

Eficacia del tratamiento con rituximab en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide

Efficacy of rituximab treatment in a cohort of patients with rheumatoid arthritis

Araceli Chico Capote^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Fernando Ignacio Toro González¹ <https://orcid.org/0000-0002-0323-0309>

Miguel Estévez del Toro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Ana Lidia Moreira León¹ <https://orcid.org/0000-0003-0401-6336>

Rolando Dayan Puente Carmona¹ <https://orcid.org/0000-0003-4021-5754>.

¹Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: achica1983@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica que causa inflamación articular crónica. El tratamiento incluye el uso de fármacos modificadores de la enfermedad con antirreumáticos sintéticos convencionales, sintéticos dirigidos y biológicos como el rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico que se fija a la molécula CD20 de los linfocitos B para depletarlas. Tratamiento que no es curativo y necesita de la administración de ciclos efectivos.

Objetivo: Evaluar la eficacia del tratamiento con rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Métodos: Se realizó un estudio observacional ambispectivo con 114 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide y tratados con rituximab endovenoso en la consulta protocolizada del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en el

período comprendido entre mayo de 2004 y junio de 2020, y con seguimiento hasta mayo del 2021.

Resultados: Los pacientes con artritis reumatoide se caracterizaron por tener predominio del sexo femenino, color no blanco de la piel y dislipidemia e hipertensión arterial como comorbilidades principales. La media de duración del rituximab entre ciclos para mantener una respuesta adecuada fue de diez meses (rango entre siete-13 meses), su número de ciclos, seropositividad y terapia, como primera o segunda línea biológica, se asociaron con una mayor duración de respuesta favorable.

Conclusiones: El tratamiento con rituximab en pacientes con artritis reumatoide produce remisión en la mayoría de ellos, buena respuesta biológica y baja frecuencia de efectos adversos.

Palabras clave: artritis reumatoide; rituximab.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune disease that causes chronic joint inflammation. Treatment includes the use of disease-modifying drugs with conventional synthetic antirheumatics, targeted synthetics, and biologics such as rituximab, a chimeric monoclonal antibody that binds to the CD20 molecule on B lymphocytes to deplete them. This treatment is not curative and requires the administration of effective cycles.

Objective: To evaluate the efficacy of rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: An observational, retrospective study was conducted with 114 patients diagnosed with rheumatoid arthritis and treated with intravenous rituximab in the protocolized consultation at the Hermanos Ameijeiras Surgical Clinical Hospital between May 2004 and June 2020, with follow-up until May 2021.

Results: Patients with rheumatoid arthritis were predominantly female, non-white, and had dyslipidemia and hypertension as their main comorbidities. The mean duration of rituximab between cycles to maintain an adequate response was ten months (range 7-13 months). The number of cycles, seropositivity, and therapy, as first- or second-

line biological treatment, were associated with a longer duration of favorable response.

Conclusions: Treatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis produces remission in most of them, a good biological response, and a low frequency of adverse effects.

Keywords: rheumatoid arthritis; rituximab

Recibido: 22/06/2023

Aceptado: 13/06/2025

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune multifactorial de etiología desconocida que afecta a las articulaciones y en la que luego pueden presentarse manifestaciones extraarticulares. Debido a su complejidad, basada en un mecanismo fisiopatológico poco dilucidado, el buen manejo de la AR requiere un abordaje multidisciplinario. El estado clínico de sus afectados ha mejorado en los últimos años gracias a los avances médicos en el diagnóstico y tratamiento, los que han permitido reducir la actividad de la enfermedad y prevenir complicaciones sistémicas.⁽¹⁾

La enfermedad se caracteriza por inflamación e hiperplasia de la sinovial, producción de autoanticuerpos (factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptido citrulinado), destrucción del cartílago y hueso, así como manifestaciones sistémicas, que incluyen la afectación cardiovascular, pulmonar, psicológica y de trastornos esqueléticos.⁽²⁾

El arsenal terapéutico de la AR es de tres tipos, fármacos de acción lenta moduladores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc) como metotrexato, sulfasalazina (SSZ), leflunomida e hidroxicloroquina (HCQ); FAME biológicos (FAMEb), que incluyen a cinco agentes antagonistas del factor de necrosis

tumoral (por sus siglas en inglés TNF), un bloqueante de la coestimulación del linfocito T, un agente deplecionante de linfocitos B y antagonistas del receptor de IL-6 y, por último, FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd o targeted), pequeñas moléculas capaces de atravesar la membrana citoplasmática e inhibir de forma bastante específica diferentes vías de señalización, la vía *Janus kinase-Signal Transducer & Activator of Transcription* (por sus siglas en inglés JAK-STAT).⁽³⁾

