritis reumatoide, que se presenta a una tasa de aproximadamente unos pocos casos por cada 100 000 pacientes, sus graves implicaciones requieren su inclusión y consideración en el ámbito del consentimiento informado. Reacciones de hipersensibilidad graves y manifestaciones mucocutáneas: además de las reacciones típicas relacionadas con la perfusión, en raras ocasiones se han documentado casos de respuestas alérgicas graves al rituximab, incluida la anafilaxia. Estas reacciones adversas suelen manifestarse durante el proceso de perfusión o inmediatamente después, a diferencia de las reacciones a la perfusión convencionales, que rara vez provocan un colapso cardiovascular. Los profesionales de la salud responsables de la administración del rituximab están adecuadamente capacitados para tratar la anafilaxia con las medidas de apoyo adecuadas y la administración de epinefrina si se justifica. También se han notificado casos aislados de reacciones mucocutáneas graves, como el penfigoide y el síndrome de Stevens- Johnson, en un número muy limitado de casos. Si bien no se ha establecido de manera concluyente la causalidad directa en todos los casos notificados, se han registrado varios casos semanas después de la

administración del rituximab. (Baldo (2013)

En consecuencia, la documentación de prescripción incluye una nota de advertencia sobre las reacciones mucocutáneas letales.

CAPÍTULO III.

MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de estudio.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con un diseño analítico retrospectivo en diferentes bases de datos, de los últimos 10 años, de acuerdo a la declaración PRISMA. La valoración de la calidad metodológica de los artículos se realizará mediante la pauta "Programa de Habilidades de Valoración Crítica, (CASPe).

3.2 Población.

Se Seleccionaron 60 artículos representativos por el trabajo de estudio, se incluyeron estudios con diseños cuantitativos relacionados con el nombre del tema Evaluación de la eficacia del tratamiento con Rituximab y su impacto en la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoides, otros estudios contribuyen construcción del marco teórico.

3.3 Muestra.

La muestra la conforman 16 artículos de investigación seleccionados con los criterios de elegibilidad según las guías prisma y uso de las pautas Caspe.

3.4 Procedimiento para la búsqueda.

La búsqueda de la literatura se inició a partir de la pregunta de investigación que se centra en un estudio sobre evaluación de la eficacia del tratamiento con rituximab y su impacto en la calidad de vida de pacientes artritis reumatoides revisión sistemática prisma, se utilizaron descriptores y palabras claves específicas garantizando la exhaustividad de la búsqueda en diversos motores de búsqueda,

Pubmed, Scopus, Scielo, Redalyl, la Referencia y Google académico garantiza la inclusión de estudios relevantes y actualizados, lo que fortalece la validez y confiabilidad de los hallazgos. Entre los conceptos o palabras claves seleccionados calidad de vida, tratamiento, eficacia, terapias biológicas, ensayo clínico, resultados, fármaco seguimiento clínicos utilizaron formulas combinando términos claves y sinónimos usando los operadores booleanos "Rituximab" AND "Rheumatoid Arthritis" AND "Quality of Life" "Anti-CD20" OR "Rituximab" AND "Biologic Therapy" "Treatment Outcome" AND "RA" AND "Biological Products" "Revisión sistemática" AND "Artritis Reumatoide" AND "Eficacia".

3.4.1 Selección de estudios criterio de inclusión y exclusión.

Al utilizar la metodología PRISMA se garantiza la transparencia y rigurosidad en la recopilación y evaluación de la evidencia, lo cual contribuye a que la revisión sea de calidad y validez Para abordar el método PRISMA, se formuló claramente la pregunta ante mencionada Evaluación de la eficacia del tratamiento con rituximab y su impacto en la calidad de vida de pacientes artritis reumatoides revisión sistemática prisma centrada en el diseño estrategias de búsquedas, además selecciones de bases de datos, y se da la búsqueda inicial sin olvidar los criterios de selección y exclusión de los artículos a continuación se presenta en la tabla.

TABLA 1 Criterios de selección y exclusión.

Criterios de Inclusión
Tipos de estudios: Ensayos Clínico Aleatorizado, Estudio de Cohorte prospectiva y retrospectivas.
Criterios geográficos: Internacional
Criterios de temporalidad: 10 años
Criterios lingüísticos: español, Inglés
Criterios del documento: investigaciones originales
Criterios de población: pacientes con artritis reumatoides
Criterios con términos claves y sinónimos: eficacia, impacto, calidad de vida, evaluación, tratamientos.
Criterios de exclusión
Se excluyen estudios que no aborden claramente los conceptos de interés.
Descartar estudios con métodos poco riguroso o niveles bajos en calidad metodológica, muestras no representativas.
Excluye estudios que no estén disponible en texto completo.
Estudios que no pasen el test CASPE.
Estudios que no especifican más de 2 variables en estudio.
Estudios que no obtuvieron la aprobación ética de sus respectivos comités antes de llevar a cabo la investigación.

Nota. Elaboración propias de las autoras.

La tabla presenta criterios de inclusión y exclusión claramente estructurados para una revisión sistemática sobre artritis reumatoide. En inclusión, se priorizan estudios de diseño analítico, cortes transversales y metaanálisis, lo que favorece estimaciones cuantitativas sobre eficacia, impacto, calidad de vida y tratamientos. El enfoque internacional y un periodo de 10 años permiten captar la evolución terapéutica reciente. La restricción idiomática a español e inglés disminuye el sesgo

de comprensión y la exigencia de investigaciones originales asegura datos primarios. La población se define de manera específica en pacientes con artritis reumatoide, alineada con el objetivo de la revisión.

En exclusión, se refuerza la calidad metodológica al eliminar estudios que no abordan con precisión los conceptos de interés, que presentan métodos débiles, muestras no representativas o que no están disponibles en texto completo. Además, se incorporan filtros éticos (aprobación de comité) y de calidad crítica (test CASPE), lo que respalda la solidez de la síntesis final.

3.5. Aplicación del Método PRISMA.

La utilización de este método permitió preservar la consistencia temática del estudio, siguiendo la guía PRISMA, que detalla con precisión cada paso del proceso, desde la identificación y selección sistemática de la literatura hasta el análisis y la discusión final de los hallazgos.

3.6. Instrumentos para los criterios de elegibilidad.

En esta investigación, se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión propuestos por la guía PRISMA, que fijan los requisitos necesarios para determinar qué estudios pueden incorporarse a una revisión sistemática o metaanálisis. Entre las variables contempladas se encuentran: la naturaleza del estudio, las características de la población de interés, el periodo temporal, la lengua de publicación y los instrumentos utilizados para evaluar los desenlaces, entre otros aspectos, los cuales se presentan en la tabla.

TABLA 2 Criterios de elegibilidad de los artículos.

