

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

ESCUELA DE POSGRADO



TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Eficacia del Rituximab en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada
a enfermedad del tejido conectivo: una revisión sistemática y metaanálisis**

Área de Investigación:
Enfermedades crónicas

Autora:
Chavez Velasquez Ana Liz

Asesor:
Caballero Alvarado José Antonio
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Jurado Evaluador:

Presidente: Darwin Paul Ayala Céspedes
Secretario: Noe Christian Valeri Anticona
Vocal: Víctor Hugo Bardales Zuta

TRUJILLO – PERÚ
2024

Fecha de sustentación: 06/11/2024

Eficacia del Rituximab en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo: Una Revisión sistemática y Metaanálisis

ORIGINALITY REPORT

12%	12%	9%	2%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repositorio.upao.edu.pe Internet Source	3%
2	www.cochranelibrary.com Internet Source	3%
3	www.bdigital.unal.edu.co Internet Source	2%
4	ichgcp.net Internet Source	2%
5	doku.pub Internet Source	1%
6	repositorioacademico.upc.edu.pe Internet Source	1%
7	"2015 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract Supplement", Arthritis & Rheumatology, 2015. Publication	1%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%

Declaración de originalidad

Yo, **José Antonio Caballero Alvarado**, docente del Programa de Estudio de Posgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Eficacia del Rituximab en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo: Una Revisión sistemática y Metaanálisis”**, autora **Ana Liz Chavez Velasquez**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 12%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 3 de junio del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, **“Eficacia del Rituximab en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo: Una Revisión sistemática y Metaanálisis”**, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 25 de mayo del 2024

Apellidos y nombres del asesor:

- **José Antonio Caballero Alvarado**

DNI: 18886226

-

ORCID:

- <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Firma:



Apellidos y nombres del autor:

- **Ana Liz Chavez Velasquez**

DNI:

- **70242607**

Firma:



CONTENIDO

I.	RESUMEN	4
II.	INTRODUCCIÓN	6
2.2.	JUSTIFICACIÓN	10
2.3.	OBJETIVOS	11
2.3.1.	Objetivo general.....	11
2.3.2.	Objetivos específicos	11
2.4.	HIPÓTESIS	12
III.	METODOLOGÍA	13
3.1.	DISEÑO DE ESTUDIO	13
3.2.	POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO.....	13
3.3.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	14
3.4.	PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS	14
3.4.1.	Búsqueda sistemática de literatura	15
3.4.2.	Criterios de inclusión y exclusión	15
3.4.3.	Estrategia de búsqueda y selección de los estudios	15
3.4.4.	Extracción y manejo de datos	16
3.4.5.	Evaluación del estudio	17
3.5.	ANÁLISIS DE DATOS	18
3.6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
IV.	RESULTADOS.....	19

DEDICATORIA

A Dios, por guiarme en este camino y darme la fortaleza para superar cada obstáculo.

A mis amados padres, pilares fundamentales en mi vida, por su amor incondicional y sacrificio constante. Su apoyo inquebrantable ha sido la base de este logro. Ustedes son el motor que impulsa cada uno de mis esfuerzos.

A mis queridos hermanos, Diana y Rubén, por su presencia y aliento en cada paso de este recorrido.

A mi compañero de vida, por su paciencia, comprensión y apoyo incondicional. Tu amor ha sido mi fuerza en los momentos más difíciles.

A mis preciosos bebes, fuente inagotable de inspiración y amor.

4.1.	Selección de los estudios.....	19
4.2.	Características de los estudios incluidos	20
4.3.	Riesgo de sesgo.....	20
4.4.	Síntesis de datos.....	23
4.5.	Capacidad vital forzada final – basal en % predicho	23
4.6.	Capacidad de difusión del monóxido de carbono final	24
4.7.	Efectos Adversos	24
4.8.	Mortalidad	25
V.	DISCUSIÓN.....	27
VI.	CONCLUSIONES	30
VII.	RECOMENDACIONES.....	31
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
IX.	ANEXOS	35

I. RESUMEN

Objetivo: Evaluar si el Rituximab más seguro y eficaz en mejorar la función pulmonar, y reducir la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo en comparación con el tratamiento estándar o placebo.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando las recomendaciones PRISMA 2020. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que comparaban rituximab con placebo o tratamiento estándar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo. Se evaluó el riesgo de sesgo utilizando el instrumento de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (ROB2). Se realizó una síntesis de datos y un metaanálisis para evaluar la capacidad vital forzada, la capacidad de difusión del monóxido de carbono, los efectos adversos y la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron cinco ensayos clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión. El metaanálisis mostró que el rituximab mejoró significativamente la capacidad vital forzada final en comparación con el placebo/tratamiento convencional (DM = 3.62, IC 95% [3.21-4.03], $p < 0.001$). Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en la capacidad de difusión del monóxido de carbono entre los grupos (DM = 5.77, IC 95% [-3.18-12.69], $p = 0.10$). En cuanto a los efectos adversos, hubo una tendencia hacia una menor incidencia con rituximab, aunque no fue estadísticamente significativa (RR = 0.57, IC 95% [0.26-1.26], $p = 0.17$). La mortalidad no mostró diferencias significativas entre los grupos (RR = 1.96, IC 95% [0.70-5.51], $p = 0.20$).

Conclusión: El rituximab parece mejorar la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, pero no muestra beneficios significativos en la capacidad de difusión del monóxido de carbono ni en la mortalidad. Aunque sugiere una tendencia hacia una menor incidencia de efectos adversos, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos.

Palabras clave: Rituximab; Enfermedad pulmonar intersticial; Enfermedad del tejido conectivo; Ensayo clínico aleatorizado; Revisión sistemática.

Objective: To evaluate whether Rituximab is safer and more effective in improving lung function and reducing mortality in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease compared to standard treatment or placebo.

Methods: A systematic literature review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. Randomized clinical trials comparing rituximab with placebo or standard treatment in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease were included. The risk of bias was assessed using the Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool (ROB2). Data synthesis and meta-analysis were performed to assess forced vital capacity, carbon monoxide diffusion capacity, adverse effects, and mortality.

Results: Five clinical trials that met the inclusion criteria were included. The meta-analysis showed that rituximab significantly improved final forced vital capacity compared to placebo/conventional treatment (MD = 3.62, 95% CI [3.21-4.03], $p < 0.001$). However, there was no significant difference in carbon monoxide diffusion capacity between the groups (MD = 5.77, 95% CI [-3.18-12.69], $p = 0.10$). Regarding adverse effects, there was a trend toward lower incidence with rituximab, although it was not statistically significant (RR = 0.57, 95% CI [0.26-1.26], $p = 0.17$). Mortality showed no significant differences between the groups (RR = 1.96, 95% CI [0.70-5.51], $p = 0.20$).

Conclusion: Rituximab appears to improve lung function in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease, but it does not show significant benefits in carbon monoxide diffusion capacity or mortality. Although it suggests a trend toward lower incidence of adverse effects, further studies are needed to confirm these findings.

Keywords: Rituximab; Interstitial lung disease; Connective tissue disease; Randomized clinical trial; Systematic review.

II. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) se refieren a un grupo de trastornos autoinmunes que incluyen esclerosis sistémica (ES), artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren primario (SSp), polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), síndrome anti sintetasa (SAS), lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (1). Estos trastornos tienen algunos mecanismos subyacentes comunes caracterizados por autoinmunidad y disfunción de órganos mediada por el sistema inmunitario, pero también tienen características únicas (2).

Las enfermedades sistémicas del tejido conectivo (ETC) a menudo conllevan complicaciones pulmonares, siendo la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión pulmonar las manifestaciones más frecuentes (3). Aunque se tiende a asociar la EPI con etapas avanzadas de la enfermedad, en ocasiones se manifiesta como el primer síntoma. La EPI, una de las complicaciones más comunes de las ETC, ocasiona una morbimortalidad significativa (4). Esta afecta al intersticio pulmonar, la capa de tejido alrededor de los alvéolos, y puede alterar la arquitectura alveolar y las vías respiratorias (5). El diagnóstico de EPI suele coincidir con el de la ETC o aparecer poco después. En algunos casos, la EPI puede ser la primera manifestación de una ETC o presentarse con signos sugestivos de un proceso autoinmune, aunque no suficientes para un diagnóstico definitivo (6).

Las enfermedades del tejido pulmonar intersticial (EPI) constituyen un conjunto de trastornos pulmonares diversos que principalmente afectan el tejido intersticial del pulmón. Las principales alteraciones se caracterizan por la acumulación anormal de células inflamatorias y mesenquimales (7). Estos cambios celulares provocan una

producción excesiva y una deposición anómala de matriz extracelular, especialmente de colágeno, lo que conduce a la fibrosis intersticial pulmonar (8). En Estados Unidos, la incidencia de EPI es aproximadamente de 199 casos por cada 100.000 habitantes, siendo más alta la prevalencia en mujeres que en hombres, con tasas de 218,9 y 179,7 casos por 100.000, respectivamente (9).

El pronóstico de los pacientes con ETC ha mejorado significativamente en los últimos años, pero la EPI asociada a la enfermedad del tejido conectivo (ETC-EPI) sigue siendo una afección refractaria, que constituye una de las causas principales de mortalidad. Dado que es un factor pronóstico importante, hasta la fecha se han realizado muchos estudios observacionales y de intervención. Sin embargo, la ETC es un grupo heterogéneo de afecciones, lo que hace que el curso clínico, las respuestas al tratamiento y el pronóstico de la CTD-ILD sean extremadamente diversos (10).

Las estrategias de tratamiento varían en función de la situación clínica; por ejemplo, el tratamiento de un paciente al que se acaba de diagnosticar una EPI puede variar de un paciente a otro (11). Una de las opciones de tratamiento, lo constituye la ciclofosfamida, un inmunosupresor muy potente que ha demostrado su eficacia para inducir y mantener la remisión en enfermedades autoinmunes e inflamatorias (12). Sin embargo, conlleva toxicidades potenciales, como náuseas, cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga, supresión de la médula ósea, aumento del riesgo de infecciones oportunistas y neoplasias hematológicas y de órganos sólidos (13). Otra opción que ha sido estudiada es el rituximab (RTX), el cual viene siendo ampliamente usado

en el tratamiento de la enfermedad del tejido conectivo (ETC) porque puede dirigirse a los linfocitos B patógenos y eliminarlos (14). En términos generales, la inmunosupresión es fundamental en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial, aunque se carece de datos procedentes de ensayos controlados aleatorizados (ECA) que respalden tratamientos específicos (15).

Jordan S et al, en Europa, evaluaron los efectos del Rituximab (RTX) sobre la fibrosis cutánea y pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica (SSc) pertenecientes a la cohorte European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR), utilizando un diseño de caso-control anidado. Se incluyeron pacientes que cumplieran con los criterios de clasificación del American College of Rheumatology para SSc, habían sido tratados con RTX y tenían datos de seguimiento disponibles. Los pacientes que recibieron tratamiento con RTX fueron emparejados con pacientes control del archivo de EUSTAR que no recibieron RTX, considerando parámetros de emparejamiento como el Score de Piel Modificado de Rodnan (mRSS), la capacidad vital forzada (CVF), la duración del seguimiento, el subtipo de esclerodermia, la duración de la enfermedad y el tratamiento inmunosupresor concomitante. El análisis primario mostró que los cambios en el mRSS fueron mayores en el grupo de RTX versus controles emparejados en pacientes con SSc difusa severa. Además, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, RTX previno significativamente el descenso adicional de la CVF en comparación con los controles emparejados (N=9; $0,4 \pm 4,4\%$ vs $-7,7 \pm 3,6\%$; $p=0,02$) (16).

Daoussis D et al, en Grecia, evaluaron la eficacia a largo plazo y la seguridad del Rituximab (RTX) en comparación con el tratamiento estándar en pacientes con esclerosis sistémica (SSc). Se reclutaron 51 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a SSc, tratados con RTX (n = 33) o tratamiento convencional (n = 18). Se observó que los pacientes del grupo de RTX mostraron un aumento en la capacidad vital forzada (CVF) a los 2 años, mientras que no hubo cambios en el grupo de control durante el mismo período. A los 7 años, los pacientes tratados con RTX mantuvieron o mejoraron su CVF, mientras que en el grupo de control la CVF empeoró significativamente. Además, se encontró una mejora en el engrosamiento de la piel en ambos grupos, pero la comparación directa favoreció fuertemente al RTX en todos los puntos temporales. Los eventos adversos fueron comparables entre los grupos (17).

Maher T et al, en USA, realizaron un ensayo clínico fase 2b, que comparó la eficacia del Rituximab con la ciclofosfamida en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC). Se reclutaron pacientes con EPI severa o progresiva relacionada con esclerodermia, miositis inflamatoria idiopática o ETC mixtas. A pesar de no encontrarse una superioridad del Rituximab sobre la ciclofosfamida en la mejora de la capacidad vital forzada (CVF) a las 24 semanas, ambos grupos presentaron incremento en la CVF, así como mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud. El Rituximab demostró tener menos eventos adversos en comparación con la ciclofosfamida, lo que sugiere que puede ser considerado como una

alternativa terapéutica en pacientes con EPI asociada a ETC que requieran terapia intravenosa (18).

2.1. Planteamiento del problema:

¿Es el Rituximab más seguro y eficaz en mejorar la función pulmonar, y reducir la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo en comparación con el tratamiento estándar o placebo?

2.2. Justificación:

La justificación de este estudio radica en la necesidad de entender mejor la eficacia y seguridad del Rituximab en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo. Esta investigación podría ayudar a los médicos a tomar decisiones más informadas sobre el tratamiento óptimo para estos pacientes, con el potencial de mejorar la función pulmonar y reducir la mortalidad. Además, ampliará el conocimiento existente en el campo de la medicina respiratoria y la reumatología.

Esta revisión sistemática se justifica por su enfoque en la eficacia del RTX en pacientes con EPI asociada a ETC, basándose únicamente en ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Esto minimiza los sesgos de selección y asignación, incrementando la confiabilidad de los resultados. Al utilizar solo ECAs, se asegura una mayor homogeneidad en los métodos de tratamiento y seguimiento de los

pacientes, facilitando la comparación y síntesis de resultados. Esta revisión proporcionará la mejor evidencia disponible sobre la eficacia del RTX en el tratamiento de la EPI asociada a ETC, contribuyendo a decisiones clínicas más fundamentadas y precisas.

