

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

**EFFECTIVIDAD DEL RITUXIMAB ASOCIADO A
METOTREXATO FRENTE A LA MONOTERAPIA CON
RITUXIMAB EN LA REMISIÓN DE LA ACTIVIDAD EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

AUTORA: SPELUCÍN TANTALEÁN CRYSTELL

ASESOR: LEIVA GOICOCHEA JUAN

TRUJILLO - PERÚ

2020

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

EFFECTIVIDAD DEL RITUXIMAB ASOCIADO A
METOTREXATO FRENTE A LA MONOTERAPIA CON
RITUXIMAB EN LA REMISIÓN DE LA ACTIVIDAD EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

AUTORA: SPELUCÍN TANTALEÁN CRYSTELL

ASESOR: LEIVA GOICOCHEA JUAN

TRUJILLO - PERÚ

2020

Dedicatoria

El siguiente trabajo está dedicado, especialmente a Dios, por darme la fortaleza necesaria para poder culminar con éxito, ésta importante obra.

A mis amados padres, que, con su cariño, constancia y abnegación, en el transcurso de estos años han lograda que convierta mis sueños en realidad.

AGRADECIMIENTO

Agradezco principalmente a Dios por iluminar mi camino, por brindarme fortaleza en los momentos que pensé en desistir, en dejar todo.

Gracias a mis padres: Manuel Alberto y María Elizabeth, por ser mi ejemplo a seguir por ser el bastón que me sostiene y me ayuda a seguir a delante, gracias por siempre creer en mí.

Y por último agradecer a mis maestros de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Particular Antenor Orrego, por enriquecer mis conocimientos académicos en ésta noble profesión, y de forma particular al Doctor Juan Leiva Goicochea asesor de mi proyecto de tesis, quien me ha orientado con serenidad e integridad como educador

LA AUTORA

RESUMEN

Introducción: la artritis reumatoide (AR) es un padecimiento, aunque poco frecuente, de elevada morbilidad y difícil control, el poder establecer un patrón de tratamiento adecuado con biológicos es una parte importante del tratamiento de control. **Objetivo:** Determinar la efectividad del rituximab asociado a metotrexato frente a la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con AR. **Método:** Estudio de cohorte histórica en donde se revisaron 110 historias clínicas (55 expuestos y 55 no expuestos) de pacientes con AR del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo atendidos durante 2017-2019. Se calculó el riesgo relativo (RR) para el análisis bivariado y análisis multivariado para las variables intervinientes. **Resultados:** El 78% de pacientes con terapia combinada y el 58% de pacientes con monoterapia, presentaron remisión de los síntomas. La terapia con rituximab más MTX es efectivo en la remisión de los síntomas de AR luego de ajustar a las variables intervinientes (RRa: 3, IC95%: 1.26 – 7.12). **Conclusión:** El rituximab asociado a metotrexato es más efectivo que la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con artritis reumatoide.

Palabras clave: artritis reumatoide, rituximab, metotrexato, remisión.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a condition, although rare, of high morbidity and difficult control, being able to establish a pattern of adequate treatment with biological is an important part of control treatment. **Objective:** To determine the effectiveness of rituximab associated with methotrexate against monotherapy with rituximab in the remission of activity in patients with RA. **Method:** Historical cohort study where 110 clinical histories (55 exposed and 55 unexposed) of patients with RA from the Hospital Victor Lazarte Echeagaray in Trujillo were reviewed during 2019. The relative risk (RR) for the bivariate analysis was calculated and performed the multivariate analysis through logistic regression for the analysis of the intervening variables. **Results:** 78% of patients with combined therapy and 58% of patients with monotherapy presented remission of symptoms. Therapy with rituximab plus MTX is effective in the remission of RA symptoms after adjusting for the intervening variables (RRa: 3, 95% CI: 1.26 - 7.12). **Conclusion:** Rituximab associated with methotrexate is effective against monotherapy with rituximab in the remission of activity in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, rituximab, methotrexate, remission.

ÍNDICE

	PAGINA
DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTOS	II
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
ÍNDICE	V
I. INTRODUCCION	1
II. MATERIALES Y METODOS	13
III. RESULTADOS	20
IV. DISCUSIÓN	24
V. CONCLUSIONES	29
VI. RECOMENDACIONES	30
VII. REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS	31
VIII. ANEXOS	
ANEXO 01: Hoja de recolección de datos	37

I. INTRODUCCION

Se considera a la artritis reumatoide (AR) como una enfermedad inflamatoria sistémica crónica relativamente frecuente; afecta a tejidos sinoviales, con una prevalencia discretamente menor al 1% en las personas adultas a nivel mundial. (1,2)

Su prevalencia en mujeres es dos a tres veces mayor que en los hombres; puede aparecer en cualquier edad, aunque es poco común antes de los 45 años en los hombres, mientras que la incidencia en la población femenina se incrementa con la edad hasta alrededor de los 60 años y después alcanza un valor estable (1). Esta entidad es la más frecuente de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas y en la cual se han logrado considerables avances diagnósticos y terapéuticos. En Estados Unidos cifras en años recientes indican que se registraba una incidencia de 20-40/100.000 personas (3). Una investigación mexicana de hace menos de una década en 5 regiones y en poco más de 19,000 personas, estableció una prevalencia de 1.6% para artritis reumatoide. (4)

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune específica que afecta a las articulaciones en una distribución simétrica característica. Las personas con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) II DR4 (DR1B) tienen una susceptibilidad marcadamente aumentada a la AR, un patrón que implica a las células T CD4 con un papel destacado en la

patogenia de la enfermedad. La respuesta inflamatoria en la articulación se caracteriza por la presencia de neutrófilos y macrófagos activados. (5)