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano, que se une a la molécula CD20 que se expresa en la superficie de las células B humanas. En el año 2006 se aprobó para el tratamiento de la AR moderada grave, en combinación con metotrexato (MTX) para pacientes que han fracasado a un anti-TNF.⁽⁴⁾

En Cuba no se cuenta con estudios que permitan establecer la eficacia clínica del rituximab en pacientes con AR mediante la evaluación de índices de respuesta terapéutica, por lo que se considera que sería de gran valor realizar esta investigación, con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento con rituximab en pacientes con artritis reumatoide a fin de poder asumir tratamientos apropiados para mejorar el pronóstico a largo plazo de dichos pacientes.

Métodos

Diseño del estudio

- Universo: pacientes con diagnóstico de AR que acudieron a la consulta protocolizada del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (HCQHA), durante un tiempo de estudio total de 11 años que incluyó desde mayo del 2010 a junio del 2020 y con un seguimiento hasta mayo del 2021.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de AR según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987.⁽⁵⁾
- Enfermos con actividad de la enfermedad moderada y alta.

- Pacientes que recibieron al menos un año de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos incluido metotrexato.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes no aptos para participar en el estudio
- Enfermos de AR con proceso infeccioso activo

Tipo de estudio:

- Estudio ambispectivo, longitudinal, unicéntrico que describe los patrones de utilización de RTX en una cohorte de pacientes con AR.

Variables relacionadas con la eficacia de la terapia biológica, en la que se evaluó en la semana basal y a los 12 meses de inicio del tratamiento la respuesta terapéutica mediante los parámetros siguientes:

- Respuesta EULAR (por sus siglas en inglés, *The European League Against Rheumatism*),⁽⁶⁾ la que se evaluó a los seis y 12 meses de iniciado el tratamiento con RTX como:
 - Buena: mejoría de al menos 1,2 unidades entre el DAS basal y el control a los 6 y 12 meses.
 - Moderada: > 0,6 y 1,2 unidades entre el DAS basal y el control a los 6 y 12 meses.
 - No respuesta: valor $\leq 0,6$ unidades entre el DAS basal y el control a los 6 y 12 meses.

Recolección y procesamiento de la información:

- Se trabajó con la base de datos de la consulta especializada de artritis reumatoide (AR) del servicio de reumatología del (HCQHA).

– Análisis estadístico:

- Se utilizó el programa SPSS v17,0.
- La variable principal de eficacia fue la duración de la respuesta de cada ciclo de RTX. La duración de la respuesta se calculó sólo en los ciclos con pauta de retratamiento a demanda, no se tuvieron en cuenta el aumento de dosis en los FAMEsc concomitantes a RTX ni la prescripción de glucocorticoides orales.
- La eficacia del tratamiento con RTX con el índice DAS28 se recogió de forma sistemática antes de iniciar cada ciclo con RTX.
- Para las variables cuantitativas se calculó la media y desviación estándar, y para las variables cualitativas, se presentó el número de observaciones por cada categoría con el porcentaje correspondiente. Para identificar posibles diferencias en las variables cualitativas se empleó el test ji cuadrado y para las cuantitativas la t de Student.
- En todas las pruebas de hipótesis se utilizó un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

Aspectos éticos de la investigación: Se tuvieron en cuenta los principios de la ética médica de justicia, autonomía, beneficencia y no maleficencia. El estudio se realizó a partir de la información de los pacientes que, por su condición y de forma voluntaria acudieron a la consulta de AR del servicio de reumatología del HCQHA. Todos los pacientes fueron informados y se les hizo firmar el correspondiente consentimiento informado.

Resultados

En la tabla 1 se observa predominio del sexo femenino (91.2 %). La edad media de los pacientes en estudio fue de $55 \pm 16,2$ años, mientras que la edad media al diagnóstico fue de $38,4 \pm 17,1$ años, con un tiempo medio de evolución con la

enfermedad de $11,1 \pm 9,2$ años. El 44,8 % de los pacientes tenía color de la piel no blanca, mientras que el 44,7 % contó con nivel de escolaridad universitario. Solo el 14,1 % eran fumadores activos. Las principales comorbilidades asociadas fueron la dislipidemia (28,9 %), la hipertensión arterial (HTA) (23,6%) y la aterosclerosis (12,4%).