2.3. Objetivos:

2.3.1. Objetivo General:

Evaluar si el Rituximab más seguro y eficaz en mejorar la función pulmonar, y reducir la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo en comparación con el tratamiento estándar o placebo.

2.3.2. Objetivos Específicos:

- a. Identificar todos los ensayos clínicos aleatorizados que hayan investigado el uso del Rituximab en pacientes con EPI asociada a ETC.
- b. Sintetizar y analizar los resultados de los ECAs seleccionados para determinar el efecto del Rituximab en la función pulmonar en términos de capacidad vital forzada y capacidad de difusión del monóxido de carbono.
- c. Evaluar la seguridad del Rituximab en este grupo de pacientes, incluyendo la incidencia de eventos adversos graves.

2.4. Hipótesis:

El Rituximab si es más seguro y eficaz en mejorar la función pulmonar, y reducir la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo en comparación con el tratamiento estándar o placebo.

III. METODOLOGÍA

3.1. Diseño de estudio

Realizamos una revisión sistemática como diseño de estudio secundario.

3.2. Población, muestra y muestreo

Población:

Estuvo constituida por estudios primarios cuyo diseño fueron ensayos clínicos aleatorizados, obtenidos a través de búsqueda avanzada en diferentes bases de datos que comparen la eficacia del rituximab vs placebo o tratamiento estándar en reducir la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Muestra:

Unidad de análisis: Ensayos clínicos aleatorizados que compararon rituximab vs placebo o tratamiento estándar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Unidad de muestreo: No aplica

Tamaño de la muestra: No aplica por ser una revisión sistemática.

3.3. Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Escala de medición	Índice	Indicador
Independiente				
Rituximab Placebo o tto estándar	Categórica dicotómica	Nominal	Administración reportada en ECA	Si / No
Dependiente				
Capacidad vital forzada (CVF)	Numérica continua	Razón	Reportado en ECA	Litros (o %)
Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)	Numérica continua	Razón	Reportado en ECA	ml/min/mmHg
Efectos adversos	Categórica dicotómica	Nominal	Reportado en ECA	Si / No
Mortalidad	Categórica dicotómica	Nominal	Reportado en ECA	Si / No
Intervinientes				
Edad	Numérica discreta	Razón	Reportado en ECA	años
Sexo	Categórica dicotómica	Nominal	Reportado en ECA	Femenino / Masculino
Comorbilidades	Categórica dicotómica	Nominal	Reportado en ECA	Sí / No

3.4. Procedimientos y Técnicas

Se utilizó el software Microsoft Excel 2016 para registrar los datos relevantes de los estudios según las variables intervinientes seleccionadas. En estas tablas se colocaron las variables: sexo, comorbilidades. Reportamos la revisión sistemática siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020 (21).

3.4.1. Búsqueda sistemática de literatura

Para el registro de los datos, se hizo uso del software Microsoft Excel 2016 según las variables intervinientes seleccionadas. Las variables incluidas en la tabla fueron sexo, comorbilidades. Reportamos la revisión sistemática de acuerdo a las recomendaciones PRISMA 2020 (21).

3.4.2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Artículos originales de ensayos clínicos, publicados tanto en base de datos y en literatura gris, sin restricción de idioma, que comparen la eficacia del rituximab vs placebo o tratamiento estándar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Criterios de exclusión

Estudios de reporte de casos, serie de casos, observacionales analíticos (casos y controles o cohortes), resúmenes, revisión narrativa o sistemáticas.

3.4.3. Estrategia de búsqueda y selección de estudios

El equipo de trabajo y análisis se reunió para desarrollar una estrategia de búsqueda de artículos relacionados con la pregunta de investigación en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Web

of Science, Embase y medRxiv. La estrategia de búsqueda incluirá los términos: (rituximab AND placebo AND “Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease”). Los archivos descargados de cada base de datos se subieron a un software de tamizaje llamado Rayyan para facilitar el proceso de selección.

El tesista y un colaborador (N1) revisaron de forma independiente el título, resumen y contenido de cada estudio. Los estudios que eran relevantes para la investigación se seleccionaron y se buscaron en texto completo. Las discrepancias encontradas durante este proceso de tamizaje se discutieron y se llegó a un acuerdo con la ayuda del asesor.

A medida que se eliminaban los duplicados y se descartaban los diseños no concordantes con los ECAs, se completó el flujograma de PRISMA 2020 (21) (**Anexo 1**).

3.4.4. Extracción y manejo de datos:

Los datos fueron extraídos de manera independiente utilizando formatos estándar de extracción. Este proceso fue llevado a cabo por un equipo integrado por el tesista, el asesor y un colaborador externo. Los estudios seleccionados cumplían con criterios de inclusión predefinidos, con el objetivo de obtener trabajos de características

similares. Los criterios de selección abarcaban aspectos como los objetivos del estudio, la población examinada, el diseño de la investigación, el tamaño de la muestra y la medición de resultados, entre otros. La información se obtuvo de los métodos, resultados, discusiones y conclusiones de los estudios seleccionados. Todas las discrepancias en la elección de los estudios se discutieron hasta alcanzar un acuerdo, con la ayuda del asesor actuando como árbitro. La información utilizada fue obtenida exclusivamente de los estudios activos relevantes para el tema.

3.4.5. Evaluación del estudio

Los estudios se examinaron de manera independiente para evaluar el riesgo de sesgo. En caso de desacuerdos, se consultó al asesor.

El riesgo de sesgo en los ensayos controlados aleatorizados se evaluó utilizando el instrumento de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (ROB2) (22).

Para la evaluación del riesgo de sesgo en los ensayos aleatorizados, consideramos los siguientes criterios:

- Generación de secuencias aleatorias
- Desviaciones de las intervenciones planificadas
- Datos faltantes de los desenlaces

- Medición del enmascaramiento del desenlace
- Selección del resultado reportado
- Evaluación final

Cada criterio dentro del ensayo aleatorizado se clasificó como "bajo riesgo", "alto riesgo" o "riesgo no claro" de sesgo, según lo especificado en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones.

3.5. Análisis de datos

El impacto de la intervención se mostró a través de las diferencias de medias (MD) y riesgo relativo (RR), ambos con un intervalo de confianza del 95%. Cuando los resultados se reportaron en mediana y rango intercuartílico (IQR), convertimos estas unidades a media y desviación estándar (DE) para facilitar el análisis de los datos.

3.6. Consideraciones Éticas

Este estudio corresponde a una investigación secundaria, donde trabajamos con artículos científicos. Aunque no se requirió una evaluación del comité de Ética, nos adherimos estrictamente a las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Estas pautas proporcionan principios éticos universalmente aceptados y

comentarios detallados sobre cómo aplicar principios éticos universales, con especial atención a la investigación en países en desarrollo. A lo largo de nuestro proceso de estudio, hemos mantenido un comportamiento ético riguroso, asegurando la integridad de la investigación, el respeto por los derechos humanos y la justicia en la selección y análisis de los estudios incluidos.