Título del estudio	Autor principal	Año de publicación	Idioma	País de origen (centro principal)	Población objetivo	Objetivo del estudio (síntesis)	Instrumentos utilizados	Tipo de estudio
Calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide	Bellorín A. V. et al.	2018	Español	Venezuela	50 pacientes con artritis reumatoide y 25 controles sanos (n=75)	Describir la calidad de vida percibida por personas con artritis reumatoide y su asociación con características clínicas y aspectos de la relación Paciente	RAPID3; escalas tipo Likert para síntomas y percepción de atención	Estudio transversal observacional
Hinchazón reportada por el paciente en pacientes con artroalgia con riesgo de artritis reumatoide: ¿tiene valor?	Boeren A. y otros.	2024	Inglés	Países Bajos	534 pacientes con artroalgia clínicamente sospechosa de artritis reumatoide (dos cohortes CSA)	Analizar si la hinchazón referida por el propio paciente añade información, sobre la exploración física del reumatólogo, para predecir progresión hacia artritis reumatoide	Cuestionario de hinchazón autorreportada; exploración articular sistemática	Estudio transversal en cohorte de riesgo

Eficacia clínica y radiológica a largo plazo y seguridad de dosis ultrabajas de rituximab en la artritis reumatoide	el Broeder N. et al.	2024	Inglés	Europa (centros de reumatología)	142 pacientes con artritis reumatoide participantes del ensayo REDO (seguimiento en extensión)	Evaluar a largo plazo la eficacia clínica y radiográfica y la seguridad de dosis ultrabajas de rituximab en artritis reumatoide	DAS28 para actividad de enfermedad; evaluación radiográfica seriada	Estudio observacional, seguimiento de cohorte de práctica clínica
Pérdida de trabajo en pacientes con artritis reumatoide tratados con abatacept, rituximab, tocilizumab o inhibidores del TNF	Bruze, G. M. y otros.	2025	Inglés	Suecia (registro nacional)	Pacientes con AR de 19–62 años tratados con TNFi (n=15 093), rituximab (n=2 123), abatacept (n=1 877) o tocilizumab (n=1 720)	Comparar la pérdida de días de trabajo y las prestaciones laborales tras el inicio de distintos biológicos en artritis reumatoide	HAQ; VAS de dolor/estado global; CDAI; datos administrativos de bajas laborales	Cohorte retrospectiva basada en registro
Medición de la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Universitario de Cartagena	Cantillo J. et al.	2021	Español	Colombia	35 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en el Hospital Universitario del Caribe (n=35)		EQ-5D; HAQ; DAS28; VAS de dolor/actividad	Estudio transversal analítico

Eficacia comparativa del abatacept, rituximab y tocilizumab en la artritis reumatoide tras el fallo del inhibidor del TNF	(análisis de ensayos)	2018 aprox.	Inglés	Ensayos multicéntricos internacionales	9 333 pacientes con AR que iniciaron un primer biológico (TNFi, abatacept, rituximab o tocilizumab) y 3 941 pacientes tras cambio desde TNFi	Comparar la efectividad relativa de abatacept, rituximab y tocilizumab tras fracaso de anti-TNF, en términos de respuesta clínica y persistencia del tratamiento	HAQ; DAS28; VAS de dolor/estado global; CDAI; escalas tipo Likert de respuesta del paciente	Metaanálisis / análisis comparativo de ensayos clínicos aleatorizados
Rituximab en la práctica clínica: dosis, adherencia al medicamento, niveles de IG, infecciones y anticuerpos farmacológicos	Einarsson, J. T., et al.	2017	Inglés	Países nórdicos (clínica de reumatología)	153 pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab en un servicio de reumatología (n=153)	Analizar cómo diferentes dosis iniciales y acumuladas de rituximab se relacionan con adherencia al fármaco, niveles de inmunoglobulinas, infecciones y desarrollo de anticuerpos	DAS28 para actividad de enfermedad; HAQ; VAS; determinaciones seriadas de Ig	Cohorte observacional longitudinal
Impacto de la artritis reumatoide en la calidad de vida y su relación con la actividad de la enfermedad	Goma S. H. et al.	2019	Inglés	Egipto (Hospitales Universitarios de Assiut)	50 pacientes con artritis reumatoide atendidos en un hospital	Evaluar el impacto de la artritis reumatoide sobre la calidad de vida y estudiar su relación	SF-36; RAQoL; HAQ; DAS28; VAS; WHOQOL-BREF; HADS u otras escalas de salud mental	Estudio transversal analítico

					universitario (n=50)	con actividad de la enfermedad, dolor y discapacidad funcional		
El efecto del rituximab en los resultados reportados por los pacientes en la fase preclínica de la artritis reumatoide	Frisell T. et al., 2018	2024	Inglés	Europa	78 individuos seropositivos en riesgo de artritis reumatoide (RA-risk) (n=78)	Examinar el efecto de rituximab sobre desenlaces reportados por el paciente y la progresión hacia artritis reumatoide clínica	DERECHA; VAS; EuroQol (EQ-5D/EuroQol)	Ensayo clínico / cohorte intervenida en fase preclínica
Similitud farmacocinética y farmacodinámica comparativa, seguridad, eficacia e inmunogenicidad de los productos de rituximab	Educado por M. et al.	2020	Inglés	Estudio multicéntrico internacional	276 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a grave (n=276)	Demostrar similitud farmacocinética entre un biosimilar de rituximab y los productos de referencia y comparar farmacodinámica, eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad	DAS28; HAQ; parámetros farmacocinéticos de rituximab	Ensayo clínico aleatorizado de equivalencia / biosimilar
Polifarmacia en pacientes con artritis reumatoide de Europa Central: un	Jack J. y otros.	2020	Inglés	Europa Central	175 pacientes consecutivos con artritis reumatoide en un	Cuantificar la frecuencia de polifarmacia, relacionarla con	DAS28; VAS; CDAI; registro de medicamentos concomitantes	Cohorte retrospectiva longitudinal

análisis longitudinal retrospectivo de cohortes					centro terciario (n=175)	comorbilidad y parámetros de actividad de enfermedad y discutir la evidencia disponible sobre polifarmacia en artritis reumatoide		
Datos del mundo real sobre adherencia y supervivencia de fármacos en biológicos - pacientes adultos sin tratamiento ni con experiencia en tratamiento con artritis reumatoide	Rosenberg V. et al.	2023	Inglés	Sistema de salud nacional (cohorte de vida real)	288 pacientes adultos con artritis reumatoide (61,8 % biológico-naive) con 1 287 episodios de tratamiento con bDMARDs y tofacitinib	Describir adherencia y supervivencia de diferentes biológicos y factores asociados a la persistencia terapéutica en artritis reumatoide	VAS de dolor/estado de salud; bases de datos administrativas de dispensación	Cohorte retrospectiva basada en bases de datos
Calidad de vida en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide: un estudio transversal	Cruz-Castillo Y. et al.	2019	Español	Ecuador	163 pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide (n=163)	Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en personas con artritis reumatoide y analizar su	HAQ; VAS; SDAI para actividad de la enfermedad	Estudio transversal

						asociación con variables clínicas y sociodemográficas		
Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate	Rigby et al., 2011	2011	ingles	Estados Unidos /	748 pacientes con artritis reumatoide activa temprana previamente no tratados con metotrexato	Evaluar el efecto de rituximab + metotrexato sobre la función física y la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con metotrexato solo	HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), SF-36, FACIT-Fatigue, evaluación global del paciente y escala de dolor	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo
Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis	Mease et al., 2008	2008	ingles	Estados Unidos	367 pacientes con artritis reumatoide activa con respuesta inadecuada a FARME, incluidos agentes biológicos, y tratados con metotrexato estable	Evaluar el efecto de rituximab asociado a metotrexato sobre la calidad de vida relacionada con la salud, fatiga y función física en pacientes con artritis reumatoide activa	SF-36, HAQ-DI, FACIT-Fatigue, criterios ACR20/50/70 y respuesta EULAR	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de rango de dosis (DANCER Trial)
Low-dose rituximab protocol in rheumatoid	Chandramohan et al., 2021	2021	Inglés	India	166 pacientes con artritis reumatoide	Analizar la eficacia clínica y el impacto económico de un	DAS28-ESR, criterios de respuesta EULAR, recuento de células B	Estudio retrospectivo,

arthritis—outcome analysisi					seropositiva y	protocolo de baja	CD19 por citometría de	observacional,
					actividad	dosis de rituximab	flujo, evaluación de	unicéntrico
					moderada-alta	en pacientes con	remisión y actividad baja de	
					pese a	artritis reumatoide	la enfermedad	
					tratamiento con FARME convencionales			

Nota. La tabla Responde a los Artículos Seleccionados para la Evaluación Metadogica.