Tabla 1- Caracterización de la muestra según variables generales de interés

Variables	N	%
Sexo		
Femenino	104	91,2
Masculino	10	8,8
Edad en años (Media ± D.E)	55 ± 16,2	
Edad al diagnóstico (Media ± D.E)	38,4 ± 17,1	
Tiempo de evolución (Media ± D.E)	11,1 ± 9,2	
Color de piel		
Blanca	48	42,1
No blanca	66	57,9
Nivel de escolaridad		
Primaria	6	5,2
Secundaria	14	12,3
Medio	43	37,7
Universitario	51	44,8
Fumador	16	14,1
Comorbilidades		
Dislipidemia	33	28,9
HTA	27	23,6
Ateroesclerosis	14	12,4
Osteoporosis	12	10,7
DMTII	4	3,7
Ninguna	35	30,7

En la figura 1 se muestran las reducciones significativas de los valores medios de los índices de remisión al inicio, seis y 12 meses de tratamiento con rituximab.

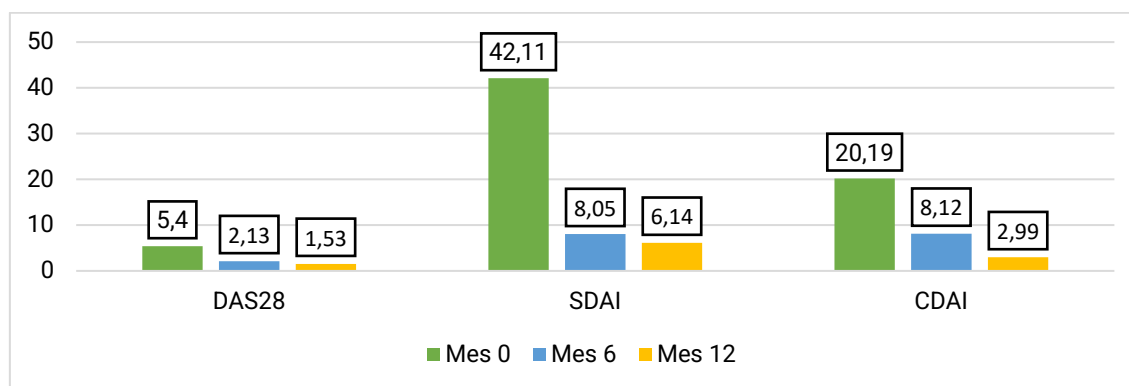


Fig. 1 - Valores medios de índices de remisión al inicio, seis y 12 meses de tratamiento con rituximab.

La figura 2 muestra el diagrama de cajas, en el cual la caja representa el rango intercuartílico (p 25, p 50 y p 75), la línea sobre la caja representa el p 95 y la línea inferior representa p 5. Los puntos representaron los valores extremos.

