

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Eficacia y seguridad de rituximab comparado con infliximab
en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.**

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades autoinmunes

Autora:

Romero Zavaleta, Claudia Beatriz

Jurado evaluador:

Presidente: Arroyo Sánchez, Abel Salvador

Secretario: Villacorta Acosta, Roxana

Vocal: Bardales Zuta, Víctor Hugo

Asesor:

Leiva Goicochea, Juan Eduardo

Código Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-5577-2676>

Trujillo – Perú

2024

Fecha de sustentación: 28/11/24

TESIS- ROMERO ZAVALA CLAUDIA- FINAL.docx

INFORME DE ORIGINALIDAD

10% INDICE DE SIMILITUD	10% FUENTES DE INTERNET	3% PUBLICACIONES	0% TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	9%
2	www.minsalud.gov.co Fuente de Internet	2%

Excluir citas Activo Excluir coincidencias < 2%
Excluir bibliografía Activo


Dr. Juan Eduardo Leiva Goicochea
MEDICINA INTERNA
REUMATOLOGIA
CMP: 14124 - PNE: 6262 - 15332

Declaración de originalidad

Yo, Juan Eduardo Leiva Goicochea, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Eficacia y seguridad de rituximab comparado con infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide”**, autor Claudia Beatriz Romero Zavaleta, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 10 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el jueves 12 de diciembre de 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, 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, 12 de diciembre de 2024

ASESOR:

Juan Eduardo Leiva Goicochea

DNI: 17853854

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5577-2676>

FIRMA:


Dr. Juan Eduardo Leiva Goicochea
MEDICINA INTERNA
REUMATOLOGIA
CMP: 14124 - FINE: 6002 - 18332

AUTORA:

Claudia Beatriz Romero Zavaleta

DNI: 74219608

FIRMA:



DEDICATORIA

A dios en primer lugar; a mis padres, Edgar y Patricia, por apoyarme siempre, y darme consejos que siempre llevare conmigo, a mi abuelita Auristela por ser una segunda madre para mi, apoyarme y darme un abrazo cálido cuando más lo necesite, a mi hermana rosa, por ser la hermana mayor que siempre pedi, a mis primos Luigi y Carlo, por estar para mi y ser los hermanos mayores que nunca tuve

A mi asesor, el Dr. Leiva, por ser un maestro y padre para mí, por su paciencia, apoyo y enseñanzas.

A los amigos que me regalo la carrera, que me acompañaron en este largo camino, por hacer que todo se vuelva más llevadero y alegre, en especial a Pedro, que estuvo conmigo en todo momento acompañándome y ayudándome a no rendirme.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser mi camino y guía.

A mis padres, por su apoyo incondicional, ser mis guías y mi inspiración, y a mis demás familiares por haberme acompañado en este largo trayecto.

A mi asesor el Dr. Leiva, por su paciencia, ayuda y enseñanzas y al Dr. Liñán por haber hecho posible esta investigación.

A mis amigos que me acompañaron en este largo camino de mi realización profesional.

ÍNDICE

CONTENIDO

CARATULA.....	1
DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO.....	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCION.....	6
MARCO TEORICO.....	12
MATERIAL Y METODO.....	14
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	27
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	32
ANEXOS.....	35

RESUMEN

Objetivo: Determinar si existen diferencias en la eficacia y seguridad de rituximab comparado con infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2018 a 2023.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico, retrospectivo de cohortes en el que se incluyeron a 74 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, según criterios de selección los cuales se dividieron en función del uso de Rituximab o Infliximab, se calculó el chi cuadrado y el estadígrafo riesgo relativo.

Resultados: No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a las variables edad, sexo procedencia, leucocitosis, diabetes mellitus, anemia, dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial entre los pacientes de ambos grupo de estudio ($p>0.05$), no existen diferencias significativas en la eficacia de rituximab respecto a infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide ($p>0.05$), el rituximab ofrece mayor seguridad respecto a infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide ($p<0.05$); en el análisis multivariado se identifican a la leucocitosis, diabetes mellitus y obesidad como factores asociados a fracaso terapéutico en pacientes con artritis reumatoide; en el análisis multivariado se identifican al uso de Infliximab, anemia y obesidad como factores asociados a efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide.

Conclusión: existen diferencias significativas en la seguridad de rituximab comparado con infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2018 a 2023.

Palabras claves: *eficacia, seguridad, rituximab, infliximab, artritis reumatoide.*

ABSTRACT

Objective: To determine whether there are significant differences in the efficacy and safety of rituximab compared to infliximab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis at the Victor Lazarte Echeagaray Hospital from 2018 to 2023.

Material and methods: An analytical, retrospective cohort study was carried out in which 74 patients diagnosed with rheumatoid arthritis were included, according to selection criteria which were divided based on the use of Rituximab or Infliximab, the chi-square test and the relative risk statistic were calculated.

Results: No significant differences were observed in the variables age, sex, origin, leukocytosis, diabetes mellitus, anemia, dyslipidemia, obesity and arterial hypertension between patients in both study groups ($p>0.05$). There are no significant differences in the efficacy of rituximab compared to infliximab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis ($p>0.05$). Rituximab offers greater safety compared to infliximab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis ($p<0.05$). In the multivariate analysis, leukocytosis, diabetes mellitus and obesity are identified as factors associated with therapeutic failure in patients with rheumatoid arthritis. In the multivariate analysis, the use of Infliximab, anemia and obesity are identified as factors associated with adverse effects in patients with rheumatoid arthritis.

Conclusion: There are significant differences in the safety of rituximab compared to infliximab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis at the Victor Lazarte Echeagaray Hospital from 2018 to 2023.

Keywords: *efficacy, safety, rituximab, infliximab, rheumatoid arthritis.*

I. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica con poliartritis inflamatoria simétrica como principal manifestación clínica; por lo general, comienza en las articulaciones pequeñas de las manos y los pies, luego se extiende a las articulaciones más grandes, lo que eventualmente conduce a una destrucción articular incapacitante y una mortalidad prematura (1).

