

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE INFLIXIMAB VERSUS RITUXIMAB EN
EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: MAYRA ISABEL MINCHALA CASTRO

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN BUENAÑO RODRIGUEZ

AZOGUES-ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE INFLIXIMAB VERSUS RITUXIMAB EN EL
TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: MAYRA ISABEL MINCHALA CASTRO

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN BUENAÑO RODRIGUEZ

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Mayra Isabel Minchala Castro portadora de la cédula de ciudadanía N° **0302216791**. Declaro ser el autor de la obra: "**Eficacia de Infliximab versus Rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide: revisión sistemática**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **21 de julio de 2025**

F: 

Mayra Isabel Minchala Castro

C.I. 0302216791

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Yo Christian Eduardo Buenaño Rodríguez certifico que el presente trabajo, denominado “Eficacia de Infliximab versus Rituximab en el tratamiento de artritis reumatoide: revisión sistemática”, realizado por Mayra Isabel Minchala Castro con documento de identificación: 0302216791 previo a la obtención del título de Médica ha sido asesorado, orientado, supervisado y revisado durante su ejecución bajo mi tutoría en todo en el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, **22 de julio de 2025**

F.....

DR. CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRIGUEZ

CI: 0103739652

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer profundamente a mi madre y a mi tío José por todo el apoyo incondicional que me han sabido brindar durante el transcurso de mis estudios y a la Universidad Católica de Cuenca sede Azogues, la cual me ha dado la oportunidad de formarme profesionalmente para contribuir en esta sociedad.

Además, quiero agradecer sinceramente a mi tutor de tesis por la paciencia brindada en el transcurso de la elaboración de esta tesis, la cual no se hubiera culminado gracias a sus aportaciones en cada corrección y su compromiso.

DEDICATORIA

La culminación de esta tesis va dedicada principalmente a Dios por siempre guiarme, cuidarme y estar presente en el transcurso de mi vida; a mi familia por siempre darme su apoyo incondicional, de manera especial a mi madre que gracias a su amor, credibilidad, esfuerzo y apoyo en momentos difíciles de mi vida no me ha dejado desistir; a mi tío José por siempre estar pendiente de mí, darme su figura paterna y su apoyo durante el trayecto de mis estudios y a mi abuelito materno que siempre creyó y confió en mí aunque hoy no esté presente físicamente.

De igual manera dedico esta tesis con mucho amor y cariño a mi hijo, que con la corta edad que tiene me ha enseñado a ser valiente y no darme por vencida, por enseñarme cada día a ser una mejor persona y gracias por tu amor, cariño y sonrisas que son las que me alientan a diario para alcanzar mis metas.

Eficacia de Infliximab versus Rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide:
revisión sistemática

Mayra Isabel Minchala Castro, Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

Universidad Católica de Cuenca, miminchalac91@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

La dosificación óptima de biológicos para artritis reumatoide (AR) sigue sin definirse, generando variabilidad clínica. El objetivo fue evaluar la eficacia de Infliximab y Rituximab (bDMARDs) para identificar esquemas de dosis que maximicen resultados y seguridad. Se realizó una revisión sistemática PRISMA 2020 en PubMed, Scopus, Web of Science y Springer; estudios pares últimos 10 años con criterios ACR 20/50/70; exclusión de revisiones, metaanálisis y literatura gris; riesgo de sesgo valorado con RoB 2. El Infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas mostró la mayor respuesta clínica; 6 mg/kg ofreció equilibrio eficacia seguridad. Rituximab 2 × 1000 mg redujo más la actividad que 2 × 500 mg, aunque la ventaja fue modesta. Ambas terapias se administraron con metotrexato para potenciar la respuesta. Sin embargo, poblaciones poco representativas dificultan extrapolación amplia. En conclusión, ambos fármacos son terapias viables; Infliximab actúa más rápido, mientras Rituximab es útil tras fallos previos. La elección debe individualizarse considerando impacto, costo y tolerancia para optimizar la calidad de vida.

Palabras clave: Infliximab, Rituximab, dosis, efectividad

Efficacy of Infliximab versus Rituximab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review

ABSTRACT

Optimal dosing of biologics for rheumatoid arthritis (RA) remains undefined, contributing to clinical variability. The objective was to evaluate the efficacy of Infliximab and Rituximab (bDMARDs) to identify dosing regimens that maximize outcomes and safety. A PRISMA 2020 systematic review was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Springer, focusing on studies from the last 10 years that met the ACR 20/50/70 criteria. Reviews, meta-analyses, and gray literature were excluded. The risk of bias was assessed using the RoB 2 tool. Infliximab 10 mg/kg every 8 weeks demonstrated the highest clinical response; 6 mg/kg provided a balance between efficacy and safety. Rituximab at 2×1000 mg reduced activity more than 2×500 mg, although the advantage was modest. Both therapies were administered with methotrexate to enhance the response. However, unrepresentative populations make broad extrapolation difficult. In conclusion, both drugs are viable therapies; infliximab is faster-acting, while rituximab is useful after prior treatment failures. The choice should be individualized, considering impact, cost, and tolerance to optimize quality of life.