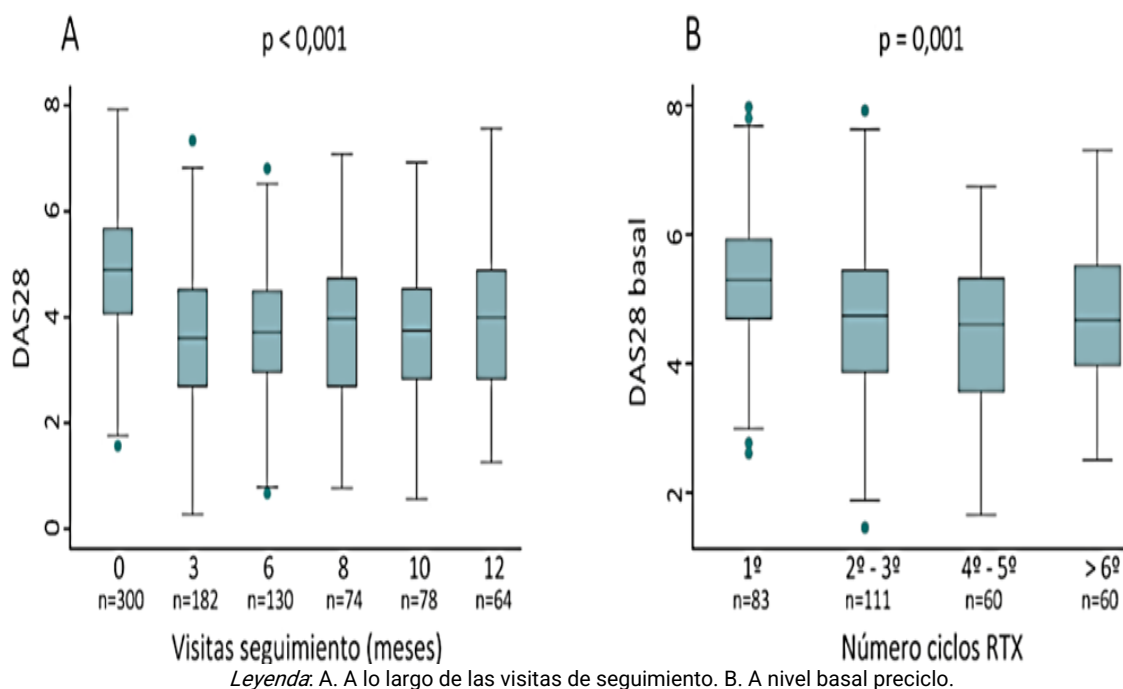


Fig. 2 - Evolución de la actividad de AR (DAS 28) con el tratamiento con RTX.

La duración de la respuesta se calculó en 314 ciclos de RTX con retratamiento a demanda. La mediana de duración de la respuesta de los ciclos a demanda fue diez meses (RIC = 7-13). El tratamiento a largo plazo con RTX se asoció a una reducción significativa de la actividad de la enfermedad, aunque el grado de respuesta fue heterogéneo (fig. 2).

En la figura 2.A se representó la evolución del índice de actividad DAS₂₈ desde el nivel basal a lo largo de las visitas de seguimiento del primer ciclo. Mientras que en la figura 2.B se representó la evolución de la actividad a lo largo del tratamiento de mantenimiento con RTX, y se observó que la actividad DAS₂₈ basal fue más alta en el primer ciclo, la que fue disminuyendo a medida que iban aumentando los ciclos sucesivos. A destacar que, aunque la mayoría de los ciclos sucesivos se prescribieron con pauta a demanda cuando ya se había producido una recaída, la actividad de la enfermedad fue más baja que en el primer ciclo.

En la tabla 2 se muestra como el RTX se usó sin FAMEsc concomitantes en el 14.2 % de los pacientes, y el uso de monoterapia disminuyó en el tiempo. Con respecto al uso concomitante de FAMEcs el tratamiento más frecuente fue MTX (51,6 %), seguido de leflunomida (35,7 %).

Tabla 2 - Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales concomitantes al tratamiento con RTX y número de ciclos

Fármacos modificadores	RTX por año de inicio				RTX por número de ciclos			Total
	2010-13 n 165	2014-17 n 149	2018-21 n 95	P	n≤2	n≥3	P	N 409
MTX	51,6 %	48,1%	60,0 %	0,337	52,9 %	50,7 %	0,766	51,6 %
Leflunomida	32,4 %	45,0 %	27,3%	0,024	34,5 %	36,7 %	0,680	35,7 %
Cloroquina	9,8 %	5,4 %	3,6%	0,187	7,2 %	7,9 %	0,853	7,6 %
Sulfasalazina	0.0 %	11 %	1,8%	0,000	3,1 %	2,8 %	1,000	2,9 %
Otros FAME sc	3,1 %	2,3 %	0,0 %	0,544	3,6 %	1,4 %	0,203	2,4 %
RTX monoterapia	23,6 %	15,5 %	11,1 %	0,054	17,0 %	11,6 %	0,155	14,2%

Leyenda: RTX: Rituximab, Otros FAME sc: ciclosporina, azatioprina.

En la tabla 3 se observa que a los seis meses el 71,9 % de los pacientes habían alcanzado una respuesta EULAR buena, la que se disminuyó al 66,6 % de los casos en el mes 12 de tratamiento, a los seis meses solo quedó un 8,9 % de los pacientes que no mostraron mejoría, la que se redujo al 2,63 % al año de iniciado este.

Tabla 3 - Modificaciones de la respuesta EULAR a los seis y 12 meses de iniciado el tratamiento con rituximab

Respuesta EULAR	6 meses	12 meses
Buena	82 (71,9 %)	76 (66,6 %)
Moderada	22 (19,2 %)	35 (30,7 %)
No respuesta	10 (8,9 %)	3 (2,63 %)

Discusión

Variables clínicas y sociodemográficas. En relación con la edad se ha descrito que entre el 20-30 % de los pacientes con AR inician la sintomatología a partir de los 60 años, y en los países occidentales, esta enfermedad puede afectar hasta al 5 % de las mujeres mayores de 70 años. Estos hechos junto con su carácter crónico y un mejor pronóstico hacen que en las series de pacientes con AR exista un elevado porcentaje de enfermos que sobrepasan los 60 años así como que la edad media de los pacientes esté entre los 60-65 años.^(6,7) Aunque, los resultados del estudio indican una edad media menor.