IV. RESULTADOS

4.1. Selección de los estudios

A través de la búsqueda sistemática de literatura se recuperaron un total de 1510 registros, se excluyeron 533 duplicados (**Figura 1**). Los archivos tamizados fueron 977 y de ellos se excluyeron 956 archivos quedando 21 para el análisis a texto completo. Dieciocho artículos fueron excluidos (14 por tipo de publicación errada, tres por diseño de estudio errado y uno por artículo de revisión), quedando dos ECAs que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la extracción de datos y la evaluación de la calidad; estos sumados a tres artículos considerados en una revisión sistemática previa se tuvo en total cinco ensayos clínicos.

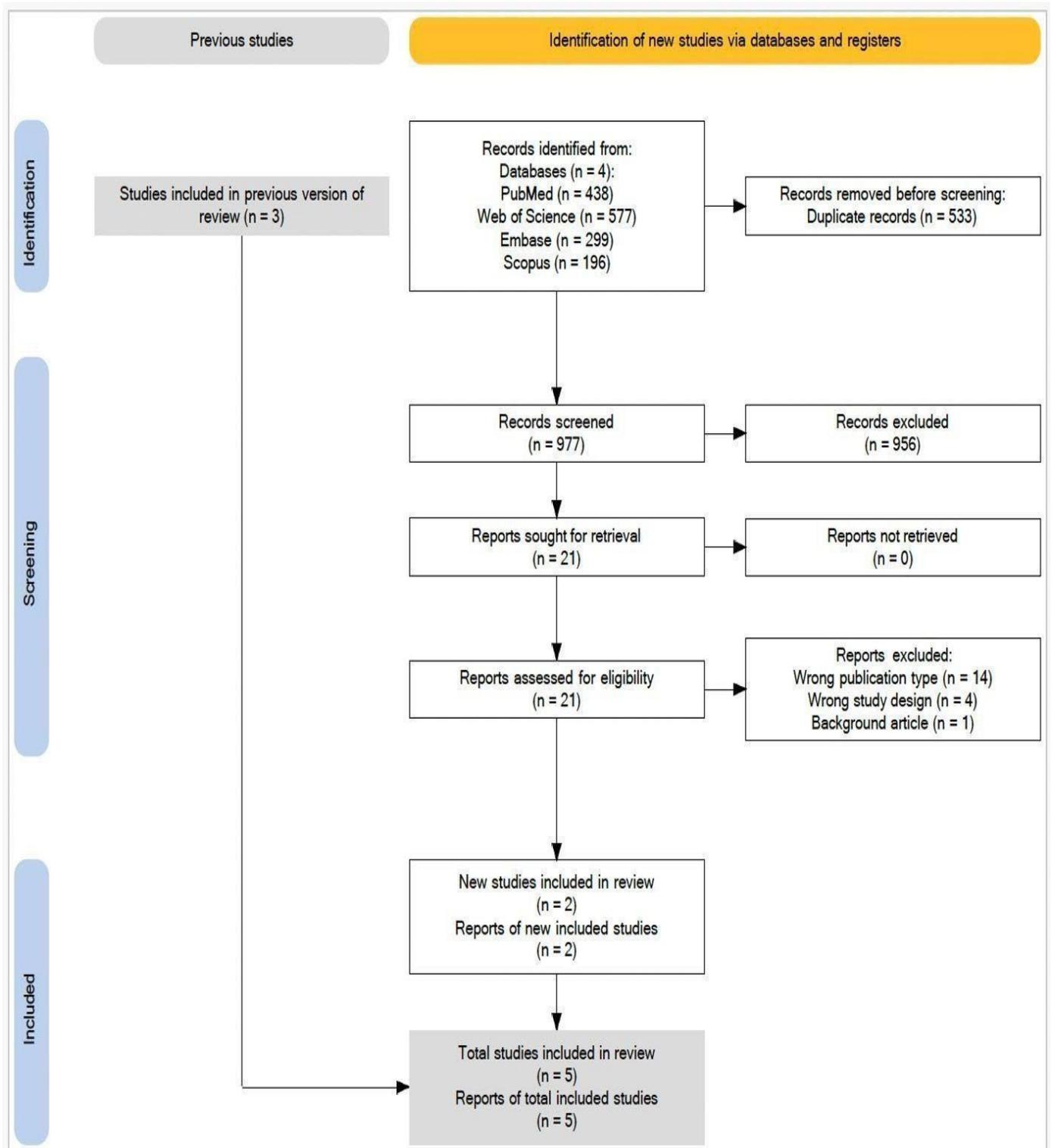


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.

4.2. Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se muestran en la **Tabla 1**. Esta tabla resume varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaron el uso de rituximab (RTX) en pacientes con enfermedades del tejido conectivo y enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés). En cada estudio, se compararon diferentes regímenes de tratamiento con RTX con placebo o tratamiento convencional. Todos los estudios fueron ensayos clínicos, dos estudios fueron realizados en Grecia (17,23), uno en Francia (24), uno en Estados Unidos (18) y otro en la India (25), la población total de los estudios varió desde 14 y 122 pacientes, la duración del seguimiento osciló desde los seis meses y dos años, las dosis de RTX fueron variables y el tratamiento de comparación más frecuente fue la ciclofosfamida.

4.3. Riesgo de sesgo

La **figura 2** presenta un gráfico de barras que muestra una evaluación del riesgo de sesgo en varios componentes de un conjunto de estudios, específicamente cinco ensayos clínicos aleatorizados que comparan el uso de rituximab versus placebo/tratamiento convencional en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo. Cada componente tiene una barra horizontal asociada que se extiende desde 0% hasta 100%, indicando la proporción de estudios con cada nivel de riesgo de sesgo, en ese sentido, solo en dos dimensiones se observó alto riesgo de sesgo en menos del 25%.

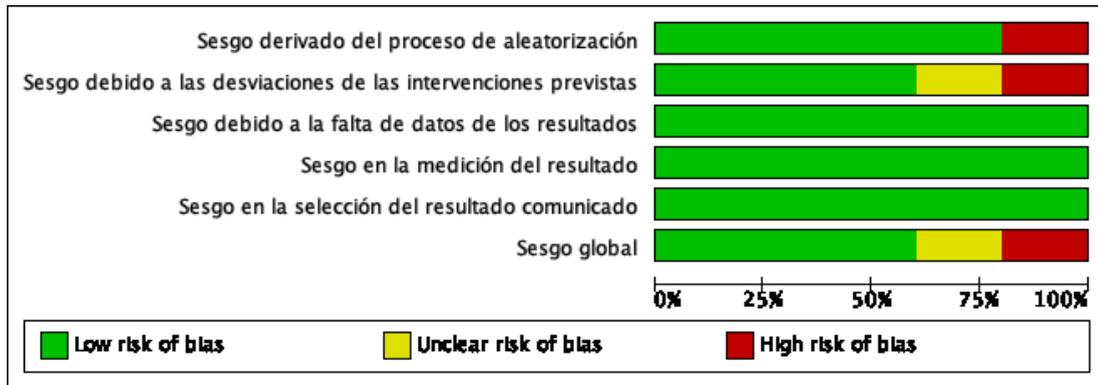


Figura 2. Gráfico de barras que muestra la evaluación del riesgo de sesgo

La **figura 3** muestra una tabla de evaluación detallada del riesgo de sesgo en estudios individuales que forman parte de la revisión sistemática. En ella, se incluyen las referencias a cinco ensayos clínicos, cada uno identificado por el primer autor y el año de publicación. Cada fila de la tabla representa un estudio diferente y cada columna representa un componente de riesgo de sesgo evaluado. Se puede evidenciar que los dos ensayos publicados por Daoussis D et al, uno reportado en el 2010 mostro de manera global alguna preocupación y el otro en el 2017 mostró alto riesgo de sesgo.