La artritis causa inflamación, dolor y rigidez en las articulaciones, lo que puede resultar en daños articulares permanentes y se considera una enfermedad crónica incapacitante. Los individuos con AR suelen enfrentar un mayor riesgo de mortalidad debido a comorbilidades relacionadas, como enfermedades cardiovasculares, y esta condición también puede ocasionar deterioro del cartílago y los huesos, así como provocar discapacidades

La carga de enfermedad de la AR sigue siendo alta, genera muchos costes sanitarios, ya que hasta ahora ha sido una enfermedad incurable; la artritis reumatoide representó el 2,0% de la carga total de morbilidad y el 16% de la carga total de morbilidad para todas las afecciones musculoesqueléticas en 2023; lo que representa el 0,6% del gasto total del sistema de salud y el 6,6% del gasto en todas las afecciones musculoesqueléticas y contribuyó a 1.145 muertes o 3,2 muertes por 100.000 habitantes en 2021(2)

La AR es una enfermedad que puede acelerar el envejecimiento, presagiar malos resultados a largo plazo y tener importantes implicaciones financieras, de ello se deduce que es un importante problema de salud pública, asociado con una carga sustancial de discapacidad funcional (3).

Además de las manifestaciones articulares, la AR predispone a los pacientes al desarrollo de otras enfermedades crónicas como enfermedades cardíacas, pulmonares y osteoporosis, entre otras, a menudo denominada multimorbilidad, afecta a la mayoría de los pacientes con AR (4).

Ciertos factores de riesgo compartidos, como el tabaquismo y la obesidad, pueden predisponer tanto a la AR como a otras afecciones crónicas que contribuyen a la carga de multimorbilidad, la cual también puede ser el resultado de las respuestas inflamatorias sistémicas que acompañan a la AR, que se sabe que afectan negativamente a varios sistemas de órganos, incluidos el corazón y los pulmones (5).

La artritis reumatoide es una enfermedad diversa que demanda la utilización de múltiples terapias, cada una con diferentes mecanismos de acción. El principal objetivo es lograr la remisión de la enfermedad o, al menos, disminuir su actividad para mejorar la funcionalidad del paciente, tal como indican las guías internacionales.

A pesar de estos esfuerzos, aún no se ha encontrado un biomarcador específico que ayude a determinar cuál es el fármaco más adecuado para cada paciente en particular. Esto representa un desafío en el tratamiento personalizado de la enfermedad.

El tratamiento convencional de la AR incluye terapia farmacológica con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME); que incluyen los sintetizados químicamente, de origen biológico, biosimilares y sintéticos dirigidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y esteroides, junto con medidas no farmacológicas como fisioterapia, apoyo emocional y descanso.

Las directrices actualizadas de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomiendan que los FAME se deben iniciar lo antes posible después del diagnóstico y que se deben agregar terapia biológica si no se logran los objetivos del tratamiento (6).

Se ha aconsejado el uso de corticosteroides junto con un seguimiento regular de la progresión de la enfermedad y los eventos adversos, ya que pueden aumentar el riesgo de infecciones, especialmente virales; como el tratamiento de la AR

suele durar toda la vida, el alto riesgo de eventos adversos con el tratamiento existente plantea un desafío práctico (7)

El metotrexato (MTX) es el medicamento más comúnmente empleado en el tratamiento de la artritis reumatoide. Se han evaluado diversas combinaciones, como metotrexato con hidroxicloroquina, metotrexato con leflunomida, metotrexato con terapia biológica.

En lo que respecta a la forma de administración del MTX, existen evidencias que sugieren que la vía parenteral, especialmente la subcutánea, presenta ciertas ventajas en comparación con la vía oral

Los reumatólogos están estudiando progresivamente los fármacos biológicos, en particular los anticuerpos monoclonales (mAb), como una opción viable, los fármacos biológicos se utilizan cada vez con mayor frecuencia para el tratamiento de la AR, los que han sido aprobados para el tratamiento de la AR (sarilumab, tocilizumab, adalimumab, golimumab, infliximab y rituximab)(8)

Aunque no existe una cura para la artritis reumatoide, un diagnóstico y tratamiento tempranos pueden ser fundamentales para aliviar los síntomas, prevenir daños articulares permanentes y disminuir el riesgo de desarrollar comorbilidades. Iniciar el tratamiento de la AR de manera temprana (por ejemplo, tan pronto como se diagnostique al paciente) puede aumentar las posibilidades de alcanzar la remisión. Cuando la remisión no es factible, el objetivo se centra en reducir la actividad de la enfermedad

Se sabe que las células B contribuyen a la patogénesis de artritis reumatoide al impulsar la inflamación sinovial mediante la producción de autoanticuerpos locales específicos de la enfermedad, secretando proinflamatorios y citocinas osteoclastogénicas y actuando como células presentadoras de antígenos (9). El importante papel de las células B también está respaldado por la eficacia del fármaco específico que reduce las células B CD20, rituximab, del cual se tiene licencia para su uso en artritis reumatoide después de FARME sintéticos

convencionales fallidos y terapia con inhibidores del factor de necrosis tumoral(10)

Dado el mecanismo de acción de rituximab, se planteó la hipótesis de que el número de células B circulantes antes y después del tratamiento podrían ser útiles para predecir la respuesta al tratamiento; sin embargo, el recuento de células B periféricas medidos por citometría de flujo convencional, no se asocian con el resultado clínico (11,12). La actividad endógena del factor de necrosis tumoral (TNF) α se ha correlacionado con la producción de citocinas proinflamatorias y la degradación enzimática del cartílago articular (13).

Infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal y se une al TNF- α transmembrana con alta afinidad, se ha utilizado en la práctica clínica desde finales de la década de 1990 para tratar enfermedades crónicas, y ha tenido un impacto sustancial en las vidas de millones de personas de pacientes; es bien tolerado y es eficaz para mejorar el control de los síntomas. y funciones físicas (14).

El anticuerpo infliximab (IFX) contra el factor de necrosis antitumoral alfa (TNF α) está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA), y enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis en placas, artritis psoriásica (PsA), artritis reumatoide (en combinación con metotrexato), y colitis ulcerosa (CU) (15).