Se ha documentado que, para que se precipite o desencadene la AR, parece haber evidencia de una interacción compleja de factores génicos y ambientales con el sistema inmunitario y, en última instancia, con los tejidos sinoviales de todo el cuerpo. En su patogenia existen casi con total certeza múltiples mecanismos desencadenantes dentro de los cuales se ha considerado, aunque no exclusivamente, tabaco, infecciones, el mimetismo molecular, los complejos inmunitarios, el repertorio alterado de linfocitos T y su reactividad. Por otro lado, las personas que padecen AR generalmente presentan alguna manifestación sistémica como astenia, febrícula, anemia y velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva elevadas. El blanco principal de esta enfermedad es la membrana sinovial y es responsable de sus manifestaciones clínicas. Generalmente la AR inicia en articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y metatarsofalángicas, seguidas de muñecas, rodillas, codos, tobillos, caderas y hombros. El tratamiento temprano limita las articulaciones afectadas. (1)

Así, la AR progresa usualmente desde la periferia hasta las articulaciones más proximales y resulta en una discapacidad locomotora dentro de los 10 a 20 años siguientes en pacientes que no responden al tratamiento. (6)

El médico general tiene una participación clave ya que es el más indicado para identificar precozmente signos que orienten un reumatismo inflamatorio incipiente; además, puede detectar complicaciones y vigilar los tratamientos en curso. (3)

Respecto al tratamiento, multidisciplinario en sí, documenta al manejo medicamentoso sistémico y local, rehabilitación funcional, aparatos ortopédicos, el enfoque médico- psicológico y la cirugía, necesitando de la intervención del reumatólogo y diversos profesionales médicos y paramédicos. El tratamiento medicamentoso es sintomático en base a analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides y, el tratamiento «de fondo», en base a medicamentos con la potencialidad de detener la evolución de la enfermedad. En general, los pacientes con AR reciben más de un medicamento. (7)

La elección del tratamiento se basa en múltiples factores como el nivel de la actividad de la AR, presencia de comorbilidad, etapa de la terapia ya sea inicial o subsecuente, restricciones regulatorias, preferencias del paciente y la presencia de signos pronósticos adversos. (8)

La disponibilidad de diversos medicamentos sintéticos y biológicos, como por ejemplo el metotrexato, así como el anti-factor de necrosis tumoral [TNF], entre otros, permite definir recomendaciones claras de estrategia terapéutica, independientemente de la fase en la que se encuentre la AR. (7)

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico que inhibe la dihidrofolato reductasa, tiene una biodisponibilidad media entre 45-80% y no se influye por la alimentación y donde el 35-50% circula en sangre ligado a albúmina. Su metabolismo está en función de la dosis y la mayor parte se excreta por la orina en las primeras 24 horas siguientes a la administración; también se excreta por la bilis (7). Este medicamento fue utilizado por primera vez tanto para tratamiento de la AR como para la psoriasis en 1951, aunque recibió poca atención hasta la publicación de casos a inicios de los años 80. (9)

Los atributos del MTX incluyen buena eficacia global para signos y síntomas, inhibición del daño estructural y preservación de la función con seguridad aceptable y manejable, amplios rangos de dosis, opciones para administración oral o parenteral e incluso costo-efectividad (10). La dosis inicial óptima de este fármaco está entre 10-15 mg semanales. Debe tomarse en cuenta contraindicaciones para su administración, tales como alteraciones linfáticas y hematológicas, hepáticas, renales y respiratorias. (11)

Existen diversos factores clínicos modificables que predicen la respuesta al MTX y que pueden resultar en un beneficio clínico del paciente. Entre estos tenemos al tabaquismo, reconocido como un factor de riesgo para AR, habiendo reportes de que el fumar dentro de los tres meses de inicio del fármaco se asocia a una respuesta reducida. También se documenta la duración de la enfermedad, ya que el tratamiento actual se enfoca en un manejo temprano y lo opuesto no es favorable. Por último, la adherencia al

tratamiento, ya que su rechazo se asocia a una respuesta terapéutica reducida y a erosiones radiográficas de la articulación. (12)

Por otro lado, la frecuencia de efectos adversos es considerable y va desde 37 hasta 96%, donde los digestivos son los más comunes. Las enfermedades hepáticas son de cuidado sobre todo si el paciente lo toma por primera vez y tiene más de 60 años. Otros efectos son hematológicos, respiratorios, infecciosos y teratógenos (7). Existe evidencia que sugiere un riesgo incrementado de malignidad por metotrexato, particularmente para el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas, especialmente el linfoma no Hodgkin. (13)

La eficacia del MTX ya ha sido comprobada por diversos estudios, como la revisión sistemática de Alfaro-Lara y cols., incluso con superioridad en la reducción del recuento de articulaciones inflamadas al compararse con otros fármacos. De hecho, se menciona que ha sido considerado como el fármaco ancla para el tratamiento de la AR. (14)

Un aspecto adicional y a tomar en cuenta se centra en el reporte de una investigación sobre terapias dietéticas, que menciona una dosis alta de aceite de pescado de 5.5 g/día adicionada a una terapia combinada en base a MTX, como aquella capaz de reducir la proporción de pacientes que fracasan en lograr la remisión de la AR. (15)

El MTX pertenece al grupo de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) de origen sintético; a pesar de ser considerado una terapia fundamental para el tratamiento de la AR, como lo es también la leflunomida, ha sufrido cambios en sus recomendaciones debido a la aparición de los medicamentos biológicos. (16)

Entre los tratamientos biológicos se considera, entre otros, al rituximab, un anticuerpo monoclonal que inhibe específicamente el receptor CD20 de los linfocitos B prescrito inicialmente para el tratamiento de los linfomas B aunque con una utilidad descrita en la literatura médica en el manejo de la AR que responden insuficientemente al metotrexato, incluso los anti TNF y se administra en dos perfusiones de 1 g con 15 días de intervalo. Puede generar reacciones sistémicas, por lo que es necesario utilizar metilprednisolona, paracetamol o antihistamínicos antes de cada perfusión. El efecto adverso más frecuente es un aumento del riesgo infeccioso. (7)

Se ha documentado que el rituximab, como agente biológico de primera línea, ha ganado reciente aceptación y se ha convertido en una indicación con licencia para tratar la AR y tiene la ventaja de necesitar sólo dos infusiones para una remisión duradera; su dosis habitual es de 1000 mg. (17)