	Sesgo derivado del proceso de aleatorización	Sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos de los resultados	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado comunicado	Sesgo global
Daoussis D, 2010	+	?	+	+	+	?
Daoussis D, 2017	-	-	+	+	+	-
Maher T, 2023	+	+	+	+	+	+
Mankikian J, 2023	+	+	+	+	+	+
Sircar G, 2018	+	+	+	+	+	+

Figura 3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

4.4. Síntesis de datos

Se presenta la síntesis de los desenlaces capacidad vital forzada final – basal en % predicho, capacidad de difusión del monóxido de carbono final – basal en % predicho, efectos adversos y mortalidad; un Forest Plot para cada uno de dichos desenlaces, que permite visualizar la magnitud del efecto del rituximab comparado con el placebo/tratamiento convencional en la eficacia y seguridad en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo.

4.5. Capacidad vital forzada final – basal en % predicho

Este Forest Plot compara el efecto del tratamiento con rituximab frente a placebo/convencional en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, en base al incremento de la capacidad vital forzada (CVF%). El número global de pacientes en el grupo de Rituximab fueron 177 y en el grupo de placebo 158. En este metaanálisis, el diamante está ubicado completamente a la derecha de la línea nula, lo que sugiere que el rituximab es significativamente mejor que el placebo/Convencional en incrementar la CVF%, DM = 3.62 IC 95% [3.21-4.03], ($p < 0.00001$). La heterogeneidad muestra un valor I^2 del 15% indicando homogeneidad entre los resultados de los estudios incluidos.

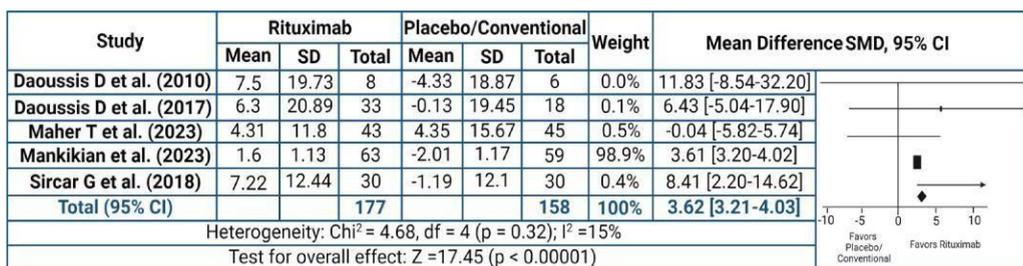


Figura 4. Capacidad vital forzada final – basal en % predicho.

4.6. Capacidad de difusión del monóxido de carbono final – basal en % predicho

Este Forest Plot muestra la capacidad de difusión del monóxido de carbono final – basal en % predicho, comparando el uso de Rituximab frente a placebo/convencional. Se incluyen tres estudios, el número de pacientes en el grupo Rituximab y Placebo/Convencional fueron 79 y 68 respectivamente. El diamante se sitúa a la derecha de la línea de 'sin efecto', sin embargo, el límite inferior toca línea de no efecto, lo que sugiere que el rituximab es más eficaz que el placebo/convencional en el incremento de la capacidad de difusión del monóxido de carbono final – basal en % predicho DM = 5.77 IC 95% [-3.18-12.69]. El valor Z fue 1.64 y un valor p = 0.10, demostrando no significancia estadística del resultado combinado. El valor I² del 0% nos informa que no existe heterogeneidad aparente entre los estudios, indicando que los efectos estimados son consistentes a través de los estudios incluidos en el metaanálisis.

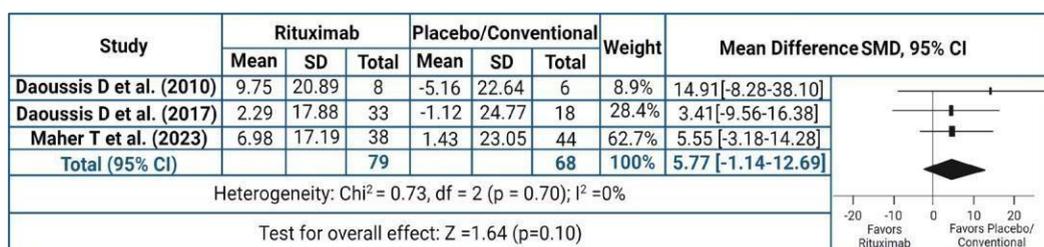


Figura 5. Capacidad de difusión del monóxido de carbono final – basal en % predicho.

4.7. Efectos adversos

El siguiente Forest Plot compara la incidencia de efectos adversos entre pacientes tratados con Rituximab y aquellos que recibieron placebo/convencional. Para cada estudio se proporcionan el número de eventos (es decir, efectos adversos reportados) y el total de pacientes en cada grupo de tratamiento (Rituximab y placebo/convencional), los cuales fueron 485/185 y 699/163 respectivamente. El punto central del diamante indica el RR combinado, y en este caso, el RR = 0.57 IC 95% [0.26-1.26] (p = 0.17). La heterogeneidad entre los estudios muestra un valor I² del 72%, indicando una heterogeneidad moderada a alta y por lo tanto, el

resultado se debe interpretar con precaución. Este análisis sugiere que podría haber un menor riesgo de efectos adversos con el uso de Rituximab en comparación con el placebo/convencional.

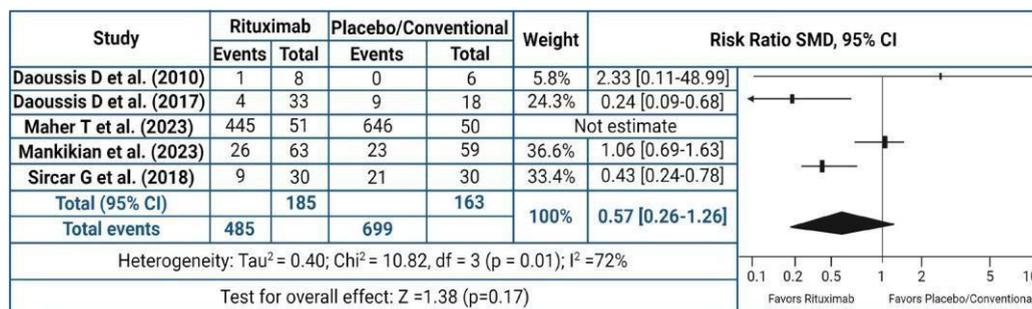


Figura 6. Efectos adversos del tratamiento del Rituximab vs placebo/convencional.

4.8. Mortalidad

El Forest Plot analizado compara la mortalidad asociada al uso de rituximab frente a placebo/convencional en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial relacionada con enfermedades del tejido conectivo. En los estudios incorporados al metaanálisis, el RR combinado fue de 1.96, con un IC 95% [0.70-5.51]. Este resultado no es estadísticamente significativo, como lo indica la prueba de efecto general con un valor Z de 1.27 y un valor p de 0.20, sugiriendo que no existe una diferencia significativa en la mortalidad entre los grupos tratados con rituximab y aquellos recibiendo placebo/convencional. La heterogeneidad entre los estudios es insignificante (I² = 0%), lo que apunta a una consistencia en los resultados encontrados a través de los diferentes estudios.