Keywords: Infliximab, Rituximab, dosing, effectiveness

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA.....	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT.....	VI
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	4
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN	20
LIMITACIONES	22
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
ANEXO.....	28

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR), una enfermedad sistémica crónica de carácter inflamatorio, afecta las articulaciones de una persona y su prevalencia a nivel global se estima entre el 0.3% y el 1.2%, mientras que en Latinoamérica se sitúa entre el 0.2% y el 0.5% (1). Según la OMS, un 70% de los casos se reportan en mujeres y un 55% corresponde a mayores de 55 años (2). Si bien la AR no causa un fallo orgánico agudo que en sí mismo resulte mortal, sí se relaciona con una mayor mortalidad a largo plazo asociada a cardiopatías, infecciones y algunos cánceres a causa de inflamación crónica y el uso de inmunosupresores. Al igual que otras enfermedades crónicas, la AR incrementa la mortalidad por la disminución en la calidad de vida, uno de los factores que aumentan el riesgo de muerte a largo plazo (3).

El desarrollo de la AR es una secuencia inmunológica intrincada que comienza con la pérdida del control inmunológico que fomenta la generación de autoanticuerpos como los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA). De acuerdo con Gao et al. (4), este proceso es mediado por la enzima peptidil arginina deiminasa (PADI) que sustituye residuos de arginina por citrulina, es decir, crea una modificación que desencadena una respuesta autoinmune que, en etapas posteriores, induce la infiltración de linfocitos T y B en la membrana sinovial donde se generan folículos linfoides ectópicos. Esta infiltración causa la activación de fibroblastos y la secreción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y diversas interleukinas, inflamando y dañando aún más las articulaciones.

Mankia et al. (5), destacan que los principales factores de riesgo para desarrollar AR incluyen la presencia de ACPA junto con síntomas musculoesqueléticos persistentes, como dolor y limitación de la movilidad, entre otros. Además, la inflamación subclínica detectada por ultrasonido o resonancia magnética, junto con algunos marcadores séricos como la proteína 14-3-3eta y anomalías metabólicas como dislipidemia, algunos biomarcadores de células T y B circulantes, también han sido importantes para predecir el desarrollo de la AR ya que pueden identificar a individuos en riesgo antes del inicio clínico de la enfermedad.

Por otro lado, centrándose en los factores no biológicos, Ye et al. (6) sostienen que la AR puede ser influenciado por el estilo de vida, puesto que el consumo habitual de tabaco es

responsable de cerca del 33% de los casos, particularmente en personas con factores de riesgo hereditarios, es decir, aquellos que son positivos para ACPA y el alelo HLA-DRB1 tienden a adquirir la enfermedad. Del mismo modo, el sobrepeso u obesidad, que se indica por un aumento en el índice de masa corporal (IMC), también contribuye al riesgo al empeorar la inflamación sistémica del AR, aunque en menor grado que lo hace el uso del tabaco. Sin embargo, como señala Regueiro et al. (7), a pesar de que la dieta y el IMC elevado tienen un impacto menor en comparación con el tabaquismo y los factores genéticos, sus contribuciones no deben ser ignoradas en relación con la carga de riesgo general de AR.

En cuanto al diagnóstico, Motta et al. (8) argumentan que ya existe un número de métodos convencionales, entre los más utilizados se encuentran el factor reumatoide (FR) y la detección de anticuerpos anti-péptidos ciclinos (ACPA) que consideran como biomarcadores relevantes. Por otro lado, algunas técnicas de medición de FR que utilizan métodos de ELISA, nefelometría o ensayo de inmunofluorescencia que permiten una mejor precisión diagnóstica cuando se combinan con la evaluación de ACPA también son consideradas relevantes. Los métodos mencionados son muy conocidos y utilizados en el diagnóstico de AR en etapas tempranas y, en particular, para distinguirla de otras enfermedades reumatológicas que tienen características similares. El tratamiento de la AR es un campo de estudio en constante evolución y ahora hay una serie de opciones terapéuticas que van desde medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos modificadores de la enfermedad hasta terapias biológicas.