La AR disminuye la esperanza de vida, aunque últimamente está mejorando debido a los avances recientes, tanto en el campo de la fisiopatología como del diagnóstico y manejo. Independientemente de esta afirmación lo cierto es que el objetivo terapéutico es alcanzar la remisión clínica o, al menos, una

baja actividad de la enfermedad (7). Se entiende como remisión al logro y mantenimiento del control estricto de la actividad de la enfermedad. (18)

Otras fuentes internacionales consideran remisión a la ausencia de signos o síntomas de actividad significativa de la enfermedad inflamatoria (19) y se produce generalmente al comienzo de la enfermedad con duración de meses incluso años, existiendo evidencia de que entre el 10 al 25% de pacientes la alcanzan y con las nuevas terapias puede lograrse en cerca del 50%. (3, 20)

En general, el logro de la remisión como objetivo terapéutico puede valorarse por diferentes puntuaciones de la actividad de la enfermedad, ya que esto favorecerá la prevención de la progresión del daño articular y la deformidad por la AR. En relación a las terapias biológicas, éstas fracasan en lograr la remisión entre el 20% a 40% de pacientes, debido a una resistencia terapéutica adquirida, intolerancia o fracaso secundario, requiriendo manejo adicional. (21)

Se documenta que no es posible prever la respuesta de un paciente a los tratamientos de fondo ni predecir la aparición de efectos adversos. Para estos casos, la evaluación clínica se basa en los criterios del American College of Rheumatology (ACR) identificando pacientes respondedores ACR 20%, ACR 50% o ACR 70% según intensidad de la respuesta; otra alternativa son los criterios europeos de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) basados en la escala de actividad de la enfermedad (DAS, disease activity score). En la práctica clínica, estos criterios también evalúan la respuesta

terapéutica y se recomienda la escala EULAR DAS28 por razones de comodidad, que precisamente evalúa 28 articulaciones. (7)

Existen referencias bibliográficas que reconocen que la remisión corresponde al cumplimiento de criterios preliminares equivalentes a un punto valor del DAS28 < 2.6 (22, 23) y valores entre 2.6 hasta 3.2 indican actividad baja de la enfermedad, >3.2 hasta 5.1 moderada y >5.1 alta. Por otro lado, también se señala que, como la remisión se dirige a determinar la actividad de la enfermedad, no debería ser expresada como presente o ausente ya que en un paciente puede fluctuar entre mínima actividad o no (24). A pesar que el DAS28 es una buena puntuación para actividad de la enfermedad, algunas referencias plantean que no es lo suficientemente estricta para obtener un buen resultado, como en el caso de la remisión. (25)

Cohen y cols. sugieren que los pacientes que fracasan en alcanzar la remisión de la AR o, al menos, disminuir la actividad de la enfermedad dentro de los 3 a 6 meses de inicio de la terapia, deben someterse a un cambio del régimen terapéutico. (26)

Otra investigación señala que, a pesar que el manejo de la AR ha sido beneficiado con grandes cambios, aún existen algunos puntos importantes para el debate y una prominente discusión se relaciona con especificar la estrategia de tratamiento inicial más apropiada, donde el énfasis está en los FAMEs frente a la monoterapia. (27)

Un consenso mexicano publicado en este año, que revisó diferentes estudios sobre manejo de la AR, identificó que, en uno de ellos, entre cerca del 9 al 22.5% de participantes lograron la remisión al manejarse con FAMEs y 77% de ellos la alcanzaron a la semana 17, mientras otro de ellos la reportó hasta en 49% frente a 21% sin tratamiento. Se recomendó el uso de FAMEs tan pronto como fuera posible, donde el MTX es la piedra angular prefiriéndose administrar por vía oral y solo en caso de necesitar dosis > 15 mg/semana debe considerarse el uso parenteral. Se identificó también que en caso no haya respuesta a la monoterapia, resultados similares pueden encontrarse con terapia combinada de MTX con FAMEs de tipo biológico, dentro de los cuales está el rituximab. (28)

Así mismos se han realizado diversos estudios donde se efectivizan tratamientos con tales medicamentos:

Una revisión sistemática llevada a cabo por Hazlewood y cols., publicada en 2016, encontró que varios estudios que fueron parte de su investigación demostraron ser estadísticamente superiores al MTX oral para una respuesta ACR50%, entre ellos fármacos biológicos como el rituximab. Así, 29 ensayos clínicos analizados consideraron la combinación de MTX y un FAME biológico por vía intravenosa, ya sea abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab y tocilizumab en dosis de 8 mg/kg. y de forma separada, mostrando una mejor remisión que la monoterapia oral de MTX. (29)

Por su parte, Bergstra y cols. publicaron en 2017 un trabajo considerando una base de datos de 1438 pacientes de 20 países distintos; evaluaron la respuesta clínica a corto plazo del MTX en dosis bajas y altas como monoterapia y en combinación con FAMEs, ya sea sintéticos, biológicos y también glucocorticoides, como indicación inicial en pacientes con AR de diagnóstico reciente. Se tomó en cuenta instrumentos como el DAS, DAS28 y un cuestionario de valoración de la salud (HAQ) y considerando como co-variables tanto a la dosis del metotrexato de 10 mg/semana o 15 mg/semana como al tiempo, con un seguimiento entre 3 a 6 meses. No se encontró algún beneficio clínico al compararse las dosis iniciales para la monoterapia ni en combinación con otros fármacos. (30)

Wijesinghe y cols. publicaron en 2017 una investigación en 40 pacientes sin indicios de otra enfermedad autoinmune distinta a AR y con indicación de MTX con 10-20 mg/día y con un DAS>3.2 a quienes asignaron aleatoriamente a rituximab, con 500 mg. en el día 1 y 15 y a leflunomida, con 10-20 mg/día. Encontraron que la combinación de metotrexato con leflunomida fue tan eficaz como la dosis baja de rituximab combinada con MTX. (17)