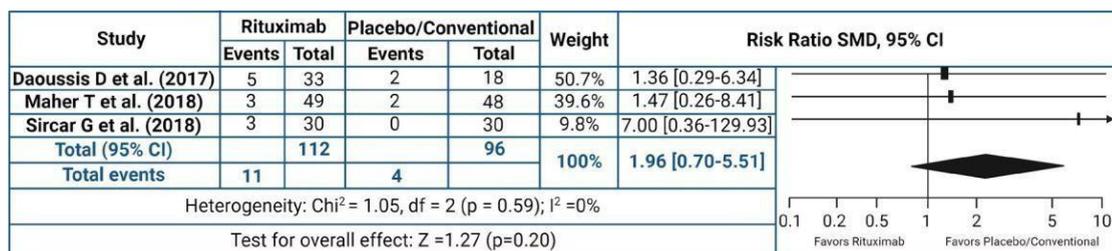


Figura 7. Mortalidad asociada al tratamiento del Rituximab vs Placebo

Evidencia GRADE

Evidencia GRADE				
Resultado Importante	Resultados por 1000 pacientes tratados (IC 95%)	Número de Participantes (Estudios)	Calidad de la Evidencia	Comentario
Mejora en la Capacidad Vital Forzada (CVF)	RTX: 60-80% de mejora en CVF en 6-12 meses CYC: 30-50% de mejora en CVF (varía según el estudio) [Daoussis 2010, Maher 2023]	~350 (múltiples estudios)	⊕⊕⊕○ Moderada	La mayoría de los estudios muestran que RTX tiene un mejor impacto en CVF, pero algunas diferencias no son estadísticamente significativas.
Reducción en la Fibrosis Cutánea (Puntuación MRSS)	TX: 50% de reducción en la Puntuación de Piel Modificada de Rodnan CYC: 20-30% de reducción [Sircar 2018, Daoussis 2017]	~120 (3 estudios)	⊕⊕⊕○ Moderada	RTX muestra una tendencia consistente hacia la reducción de la fibrosis cutánea en los estudios.
Reporte de Eventos Adversos (EA)	RTX: 29-33 EA graves por 1000 participantes CYC: 33-35 EA graves por 1000 participantes [Maher 2023]	~200 (múltiples estudios)	⊕⊕⊕○ Moderada	RTX asociado con menos EA en comparación con CYC; los EA más comunes incluyen reacciones a la infusión.
Supervivencia Global	RTX: 95% de supervivencia al año CYC: 88-90% de supervivencia [Maher 2023, Mankikian 2023]	~300 (múltiples estudios)	⊕⊕⊕○ Moderada	RTX tiene una tasa de supervivencia global más alta, pero las diferencias no siempre son estadísticamente significativas.
Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	RTX: 75% SLP a los 2 años CYC: 60% SLP [Daoussis 2017, Maher 2023]	~200 (2 estudios)	⊕⊕○○ Baja	SLP favoreció a RTX, pero la variabilidad en el tiempo de seguimiento afectó la consistencia de los resultados.

Figura 8. Tabla de Evidencia GRADE

En base a la tabla de evidencia GRADE proporcionada, se puede interpretar lo siguiente, teniendo en cuenta la calidad de la evidencia y la magnitud de los efectos:

Mejora en la Capacidad Vital Forzada (CVF): El rituximab (RTX) muestra una mejora más significativa (60-80%) en comparación con la ciclofosfamida (CYC) (30-50%) en un periodo de 6-12 meses. Con una calidad de evidencia moderada (⊕⊕⊕○),

esto sugiere que RTX podría ser más efectivo en mejorar la función pulmonar, aunque se requieren más estudios para confirmar esta diferencia.

Reducción en la Fibrosis Cutánea: RTX demuestra una reducción del 50% en la puntuación MRSS, comparado con 20-30% para CYC. La calidad de evidencia moderada ($\oplus\oplus\oplus\bigcirc$) respalda que RTX podría ser más efectivo en el tratamiento de manifestaciones cutáneas, pero se necesitan más investigaciones para establecer su superioridad definitiva.

Eventos Adversos (EA): RTX parece estar asociado con ligeramente menos eventos adversos graves (29-33 por 1000 participantes) en comparación con CYC (33-35 por 1000 participantes). La calidad de evidencia moderada ($\oplus\oplus\oplus\bigcirc$) sugiere un perfil de seguridad comparable, con una leve ventaja para RTX.

Supervivencia Global: RTX muestra una tasa de supervivencia ligeramente mayor al año (95%) en comparación con CYC (88-90%). Sin embargo, con una calidad de evidencia moderada ($\oplus\oplus\oplus\bigcirc$) y diferencias no siempre estadísticamente significativas, se requiere cautela al interpretar estos resultados.

Supervivencia Libre de Progresión (SLP): RTX parece tener una mejor SLP a los 2 años (75%) comparado con CYC (60%). No obstante, la calidad de evidencia baja ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$) debido a la variabilidad en el tiempo de seguimiento limita la confiabilidad de esta conclusión.

En resumen, la evidencia sugiere que el rituximab podría ser más efectivo que la ciclofosfamida en varios aspectos del tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo. Sin embargo, la calidad de la evidencia es predominantemente moderada, con algunos resultados de baja calidad. Esto implica que, aunque los datos son prometedores, se necesitan estudios adicionales, más robustos y con seguimiento a largo plazo, para confirmar estos hallazgos de manera concluyente y establecer recomendaciones de tratamiento definitivas.

Autor, año	Diseño	País	Población	Muestra	Grupo intervención	Grupo placebo/Tto convencional	Tiempo de seguimiento	Dosis de Rituximab	Placebo/Tto convencional
Daoussis D et al. (2010) (23)	ECA	Grecia	SSc - asociado a ILD	14	8 Edad: 53 (41–66.5) H/F: 2/6	6 Edad: 56 (47.7–68.5) H/F: 0/6	Un año	Cuatro pulsos semanales de RTX (375 mg/m ²) al inicio y a los 6 meses.	Bajas dosis de prednisona; Bosentan.
Daoussis D et al. (2017) (17)	ECA	Grecia	SSc-asociado a ILD	51	33 Edad: 54.3 ± 14.33 M/F: 8/25	18 Edad: 52.11 ± 16.10 M/F: 2/16	Cuatro años	Recibieron dos o más ciclos de RTX. Cada ciclo consistió en cuatro infusiones de 375 mg de RTX por m ² de SC, una vez a la semana.	Azatioprina, metotrexato o micofenolato (2 g/día). Además, pequeñas dosis de corticosteroides (< 10 mg de prednisona o equivalente).
Sircar G et al, (2018) (25)	ECA	India	Esclerodermia pulmonar difusa precoz (dcSSc)	60	30 Edad: 34.67 (8.13) M/F: 5/25	30 Edad: 36.50 (9.73) M/F: 5/25	Seis meses	Dos pulsos de 1000 mg a los 0 y 15 días por vía IV, disueltos en 400 ml de solución salina normal y administrados durante 4 horas.	Ciclofosfamida recibieron 500 mg/m ² de pulsos IV cada 4 semanas durante 24 semanas. El polvo de CYC se disolvió en 400 ml de solución salina normal y se administró por vía IV durante 4 horas.
Maher T et al, (2023) (18)	ECA	USA	ILD progresiva relacionada con esclerodermia, miositis inflamatoria idiopática o enfermedad del tejido conectivo mixta	97	49 Edad: 56.6 (11.4) M/F: 18/31	48 Edad: 56.7 (11.6) M/F: 13/35	Dos años	1000 mg IV el día 0 y el día 14 y placebo cada 4 semanas desde la semana 4 hasta la semana 20.	Ciclofosfamida 600 mg/m ² de superficie corporal, redondeados a los 100 mg más próximos, de ciclofosfamida c/4 semanas desde el día 0 hasta la semana 20, con placebo administrado el día 14.
Mankikian et al (2023) (24)	ECA	Francia	ILD asociada a enfermedad del tejido conectivo	122	63 Edad: 64.7 (12.1) M/F: 28/35	59 Edad: 67.5 (11.9) M/F: 37/38	Seis meses	1000 mg + micofenolato	Placebo + Micofenolato