Los inhibidores del TNF α , como el infliximab (IFX), han revolucionado el tratamiento de enfermedades crónicas relacionadas con el sistema inmunológico. Sin embargo, es importante señalar que estos medicamentos son costosos y, por ende, no están al alcance de todos los pacientes. A medida que las patentes de las versiones iniciales de estos biológicos expiran, surge la necesidad de alternativas más accesibles. (16)

En este contexto, el desarrollo de biosimilares ha cobrado un gran impulso. Estos productos están diseñados para ser muy parecidos a los originales, aunque pueden presentar ligeras variaciones estructurales en componentes que no

afectan su eficacia. Esta evolución busca ofrecer opciones más asequibles para aquellos que necesitan tratamientos biológicos (17)

Sharma S, et al (India, 2022); compararon los perfiles de seguridad de seis anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA (sarilumab, tocilizumab, adalimumab, golimumab, infliximab y rituximab) comercializados para el tratamiento de la AR en una revisión sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y Science Direct, en un total de 23 estudios clínicos. Se descubrió que las infecciones eran los eventos adversos más comunes así como la elevación de las enzimas hepáticas; en conclusión, rituximab parece ser una opción de tratamiento más segura para la AR, ya que se asocia con un menor riesgo de eventos adversos; particularmente infecciones respiratorias; la frecuencia de efectos adversos fue de 31% en el grupo usuario de Infliximab y fue de 5% en el grupo usuario de rituximab(18)

Parvathy Priya C, et al (India, 2021); analizaron la efectividad de un protocolo de rituximab en dosis bajas basado en los resultados clínicos en pacientes con AR; en el análisis retrospectivo se incluyeron pacientes con AR seropositivos con actividad de la enfermedad de moderada a alta (DAS28-ESR > 3,2); todos los pacientes fueron tratados de acuerdo con un protocolo predefinido, utilizando 500 mg de rituximab con cDMARD en curso al inicio del estudio y dosis repetidas a las 6 semanas o más, ante la falta de una respuesta de moderada a buena. A las 12 semanas, el 93% de 166 pacientes lograron una respuesta EULAR de moderada a buena; a las 24 semanas, el 90,8% de los pacientes logró una respuesta EULAR de moderada a buena, el 19,8% logró una baja actividad de la enfermedad y el 29,5% logró la remisión; se observaron fallos y recaídas en el 5,4% y el 3,6%, respectivamente (19)

Bertsias A, et al (Grecia, 2022); examinaron el riesgo de exacerbación a largo plazo y la seguridad de dosis reducidas de rituximab en un estudio prospectivo, observacional y unicéntrico de pacientes que comenzaron con rituximab en dosis estándar; los pacientes fueron cambiados a dosis baja (1 g cada 6 meses), según decisión del reumatólogo tratante tras haber logrado respuestas clínicas

sostenidas, mientras que el resto de los pacientes continuaron con dosis estándar. De 361 pacientes, 81 pacientes (22,4%) ingresaron a dosis baja en una mediana de tiempo de 24 meses (IC 95% 18-30); durante 60 meses de seguimiento, sólo el 7,5% de los pacientes en tratamiento con dosis bajas recayeron (20)

Zrubka Z, et al (Croacia, 2020) llevaron a cabo una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon infliximab con tratamientos no biológicos en pacientes con artritis reumatoide (AR) que no habían recibido metotrexato previamente. Identificaron seis ECA que incluyeron a 1832 pacientes, observando resultados de eficacia a los 6 meses y en los años 1 y 2. A los 6 meses, se evidenció una mejora significativa en la respuesta y remisión, y a los 12 meses, las tasas de respuesta y remisión también fueron superiores con infliximab como tratamiento de primera línea en comparación con el control ($p < 0.05$). Así, se confirmaron los beneficios de eficacia del tratamiento de primera línea con infliximab durante un año en pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato(21)

Takai C, et al (Japón, 2020) investigaron los resultados clínicos en pacientes con artritis reumatoide que habían interrumpido el tratamiento con infliximab. De 249 pacientes tratados con infliximab, se realizó un análisis retrospectivo en 18 que suspendieron el tratamiento tras alcanzar la remisión clínica medida por el índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28-ESR). La duración total del tratamiento fue de 45,8 meses (rango: 17,1-96,9). Después de la interrupción, 8 pacientes (44,4%) mantuvieron remisión durante 96 semanas (grupo sin brote), mientras que 10 (55,6%) experimentaron brotes (DAS28-ESR \geq 3,2). Al final, 12 pacientes (66,7%) mantuvieron un control de la enfermedad durante 96 semanas (22).

Harrold L, et al (Norteamérica, 2016) examinaron la efectividad y seguridad de rituximab en comparación con un agente anti-TNF en pacientes con AR. Se incluyeron aquellos que habían sido expuestos previamente a al menos un agente anti-TNF o que habían iniciado tratamiento con rituximab. El resultado primario de efectividad fue alcanzar una actividad baja de la enfermedad (Índice de actividad clínica de la enfermedad ≤ 10) al cabo de un año. Las tasas de remisión al final de un año fueron del 34,3% en pacientes que recibieron rituximab, en comparación con el 33,7% de los que recibieron un agente anti-TNF (248 de 737, P = 0,82). En la población emparejada, las tasas de remisión para rituximab y anti-TNF fueron de 36,6% (75 de 205) y 28,8% (59 de 205), respectivamente (P = 0,09) (26).

1.1 Justificación:

Considerando que para el manejo farmacológico de pacientes con artritis reumatoide; a medida que se introducen continuamente nuevas terapias biológicas en el mercado y se integran en la práctica habitual agentes previamente autorizados, se ha vuelto cada vez más importante evaluar los datos del mundo real sobre el uso longitudinal, la seguridad y la eficacia de estos productos y caracterizar su impacto en la salud. el panorama del tratamiento clínico, se han reportado ensayos clínicos anteriores los cuales han proporcionado abundante evidencia de la rápida tasa de respuesta y el efecto protector conjunto de la terapia biológica, sin embargo, existe poca evidencia respecto de la comparación entre rituximab e infliximab, considerando que son drogas que se pueden emplear de manera rutinaria en nuestra sede, consideramos pertinente realizar esta comparación retrospectiva.

1.2 Problema

¿Es rituximab más eficaz y seguro que infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2018 a 2023?