Series acerca del estudio de la AR en Cuba,^(7,8) con mayor frecuencia reportan que los pacientes afectados por esta enfermedad cuentan con una edad mayor de 60 años, aunque *Hernández* y otros⁽⁸⁾ señalan que el rango de edad más frecuente por ellos encontrado fue el de 46-64 años.

En el caso del sexo femenino se describe un incremento en la expresión de receptores de estrógenos en el tejido sinovial inflamado, lo cual ha sugerido que los esteroides sexuales juegan en la AR un papel muy importante en la inflamación del tejido

sinovial. Diversas series de pacientes con AR en Cuba^(7,8,9) han reportado de igual manera un predominio marcado del sexo femenino, con un rango del 83,1 al 94,5 %. Otras investigaciones realizados en Cuba, por *Hernández* y otros⁽⁸⁾ reportan haber encontrado un predominio de pacientes con color de piel blanca (61,9 %), mientras que *Acostay* otros⁽⁷⁾ señalan de igual manera un predominio de blancos (57,6 %).

La principal comorbilidad encontrada en el estudio fue la dislipidemia. En un reporte del 2015⁽¹⁰⁾ las alteraciones en el perfil de los lípidos fue el principal hallazgo encontrado al estar presente en él, la hipertrigliceridemia (68,2 %), la hipercolesterolemia (50 %), el aumento del c-LDL (60,3 %) y la disminución del c-HDL (44,4 %), teniendo en cuenta que para el diagnóstico de dislipidemia se requiere de la alteración de una de estas cuatro variables^(9,10) y en dicho estudio, el 94,4 % de los pacientes presentó dislipidemia, lo que confirma la elevada frecuencia de ese hallazgo en pacientes con este diagnóstico.

La actividad basal de la AR medida por DAS₂₈ era 5,36 (4,77-5,95), considerada como de una alta actividad en la enfermedad (DAS₂₈ > 5,1). La capacidad funcional física basal medida por el cuestionario HAQ (por sus siglas en ingles de *Health Assessment Questionnaire Disability Index*)⁽¹¹⁾ fue 1,38 (0,75-1,75), un valor similar a la situación de inicio del tratamiento biológico en España.⁽¹²⁾

La recomendación para mejorar el riesgo-beneficio es tratar a los pacientes seropositivos, evaluar la respuesta a los 3-4 meses tras la administración de RTX y retratar con otro ciclo cuando el objetivo terapéutico se pierde (DAS₂₈ < 3,2), sin dejar que la actividad de la enfermedad aumente a actividad alta. Este esquema ha demostrado ser efectivo y permite reducir la dosis acumulada de RTX frente a los pacientes que reciben RTX cada seis meses de forma programada. Por otro lado, la eficacia de RTX no parece estar relacionada con la dosis prescrita, como apuntan los resultados del estudio y los últimos datos publicados por el registro AIR.⁽¹³⁾

En 2019 la *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Canadiense* ⁽¹⁴⁾ ha analizado la evidencia disponible de RTX con retratamiento fijo cada seis meses o a demanda. En sus resultados e implicaciones señala que la eficacia sigue sin estar establecida por lo que no se han establecido conclusiones sobre que esquema de

retratamiento alcanza mejores resultados para los pacientes con AR. En la ficha técnica del RTX⁽¹⁵⁾ la recomendación es evaluar la actividad a los seis meses, repetir el tratamiento si queda actividad residual y si no, esta se debe retrasar hasta que se reactive la enfermedad. De hecho, el estudio de una extensión a cinco años del ensayo pivotal *REFLEX*⁽¹⁶⁾ permite el retratamiento si quedaba actividad y la frecuencia de retratamiento reportada fue de:

- 0,98 años en el ciclo 1-2 (n = 317)
- 1,06 años en el ciclo 2-3 (n = 259)
- 1,02 en el ciclo 3-4 (n = 195)
- 0,91 años en el ciclo 4-5 (n = 122)

Según los datos comentados y los resultados de la investigación, la duración de la respuesta y la persistencia de la más baja actividad y remisión apoyan la estrategia de que el retratamiento depende de la duración de la respuesta en cada paciente y debe realizarse a demanda cuando aparecen los primeros síntomas de recaída, sin permitir que se llegue a un estado de actividad alta.