Sin embargo, Boleto y cols. en una revisión sistemática publicada en 2018, evaluaron la seguridad de la combinación de dos FAMEs en el tratamiento de la AR en seis estudios con un total de 623 pacientes, de los que 410 presentaron terapia combinada y 213 monoterapia, con una media de seguimiento de 9.5 meses. Se concluyó que la terapia de combinación, que

incluyó entre otros al rituximab y el TNF en dos de los estudios y uno más en combinación con tocilizumab, pareció incrementar el riesgo de eventos adversos serios durante el primer año de tratamiento. (21)

En resumen, luego de la revisión hecha líneas arriba, se observa que la AR es una de las enfermedades con mayor carga de morbilidad para que quienes la padecen y que el tratamiento no es totalmente efectivo, así mismo no todos reciben terapia combinada con rituximab más metotrexate (por contraindicaciones de esta última), por lo que muchas personas no obtienen la remisión deseada. En este punto la combinación MTX con rituximab ha demostrado ser mejor terapia en cuanto a remisión de los síntomas a los 6 meses de tratamiento. Actualmente no existen investigaciones locales que hayan observado esta comparación, y considerando la relevancia de la enfermedad es que se formuló la siguiente pregunta ¿el rituximab asociado a metotrexato tiene mayor efectividad frente a la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con artritis reumatoide?, con la finalidad de engrosar la literatura existente, y poder ayudar a la decisión de un tratamiento de primera línea, enfocado a la remisión de la sintomatología de la artritis reumatoide.

1.1 PROBLEMA

¿El rituximab asociado a metotrexato tiene mayor efectividad frente a la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con artritis reumatoide?

1.2 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

-) Analizar la efectividad del rituximab asociado a metotrexato frente a la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con artritis reumatoide.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-) Determinar la efectividad del rituximab asociado a metotrexato en la remisión de la actividad en pacientes con artritis reumatoide
-) Determinar la efectividad la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con artritis reumatoide
-) Evaluar la remisión de la actividad en pacientes con artritis Reumatoide según la edad, género, tiempo del padecimiento, tipo de terapia.

1.3 HIPÓTESIS

Ho: El rituximab asociado a metotrexato no tiene mayor efectividad frente a la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con artritis reumatoide.

Ha: El rituximab asociado a metotrexato tiene mayor efectividad frente a la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con artritis reumatoide.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

-) **POBLACIÓN OBJETIVO:** Pacientes con artritis reumatoide.
-) **POBLACIÓN ACCESIBLE:** Pacientes con AR del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo durante los años 2017- 2019.

2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-) **Cohorte expuesta:** Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, con factor reumatoide positivo, que pertenezcan al servicio de Reumatología, de ambos sexos, mayores de 18 años, con historia clínica completa, que hayan recibido tratamiento de rituximab (2 infusiones, 500mg cada una, con 15 días de intervalo, cada seis meses) más metotrexato (10 mg semanales), que cuenten con la aplicación del índice de DAS-28 al inicio del tratamiento y después de 6 meses de tratamiento.
-) **Cohorte no expuesta:** Pacientes con diagnóstico confirmado de artritis reumatoide, con factor reumatoide positivo, que pertenezcan al servicio de Reumatología, de ambos sexos, mayores de 18 años, con historia clínica completa, que hayan recibido tratamiento solo con rituximab (2 infusiones, 500mg cada una, con 15 días de intervalo, cada seis meses) luego de tener contraindicado el metotrexato y que cuenten con la aplicación del índice de DAS-28 al inicio del tratamiento y después de 6 meses de tratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-) Pacientes con comorbilidades: Insuficiencia Renal Crónica, Diabetes, Infecciones Concomitantes.
-) Pacientes en terapia anterior o con registro de abandono del tratamiento.
-) Pacientes con historias clínicas ilegibles o inubicables.
-) Pacientes con historia de consumo de cigarrillo incluyendo el tiempo del tratamiento farmacológico.

2.3 MUESTRA

) UNIDAD DE ANÁLISIS

Paciente con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo.

) UNIDAD DE MUESTREO

Historia clínica de cada paciente con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo atendido en el 2017-2019.

) TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño adecuado, se utilizó la fórmula para estudios cohorte:

$$n' = \frac{[Z_{\alpha/2} \sqrt{(c+1)pq} + Z_{\beta} \sqrt{cp1.q1+p2.q2}]^2}{c(p1-p2)^2}$$

) : Probabilidad de cometer error tipo I

) : Probabilidad de cometer error tipo II

) Z: Valor de la distribución normal asociado a un tipo de error

) c: Número de no expuestos por cada expuestos.

) p1: Proporción de expuestos con un factor de riesgo (22%).

) p2: Proporción de no expuestos con el mismo factor de riesgo (11%).

Las incidencias del 22% de los pacientes que recibieron rituximab en combinación con metotrexato lograron la remisión clínica 11% correspondieron a pacientes que recibieron rituximab que lograron la remisión clínica (31)

Reemplazando se tiene un número de 178 pacientes, por grupo.

) Cohorte 1 = 178

) Cohorte 2 = 178

La muestra requiere un ajuste:

$$N = \frac{n^1}{1 + (n^1 / población)}$$

Para una población de 180 se obtiene un total de 110 pacientes:

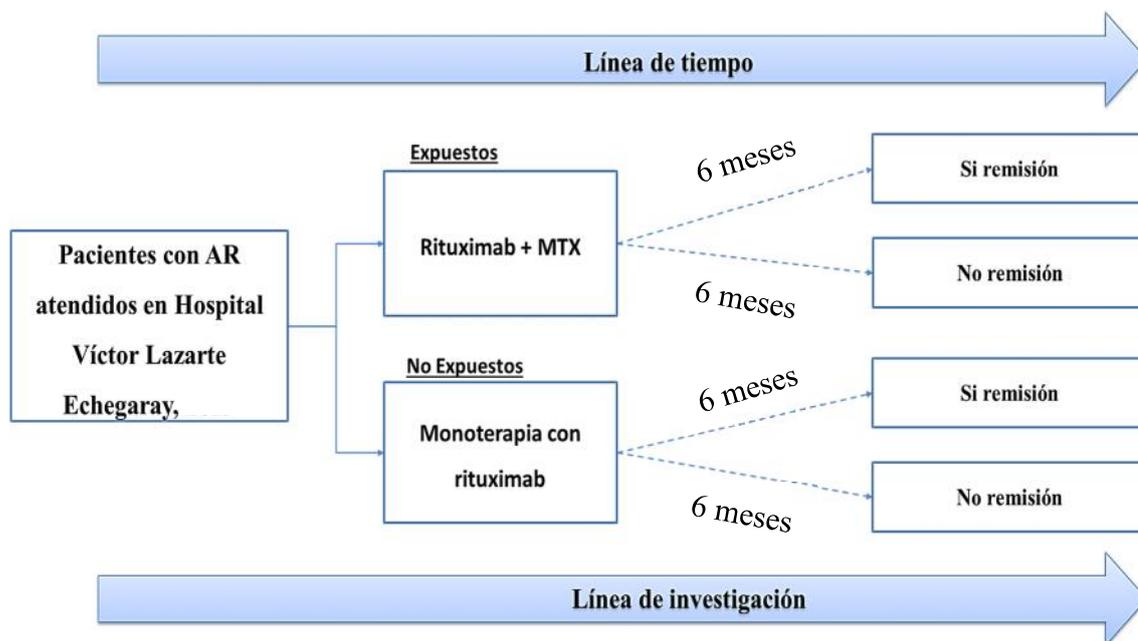
) Cohorte 1 = 55

) Cohorte 2 = 55

) **Tipo de muestreo:** no probabilístico.

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de tipo observacional analítico de cohorte retrospectivo.



AR: artritis reumatoide. **MTX:** Metotrexato.

2.5 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICE
Efectividad en la remisión	Cualitativa	Nominal	Indicación médica según historia clínica Disminución de la actividad de la artritis por DAS28.	Sí: <2.6 No: >2.6
Rituximab más Metotrexato	Cualitativa	Nominal	Indicación médica según historia clínica	Sí No
Monoterapia de Rituximab	Cualitativa	Nominal	Indicación médica según historia clínica	Sí No
CARACTERÍSTICAS GENERALES				
Edad	Cuantitativa	De razón	Tiempo de vida según historia clínica	En números enteros
Género	Cualitativa	Nominal	Grupo fenotípico según historia clínica	Masculino/ Femenino

Tiempo del padecimiento	Cuantitativa	De razón	Referencia de la duración de la artritis en historia clínica	En meses
DAS 28	Cuantitativa	De razón	Medida de la actividad de la enfermedad, registrada en la historia Clínica, al inicio del tratamiento y luego de los 6 meses	<2,6: Remisión 2,6 y 3,2 A.E Baja >3.2 y 5,1 A.E Moderada <5,1 A.E Alta

DEFINICIONES OPERACIONALES

Efectividad Remisión: La efectividad de la remisión estará determinada por la evaluación de la actividad de la artritis reumatoide a través de la aplicación del instrumento DAS28, considerándose efectiva la terapia que obtenga un DAS28 2.6, que indica baja actividad de la enfermedad, y se considerara efectivo el grupo que se obtenga más porcentaje de remisión mayor al 40 % (32).

Monoterapia de Rituximab: Administración por indicación médica en la historia clínica de Rituximab como único fármaco en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo.

Rituximab más Metotrexato: Administración por indicación médica en la historia clínica de Rituximab adicionado a Metotrexato en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo.

Características generales:

Datos del paciente con artritis reumatoide del Hospital de ESSALUD Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo referidos a:

-) Edad: Tiempo de vida del paciente referido en historia clínica.
-) Género: Grupo fenotípico al que pertenece el paciente, registrado en encuesta.
-) Tiempo del padecimiento: Cantidad en meses que el paciente en estudio padece de artritis reumatoide según registro de su historia clínica.
-) DAS 28: Medida de la actividad de la enfermedad, registrada en la historia clínica, al inicio del tratamiento y luego de los 6 meses, los rangos de puntuación resultante se interpretan desde una remisión hasta una actividad alta de la enfermedad.

2.6 PROCEDIMIENTO

- 1 Se contó con la autorización de la dirección de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la universidad y del hospital para la ejecución del proyecto.
- 2 Se obtuvo el registro de historias clínicas según criterios de selección, posteriormente se revisaron las historias para clasificarlas según hayan recibido tratamiento con rituximab en monoterapia (cohorte no expuesta) o combinado con Metotrexato (cohorte expuesta), ambas terapias debían ser iniciales y el paciente no debió haber recibido otro tratamiento previo.
- 3 Se verificó que todos los pacientes hayan iniciado tratamiento entre enero de 2017 hasta mayo de 2019, y que tuvieran cálculo del DAS-28 luego de 6 meses de iniciado cualquiera de los dos tratamientos.
- 4 El instrumento de recolección de datos (anexo 2) se dividió en 4 partes para evaluar características generales, datos de la monoterapia del Rituximab, datos del Rituximab asociado Metotrexato y remisión. Para valorar la remisión se utilizó el índice DAS28; el cual se encuentra plasmado en la historias clínicas, tanto, antes como después de seis meses de la administración de los medicamentos; y consta de 3 aspectos, evaluar número de articulaciones dolorosas e inflamadas, así como el valor de la sedimentación globular y una apreciación general del estado de salud del paciente que va de 0 a 100 donde cero es el mejor estado. Para establecer la remisión se tomará como punto de corte el valor <2.6 .
- 5 Los datos fueron procesados en el programa SPSS versión 25 para Windows.

2.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: se utilizó promedios, frecuencia y tablas de doble entrada.

Estadística analítica: se calculó el riesgo relativo y la significancia con Chi cuadrado de Pearson (significativo si $p < 0.05$), posterior a ello se realizó el análisis multivariado mediante regresión logística.

2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se siguieron las pautas éticas 8, 18 y 22 del consejo internacional CIOMS; así, la investigadora mantuvo la privacidad y confidencialidad de los datos recolectados en el proceso investigativo, garantizando que la encuesta aplicada fue anónima (33).

Tomando en cuenta el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, la información proveniente de la presente investigación evitó incurrir en falsificación o plagio y se declara no tener conflicto de interés (34).