1.3 Objetivos:

Objetivo General:

Determinar si rituximab es más eficaz y seguro que infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2018 a 2023

Objetivos Específicos:

- Comparar las variables intervinientes entre pacientes con artritis reumatoide usuarios de rituximab o infliximab
- Comparar la eficacia de rituximab respecto a infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide
- Comparar la seguridad de rituximab respecto a infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide

1.4 Hipótesis:

Hipótesis nula:

No existen diferencias significativas en la eficacia y seguridad de rituximab comparado con infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo 2018 a 2023

Hipótesis alternativa:

Existen diferencias significativas en la eficacia y seguridad de rituximab comparado con infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo 2018 a 2023

II. MATERIAL Y MÉTODO:

2.1 Diseño de estudio: La investigación fue observacional, analítico, cohorte retrospectiva.

Diseño Específico:

	G1	O1
P		
	G2	O1

P: Pacientes con artritis reumatoide

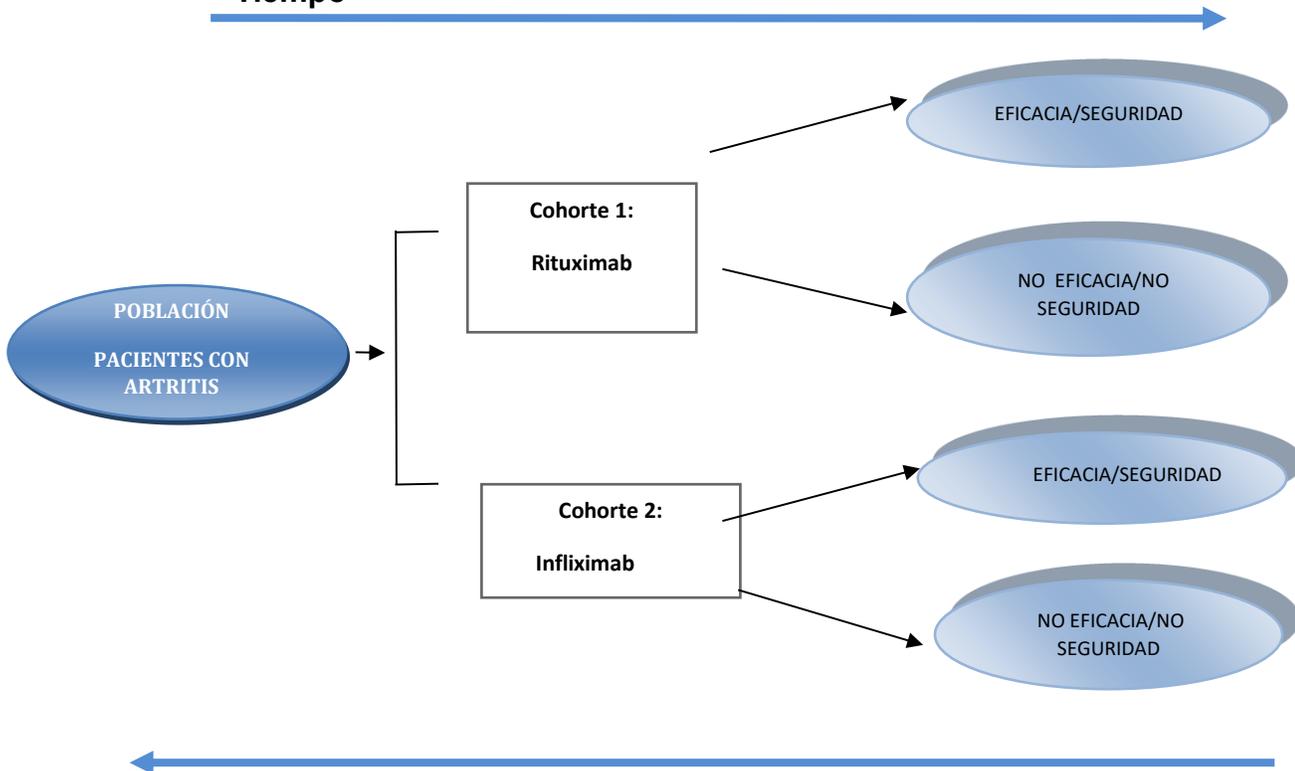
G1: Rituximab

G2: Infiximab

O1: Eficacia

O2: Seguridad

Tiempo



Dirección

2.2 Población, muestra y muestreo:

Población Diana:

Pacientes adultos con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2018 a 2023.

Población Estudio:

Pacientes adultos con artritis reumatoide atendidos Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo entre el periodo 2018 a 2023.

Criterios de Selección:

❖ Criterios de inclusión:

COHORTE 1:

Pacientes de ambos sexos, expuestos a Rituximab, que sean mayores de 18 años.

COHORTE 2:

Pacientes de ambos sexos, expuestos a infliximab, que sean mayores de 18 años.

❖ Criterios de exclusión:

Pacientes que hayan fracasado al tratamiento convencional, pacientes con infección por VIH, alérgicos a anticuerpos monoclonales o contraindicaciones para el uso de anticuerpos monoclonales, o enfermedad de órgano terminal y pacientes con historias clínicas incompletas

Tamaño muestral

Formula (23)

$$n = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

Dónde:

n = Número de casos

$Z_{\alpha/2} = 1.96$ para $\alpha = 0.01$

$Z_{\beta} = 0.84$ para $\beta = 0.1$

$P_1 = 0.31$ (31%)¹⁸

$P_2 = 0.05$ (5%)¹⁸

Reemplazando los valores, se tiene:

$n = 37$

COHORTE 1: (Rituximab) = 37 pacientes

COHORTE 2: (Infliximab) = 37 pacientes.

2.3 Operacionalización de variables:

VARIABLES	TIPO	ESCALA	INDICADOR	INDICE
Variable independiente				
Tratamiento farmacológico	Cuantitativa	De razón	Rituximab Infliximab	Si - No

Variable dependiente				
Eficacia	Cualitativa Dicotómica	Nominal	DAS - 28	Si - No
Seguridad	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Efectos adversos	Si - No
Variables intervinientes				
Edad	Cuantitativa	De razón	Fecha de nacimiento	años
Sexo	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Fenotipo	Masculino Femenino
Procedencia	Cualitativa Politémica	Nominal	Ámbito geográfico	Rural Urbano
Leucocitosis	Cualitativa	De razón	Hemograma	Si - No
Diabetes mellitus	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Glucemia	Si - No
Anemia	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Hemograma	Si - No
Dislipidemia	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Perfil lipídico	Si - No
Obesidad	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Índice de masa corporal	Si - No
Hipertensión arterial	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Presión arterial	Si - No

Tratamiento médico: Corresponde a la administración de rituximab a dosis de 2 infusiones de 1.000mg separadas por 15 días por cada curso de tratamiento o infliximab a dosis de 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa con posteriores dosis a las 2 y 6 semanas siguientes²¹

La elección de utilizar un agente biológico dependerá de su inclusión en el Petitorio Farmacológico y será determinada por el criterio del médico tratante, con la

aprobación de los demás reumatólogos que participen en la Junta Médica. Esta decisión se basará en las recomendaciones actualizadas de las Guías NICE (National Institute for Clinical Excellence) del Reino Unido.