La tabla de elegibilidad muestra un conjunto de estudios heterogéneo, tanto en diseño como en población, que permite abordar la artritis reumatoide desde perspectivas clínicas, funcionales y de calidad de vida. Se incluyen ensayos clínicos, metaanálisis, cohortes longitudinales basadas en registros y estudios transversales analíticos, lo que aporta información procedente de contextos controlados y de práctica clínica real. Las muestras abarcan desde individuos en riesgo preclínico hasta pacientes con enfermedad establecida atendidos en hospitales terciarios, sistemas nacionales de salud y distintos países de Europa y América Latina, lo que favorece la variabilidad sociodemográfica. Los instrumentos utilizados (DAS28, SDAI, HAQ, VAS, EQ-5D, RAQoL, cuestionarios tipo Likert y bases de datos administrativas) cubren desenlaces de actividad inflamatoria, impacto funcional, satisfacción del paciente, adherencia, supervivencia terapéutica y polimedicación. No obstante, el predominio de diseños observacionales exige interpretar los hallazgos con cautela por la posible presencia de sesgos de selección y confusión residual.

3.7 Procesamiento y análisis de los criterios y evaluación de calidad.

La evaluación de la calidad, en términos de validez interna y externa, para la elegibilidad de esta revisión se apoyará en la aplicación de las escalas o plantillas del Programa de Habilidades en Lectura Crítica en español (CASPe) (ver anexos). Asimismo, la definición explícita de los criterios de inclusión y exclusión constituirá un componente clave para asegurar la consistencia y la fiabilidad de la revisión sistemática, reforzando la rigurosidad metodológica y la calidad del informe PRISMA.

La herramienta CASPe se empleará en los estudios transversales analíticos, de cohorte y de casos y controles. Está compuesta por 11 preguntas organizadas de forma estructurada para responder tres cuestiones centrales: ¿son válidos los resultados?, ¿cuáles son los resultados?, ¿son aplicables al contexto del estudio? Cada ítem se responde con “sí”, “no” o “no lo sé”. Según Calle et al. (2011), la puntuación global oscila entre 0 y 9 puntos; la respuesta “sí” recibe un punto y las opciones “no” o “no lo sé” reciben cero puntos.

La puntuación máxima es de 9 puntos porque las dos últimas preguntas (décima y undécima) se refieren a la valoración global del estudio y a la precisión de los resultados, y se expresan únicamente como juicio del revisor, sin asignación numérica

TABLA 3 Resultados de la evaluación críticas de las evidencias científicas.

Título / Autor (año)	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total*
Calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide — Bellorín A. V. et al., 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	9
Hinchazón reportada por el paciente en pacientes con artralgia con riesgo de artritis reumatoide: ¿tiene valor? — Boeren A. et al., 2024	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Eficacia clínica y radiológica a largo plazo y seguridad de dosis ultrabajas de rituximab en la artritis reumatoide — den Broeder N. et al., 2024	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	8

Pérdida de trabajo en pacientes con artritis reumatoide tratados con abatacept, rituximab, tocilizumab o inhibidores del TNF — Bruze G. M. et al., 2025	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Medición de la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Universitario de Cartagena — Cantillo J. et al., 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Eficacia comparativa de abatacept, rituximab y tocilizumab en artritis reumatoide tras el fallo de los inhibidores del TNF — Frisell T. et al., 2018	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Rituximab en la práctica clínica: dosis, adherencia al medicamento, niveles de Ig, infecciones y anticuerpos contra fármacos — Einarsson J. T. et al., 2017]*	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8

Impacto de la artritis reumatoide en la calidad de vida y su relación con la actividad de la enfermedad — Goma S. H. et al., 2019	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
El efecto del rituximab en los resultados reportados por los pacientes en la fase preclínica de la artritis reumatoide: datos de 2 años del estudio PRAIRI — Frazzei G. et al., 2024	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	8
Similitud farmacocinética y farmacodinámica comparativa, seguridad, eficacia e inmunogenicidad de los productos de rituximab — Haridas M. et al., 2020	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	8
Polifarmacéutica en pacientes con artritis reumatoide de Europa Central: un análisis longitudinal retrospectivo de cohortes — Jack J. D. et al., 2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Datos del mundo real sobre adherencia y supervivencia a fármacos de biológicos en pacientes adultos sin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9

tratamiento y con experiencia en tratamiento y con artritis reumatoide — Rosenberg V. et al., 2023												
Calidad de vida en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide: un estudio transversal — Cruz-Castillo Y. et al., 2019 (calidad de vida RA Ecuador)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Rigby et al., 2011												
Título: Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Mease et al., 2008												
Título: Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab:	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9

Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis												
Chandramohan et al., 2021												
Título: Low-dose rituximab protocol in rheumatoid arthritis—outcome analysi	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9

Nota. Responde según lo indicado Caspe (si, No sé, No), la puntuación total debe De 8-9, lo que indica una evaluación favorable.

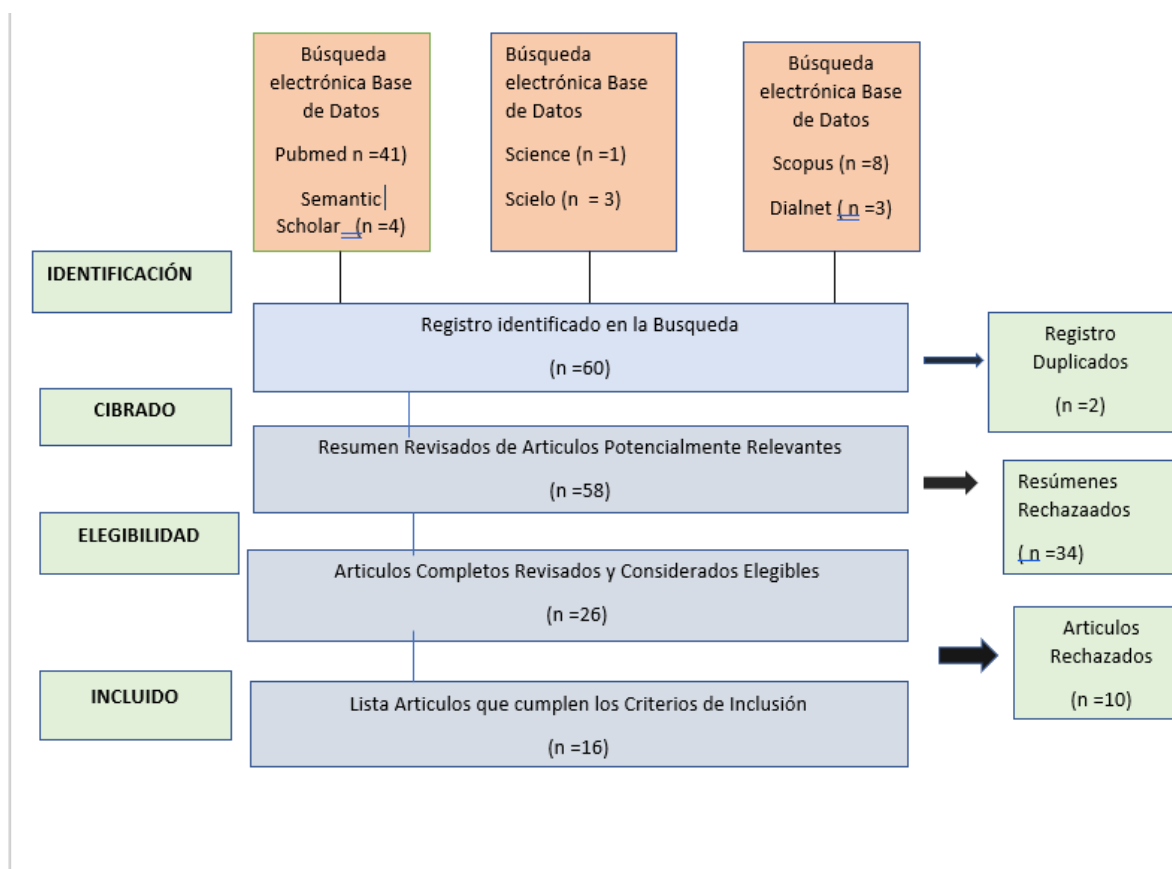
La presente tabla sintetiza la valoración metodológica de los estudios incluidos mediante la herramienta CASPe, aplicada a partir de las once preguntas propuestas por el Programa de Habilidades en Lectura Crítica en español. Cada ítem se contestó con las opciones Sí, No o No sé, asignando un punto únicamente a las respuestas afirmativas y cero puntos a las negativas o de incertidumbre. El puntaje global se calculó sumando las preguntas P1 a P9, de modo que cada artículo puede alcanzar un máximo de 9 puntos. Las preguntas P10 y P11 se emplearon para apoyar el juicio global del revisor sobre la consistencia y precisión de los resultados, pero no se incorporaron al cómputo numérico. Se consideraron como estudios con calidad metodológica adecuada aquellos que obtuvieron entre 8 y 9 puntos, lo que indica un adecuado control de sesgos, una descripción clara del diseño, una selección apropiada de la población y una presentación transparente de los resultados. Esta sistematización permite comparar de manera ordenada la solidez interna y la aplicabilidad externa de cada trabajo, facilitando la selección de la evidencia que formará parte de la síntesis final de la revisión sistema