III. RESULTADOS

En la tabla 1 se presenta el análisis bivariado de las características generales, la edad en los expuestos fue superior al de los no expuestos (61.1 vs 55.6 años, $p=0.008$), por otro lado, el tiempo de enfermedad, aunque superior, esto no fue significativo (199.3 vs 155.2 meses, $p=0.060$). El promedio del DAS-28 fue significativamente menor en los pacientes que recibieron terapia combinada (1.9 vs 2.5, $p=0.015$). El sexo predominante fue el femenino en ambos grupos, existiendo un 85% en los expuestos y 61% en los no expuestos ($p=0.065$). La frecuencia de remisión fue significativamente superior en los pacientes con rituximab y metotrexato como terapia combinada (RR: 1.03, $p=0.041$). La dosis reportada era la misma para todos los casos según sea terapia combinada (Rituximab: 500mg + MTX: 10 mg/semanal) o solo monoterapia con 500mg de rituximab.

En la tabla 2 el análisis de la efectividad de la terapia combinada frente a la monoterapia con rituximab muestra que la primera incrementa un 1.34 veces las probabilidades de remisión de la artritis reumatoide (RR: 1.34, $p=0.024$).

Luego del análisis bivariado, se construyó el modelo de análisis multivariado con las variables rituximab + MTX, sexo femenino y edad (Tabla 3), en donde solo se mantuvo como de riesgo independiente la terapia combinada (RRa: 3.00, $p=0.013$).

Tabla 1. Características generales de los pacientes con artritis reumatoide incluidos según la exposición al tipo de tratamiento.

	TRATAMIENTO		RR [IC95%]	Valor P
	RITUXIMAB + MTX 55 (%)	RITUXIMAB 55 (%)		
Edad (años)	61.1 ± 8.6	55.6 ± 12.3	No aplica	0.008*
TE (meses)	199.3 ±123.9	155.2 ± 119.7	No aplica	0.060*
DAS-28	1.9 ±1.2	2.5 ± 1.2	No aplica	0.015*
Sexo				
Masculino	8 (15%)	16 (29%)	0.61 [0.33-1.11]	0.065
Femenino	47 (85%)	39 (61%)		
Remisión				
Si	43 (78%)	32 (58%)	1.03 [2.12-4.39]	0.041
No	12 (22%)	23 (42%)		

TE: tiempo de enfermedad; **MTX:** Metotrexato.

La edad y tiempo de enfermedad se muestran en promedio ± desviación estándar.

*T de student para muestras independientes.

Fuente: servicio de archivo del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo.

Tabla 2. Análisis de la efectividad de rituximab asociado a metotrexato frente a monoterapia con rituximab, según la remisión de la artritis reumatoide.

TRATAMIENTO	TRATAMIENTO		RR [IC95%]	Valor P
	REMISIÓN 75 (%)	NO REMISIÓN 35 (%)		
RITUXIMAB + MTX	43 (57%)	12 (34%)	1.34 [1.03-1.75]	0.024
SOLO RITUXIMAB	32 (43%)	23 (66%)		

MTX: metotrexato.

Fuente: servicio de archivo del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo.

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores asociados a remisión de síntomas en pacientes con artritis reumatoide.

	Valor p	RRa	IC 95%
RITUXIMAB + MTX	0.013	3.00	1.26 – 7.12

MTX: metotrexato

RRa: riesgo relativo ajustado.

Modelo de regresión logística construido con las variables Rituximab + MTX (Si), sexo femenino y edad.

Fuente: servicio de archivo del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, Trujillo.

IV. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar la efectividad del rituximab asociado a MTX frente a la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con AR, ya que esta patología pese a tener una frecuencia baja a nivel mundial (1%), es de las enfermedades con mayor morbilidad y menor calidad de vida que existen, además de ello al ser una inflamación crónica autoinmune es vitalicia y solo se puede “controlar”, hecho que hasta el momento continua siendo difícil(1,3). En la actualidad el MTX es el fármaco que forma el núcleo del tratamiento de la AR en la mayoría de los pacientes, sin embargo, su combinación con biológicos sintéticos ha mostrado mejores resultados que con la monoterapia(29, 35), pero esto es aún controvertido y no se recomienda una prueba con ambas drogas desde el inicio, por lo que comprender los beneficios sobre la remisión de la combinación del MTX con rituximab sobre el rituximab solo, es esencial para la toma de decisiones a favor del paciente.

Dentro de las características generales (Tabla 1), la edad fue significativamente superior en los pacientes con AR que recibieron terapia combinada (61.1 vs 55.6 años, $p=0.008$). Aunque este detalle es poco estudiado o discutido en los estudios de referencia, la edad muestra una tendencia mayor cuando se trata de pacientes con una terapia diferente. En el estudio de Wijesinghe H(17), los pacientes sometidos a la terapia de prueba tuvieron mayor edad en relación con el grupo de tratamiento inicial (48.2 vs 44.2 años).

Sin embargo, otros estudios no muestran una diferencia significativa entre las edades de los pacientes. Al respecto en el estudio de Wang K, et al, los autores no hallaron una asociación de la variación de la edad, o la edad al inicio de los síntomas con respecto a la remisión de los síntomas(31); de forma similar la investigación liderada por Sebastiani M et al, tampoco informó de una diferencia significativa entre la edad de los grupos con rituximab y MTX más rituximab (55.4 vs 54.3 años, $p>0.05$)(36). Por lo que se puede hipotetizar que los pacientes iniciaron con otro tipo de terapia antes de la combinada, y posiblemente al fallar la primera terapia fueron sometidos a la combinación con MTX, explicando así por qué este grupo tenía mayor promedio de edad al momento de realizada la investigación.