Las indicaciones para uso de infliximab o rituximab son aquellos pacientes con artritis reumatoide que no tuvieron respuesta a los 6 meses con tratamiento convencional (das mayor o igual a 3.2)

Los pacientes que muestren una buena respuesta a un agente biológico podrán continuar con el mismo tratamiento, si así lo considera el médico tratante. (Anexo 3)

Eficacia: se considerará cuando a los 30 días de haber culminado el tratamiento se obtenga una reducción $>1,2$ en la escala DAS28 y con un puntaje final $\leq 3,2$. (Anexo 2)²⁰.

Fracaso terapéutico: se considerará cuando a los 30 días de haber culminado el tratamiento no se hayan obtenido los estándares de eficacia propuestos²⁰.

Seguridad: corresponde a la ausencia de aparición de efectos adversos tales como: infección de tracto urinario, neumonía, reacciones alérgicas en piel y elevación de las enzimas hepáticas¹⁹.

2.4 Procedimientos y Técnicas:

Se solicitó el permiso correspondiente a la dirección del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Revisar las historias y seleccionarlas en el grupo de expuestos o no expuestos según el tipo de tratamiento farmacológico indicado (rituximab o infliximab); registrados en el expediente clínicos.

Verificar el valor del puntaje DAS - 28 así como el reporte de los efectos adversos por medio de la revisión de las historias clínicas; se realizó el cálculo del promedio del DAS 28 basal y se comparó con el promedio del DAS operatorio; finalmente se recogió información sobre las variables intervinientes (Anexo 1).

2.5 Plan de análisis de datos:

Los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 26.

- **Estadística Descriptiva:**

Se determinaron frecuencias absolutas y relativas, así como medidas de tendencia central y de dispersión.

- **Estadística Analítica:**

Se aplicó la prueba Chi-cuadrado y T de Student para comparar el promedio del DAS 28 basal y el promedio del DAS operatorio, se consideró significancia si la posibilidad de error fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo:

Se calculó el riesgo relativo, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y el análisis multivariado por medio de regresión logística.

2.6 Aspectos éticos:

Para el presente trabajo de investigación no se requirió de un consentimiento informado de cada paciente, debido a que la información se recolectó directamente de historias clínicas.

Se solicitó el permiso del Comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego, para contar con todos los aspectos éticos señalados en los artículos 42 y 43 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú. Asimismo, se tomó en cuenta la Ley de Protección de Datos Personales, Ley N°29733 (Julio 2011)²⁵.

III.- RESULTADOS:

Tabla N° 01: Características de pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray periodo 2018 – 2023:

Variables intervinientes	Infliximab (n=37)	Rituximab (n=37)	RR (IC 95%)	Valor p
Edad:	41.1 +/- 8.18	42.29 +/- 7.97	NA	0.46
Sexo:				
Masculino	14 (38%)	11 (28%)	RR : 1.27	0.48
Femenino	23 (62%)	26 (72%)	(IC 95% 0.7 – 1.6)	
Procedencia:				
Urbano	33 (89%)	35 (95%)	RR 0.94	0.54
Rural	4 (11%)	2 (5%)	(IC 95% 0.7 – 1.3)	
Leucocitosis:				
Si	33 (89%)	30 (81%)	RR 1.1	0.67
No	4 (11%)	7 (19%)	(IC 95% 0.8 – 1.5)	
Diabetes mellitus:				
Si	5 (14%)	3 (8%)	RR : 1..66	0.18
No	32 (86%)	34 (92%)	(IC 95% 0.7 – 2.1)	
Anemia:				
Si	8 (22%)	6 (16%)	RR : 1.33	0.39
No	29 (78%)	31 (84%)	(IC 95% 0.8 – 1.7)	
Dislipidemia:				
Si	18 (49%)	15 (41%)	RR 1.2	0.57
No	19 (51%)	22 (59%)	(IC 95% 0.8 – 1.7)	
Obesidad:				
Si	10 (27%)	8 (22%)	RR 1.25	0.48
No	27 (83%)	29 (78%)	(IC 95% 0.7 – 1.7)	
HTA:				
Si	7 (19%)	5 (14%)	RR 1.4	0.62
No	30 (81%)	32 (86%)	(IC 95% 0.8 – 1.9)	

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echeagaray - Fichas de recolección: 2018 - 2023.

Tabla N° 02: Comparación de la eficacia de rituximab respecto a infiximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2018 – 2023:

Tipo de tratamiento	Efectividad		Total
	Si	No	
Rituximab	20 (54%)	17 (46%)	37 (100%)
Infiximab	16 (43%)	21 (57%)	37 (100%)
Total	36	38	74

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray - Fichas de recolección: 2018 - 2023.

- Chi cuadrado: 0.86
- $p < 0.05$ ($p = 0.35$)
- Riesgo relativo: 1.25
- Intervalo de confianza al 95%: (0.8 – 1.7)

En cuanto al impacto del tipo de tratamiento respecto a la efectividad se evidencia un beneficio del rituximab con un riesgo relativo > 1 ; pero no se expresa esta misma asociación a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95% < 1 y tampoco expresa significancia de esta tendencia al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es superior al 5%.