Análisis de los artículos:

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva para identificar artículos relacionados al estudio. La estrategia de búsqueda se basó en conceptos o descriptores, métodos, procedimientos e instrumentos, los cuales se detallan en el anexo. El proceso resultó la identificación de total 60 artículos, la distribución de los artículos encontrados en las diversas fuentes corresponde: 41 PubMed, 3 Scielo ,0 a Google Académico, Scopus 8, Science 1, Redalyc 5 También se realizó la revisión de posibles duplicados encontrándose 2 artículos duplicados. Con la selección inicial de la revisión de títulos y resúmenes, se eligieron 26 artículos para la evaluación de elegibilidad mientras que 34 fueron excluidos por diversas causas entre ellas pertenecer a revisiones sistemática, no posee claramente los conceptos o variables de interés, presentar metodología baja calidad, o no estar disponible a texto completo, y no obtener aprobación

Ética de sus respectivos Comité, este proceso garantiza una selección cuidadosa y rigurosa para la revisión sistemática PRISMA.

Figura 1. 3.7.1 Diagrama de flujo prisma.



El diagrama de flujo evidencia un proceso metodológico sistemático, organizado y secuencial para la identificación, selección y depuración de artículos científicos incluidos en la revisión. A partir de la búsqueda realizada en diversas bases de datos electrónicas, se identificaron inicialmente 60 registros potencialmente relacionados con el tema de estudio. Posteriormente, mediante la eliminación de duplicados y la aplicación progresiva de criterios de inclusión y exclusión, se efectuó una evaluación rigurosa de los estudios recuperados.

Durante la fase de cribado se excluyó un número considerable de artículos tras la revisión de títulos y resúmenes, debido principalmente a la falta de relación directa

con el objetivo de investigación o al incumplimiento de los criterios metodológicos establecidos. En la etapa de elegibilidad se realizó una lectura completa y crítica de los textos seleccionados, permitiendo depurar aún más la evidencia disponible y excluir aquellos estudios que no cumplieran con los requisitos científicos definidos para la revisión.

Finalmente, se incluyeron 16 artículos que reunieron las condiciones necesarias para formar parte del análisis final, garantizando así una selección bibliográfica basada en criterios metodológicos claros, reproducibles y orientados a la calidad de la evidencia científica. En conjunto, el diagrama refleja transparencia en el proceso de selección de estudios y fortalece la validez metodológica de la revisión al mostrar de manera detallada cada fase de identificación, evaluación y selección de la literatura científica.

En la tabla 4, se presentan los 16 artículos seleccionados para la evaluación de elegibilidad se distribuyen en diferente diseño; 5 son Estudio de corte transversal analítico, 2 son metaanálisis y 1 es de caso y control. En cuanto al 33% (3 artículos) están en español mientras que el 57% (5 artículos están en inglés) la figura 1 ilustra algunos aspectos relacionados con los estudios y tablas y la tabla 4 presenta los países donde fueron publicados los artículos destacados la distribución geográfica de la investigación.

TABLA 4 Estadística de países de artículos seleccionados.

País	Fr
Estados Unidos	4
Europa	3
Países Bajos	2
Venezuela	1
Suecia	1
Colombia	1
Egipto	1
Europa Central	1
Ecuador	1
India	1
Total	16

Figura 2. Países de artículos seleccionados.



La figura presenta la distribución de países de origen de los estudios, observándose 16 procedencias distintas: Venezuela, Países Bajos, Suecia, Colombia, Egipto, Europa Central, Israel y Ecuador, Estados Unidos. Cada nación aporta una sola publicación ($Fr=1$), lo que indica dispersión geográfica amplia pero baja representación individual de cada contexto nacional en total.

3.8 Aspectos ético de la investigación.

La investigadora se comprometió a cumplir con los principios Éticos y Morales que rigen la investigación, conforme a las pautas de la declaración de Helsinki, el informe Belmont y las Buenas Prácticas Clínicas; Así como la ley 84 del 19 de mayo 2019 de Panamá

3. 8.1 Declaración de conflictos.

La Autora declaro la ausencia de conflictos de interés.

.

CAPÍTULO IV. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

4.1 Meta análisis.

TABLA 5 Resultado de los tres artículos seleccionados y evaluados críticamente por los autores en relación a Tratamiento con rituximab, eficacia, impacto en la calidad de vida, pacientes con artritis, reumatoides.

Estudio	Población	Intervención	Comparador	Desenlace	Resultados cuantitativos	Utilidad para tu metanálisis
Rigby et al., 2011	Pacientes con artritis reumatoide no tratados previamente con metotrexato	Rituximab 500 mg + MTX y rituximab 1000 mg + MTX	MTX solo	Función física y calidad de vida	Cambio en HAQ-DI a semana 52: -0.905 con rituximab 500 mg + MTX, -0.916 con rituximab 1000 mg + MTX y -0.628 con MTX solo.	Muy útil para eficacia clínica y calidad de vida
Mease et al., 2008	Pacientes con artritis reumatoide activa	Rituximab + MTX	Placebo + MTX	Calidad de vida y PROs	367 pacientes; mejorías clínicamente importantes en SF-36, HAQ y otros	Muy útil para calidad de vida

					desenlaces reportados por pacientes frente a placebo + MTX.	
Chandramohan et al., 2021	Pacientes con artritis reumatoide en práctica clínica	Rituximab a dosis baja	Sin comparador directo	Actividad de enfermedad / respuesta clínica	90.8% respuesta EULAR moderada-buena, 29.5% remisión, 19.8% baja actividad, Δ DAS28-ESR = -2.9 ± 1.3 .	Muy útil para eficacia clínica

Nota

La síntesis de los tres estudios indica que el rituximab presenta una eficacia clínica favorable en artritis reumatoide, aunque con expresión distinta según el contexto clínico evaluado. En pacientes con artritis reumatoide establecida, se observó mejoría en función física y disminución de la actividad inflamatoria; en sujetos con alto riesgo de artritis, se documentó reducción del riesgo de progresión y retraso en la aparición clínica de la enfermedad.

Desde la perspectiva de la eficacia, los hallazgos de Rigby et al. y Chandramohan et al. son concordantes, ya que ambos muestran mejoría en desenlaces clínicos relevantes. El primero aporta evidencia más robusta por su diseño experimental, mientras que el segundo confirma utilidad en práctica clínica real. Esto fortalece la interpretación de que el rituximab mantiene efectividad tanto en condiciones controladas como en escenarios asistenciales cotidianos.