Figure 9. Tabla Comparativa de los Estudios

V. DISCUSIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo (EPI-ETC) presenta desafíos significativos en su tratamiento y manejo. La heterogeneidad clínica y la progresión variable de esta enfermedad han impulsado la búsqueda de opciones terapéuticas efectivas para mejorar los desenlaces clínicos y la calidad de vida de los pacientes [29, 3].

El rituximab (RTX), un agente biológico eficaz en diversas enfermedades autoinmunes ha generado interés como posible tratamiento para la EPI-ETC. Sin embargo, la evidencia disponible ha sido heterogénea, y su eficacia y seguridad en esta indicación específica no se han establecido de manera concluyente [30, 31].

Nuestro análisis de la capacidad vital forzada (CVF) final-basal en % revela que el tratamiento con RTX resulta en un incremento significativo en comparación con el placebo/tratamiento convencional. Este hallazgo respalda la eficacia del RTX en mejorar la función pulmonar en pacientes con EPI-ETC. Xu L et al. (32,26) reportaron una tasa de mejora agrupada del 35.0% (IC 95%: 0.277-0.442) en 312 pacientes. Asimismo, Xing N et al. (14) mostraron la superioridad de RTX sobre los tratamientos convencionales en la mejora de la CVF en un metaanálisis de 6 estudios con 242 participantes.

Respecto a la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) en %, el RTX mostró una tendencia hacia un aumento, aunque sin alcanzar significancia estadística. Esto sugiere un beneficio potencial, pero se requieren más estudios

para confirmar su eficacia. Wang Y et al. [27] realizaron una revisión sistemática de 29 estudios con 827 pacientes con EPI-ETC, reportando una diferencia de DLCO% no significativa (1.15, [-4.33, 6.63]; p = 0.681).

En cuanto a los efectos adversos, nuestro análisis indica una posible reducción en su incidencia con el uso de RTX en comparación con el placebo/tratamiento convencional. Sin embargo, la heterogeneidad moderada a alta entre los estudios sugiere que este resultado debe interpretarse con precaución. Xing N et al. [33] mostraron una disminución del riesgo de efectos adversos en los grupos de terapia RTX, particularmente en términos de infección y alteraciones del sistema sanguíneo. Otros estudios han reportado resultados similares [34,35].

Respecto a la mortalidad, no encontramos una diferencia significativa entre los grupos tratados con RTX y aquellos que recibieron placebo/tratamiento convencional. Estos hallazgos sugieren que el RTX no aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes con EPI-ETC, respaldando su seguridad en este contexto clínico. Yang M et al. [36] en su metaanálisis no encontraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el grupo de anti fibróticos y el de placebo (RR 0.99; IC 95%: 0.45 a 2.19). Otros estudios han reportado resultados consistentes [17,37].

En conclusión, nuestros hallazgos respaldan el uso de rituximab como una opción terapéutica eficaz y segura para pacientes con EPI-ETC. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados de mayor escala y duración, para confirmar estos resultados y establecer pautas de

tratamiento óptimas para esta población de pacientes [38,3

VI. CONCLUSIONES

- Se incluyeron cinco ensayos clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión.
- El rituximab mejoró significativamente la capacidad vital forzada final en comparación con el placebo/tratamiento convencional, logrando un incremento en 3.62% de ella, pero no se encontró una diferencia significativa en la capacidad de difusión del monóxido de carbono entre los grupos
- Hubo una tendencia hacia una menor incidencia de efectos adversos, con rituximab, aunque no fue estadísticamente significativa.
- La mortalidad no mostró diferencias significativas entre los grupos de estudio.

VII. RECOMENDACIONES

Dado los resultados de nuestro estudio, se podría considerar el uso de Rituximab como una opción terapéutica para mejorar la función pulmonar en la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la enfermedad del tejido conectivo.

No obstante, es importante destacar que no se encontraron beneficios significativos en la capacidad de difusión del monóxido de carbono ni en la mortalidad. Aunque se observó una tendencia hacia una menor incidencia de efectos adversos con Rituximab, no fue estadísticamente significativa. Por lo tanto, se recomienda realizar más estudios para validar estos resultados y determinar la relación riesgo-beneficio de este tratamiento en esta población de pacientes.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeganathan N, Sathananthan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. *Lung*. 2020;198(5):735-59.
2. Lee CT, Strek ME. The other connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: Sjogren's syndrome, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(5):388-95.
3. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*. 2016;352:h6819.
4. Oliveira RP, Ribeiro R, Melo L, Grima B, Oliveira S, Alves JD. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Pulmonology*. 2022;28(2):113-8.
5. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160):210011.
6. Department of Internal Medicine and Rheumatology, Sf. Maria Hospital, Bucharest, Gheorghe M, Bojinca VC, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Sf. Maria Hospital, Bucharest, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Ionescu R, et al. INTERSTITIAL PULMONARY FIBROSIS ASSOCIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASES – CLINICAL AND IMAGING ASPECTS. *Romanian J Rheumatol*. 2017;26(2):71-6.
7. Cerro Chiang G, Parimon T. Understanding Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Disease (CTD-ILD): Genetics, Cellular Pathophysiology, and Biologic Drivers. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2405.
8. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):2015-24.
9. Jeganathan N, Sathananthan M. The prevalence and burden of interstitial lung diseases in the USA. *ERJ Open Res*. 2022;8(1):00630-2021.
10. Kondoh Y, Makino S, Ogura T, Suda T, Tomioka H, Amano H, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Investig*. 2021;59(6):709-40.
11. Wilson TM, Solomon JJ, Demoruelle MK. Treatment approach to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2022; 65:102245.

12. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD010908.
13. Wang P, Zhang L, Guo Q, Zhao L, Hao Y. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide plus in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease: Efficacy and safety analysis. *Open Med Wars Pol*. 2023;18(1):20230838.
14. Xing NS, Fan GZ, Yan F, Liu YP, Zhang R. Safety and efficacy of rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021; 95:107524.
15. Matson SM, Demoruelle MK. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(2):229-44.
16. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-94.
17. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):625-31.
18. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):45-54.
19. Philip Rothman J, Burcharth J, Pommergaard HC, Viereck S, Rosenberg J. Preoperative Risk Factors for Conversion of Laparoscopic Cholecystectomy to Open Surgery - A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Dig Surg*. 2016;33(5):414-23.
20. Ambe PC, Köhler L. Is the Male Gender an Independent Risk Factor for Complication in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis? *Int Surg*. 2015;100(5):854-9.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; n71.

22. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias [Internet]. [citado 9 de abril de 2023]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
23. Daoussis D, Liossis SNC, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010;49(2):271-80.
24. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2023;61(6):2202071.
25. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatol Oxf Engl*. 2018;57(12):2106-13.
26. Xu L, Wang F, Luo F. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022; 13:1019915.
27. Wang Y, Li L. Rituximab for connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(2):225-35.
28. Yang M, Wu Y, Liu X, Zhao C, Li T, Li T, et al. Efficacy and safety of antifibrotic agents in the treatment of CTD-ILD and RA-ILD: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2023; 216:107329.
29. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012;380(9842):689-698.
30. Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(3):353-359.
31. Sharp C, McCabe M, Dodds N, et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatology*. 2016;55(7):1318-1324.
32. Xu L, et al. Efficacy and safety of rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60(9):4054-4064.
33. Wang Y, et al. Efficacy and safety of rituximab for connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*. 2021;41(8):1363-1373.
34. Yusof MY, Kabia A, Darby M, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at

- a single center. *Rheumatology*. 2017;56(8):1348-1357.
35. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, et al. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;32(4):296-304.
 36. Yang M, et al. Efficacy and safety of antifibrotic agents in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(3):721.
 37. Saunders P, Tsipouri V, Keir GJ, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):275.
 38. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, et al. Ongoing clinical trials and treatment options for patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology*. 2019;58(4):567-579.
 39. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1301-1310.

IX. ANEXOS

9.1. Estrategia de búsqueda:

PUBMED

("connective tissue disease" OR "rheumatoid arthritis" OR "systemic sclerosis" OR "primary Sjögren's syndrome" OR "polymyositis" OR "dermatomyositis" OR "antisynthetase syndrome" OR "systemic lupus erythematosus" OR "mixed connective tissue disease") AND ("Diffuse Parenchymal Lung Disease" OR "Interstitial Lung Disease" OR "Diffuse Parenchymal Lung Disease" OR "Interstitial Pneumonia" OR "Interstitial Pneumonitis" OR "Interstitial Pneumonitis" OR "pulmonary fibrosis" OR "lung involvement" OR "lung manifestations") AND ("rituximab" OR "anti-CD20 antibodies" OR "B-cell depletion therapy" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC- C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "GP2013" OR "Rituxan")

Web of Science

((("connective tissue disease" OR "rheumatoid arthritis" OR "systemic sclerosis" OR "primary Sjögren's syndrome" OR polymyositis OR dermatomyositis OR "antisynthetase syndrome" OR "systemic lupus erythematosus" OR "mixed connective tissue disease") AND ("Diffuse Parenchymal Lung Disease" OR "Interstitial Lung Disease" OR "Diffuse Parenchymal Lung Disease" OR "Interstitial Pneumonia" OR "Interstitial Pneumonitis" OR "Interstitial Pneumonitis" OR "pulmonary fibrosis" OR "lung involvement" OR "lung manifestations") AND (rituximab OR "anti-CD20 antibodies" OR "B-cell depletion therapy" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR

GP2013 OR Rituxan))

SCOPUS

('connective tissue disease'/exp OR 'rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic sclerosis'/exp OR 'Sjogren syndrome'/exp OR 'polymyositis'/exp OR 'dermatomyositis'/exp OR 'antisynthetase syndrome'/exp OR 'systemic lupus erythematosus'/exp OR 'mixed connective tissue disease'/exp) AND ('interstitial lung disease'/exp OR 'lung fibrosis'/exp OR 'lung involvement' OR 'lung manifestation') AND ('rituximab'/exp OR 'anti CD20 antibody'/exp OR 'B cell depletion' OR 'IDEC-C2B8' OR 'GP2013' OR 'Rituxan')

EMBASE

((("connective tissue disease") OR ("rheumatoid arthritis") OR ("systemic sclerosis") OR ("primary Sjögren's syndrome") OR (polymyositis) OR (dermatomyositis) OR ("antisynthetase syndrome") OR ("systemic lupus erythematosus") OR ("mixed connective tissue disease")) AND (("Diffuse Parenchymal Lung Disease") OR ("Interstitial Lung Disease") OR ("Diffuse Parenchymal Lung Disease") OR ("Interstitial Pneumonia") OR ("Interstitial Pneumonitis") OR ("Interstitial Pneumonitis") OR ("pulmonary fibrosis") OR ("lung involvement") OR ("lung manifestations"))) AND ((rituximab) OR ("anti-CD20 antibodies") OR ("B-cell depletion therapy") OR ("Rituximab CD20 Antibody") OR ("IDEC-C2B8 Antibody") OR ("IDEC C2B8 Antibody") OR ("IDEC-C2B8") OR ("IDEC C2B8") OR (GP2013) OR (Rituxan)))

9.2. Tablas de extracción de datos

Tabla 1. Capacidad vital forzada final – basal en % predicho.

Autor	Rituximab			Placebo/Convencional		
	\tilde{x}	DS	Pacientes	\tilde{x}	DS	Pacientes
Daoussis D et al. (2010)	7.50	19.73	8	-4.33	18.87	6
Daoussis D et al. (2017)	6.3	20.89	33	-0.13	19.45	18
Sircar G et al, (2018)	7.22	12.44	30	-1.19	12.10	30
Maher T et al, (2023)	4.31	11.80	43	4.35	15.67	45
Mankikian et al (2023)	1.60	1.13	63	-2.01	1.17	59

Tabla 2. Capacidad de difusión del monóxido de carbono final – basal en % predicho.

Autor	Rituximab			Placebo/Convencional		
	\tilde{x}	DS	Pacientes	\tilde{x}	DS	Pacientes
Daoussis D et al. (2010)	9.75	20.89	8	-5.16	22.64	6
Daoussis D et al. (2017)	2.29	17.88	33	-1.12	24.77	18
Sircar G et al, (2018)	-	-	30	-	-	30
Maher T et al, (2023)	6.98	17.19	38	1.43	23.05	44
Mankikian et al (2023)	-	-	63	-	-	59

Tabla 3. Efectos adversos

Autor	Rituximab		Placebo/Convencional	
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes
Daoussis D et al. (2010)	1	8	0	6
Daoussis D et al. (2017)	4	33	9	18
Sircar G et al, (2018)	9	30	21	30
Maher T et al, (2023)	445	51	646	50
Mankikian et al (2023)	26	63	23	59

Tabla 3. Mortalidad

Autor	Rituximab		Placebo/Convencional	
	Eventos	Pacientes	Eventos	Pacientes
Daoussis D et al. (2010)	-	-	-	-
Daoussis D et al. (2017)	5	33	2	18
Sircar G et al, (2018)	3	30	0	30
Maher T et al, (2023)	3	49	2	48
Mankikian et al (2023)	-	63	-	59