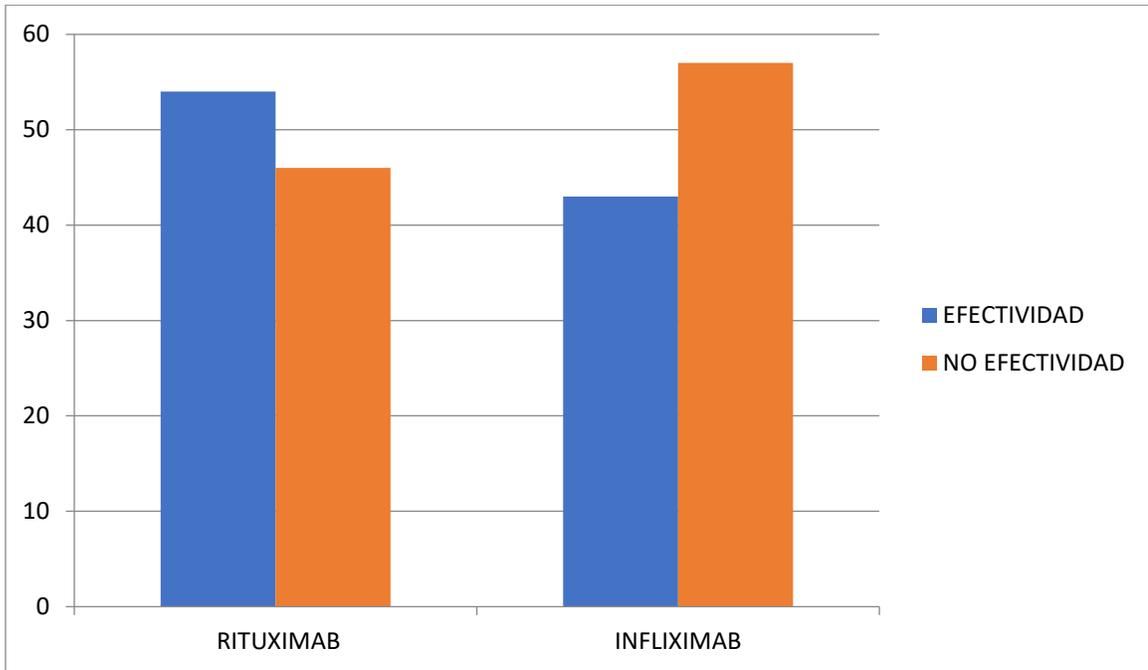


Gráfico 1: Comparación de la eficacia de rituximab respecto a infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2018 – 2023

Tabla N° 03: Comparación de la seguridad de rituximab respecto a infliximab en el tratamiento de pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2018 – 2023:

Tipo de tratamiento	Seguridad		Total
	Si	No	
Rituximab	29 (78%)	8 (22%)	37 (100%)
Infliximab	17 (46%)	20 (54%)	37 (100%)
Total	46	28	74

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray - Fichas de recolección: 2018 - 2023.

- Chi cuadrado: 8.27
- $p < 0.05$ ($p = 0.0040$)
- Riesgo relativo: 1.70
- Intervalo de confianza al 95%: (1.2 – 3.1)

En relación con el efecto del tipo de tratamiento en la seguridad, se observa que el rituximab presenta un beneficio con un riesgo relativo mayor a 1. Esta asociación se refleja también a nivel poblacional, con un intervalo de confianza del 95% que excede 1, lo que indica una tendencia significativa al comprobar que la influencia del azar, representada por el valor de p , es superior al 5% en este contexto.

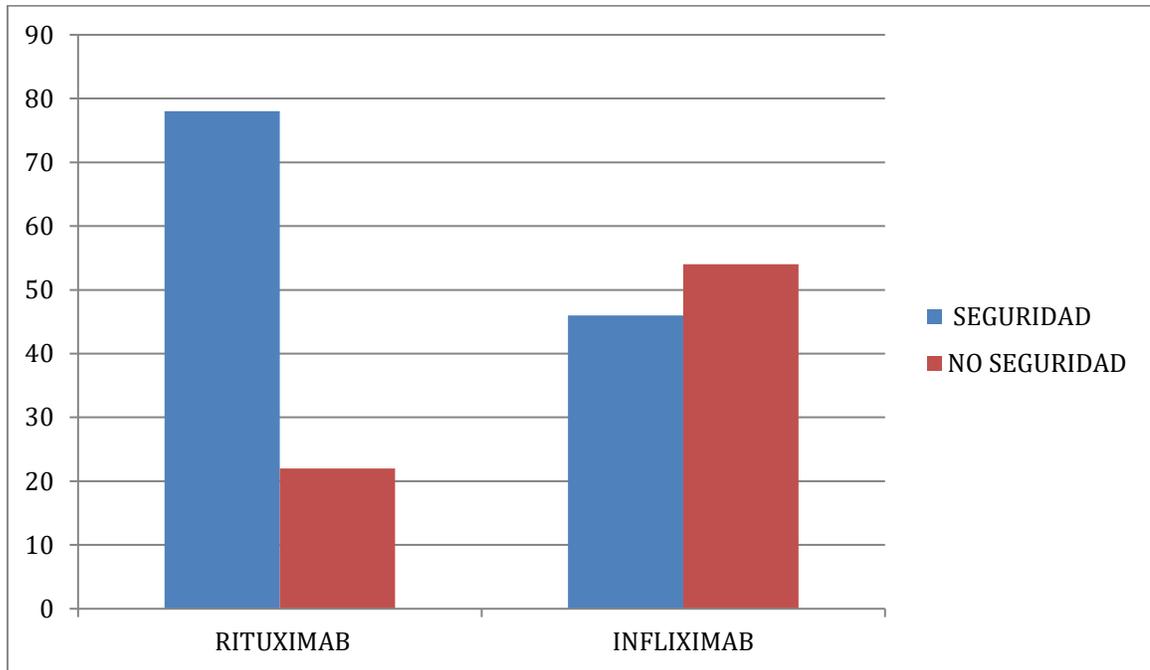


Gráfico 2: Comparación de la seguridad de rituximab respecto a infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2018 – 2023:

Tabla N° 04: Análisis multivariado de los factores asociados a fracaso terapéutico en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2018 – 2023:

Variable	Estadísticos				Valor de p
	OR	IC 95%	Wald	Coefficiente B	
Leucocitosis	2.9	(1.4 – 4.6)	7.6	0.87	p= 0.026
Diabetes mellitus	2.7	(1.3 – 3.9)	7.7	0.85	p= 0.033
Obesidad	3.1	(1.6 – 5.4)	7.9	0.89	p= 0.037

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray - Fichas de recolección: 2018 - 2023.