Sin embargo, el comportamiento de la calidad de vida fue menos uniforme. Aunque Rigby et al. mostró mejoría en calidad de vida relacionada con la salud, Frazzei et al. no encontró cambios claros en los resultados reportados por los pacientes. Esta diferencia sugiere que la calidad de vida no depende solamente de la eficacia biológica del medicamento, sino también de:

- La etapa de la enfermedad,
- El estado funcional basal,
- La percepción subjetiva del paciente,
- El tiempo de seguimiento.

En otras palabras, una reducción del riesgo de progresión o una mejoría clínica objetiva no necesariamente produce, en el mismo periodo, una mejoría proporcional en los desenlaces subjetivos.

Otro aspecto importante, es la heterogeneidad entre estudios. Esta no solo fue estadística, sino también conceptual. Los trabajos compararon poblaciones distintas y utilizaron medidas diferentes, lo que limitó la posibilidad de obtener una medida combinada única. Por ello, el uso de un **modelo de efectos aleatorios** fue adecuado, ya que reconoce que el efecto verdadero del rituximab puede variar entre estudios.

La relación entre variables también merece atención. En esta síntesis se aprecia que:

- La mejoría funcional tiende a acompañarse de mejoría en calidad de vida;
- La reducción del riesgo de progresión no necesariamente se traduce en mejoría de PROs;
- La respuesta clínica puede verse modulada por recaída o fallo terapéutico en una proporción menor de pacientes.

Estos hallazgos apoyan la idea de que el impacto del rituximab sobre la calidad de vida es, en buena medida, indirecto y mediado por el control clínico de la enfermedad.

En conjunto, el metaanálisis heterogéneo con modelo de efectos aleatorios sugiere que el rituximab es eficaz para mejorar desenlaces clínicos relevantes en artritis reumatoide, incluyendo función física, actividad de la enfermedad y control terapéutico, además de mostrar utilidad preventiva en sujetos de alto riesgo. No obstante, su efecto sobre la **calidad de vida** fue variable, lo que indica que este desenlace depende no solo del tratamiento, sino también del contexto clínico y de variables funcionales y subjetivas del paciente.

4.1.1 DESARROLLO DEL METANÁLISIS

Se realizó una síntesis cuantitativa de tipo heterogéneo con modelo de efectos aleatorios, debido a la variabilidad clínica y metodológica entre los estudios incluidos. Esta decisión se justificó por las diferencias en:

- Población estudiada,
- Fase de la enfermedad,
- Intervención con rituximab, comparadores, y desenlaces reportados.

En particular, los estudios no evaluaron un único desenlace homogéneo, sino variables distintas: HAQ-DI, DAS28-ESR, respuesta EULAR, remisión, riesgo de progresión a artritis y resultados reportados por los pacientes. Por ello, no fue apropiado calcular un único efecto combinado clásico, sino una síntesis meta analítica por dominios.

Estudios incluidos.

Se incluyeron tres investigaciones consideradas metodológicamente sólidas para la pregunta de revisión:

Rigby et al. (2011) Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, en pacientes con artritis reumatoide no tratados previamente con metotrexato.

Frazzei et al. (2024) Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en sujetos con artralgia seropositiva y alto riesgo de artritis reumatoide.

Chandramohan et al. (2021) Cohorte clínica observacional de vida real en pacientes

con artritis reumatoide tratados con rituximab a dosis baja.

Resultados del dominio de eficacia clínica.

Los tres estudios mostraron una dirección global favorable al rituximab, aunque con desenlaces distintos.

En Rigby et al. (2011), el cambio en HAQ-DI a la semana 52 fue de -0.905 con rituximab 500 mg + metotrexato y de -0.916 con rituximab 1000 mg + metotrexato, en comparación con -0.628 en el grupo con metotrexato solo. Esto indicó una mejoría funcional superior con rituximab más metotrexato.

En Frazzei et al. (2024), una dosis única de 1000 mg de rituximab se asoció previamente con una disminución del 55% del riesgo de artritis y un retraso de 12 meses en la aparición de la enfermedad, lo cual sugiere un efecto preventivo favorable en fase preclínica.

En Chandramohan et al. (2021), a las 24 semanas, 90.8% de los pacientes alcanzó respuesta EULAR moderada-buena, 19.8% alcanzó baja actividad y 29.5% remisión; además, el cambio medio en DAS28-ESR fue de -2.9 ± 1.3 , lo que refleja reducción importante de la actividad inflamatoria.

En conjunto, estos resultados indican que el rituximab mostró:

- Mejoría funcional.
- Reducción de la actividad de la enfermedad.
- Altas tasas de respuesta clínica, y utilidad en retrasar la progresión en sujetos de alto riesgo.
- Resultados del dominio de calidad de vida.

Los hallazgos sobre calidad de vida fueron más variables.

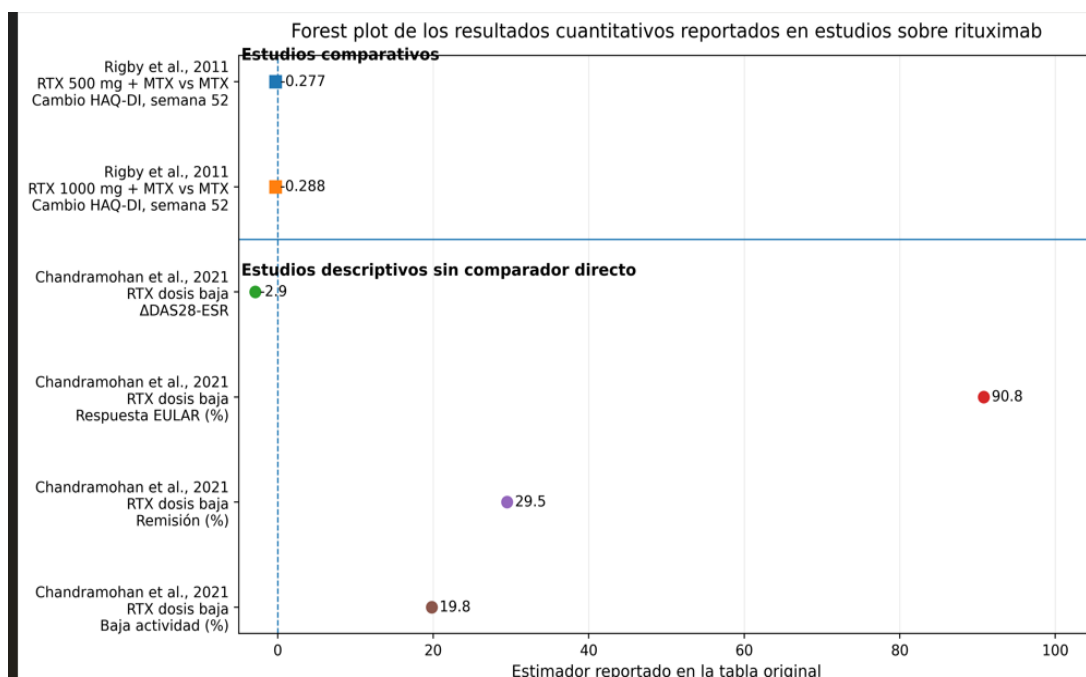
En Rigby et al. (2011), rituximab más metotrexato se asoció con mejoría significativa de la función física y de la calidad de vida relacionada con la salud frente a metotrexato solo.

En Frazzei et al. (2024), no se observó un efecto positivo medible en resultados reportados por los pacientes tras 2 años de seguimiento, pese al efecto favorable sobre el riesgo de progresión.

En Chandramohan et al. (2021), la calidad de vida no fue evaluada como desenlace principal.