El 85% de los pacientes con terapia combinada eran mujeres y solo existió un 61% de sexo femenino en los pacientes con monoterapia de rituximab ($p=0.065$). Este resultado debe ser analizado detenidamente, por un lado se conoce que la AR es más frecuente entre las mujeres que en los varones, explicando así por qué el sexo femenino es más frecuente en ambos grupos de tratamiento. Por otro lado, el análisis realizado en la tabla 1 es de las características generales según el tipo de tratamiento, más no según si hubo o no remisión de los síntomas. Al respecto, en el trabajo de Sebastiani M(36), se observa que el sexo femenino es más frecuente tanto en los pacientes con monoterapia y terapia combinada (85 vs 83%), sin influir sobre la remisión.

Al parecer, el sexo no influye a favor o en contra sobre la remisión de la AR. En el estudio de Wang K(31), el sexo femenino, aunque más frecuente no fue un factor influyente en la remisión tanto de forma bivariada como en el análisis multivariado ($p=0.772$ y $p=0.973$, respectivamente), lo cual apoya los resultados

presentados aquí en donde, si bien el análisis bivariado muestra que la terapia combinada es a favor del sexo femenino, este no es un factor independiente que influya en la remisión de la enfermedad (tabla 1 y 2).

Con respecto al tiempo de enfermedad, era esperable que los pacientes que están sometidos a la terapia combinada posean mayor tiempo de enfermedad que quienes solo utilizan rituximab (199.3 vs 155.2 meses, respectivamente). Al no existir una recomendación del inicio de la terapia combinada, no sorprende que la literatura muestre resultados heterogéneos respecto a este factor. En los resultados de Sebastiani M(36), los pacientes con uso de terapia combinada tenían menor tiempo de enfermedad que los de monoterapia (9.8 vs 11.7 meses), aunque en dicha investigación muchos de los pacientes había iniciado con la terapia combinada desde el diagnóstico. Mientras que Wang K(31) y López M(32), aunque reportan una mayor duración de la enfermedad en los pacientes con MTX y rituximab, este no es un factor que influya significativamente. La explicación más acorde sería que al igual que la edad, el tiempo de enfermedad es mayor debido a que primero se intentó la monoterapia.

En cuanto a la remisión, el promedio del DAS-28 fue significativamente menor en los pacientes que recibieron terapia combinada (1.9 vs 2.5, $p=0.015$), de ellos un total de 75 pacientes lograron la remisión de los síntomas, de ellos el 57% había recibido terapia combinada, mientras que de los 35 pacientes sin remisión, solo un 34% había sido tratado con MTX más rituximab (RR: 1.34, $p=0.024$), por lo que se puede decir que los pacientes tratados con terapia combinada presentan un 34% más de probabilidades de lograr la remisión que quienes solamente consumen rituximab (tabla 2), así mismo luego de ajustar a la edad y el sexo femenino, la probabilidad de incrementó a 3 veces (IC95%: 1.26 – 7.12).

Hazlewood, informó sobre una mejoría de los síntomas con la terapia combinada de MTX más un biológico sintético como el rituximab (RR: 2.42, IC95%: 1.3-4.42)(29). Wang K, reveló una mejoría de los síntomas por DAS-28, cuando se añadía MTX a rituximab (OR: 5.17, $p < 0.05$)(31). De forma similar, López M, et al(32), aunque compararon monoterapia con MTX versus terapia combinada, también reportaron que esta última aumentaba las posibilidades de mejoría en 4.23 veces (IC95%: 1.42-12.56).

Sin embargo, para Boletto G y colaboradores, la combinación de rituximab con MTX incrementaría el riesgo de efectos adversos en los pacientes(21). Esto también fue observado por Sebastiani M(36), en donde los pacientes con terapia combinada mostraron mayor tasa de efectos adversos (76.2 vs 31.4%). Por lo que, ambos estudios, aunque demuestran que la combinación MTX/Rituximab es efectiva, debería ser reservada en el caso de falla monoterapéutica con MTX.

Sobre la base de estos resultados, cabe mencionar que el rituximab es un anticuerpo monoclonal que ejerce su efecto agotando a las células B CD20. Estas últimas juegan un papel crítico en la patogénesis de la AR(37). Se han asociado con autoanticuerpos (factor reumatoide y anticuerpos proteicos anti-citrulinados) y se han encontrado en la membrana sinovial inflamada, donde pueden provocar daños óseos y en el cartílago de las articulaciones. De esta forma, al no existir células B CD20, se eliminaría una de las tantas vías complejas por las que la AR genera los síntomas(38).

En cuanto a las limitaciones, la metodología retrospectiva no brinda todos los datos que se desean para una investigación, por lo que se limitó la inclusión de algunas variables que se podrían haber evaluado en un estudio de seguimiento (reacciones adversas, abandono, reinicio de tratamiento, inclusión de otras escalas de severidad o de actividad de la enfermedad). Así mismo cabe mencionar que la forma de recolección requirió que el muestreo haya sido del tipo no probabilístico ya que hubiera sido muy difícil encontrar de manera aleatoria el tipo de terapia y que además reúna los requisitos de inclusión, por lo que se partió del conocimiento de quienes eran los pacientes con terapia combinada o monoterapia. Por otro lado, aunque de forma inicial se planteó controlar la dosis de los medicamentos, en la recolección de los datos se evidenció que todos llevaban una misma dosis en combinación o en monoterapia, por lo que se tuvo que eliminar la variable dosis. Finalmente también se debe indicar que no se valoró severidad previa de los pacientes con Artritis Reumatoide a través del DAS 28.