En otros estudios^(17,18) el RTX va asociado a uno o más FAMEsc concomitantes en el 85,8 % del total de ciclos, siendo los más frecuentes MTX y/o LEF de acuerdo con las recomendaciones.

Narváez y otros⁽¹⁹⁾ al comparar la eficacia y seguridad de RTX asociado a MTX o a LEF, con los resultados de eficacia y seguridad similar entre ambos esquemas concluyen que en la práctica clínica el MTX es de primera elección y, en caso de contraindicación o intolerancia al MTX, el LEF es una alternativa válida. Los autores en su práctica clínica prescribieron en monoterapia un total de 14,2 % de los ciclos de RTX. Al analizar el uso de RTX en monoterapia, el 16,67 % de los pacientes iniciaron en monoterapia el primer ciclo y esta proporción fue aumentando en los tratamientos que se iniciaron a partir del año 2014, pasando del 11,1 al 23,6 %. Las razones de esta tendencia no están claras y deberían ser revisadas. Desde las primeras descripciones de la utilidad de RTX en la AR, se demostró que RTX en combinación con MTX

proporciona mejores tasas de respuesta que en monoterapia, y en ambos casos es superior a placebo.⁽²⁰⁾ Otros estudios^(13,14,21) de práctica clínica real han descrito que para aquellos pacientes que no toleran MTX, el LEF puede ser una buena opción.

Einarsson y otros⁽²²⁾ establecieron como posible hipótesis que los mecanismos de acción combinados sobre células T (MTX) y células B (RTX) tienen una acción sinérgica tanto en la eficacia como en la tolerabilidad. No obstante, el uso de RTX en monoterapia en la práctica clínica de los autores fue inferior al 29 % descrito en la cohorte de *Narváez* y otros⁽¹⁹⁾

El proyecto *EmAR-II*,⁽¹²⁾ un estudio transversal de variabilidad en el manejo de la AR y espondiloartritis reveló una media de tratamientos biológicos en monoterapia del 19,7 % en una muestra estratificada de pacientes de todas las Comunidades Autónomas de España. La duración de la respuesta de cada ciclo de RTX en la práctica clínica de los autores fue de diez meses, lo que permite un intervalo de retratamiento cómodo y con aceptable control de la enfermedad en una gran parte de los pacientes. Otros estudios presentaron un intervalo de retratamiento desde 8,5 meses en los ensayos clínicos *SMART*⁽²³⁾ y *RESET*⁽²⁴⁾ hasta 12 meses en la fase de extensión del ensayo clínico pivotal *REFLEX*⁽²¹⁾ o 11-13 meses en el estudio a largo plazo finés de *Valleala* y otros⁽²⁵⁾ en el que además se señala que el enfoque de retratamiento fue tras recaída en una proporción considerable de pacientes y la media de actividad DAS₂₈ basal antes de cada ciclo fue cada vez menor en los ciclos sucesivos, lo que concuerda con los resultados del estudio. En el ensayo *SMART*⁽²³⁾ se retrataba con un nuevo ciclo de RTX cuando se perdía el objetivo terapéutico (DAS₂₈>3,2), el intervalo de retratamiento fue 6,5 meses hasta el primer retratamiento, 8,6 meses hasta el segundo retratamiento en el brazo de retratamiento con 1 x 1.000 mg de RTX y 8,4 meses en el brazo de retratamiento con 2 x 1.000 mg de RTX.⁽²⁶⁾

Los factores asociados a la duración de la respuesta en el modelo multivariable del estudio son recibir tres o más ciclos de RTX en pacientes con una edad mayor de 65 años. Estos factores podían presentar cierto sesgo de indicación, dado que los pacientes que presentan mala respuesta tras el ciclo 1-2 de RTX suspenden el

tratamiento antes del tercer ciclo. Además, se retrasó el retratamiento con RTX en los pacientes ancianos por razones de seguridad. Otras variables que tendieron a asociarse a una mayor duración de la respuesta fueron la seropositividad y un máximo de dos tratamientos biológicos previos. De media, los pacientes seropositivos tuvieron una duración de la respuesta tres meses más larga que los pacientes seronegativos según estudios previos.^(27,28)

Por otra parte, los pacientes que recibieron tres o más tratamientos biológicos previos tuvieron una duración de la respuesta dos meses más corta que aquellos en los que RTX se prescribió en primera o segunda línea, de acuerdo con la ya conocida menor respuesta del tratamiento en los pacientes más refractarios⁽¹⁴⁾ y apoyaría a que el RTX se use en primera línea para mejorar su tasa de respuesta.