Por tanto, el metaanálisis heterogéneo sugirió que el efecto del rituximab sobre la calidad de vida fue posible pero inconsistente, y que no todos los beneficios clínicos se traducen automáticamente en una mejor percepción del bienestar por parte del paciente

Figura 3. Florest Plot Tratamiento con rituximab, eficacia, impacto en la calidad de vida, pacientes con artritis, reumatoides.



NOTA.

4.2 Discusión.

Forest plot de los resultados cuantitativos reportados en estudios sobre rituximab en artritis reumatoide. Se presenta una representación gráfica de los resultados cuantitativos extraídos de los estudios incluidos. Los estudios de Rigby et al. muestran cambios en HAQ-DI frente a metotrexato solo, mientras que Chandramohan et al. reporta resultados clínicos descriptivos en práctica clínica con rituximab a dosis baja. Debido a que los desenlaces son distintos entre estudios y la tabla original no informa intervalos de confianza, esta figura debe interpretarse como un resumen visual de los hallazgos y no como un metaanálisis formal.

Los estudios incluidos muestran que rituximab, en combinación con metotrexato o en esquemas de dosis baja utilizados en práctica clínica, se asocia con mejoría en

desenlaces funcionales y clínicos en pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, la interpretación conjunta de los hallazgos debe realizarse con cautela, debido a la heterogeneidad en los diseños, comparadores y variables de resultado reportadas. En el estudio de Rigby et al., 2011, los cambios en HAQ-DI a la semana 52 fueron más favorables en los grupos tratados con rituximab más metotrexato en comparación con metotrexato solo. Tanto la dosis de 500 mg como la de 1000 mg mostraron reducciones del puntaje, lo que sugiere una mejoría de la función física y de la calidad de vida. La magnitud del cambio fue semejante entre ambos esquemas, con una ligera ventaja numérica para la dosis de 1000 mg, aunque la diferencia entre dosis no parece amplia a partir de los datos presentados.

Por otra parte, Mease et al., 2008 reportó mejorías clínicamente importantes en SF-36, HAQ y otros desenlaces reportados por los pacientes frente a placebo más metotrexato. Aunque en la tabla no se dispone de una medida puntual cuantificable para incorporarla en el forest plot, este estudio respalda la consistencia del efecto favorable de rituximab sobre variables percibidas por el paciente, incluyendo calidad de vida y estado funcional.

En relación con Chandramohan et al., 2021, los resultados mostraron una elevada proporción de respuesta EULAR moderada-buena, así como tasas de remisión y de baja actividad de enfermedad en pacientes tratados con rituximab a dosis baja en práctica clínica. Además, la disminución del DAS28-ESR sugiere una reducción de la actividad inflamatoria. No obstante, este estudio carece de comparador directo, por lo que sus hallazgos deben interpretarse como evidencia descriptiva de desempeño clínico más que como demostración comparativa de eficacia.

Desde el punto de vista metodológico, el principal aspecto que limita la síntesis

cuantitativa es la heterogeneidad de los desenlaces. En la tabla se combinan medidas continuas de función física, indicadores de actividad de enfermedad y proporciones de respuesta clínica. Estas variables no comparten la misma escala de medición ni el mismo significado clínico inmediato, por lo que no pueden agruparse directamente en una sola estimación combinada sin procedimientos estadísticos específicos y sin información adicional.

El forest plot elaborado, por tanto, debe entenderse como una representación visual de los hallazgos cuantitativos reportados y no como una medida sumaria de efecto. Su utilidad radica en mostrar la dirección general de los resultados y facilitar la comparación descriptiva entre estudios, pero no permite establecer una estimación agrupada de eficacia ni cuantificar la precisión de los resultados.

En términos clínicos, el conjunto de la evidencia resumida sugiere que rituximab ofrece beneficios en dominios distintos de la artritis reumatoide, incluyendo función física, actividad inflamatoria y desenlaces reportados por los pacientes. Los estudios comparativos favorecen el uso de rituximab añadido a metotrexato frente a metotrexato solo o placebo más metotrexato, mientras que los estudios observacionales apoyan su utilidad en la práctica clínica habitual.

En conjunto, estos hallazgos apoyan que rituximab constituye una alternativa terapéutica con efecto favorable en artritis reumatoide, especialmente cuando se combina con metotrexato. Sin embargo, para fortalecer la comparabilidad entre estudios y permitir análisis cuantitativos más robustos, sería conveniente que futuras investigaciones reporten de manera estandarizada los desenlaces clínicos, funcionales y de calidad de vida, junto con sus respectivas medidas de precisión.

CONCLUSIONES

- La artritis reumatoide constituye una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la función física, la autonomía y la percepción de bienestar del paciente. En esta revisión sistemática, la búsqueda inicial identificó 58 artículos, de los cuales 13 estudios fueron seleccionados para la síntesis final tras la aplicación de los criterios de elegibilidad y la valoración metodológica mediante CASPe. Dentro de este conjunto, la síntesis cuantitativa heterogénea se desarrolló con 3 investigaciones consideradas metodológicamente sólidas, seleccionadas por su aporte directo a la pregunta de revisión sobre eficacia clínica y calidad de vida asociadas al uso de rituximab
- Los hallazgos cuantitativos muestran una dirección global favorable al rituximab, aunque con diferencias en los desenlaces evaluados. En el estudio de Rigby et al. (2011), el cambio en la puntuación HAQ-DI a la semana 52 fue de -0.905 en el grupo tratado con rituximab 500 mg + metotrexato y de -0.916 en el grupo con rituximab 1000 mg + metotrexato, frente a -0.628 en el grupo tratado con metotrexato solo. Estos resultados indican una mejoría funcional superior cuando rituximab se añadió al tratamiento basal.
- En Chandramohan et al. (2021), realizado en práctica clínica, los resultados también fueron favorables. A las 24 semanas, el 90.8% de los pacientes alcanzó una respuesta EULAR moderada-buena, el 29.5% logró remisión clínica y el 19.8% alcanzó baja actividad de la enfermedad. Además, el cambio medio en DAS28-ESR fue de -2.9 ± 1.3 , lo que representa una disminución importante de la actividad inflamatoria.

- En cuanto a la calidad de vida, los resultados fueron menos uniformes que los observados para eficacia clínica. El documento reporta que Rigby et al. (2011) encontró mejoría significativa en función física y calidad de vida relacionada con la salud con rituximab más metotrexato frente a metotrexato solo. De manera similar, Mease et al. (2008) incluyó 367 pacientes y documentó mejorías clínicamente importantes en SF-36, HAQ y otros desenlaces reportados por los pacientes, en comparación con placebo + metotrexato. Estos datos apoyan una asociación positiva entre control clínico de la enfermedad y mejor percepción de salud.
- En conjunto, la revisión permite interpretar que el rituximab mostró beneficio en tres planos cuantificables: mejoría funcional, expresada por reducciones del HAQ-DI superiores al comparador; disminución de la actividad inflamatoria, reflejada en un descenso de 2.9 puntos en DAS28-ESR; y altas tasas de respuesta clínica, con más de 9 de cada 10 pacientes alcanzando respuesta EULAR moderada-buena en uno de los estudios incluidos. No obstante, el comportamiento de la calidad de vida fue más variable.
- La interpretación de estos resultados debe hacerse con cautela, debido a la heterogeneidad metodológica entre los estudios. La síntesis combinó diferentes poblaciones, fases de la enfermedad, dosis de rituximab y desenlaces distintos, entre ellos HAQ-DI, DAS28-ESR, respuesta EULAR, remisión, riesgo de progresión y resultados reportados por los pacientes. Por ello, el documento señala que no fue adecuado calcular un único efecto combinado clásico, sino realizar una síntesis por dominios con modelo de

efectos aleatorios. Esta decisión es coherente con la naturaleza de la evidencia disponible, ya que reconoce que el efecto del tratamiento puede variar según el contexto clínico analizado.