En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables: leucocitosis, diabetes mellitus y obesidad como factores asociados a fracaso terapéutico en pacientes con artritis reumatoide.

Tabla N° 05: Análisis multivariado de los factores asociados a efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide tratados en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2018 – 2023:

Variable	Estadísticos				Valor de p
	OR	IC 95%	Wald	Coefficiente B	
Uso de Infiximab	2.7	(1.4 – 4.9)	7.9	0.85	p= 0.022
Anemia	2.5	(1.2 – 4.4)	7.4	0.81	p= 0.029
Obesidad	2.4	(1.3 – 4.6)	7.6	0.83	p= 0.033

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray - Fichas de recolección: 2018 - 2023.

V.- DISCUSIÓN:

La AR es una enfermedad que puede acelerar el envejecimiento, presagiar malos resultados a largo plazo y tener importantes implicaciones financieras, de ello se deduce que es un importante problema de salud pública, asociado con una carga sustancial de discapacidad funcional (3). El tratamiento convencional de la AR incluye terapia farmacológica con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME); que incluyen los sintetizados químicamente, de origen biológico, biosimilares y sintéticos dirigidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y esteroides, junto con medidas no farmacológicas como fisioterapia, apoyo emocional y descanso (9). El importante papel de las células B también está respaldado por la eficacia. del fármaco específico que reduce las células B CD20, rituximab, del cual se tiene licencia para su uso en artritis reumatoide después de FARME sintéticos convencionales fallidos y terapia con inhibidores del factor de necrosis tumoral (10). Los

inhibidores del TNFa han transformado el tratamiento de las enfermedades crónicas mediadas por el sistema inmunológico sin embargo cabe precisar que son productos costosos y, por lo tanto, no fácilmente accesible a todos los pacientes. (16).

En la Tabla N° 1 se comparan a las variables intervinientes como edad, sexo procedencia, leucocitosis, diabetes mellitus, anemia, dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial; sin verificar diferencias significativas respecto a estas características; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por; ParvathyPriya C (19). et al en India en el 2021; quienes tampoco registran diferencia respecto a las comorbilidades obesidad ni diabetes mellitus entre los pacientes expuestos a uno u otro fármaco.

En la Tabla 2 se compara la eficacia entre rituximab e infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide; verificando a través de la prueba chi cuadrado una tendencia favorable para rituximab con un riesgo relativo de 1.25, pero con un intervalo de confianza no significativo, lo que permite afirmar que no existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia de los fármacos comparados.

Estos hallazgos son concordantes con lo expuesto por Harrold L, et al en Norteamérica en el 2016 quienes examinaron la efectividad y seguridad de rituximab versus un agente anti-TNF en pacientes con AR; las tasas de remisión al cabo de 1 año y por subgrupo fue: el 34,3 % de los pacientes que recibieron rituximab lograron remisión al cabo de 1 año frente al 33,7 % de los pacientes (248 de 737) que recibieron un agente anti-TNF ($P = 0,82$); en la población estratificada, las tasas de remisión entre rituximab y anti-TNF fueron 36,6 % y 28,8 % respectivamente ($P = 0,09$) (26).

Así mismo exponemos lo descrito por Takai C, et al en Japón en el 2020 quienes investigaron los resultados clínicos de los pacientes con artritis reumatoide que interrumpieron el tratamiento con infliximab; entre 249 pacientes se investigaron retrospectivamente los cursos clínicos de 18 que suspendieron IFX; después de la interrupción, 8 pacientes (44,4%) mantuvieron remisión durante 96 semanas (grupo sin brote), al final, 12 pacientes (66,7%) mantuvieron un control de la enfermedad Biolibre durante 96 semanas (22).

En la Tabla 3 se compara la seguridad entre rituximab e infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide; verificando a través de la prueba chi cuadrado una tendencia a favor de rituximab con un riesgo relativo de 1.70, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que el uso de rituximab tiene mayor seguridad que el infliximab en este grupo de pacientes.

También podemos verificar hallazgos similares a lo reportado por ParvathyPriya C, et al en India en el 2021 quienes analizaron la efectividad de un protocolo de rituximab en los resultados clínicos en pacientes con AR; se incluyeron pacientes con AR seropositivos con actividad de la enfermedad de moderada a alta; a las 12 semanas, el 93% de 166 pacientes lograron una respuesta EULAR de moderada a buena; a las 24 semanas, el 90,8% de los pacientes logró una respuesta EULAR de moderada a buena, el 19,8% logró una baja actividad de la enfermedad y el 29,5% logró la remisión (19).

En la Tabla 4 se realizó el análisis multivariado a través de regresión logística por medio del cual se corrobora la significancia del riesgo para las variables leucocitosis, diabetes mellitus y obesidad como factores asociados a fracaso terapéutico en pacientes con artritis reumatoide, al respecto observamos hallazgos similares a los descritos en el estudio de Bertsias A (20), et al en Grecia en el 2022; quienes también encuentran diferencia en la frecuencia de obesidad en los grupos con o sin respuesta al tratamiento.

En la Tabla 5 se realizó el análisis multivariado a través de regresión logística por medio del cual se corrobora la significancia del riesgo para las variables: uso de Infliximab, anemia y obesidad como factores asociados a efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide. En este caso podemos registrar coincidencia con lo reportado por Sharma S, et al en India en el 2022 quienes compararon los perfiles de seguridad de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la AR en una revisión sistemática en 23 estudios clínicos, se encontró que rituximab parece ser una opción de tratamiento más segura para la AR, ya que se asocia con un menor riesgo de eventos adversos; la frecuencia de efectos adversos fue de 31% en el grupo usuario de Infliximab y fue de 5% en el grupo usuario de rituximab (18) en este caso el estudio en mención corresponde a una valoración realizada recientemente en una población de características sociodemográficas diferentes a la nuestra por tratarse de un país oriental, en donde se toma en consideración un tamaño muestral más numeroso que el nuestro, y en donde finalmente se corrobora la tendencia expuesta en nuestros hallazgos en donde se reconoce una frecuencia significativamente menor de efectos adversos en los usuarios de rituximab, lo que podría relacionarse con un grado de inmunosupresión más intensa observado en el grupo expuestos a Infliximab relacionado directamente con su mecanismo de acción como antagonista de la actividad biológica del factor de necrosis tumoral.