V. CONCLUSIONES

-) El rituximab asociado a metotrexato es más efectivo frente a la monoterapia con rituximab en la remisión de la actividad en pacientes con artritis reumatoide.
-) El 78% de los pacientes con rituximab asociado a metotrexato presentaron remisión de la actividad de la artritis reumatoide.
-) El 58% de los pacientes con monoterapia con rituximab presentaron remisión de la actividad de la artritis reumatoide

VI. RECOMENDACIONES

-) Se recomienda el seguimiento de los pacientes y las causas que motivaron al inicio de la terapia combinada.
-) Se recomienda incluir el análisis de los efectos adversos.
-) Se recomienda ampliar el tamaño muestral y la inclusión de otras instituciones hospitalarias.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sparks J. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019; 170(1): ITC1-16.
2. Firestein G, Schur P, Romain P. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *UpToDate* 2017: 1-44.
3. Combe B, Lukas C, Morel J. Artritis reumatoide del adulto: epidemiología, clínica y diagnóstico 2015; 48(4): 1-17.
4. Peláez-Ballestas I, Sanin L, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *J Rheumatol* 2011; 86; 3-8.
5. An J, Minie M, Sasaki T, Woodward J, Elkon K. Antimalarial Drugs as Immune Modulators: New Mechanisms for Old Drugs. *Annu. Rev. Med.* 2017. 68:30.1–30.
6. Venables P, BChir M. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate* 2017: 1-45.
7. Combe B. Morel L. Artritis reumatoide del adulto: estrategias terapéuticas. *EMC* 2016; 49(2): 1-24.
8. Moreland L, Cannella A. General principles of management of rheumatoid arthritis in Adults. *UpToDate* 2019: 1-38.
9. Kremer J. Use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *UpToDate* 2018: 1-23.

10. Taylor P, Balsa A, Mongey A, Avouac J, Marotte H, Mueller R. How to Get the Most from Methotrexate (MTX) Treatment for Your Rheumatoid Arthritis Patient?—MTX in the Treat-to-Target Strategy. *J. Clin. Med.* 2019, 8: 515.
11. Kameda H, Fujii T, Nakajima A, Koike R, Sagawa A, Kanbe K, et al. Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* 2018; 29: 31-40.
12. Ling S, Bluett J, Barton A. Prediction of response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2018; 14(5):419-29.
13. Ehrenfeld M, Schoenfeld Y. Hematologic manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate* 2017:1-11.
14. Alfaro R, Espinosa H, Arce C. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2019; 15(3):133-9.
15. McInnes I. Investigational therapies for rheumatoid arthritis. *UpToDate.* 2018: 1-10.
16. Calvo J, Trinidad S, Ferraz I, Alegre J, Pinto J. Eficacia y seguridad de la terapia combinada con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin.* 2018. X(X):xx.
17. Wijesinghe H, Galappathy P, de Silva R, Sereviratne S, Saravanamuttu U, Udagama P, et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with

- methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017; 18(310): 12-9.
- 18.** Cohen S, Cannella M. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial biologic DMARD therapy. *UpToDate* 2017.
- 19.** Smolen J, Aletaha D, Bijlsma J, Breedveld F, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(4): 631–637.
- 20.** Davis J, Matteson E. My Treatment Approach to Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(7):659-673.
- 21.** Boleto G, Kanagaratnam L, Dram M, Salmon J. Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2018. 1: 1-8.
- 22.** Fransen J, Creemers M, Van Riel P. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 2004; 43(10): 1252-5.
- 23.** Li R, Zhao J, Su Y, He J, Chen L, Gu F, et al. High remission and low relapse with prolonged intensive DMARD therapy in rheumatoid arthritis (PRINT). A multicenter randomized clinical trial. *Medicine* 2016; 95(1): 28.
- 24.** Van Riel P. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (85): S65-S74.
- 25.** Smolen J, Aletaha D. Assessment of rheumatoid arthritis activity in clinical trials and clinical practice. *UpToDate* 2018: 1-31.

- 26.** Cohen S, Mikuls T. Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults. UpToDate 2018: 1-23.
- 27.** Jong P, Hazes J, Buisman L, Barendregt P, van Zeben D, van der Lubbe P, et al. Best cost-effectiveness and worker productivity with initial triple DMARD therapy compared with methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: cost_utility analysis of the tREACH trial. *Rheumatology* 2016;55: 2138_2147.
- 28.** Cardiel M, Carrillo S, Pérez M, Andrade L, Pacheco C, Silveira L, et al. Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018. *Reumatol Clin.* 2019: 14.
- 29.** Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016; 353: i1777.
- 30.** Bergstra SA, Allaart CF, van den Berg R, Chopra A, Govind N, Huizinga TWJ, et al. Similar short-term clinical response to high-dose versus low-dose methotrexate in monotherapy and combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19(1): 258.
- 31.** Wang K, Liao H, Chen W, Lai C, Chou C, Chen M, et al. Real-world effectiveness and safety of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis: A single-center experience in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* 2019; 22(5): 860-8.

- 32.** Lopez M, Amezaga M, McGahan L, Pollono EN, Suarez M. Rituximab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD007356.
- 33.** CIOMS. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. 2002. Ginebra.
- 34.** Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Lima: Colegio Médico del Perú; 2007: 34.
- 35.** Pokharel G, Deardon R, Barnabe C, Bykerk V, Bartlett S, Bessette L, et al. Joint Estimation of Remission and Response for Methotrexate-Based DMARD Options in Rheumatoid Arthritis: A Bivariate Network Meta-Analysis. *ACR Open Rheumatol.* 2019; 1(8): 471-9.
- 36.** Sebastiani M, Anelli M, Atzeni F, Bazzani C, Farina I, Fedele A, et al. Efficacy and safety of rituximab with and without methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis patients: results from the GISEA register. *Joint Bone Spine.* 2014; 81(6): 508-12.
- 37.** Reddy V, Cambridge G, Isenberg D, Glennie M, Cragg M, Leandro M. Internalization of rituximab and the efficiency of B Cell depletion in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(8): 2046-55.
- 38.** Cohen M, Keystone E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2015; 2(2): 99–111.

ANEXOS

ANEXO 01

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. DATOS GENERALES

Edad: _____ (años)

Género: Masculino () Femenino ()

Tiempo del padecimiento: _____ (en meses)

Dosis: _____ (en miligramos)

Tiempo de tratamiento: _____ (en meses)

II. MONOTERAPIA DE RITUXIMAB

Sí ()

No ()

III. RITUXIMAB ASOCIADO A METOTREXATO

Sí ()

No ()

IV. REMISIÓN (DAS28):

DAS28
Número de articulaciones dolorosas: _____
Número de articulaciones inflamadas: _____
Velocidad de sedimentación globular: _____ (en mm/hr)
Valoración global del estado de salud del paciente (0 el mejor posible, 100 el peor posible): _____

Remisión:

Sí ()

No ()