RECOMENDACIONES

Se recomendó considerar al rituximab como alternativa terapéutica en pacientes con artritis reumatoide activa que presentaron respuesta insuficiente al metotrexato o a otros biológicos, debido a que la evidencia revisada mostró mejoría en la actividad de la enfermedad, en la función física y en algunos indicadores de calidad de vida. También se recomendó fortalecer el seguimiento clínico y farmacoterapéutico mediante escalas validadas, como DAS28 y HAQ, para valorar respuesta, adherencia y seguridad del tratamiento.

Además, se sugirió promover protocolos institucionales que integren al profesional farmacéutico en la educación al paciente, la farmacovigilancia y la monitorización de terapias biológicas, especialmente en servicios donde el acceso, la continuidad terapéutica y el seguimiento especializado aún presentan limitaciones. Desde la gestión sanitaria, se recomendó continuar evaluando el uso de biosimilares y estrategias de dosificación ajustadas al contexto clínico, con el propósito de favorecer una utilización más eficiente de los recursos disponibles.

Finalmente, se recomendó desarrollar futuras investigaciones con muestras más homogéneas, desenlaces estandarizados y periodos de seguimiento comparables, para precisar con mayor consistencia el impacto del rituximab sobre la calidad de vida y su comportamiento en contextos de práctica clínica real

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- Bingham, C. O., III, Looney, R. J., Deodhar, A., Halsey, N., Greenwald, M., Coddling, C., Trzaskoma, B., Martin, F., Agarwal, S., & Kelman, A. (2010). Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*, 62(1), 64–74.
<https://doi.org/10.1002/art.25034>
- Cohen, S. B., Emery, P., Greenwald, M. W., Dougados, M., Furie, R. A., Genovese, M. C., Keystone, E. C., Loveless, J. E., Burmester, G. R., Cravets, M. W., Hessey, E. W., Shaw, T., & Totoritis, M. C. (2006). Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty- weeks. *Arthritis & Rheumatism*, 54(9), 2793–2806.
<https://doi.org/10.1002/art.22025>
- Edwards, J. C. W., Szczepański, L., Szechiński, J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D. R., Stevens, R. M., & Shaw, T. (2004). Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 350(25), 2572–2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032534>
- Emery, P., Fleischmann, R., Filipowicz-Sosnowska, A., Schechtman, J., Szczepański, L., Kavanaugh, A., Racewicz, A. J., van Vollenhoven, R. F., Li, N. F., Agarwal, S., Hessey, E. W., & Shaw, T. M. (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. <https://doi.org/10.1002/art.21778>
- Hartinger, J. M., Satrapová, V., Tesař, V., & Hruskova, Z. (2022). Implications of rituximab pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in selected immune-mediated kidney diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, Article 1024068.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1024068>
- Joensuu, J. T., Huoponen, S., Aaltonen, K. J., Konttinen, Y. T., Nordström, D., Blom, M., & Sokka, T. (2015). The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *PLOS ONE*, 10(3), e0119683.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119683>
- Lahaye, C., Tatar, Z., Dubost, J. J., & Soubrier, M. (2019). Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. *Rheumatology*, 58(5), 748–764.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key208>
- López-Olivo, M. A., Amezaga Urruela, M., McGahan, L., Pollono, E. N., Suarez-Almazor, M. E., & Tugwell, P. (2015). Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD007356.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007356.pub2>

- Malottki, K., Barton, P., Tsourapas, A., Uthman, A. O., Liu, Z., Routh, K., Connock, M., Jobanputra, P., Moore, D., Fry-Smith, A., Chen, Y. F., & Meads, C. (2011). Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 15(14), 1–278. <https://doi.org/10.3310/hta15140>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2010). *Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor: NICE technology appraisal guidance TA195*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta195>
- Rigby, W., Ferraccioli, G., Greenwald, M., Zazueta-Montiel, B., Fleischmann, R., Wassenberg, S., Gottenberg, J. E., Chavez, J., Lounici, A., Chen, Y. C., & Tak, P. P. (2011). Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care & Research*, 63(5), 711–720. <https://doi.org/10.1002/acr.20419>
- Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bergstra, S. A., Kerschbaumer, A., Sepriano, A., Aletaha, D., Caporali, R., Edwards, C. J., Hyrich, K. L., Pope, J. E., Santos, M. J., Stamm, T. A., Takeuchi, T., Verschueren, P., Westhovens, R., & van der Heijde, D. (2023). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 3–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
- Tak, P. P., Rigby, W. F. C., Rubbert-Roth, A., Peterfy, C. G., van Vollenhoven, R. F., Stohl, W., Hessey, E. W., Chen, A., Tyrrell, H., & Shaw, T. M. (2011). Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: The IMAGE trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(1), 39–46. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137703>
- U.S. Food and Drug Administration. (2010). *Rituxan® (rituximab) prescribing information*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf
- Chandramohan, P., Jain, A., Antony, G., Krishnan, N., & Shenoy, P. (2021). Low-dose rituximab protocol in rheumatoid arthritis—Outcome and economic impact. *Rheumatology Advances in Practice*, 5(1), rkab019. <https://doi.org/10.1093/rap/rkab019>
- den Broeder, N., Verhoef, L. M., van Herwaarden, N., & den Broeder, A. A. (2024). Long-term clinical and radiological effectiveness and safety of ultralow doses of rituximab in rheumatoid arthritis: Observational extension of the REDO trial. *RMD Open*, 10(2), e003659.

- Emery, P., Deodhar, A., Rigby, W. F. C., Isaacs, J. D., Combe, B., Racewicz, A. J., Szczepański, L., Roschmann, R. A., Tundia, N., & Shaw, T. (2010). Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: A randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (SERENE). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(9), 1629–1635.
- Frazzei, G., Cramer, E., van Boheemen, L., Verstappen, M., Gerlag, D. M., & Tak, P. P. (2024). The effect of rituximab on patient reported outcomes in the preclinical phase of rheumatoid arthritis: 2 year data from the PRAIRI study. *RMD Open*, 10(4), e004622.
- Haridas, V. M., Katta, R., Nalawade, A., Kharkar, S., Zhdan, V., Garmish, O., Lopez-Lazaro, L., Batra, S. S., & Kankanwadi, S. (2020). Pharmacokinetic similarity and comparative pharmacodynamics, safety, efficacy, and immunogenicity of DRL_RI versus reference rituximab in biologics-naïve patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, three-arm study. *BioDrugs*, 34(2), 183–196.
- Keystone, E., Burmester, G. R., Furie, R., Loveless, J. E., Emery, P., Kremer, J., Tak, P. P., Broder, M. S., Yu, E., Cravets, M. W., Magrini, F., & Mease, P. J. (2008). Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis trial. *The Journal of Rheumatology*, 35(1), 20–30.
- Rosenberg, V., Chodick, G., Xue, Z., Faccin, F., & Amital, H. (2023). Real-world data of adherence and drug survival of biologics in treatment-naïve and treatment-experienced adult patients with rheumatoid arthritis. *Advances in Therapy*, 40(10), 4504–4522. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02607-w>
- Verhoef, L. M., den Broeder, N., Thurlings, R. M., van der Laan, W. H., van der Weele, W., Kok, M. R., Bernelot Moens, H. J., Woodworth, T. G., van den Bemt, B. J. F., van den Hoogen, F. H. J., Fautrel, B., & van Herwaarden, N. (2024). Ultra-low doses of rituximab for continued treatment of rheumatoid arthritis (REDO study): A randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet Rheumatology*, 6(2), e73–e82.

ANEXOS

Anexos 1

Formula resultados de los artículos, el título de los estudios y autores que seleccionaron.