En relación a las limitaciones de la investigación, podemos hacer mención al patrón de verificación por medio del cual se verifico la presencia de efectos adverso, considerando que fue un estudio retrospectivo en donde solo se pudo acceder a la información registrada en la historia clínica sin poder verificar directamente el testimonio de los pacientes.

VI. CONCLUSIONES

- 1.-No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a las variables edad, sexo procedencia, leucocitosis, diabetes mellitus, anemia, dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial entre los pacientes de ambos grupos de estudio.
2. No existen diferencias significativas en la eficacia de rituximab respecto a infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.
3. El rituximab ofrece mayor seguridad respecto a infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.

VII. RECOMENDACIONES

- 1.- Es fundamental llevar a cabo nuevas investigaciones prospectivas para determinar si los hallazgos observados en nuestra muestra son aplicables a toda la población de pacientes con artritis reumatoide en nuestra área.
- 2.- Es importante considerar las tendencias observadas en nuestro estudio para poder actualizar e implementar las guías y protocolos de tratamiento para pacientes con artritis reumatoide en nuestro ámbito sanitario
- 3.- Es fundamental analizar el efecto de las opciones terapéuticas disponibles en nuestra área, considerando otros factores relevantes como la relación costo-beneficio, en pacientes con artritis reumatoide dentro de la región.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):591–602.
- 2.-Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, et al. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(4):440–4.
- 3.-Yu F. Secular trend of mortality and incidence of rheumatoid arthritis in global ,1990–2019: an age period cohort analysis and joinpoint analysis. *BMC Pulm Med* 2023; 23. 356.
- 4.-England B. Burden and trajectory of multimorbidity in rheumatoid arthritis: a matched cohort study from 2006 to 2015. *Ann Rheum Dis* 2020; 80: 286–92.
- 5.-Crowson C. . Comprehensive assessment of multimorbidity burden in a population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2022; 8:e002022.
- 6.-Almutairi K, Nossent J, Preen D, et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: A meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int* 2021; 41(5): 863–877.
- 7.-Terrie Y. Challenges in managing and preventing rheumatoid arthritis pain. *US Pharm* 2021; 45(3): 42–47.
- 8.-Abualfadl E, Ismail F, Shereef RRE, et al. Impact of COVID19 pandemic on rheumatoid arthritis from a multi-centre patient-reported questionnaire survey: Influence of gender, rural-urban gap and north-south gradient. *Rheumatol Int* 2021; 41(2): 345–353.
- 9.-Roongta R and Ghosh A. Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. *Clin Rheumatol* 2020; 39(11): 3237–3244

- 10.-Rivellese, F., Surace, A.E.A., Goldmann, K. et al. Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat Med* 2022; 28: 1256–1268.
- 11.-Humby, F. et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 305–317.
- 12.-Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Darabi-Monadi S, Akhlaghdoust M, Elikaei Behjati S, Jafarieh A. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2020; 38(11):2977-2994.
- 13.-Smolen J. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:685–99.
- 14.-Baker J. Characteristics and 6-Month Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Initiating Infliximab Biosimilar IFX-dyyb in a Real-World Setting. *Rheumatol Ther* 2024; 4(2):13-18.
- 15.-Yin Y, McDermott C, Lockhart C. Real-world switching and discontinuation outcomes of infliximab biosimilars in patients with rheumatoid arthritis: A scoping review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;29(9):985-998.
- 16.-Fraenkel L. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:1108-23.
- 17.-Sung Y. Factors for starting biosimilar TNF inhibitors in patients with rheumatic diseases in the real world. *PLoS One.* 2020;15:e0227960.
- 18.-Sharma S. Rituximab, a Safer Option for Rheumatoid Arthritis: A Comparison of the Reported Adverse Events of Approved Monoclonal Antibodies. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 2022; 13(4) 330–340.

19.-ParvathyPriya C. Low-dose rituximab protocol in rheumatoid arthritis—outcome and economic impact, *Rheumatology Advances in Practice*, 2021; 5(2): 77.

20.-Bertsias A. Rheumatoid arthritis patients initiating rituximab with low number of previous bDMARDs failures may effectively reduce rituximab dose and experience fewer serious adverse events than patients on full dose: a 5-year cohort study. *Arthritis Res Ther* 2022; 24: 132.

21.-Zrubka Z, Gulácsi L, Brodszky V, Rencz F, Alten R, Szekanecz Z, Péntek M. Long-term efficacy and cost-effectiveness of infliximab as first-line treatment in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020;19(5):537-549.

22.-Takai C, Ito S, Kobayashi D, Nemoto T, Lee H, Abe A, Otani H, Nakazono K, Murasawa A, Ishikawa H. Two-year Outcomes of Infliximab Discontinuation in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Analysis from a Single Center. *Intern Med.* 2020;59(16):1963-1970.

23.- García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.

24.- Barrios I. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. *Revista Cubana de Salud Pública.* 2016;42(1):132-142

25.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú : 2012.

26.-Harrold L. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis Res Ther.* 2016;17(1):256.

ANEXOS

ANEXO N° 01: PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Eficacia y seguridad de rituximab comparado con infliximab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en el Hospital..... periodo 2018 a 2023.

Fecha..... N.º.....

I. DATOS GENERALES:

Edad: _____

Sexo: _____

Diabetes mellitus: Si () No ()

Hipertensión arterial: Si () No ()

Obesidad: Si () No ()

Anemia: Si () No ()

Dislipidemias: Si () No ()

Leucocitosis: Si () No ()

II. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Tratamiento farmacológico:

Rituximab () Infliximab ()

III. VARIABLE DEPENDIENTE::

Efectividad: Si () No ()

Seguridad: Si () No ()

Remisión ($DAS28 \leq 2.6$)

Actividad baja ($DAS28 > 2.6$ pero ≤ 3.2)

Actividad moderada ($DAS28 > 3.2$ pero ≤ 5.1)

Alta actividad ($DAS28 > 5.1$)

ANEXO 3: FLUJOGRAMA OBTENIDO DE GUIA ARTRITIS ESSALUD-2019