Los resultados del estudio sugieren que después de un primer ciclo de 2 x 1.000 mg RTX los retratamientos podrían programarse a demanda con dosis optimizada de 1 x 1000 mg, al detectarse un menor número de células B en las fases iniciales de la recaída cuando se usa RTX con retratamiento a demanda. Para evitar recaídas graves de la enfermedad durante el uso de RTX a demanda se puede monitorizar la repoblación de linfocitos B, aunque su utilidad sea mayor en los pacientes concordantes.^(29,30)

Los pacientes con AR se caracterizan por tener un predominio del sexo femenino, color no blanco de la piel, dislipidemia e hipertensión arterial como principales comorbilidades y en gran mayoría de ellos la respuesta biológica al tratamiento es buena. La dosis por ciclo no tiene un papel relevante en la duración de la respuesta, ni en la persistencia. Se podría considerar la optimización de RTX para el tratamiento de pacientes con AR en base a los resultados de eficacia disponible, si se dispone de recursos asistenciales para un seguimiento estrecho. Prescribir RTX asociado a un fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional, según los resultados del uso de RTX en monoterapia se asocia a una menor persistencia a largo plazo y permite concluir que el tratamiento con rituximab en pacientes con artritis reumatoide produce remisión en la mayoría de ellos, buena respuesta biológica y baja frecuencia de efectos adversos.

Referencias bibliográficas

1. Radu A-F, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: An overview. *Cells*. 2021 [acceso 12/05/2023];10(11):2857 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34831081/>
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 [acceso 12/05/2023];365(23):2205-19 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22150039/>
3. Castañeda S, González I. Novelties in the therapeutic scene of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2017 [acceso 12/05/2023];13(2):63-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28342458/>
4. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Darabi S, Akhlaghdoust M, *et al*. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2022 [acceso 12/05/2023];38(11):2977-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367943/>
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, *et al*. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arth Rheum*. 1988;31(3):315-24. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>
6. Singh K, McCormack S. Terapia de mantenimiento con rituximab para el tratamiento y manejo de la artritis reumatoide: Una revisión de la eficacia clínica. Ottawa (ON): Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud; 2018 [acceso 12/05/2023] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/translategoog/books/NBK537725/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
7. Acosta RR, Más AP, Medina RB, Pérez D. Artritis reumatoide. Criterios diagnósticos y severidad radiológica. *Arch méd Camagüey*. 2015 [acceso 12/05/2023];6(7). Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/3249>
8. Hernández DMP, Rodríguez CM, Sarduy RM, Morejón JAG, Toledano MG, Cuellar IMH, *et al*. Estudio descriptivo de la actividad clínica y utilización de los fármacos

modificadores de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide en el Centro de Reumatología. Rev Cub Reumatol. 2013 [acceso 12/05/2023];14(20):79-87 Disponible en: <https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/10>

9. Hernández DP, Santana I, Rodríguez CM, Morejón JAG, Rodríguez JM, Cuellar MVH. Caracterización clínico-epidemiológica y tratamiento precoz en la artritis reumatoide temprana. Rev Cub Reumatol. 2012 [acceso 12/05/2023];14(21):140-56. Disponible en: <https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/219/342>

10. Batún JAJ, Hernández E, Olan F. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en una población de pacientes con artritis reumatoide. Rev Cub Reumatol. 2015 [acceso 12/05/2023];17(3):200-07 Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1817-59962015000400006&lng=es>

11. Bande JM, Papasidero SB, Medina MA, Santa Cruz MJ, Klajn DS, Caracciolo JÁ, *et al.* Validación del HAQ-UP-A (Health Assessment Questionnaire-Upper limbs Argentine version) en pacientes con artritis reumatoide. Reumatol Clín. 2021;17(1):20-4. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.01.004>

12. Sociedad Española de Reumatología. Proyecto EMAR II. Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España. Informe de Resultados. 2011, actualizado 2015 [acceso 12/05/2023] Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/EMAR_Informe.pdf

13. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, *et al.* Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2625-32. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.27555>

14. Singh K, McCormack S. Rituximab Maintenance Therapy for the Treatment and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review of Clinical Effectiveness Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 [acceso 12/05/2023] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537725/>

15. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm safety of rituximab: Final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program

- over 11 years. J Rheumatol. 2015 [acceso 12/05/2023];42(10):1761-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26276965/>
16. Keystone EC, Cohen SB, Emery P, Kremer JM, Dougados M, Loveless JE, *et al*. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. J Rheumatol. 2012 [acceso 12/05/2023];39(12):2238-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027887/>
17. González I, Ramírez E, Benedí J. Tratamiento con rituximab en pacientes con artritis reumatoide en la práctica clínica. Estudio RITAR. Universidad Complutense de Madrid; 2019 [acceso 12/05/2023] Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=248327>
18. Cambridge G, Torre IDL. Response to rituximab: has the original hypothesis been confirmed? Curr Pharm Des. 2015 [acceso 12/05/2023];21(2):212-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25163738/>
19. Narváez J, Díaz C, Ruiz JM, Hernández MV, Torrente V, Ros S, *et al*. Comparative effectiveness of rituximab in combination with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2011 [acceso 12/05/2023];41(3):401-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862107/>
20. Orvain C, Boulch M, Bousso P, Allanore Y, Avouac J. Is there a place for chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of chronic autoimmune rheumatic diseases? Arthritis Rheumatol. 2021 [acceso 12/05/2023];73(11):1954-65. Disponible en: <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03261481/document>
21. Gamero D. Artritis reumatoide, epidemiología, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento. Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México. 2022 [acceso 12/05/2023];6(2):47-55. Disponible en: <https://medicinainvestigacion.uaemex.mx/article/view/19154>
22. Einarsson JT, Evert M, Geborek P, Saxne T, Lundgren M, Kapetanovic MC. Rituximab in clinical practice: dosage, drug adherence, Ig levels, infections, and drug

- antibodies. Clin Rheumatol. 2022 [acceso 12/05/2023];36(12):2743-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28980088/>
23. Kim JW, Jung JY, Shin K, Suh CH, Kim HA. Factors determining retreatment time interval of rituximab in Korean patients with rheumatoid arthritis. Front Med (Lausanne). 2021 [acceso 12/05/2023];8:765535. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34778324/>
24. Otero ZAG, Mesa JLE, Jiménez CF, Medina EAR, López JAB, Otero LHG. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con artritis reumatoide. Finlay. 2015 [acceso 12/05/2023];5(4):264-74. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/382/1442>
25. Valleala H, Korpela M, Hienonen T, Immonen K, Lähteenmäki J, Uusitalo T, *et al.* Long-term real-life experience with rituximab in adult Finnish patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumor necrosis factor drugs. J Clin Rheumatol. 2015 [acceso 12/05/2023];21(1):24-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25539430/>
26. Wu F, Gao J, Kang J, Wang X, Niu Q, Liu J, *et al.* B cells in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and treatment prospects. Front Immunol. 2021 [acceso 12/05/2023];12:750753. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34650569>
27. Martin E, Balsa A, García R, Gómez- J, González MA, Sanmartí R, *et al.* Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. Rheumatol Int. 2016 [acceso 12/05/2023];36(8):1043-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27271502/>
28. González I, Martínez C, Dorantes B, García R, Hernández B, Herrero A, *et al.* Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2015 [acceso 12/05/2023];54(7):1200-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25526976/>
29. den Broeder AA, Verhoef LM, Fransen J, Thurlings R, van den Bemt BJF, Teerenstra S, *et al.* Ultra-low dose of rituximab in rheumatoid arthritis: study protocol for a

randomised controlled trial. Trials. 2017;18(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-2134-x>

30. López J, Merino L, Piris L, Herrera FS, Llorente I, Humbría A, *et al.* Rituximab induces a lasting, non-cumulative remodeling of the B-cell compartment. Clin Exp Rheumatol. 2019 [acceso 12/05/2023];37(4):615-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620289/>

Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Araceli Chico Capote.

Curación de datos: Miguel Estévez del Toro.

Análisis formal: Miguel Estévez del Toro.

Investigación: Rolando Dayan Puente Carmona.

Metodología: Miguel Estévez del Toro.

Administración del proyecto: Rolando Dayan Puente Carmona.

Recursos: Araceli Chico Capote.

Supervisión: Fernando Ignacio Toro González.

Validación: Rolando Dayan Puente Carmona.

Visualización: Rolando Dayan Puente Carmona.

Redacción – borrador original: Fernando Ignacio Toro González.

Redacción – revisión y edición: Rolando Dayan Puente Carmona.