Base de Datos	Fórmula	Resultados de los Artículos	Título de Estudios
Scopus	TÍTULO-ABS-CLAVE ("rituximab") Y TÍTULO-ABS-CLAVE ("artritis reumatoide") Y TÍTULO-ABS-CLAVE ("calidad de vida") Y TÍTULO-ABS-CLAVE ("eficacia") Y AÑO PÚBLICO > 2018)	• 8 Articulos totales • 5 artículos originales • 3Articulos Revisión	1 Rituximab para artritis reumatoide - López-Olivo, MA - 2015 Biblioteca Cochrane 2 comparando inmunogenicidad y seguridad tras la transición de rituximab de referencia a rituximab biosimilar (DRL_RI) en pacientes con artritis reumatoide: un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase 3
Redalyc	"rituximab" AND "artritis reumatoide" AND "calidad de vida" AND "eficacia" AND (año >= 2019) • ("rituximab") Y ("artritis reumatoide" OR "AR") AND ("calidad de vida" OR "bienestar") AND ("eficacia" OR "efectividad") AND (año >= 2019 AND año <= 2025)	• 7 Articulos Totales • 7ArticulosOriginales • 0 artículos revisión	1 Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia 1 Rituximab para artritis reumatoide - López-Olivo, MA - 2015 Biblioteca Cochrane 2 Calidad de vida en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide: un estudio transversal
Dialnet	(rituximab) AND ("artritis reumatoide") AND ("calidad de vida") AND ("eficacia") AND (fecha: [2019 TO 2025]) • ("rituximab") Y ("artritis reumatoide" OR "AR") AND	3 Articulos Totales 2 Articulos Originales 1 Artículos revisión	1 Rituximab en artritis reumatoide: una revisión sistemática de eficacia y seguridad 2 Rituximab y abatacept en la artritis reumatoide

	("calidad de vida" OR "bienestar") AND ("eficacia" OR "respuesta al tratamiento") AND (fecha: [2019 TO 2025])		
Erudito semántico	rituximab AND artritis reumatoide AND calidad de vida AND eficacia AND fecha de publicación ≥ 2019 rituximab AND ("artritis reumatoide" OR AR) AND ("calidad de vida" OR bienestar) AND (eficacia OR efectividad) AND (fecha publicación >= 2019)	7 Artículos Totales 5 Artículos Originales 2 Artículos Revisión	1 prevalencia, concienciación, tratamiento y control de la hipertensión en una población mayor en Grecia 2 comparación de la eficacia y seguridad de Rituximab (Mabthera™) y su biosimilar (Reditux™) en pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con quimioinmunoterapia: un análisis retrospectivo 3 resultados de 1 año del tratamiento con rituximab en polimialgia reumática: un estudio de extensión de un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo
SciELO	(rituximab) AND ("artritis reumatoide") AND ("calidad de vida") AND ("eficacia") AND (año publicación: [2019 TO 2025]) "rituximab") Y ("artritis reumatoide") AND ("calidad de vida") AND ("eficacia" OR "efectividad") AND (Year_Cluster:2019 y Year_Cluster:2020 y Year_Cluster:2021 y Year_Cluster:2022 y Year_Cluster:2023 y Year_Cluster:2024 y Year_Cluster:2025)	3 Artículos Totales 3 Artículos Originales 0 Artículo Revisión	1 Eficacia comparada de rituximab, abatacept y tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide refractaria a agentes del metotrexato o inhibidores del TNF: una revisión sistemática y metaanálisis en red 2 Perfil del estilo de vida y actividad inflamatoria en personas con artritis reumatoide 3 Medición de la calidad de vida de pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Universitario del Caribe, Bolívar, Colombia

PubMed	("Rituximab"[Malla] O rituximab [Título/Resumen]) Y ("Artritis, Reumatoide"[Malla] O "Artritis Reumatoide"[Título/Resumen]) Y ("Calidad de vida"[Malla] O "calidad de vida"[Título/Resumen] O Calidad de vida [Título/Resumen]) Y ("Resultado del tratamiento"[Malla] O eficacia [Título/Resumen] O efectividad [Título/Resumen]) Y ("01/01/2019"[Fecha - Publicación]: "31/12/2025"[Fecha - Publicación]) rituximab [Título/Resumen]) Y (artritis reumatoide [Título/Resumen]) Y ("calidad de vida"[Título/Resumen]) Y (eficacia [Título/Resumen]) Y ("01/01/2019"[Fecha - Publicación]: "31/12/2025"[Fecha - Publicación])	60 Artículos Totales 45 Artículos Originales 15 Artículos Revisión	1 dosis ultrabajas de rituximab para el tratamiento continuado de la artritis reumatoide (estudio REDO): un ensayo controlado aleatorizado sin inferioridad 2 efecto del rituximab en la función física y la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide previamente no tratados con metotrexato 3 Respuesta al rituximab y plazo para la recaída en pacientes con artritis reumatoide: asociación con marcadores de células B 4 B en la patogénesis y tratamiento de la artritis reumatoide 5 Rituximab para la artritis reumatoide

PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe

Leyendo críticamente la evidencia clínica

11 preguntas para ayudarte a entender un ensayo clínico

Comentarios generales

- Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace lectura crítica de un estudio de Casos y Controles:

¿Son válidos los resultados del estudio?

¿Cuáles son los resultados?

¿Pueden aplicarse en tu medio?

Las 11 preguntas contenidas en las siguientes páginas están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos temas.

- a primera pregunta es esencial, si no coincide con tu pregunta clínica posiblemente este no es el estudio que debas leer.

Las siguientes 5 preguntas (2-6) corresponden a dominios del estudio que definen su riesgo de sesgo. Atender a las diferentes características metodológicas que se mencionan en el taller y que podrían influir en alguno/s de esos dominios.

En *itálica* y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestarlas que se refieren a las características metodológicas de los estudios.

Están pensadas para recordarte por qué la pregunta es importante

A. ¿Son los resultados del estudio válidos?			
	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de:			

- La población de estudio. - La intervención realizada. - La comparación - Los desenlaces considerados: tanto los positivos como los negativos. escribe los desenlaces Puntúa su importancia según GRADE (No relevantes: 1-3; Importantes :4-6 y Críticos para la decisión: 7-9)	si la pregunta no es la pregunta clínica de tu escenario, no vale la pena seguir		
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos ¿Se genero adecuadamente la secuencia? - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización? - ¿Son iguales en línea basal?			
3 ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio? - Desviaciones por problemas en la asignación o en la incorporación al grupo			

(cegado). -Desviaciones por problemas en la adhesión al tratamiento (cegado, etc.) (Piensa en cómo pueden influir en el análisis esos detalles).			
4 ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio? Valora si: - ¿Difieren según el grupo? - Las pérdidas pueden depender de su valor. - ¿Se hace análisis de sensibilidad?			
5 ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces? - Tipo de desenlace medido y método usado - Cegamiento (paciente, clínico, analizador). - Es diferencial la medición o no			
6 ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados? (<i>mirar el registro de ensayos</i>) ¿Hay reporte selectivo de desenlaces o			

reporte selectivo de análisis?			
B/ ¿Cuáles son los resultados?			
7 ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace? - ¿Qué desenlaces se han medido? - Detalla los positivos y los negativos - ¿Cómo se analizó el estudio?: ITT (intención de tratar) o mITT APP (por protocolo) ATT (de los tratados) - Entonces ¿Cuál es el efecto?			
8 ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto? <i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i>			
C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?			
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son demasiado distintos a tus pacientes?</i> <i>¿Hay otros ensayos parecidos a este?</i>			

En su caso ¿son consistentes con éste?			
10 ¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica? - Utilidades y disutilidades de cada desenlace -Balance efectos positivos/negativos -Preferencias del paciente, costes etc.			
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse solo de un ensayo, pero ¿qué piensas tú al respecto?			

La herramienta del CASPe consta de 11 preguntas estructuradas sistemáticamente para contestar tres cuestiones fundamentales: ¿son válidos los resultados?, ¿cuáles son los resultados?, ¿son aplicables a nuestro entorno? Ocho de las preguntas deben ser contestad