En primer lugar, Gaffo et al. (9) señala que, en el caso de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, comúnmente llamados AINEs, están dirigidos hacia el control de los síntomas de la enfermedad, mientras que los glucocorticoides se utilizan en casos específicos para controlar la inflamación. Por otro lado, los llamados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), que incluyen Metotrexato y Sulfasalazina, constituyen la terapia de primera línea en la mayoría de los casos. Sin embargo, para pacientes que responden de manera inadecuada a los FAME convencionales, se emplean terapias biológicas, como los bloqueadores de TNF- α (Infliximab y Etanercept) y anticuerpos anti-B linfocitos como Rituximab, que, los FAME biológicos (bFAME), han cambiado

drásticamente el manejo de la enfermedad al reducir la inflamación y mejorar la calidad de vida de los pacientes (10).

Por ejemplo, Infliximab es un anticuerpo monoclonal que neutraliza la acción de TNF- α , disminuyendo la inflamación y la destrucción articular. Esto conduce a la mejora de los síntomas de dolor y rigidez y se administra por vía intravenosa o subcutánea (11). Este medicamento ha demostrado ser eficaz tanto en frenar la progresión de la enfermedad como en lograr una mejora funcional en los pacientes (11). Por otro lado, Rituximab actúa contra las células B al unirse a la proteína CD20 en su superficie, causando su destrucción y reduciendo la producción de autoanticuerpos responsables de la inflamación y daño tisular. Este mecanismo ayuda a restaurar el equilibrio del sistema inmunológico y controlar la progresión de la artritis reumatoide (12).

Aunque los bFAME Infliximab y Rituximab se han establecido como tratamientos eficaces para la artritis reumatoide, quedan importantes preguntas sobre cuál es más clínicamente efectivo y especialmente sobre cuáles son los regímenes de dosificación más apropiados para maximizar los beneficios terapéuticos. Estas incertidumbres reflejan la necesidad de enfoques más precisos e individualizados para el manejo de la artritis reumatoide de una manera que tome en consideración la eficacia y seguridad del tratamiento.

La determinación de esquemas de dosificación óptimos para fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (bDMARDs), como los inhibidores del TNF- α y los antagonistas de linfocitos B, constituye un desafío clave en el manejo de la artritis reumatoide. Este estudio tiene como objetivo analizar y comparar la eficacia y seguridad de diferentes regímenes terapéuticos, fundamentándose en evidencia científica actualizada. Los resultados de esta investigación tienen el potencial de orientar la práctica clínica hacia la selección de dosis que maximicen los beneficios terapéuticos, minimicen los riesgos asociados y mejoren la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, este trabajo busca proporcionar un marco de referencia útil para futuros estudios, contribuyendo al desarrollo de estrategias más efectivas para el manejo de la AR y optimizando la atención médica en el contexto de enfermedades autoinmunes.

METODOLOGÍA

Se realiza una revisión sistemática mediante la búsqueda de artículos de acceso abierto en bases de datos científicas como Web of Science, PubMed, Springer y Scopus. El estudio se lleva a cabo siguiendo la metodología establecida en las directrices PRISMA 2020:

Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad para este estudio se basan en el sistema PICO que describe los componentes esenciales para la selección de literatura. La población objetivo consiste en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide. La intervención se centra en tratamientos con bDMARDs, específicamente Infliximab y Rituximab. La comparación se realiza entre los diferentes regímenes de dosificación de estos medicamentos y el principal resultado clínico evaluado es la efectividad clínica, que se evalúa mediante el cambio en la actividad de la enfermedad. Este enfoque garantiza que los estudios seleccionados aborden las preguntas del estudio de manera precisa y específica.

Entre los criterios de inclusión predefinidos para la investigación, se da preferencia a artículos de acceso abierto o institucionales publicados en los últimos 10 años que midan la efectividad y seguridad de Infliximab y Rituximab en pacientes con artritis reumatoide. También se aceptan estudios publicados en inglés y español, incluidos ensayos clínicos aleatorios y estudios observacionales (estudios de cohorte y casos y controles) que cumplan con el propósito del estudio. Además, dicha investigación debe incluir datos cuantitativos sobre esquemas de dosificación, resultados clínicos o efectos secundarios, y tener publicación de acceso abierto completo disponible. Por otro lado, se excluirá la literatura gris como tesis o disertaciones, artículos de opinión, revisiones sistemáticas y meta-análisis. También se excluyen aquellos escritos en idiomas diferentes al inglés y español, así como informes de casos individuales que no contengan análisis estadísticos relevantes. Todos estos criterios aseguran que la validez y relevancia de la evidencia para el estudio sea de buena calidad.

Fuentes de información

Se utilizarán varias fuentes de información, específicamente repositorios digitales que están indexadas en la biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca en las cuales se aplicarán los criterios de búsqueda para recopilar una base de datos sólida para cumplir con

los objetivos previstos.

Estrategias de búsqueda

En esta investigación, la búsqueda de literatura científica comienza con la selección de repositorios especializados en Medicina y Salud. Se eligieron bases de datos bien conocidas como PubMed, Scopus, Web of Science y Springer, así como su inclusión en revistas indexadas a través de Latindex, lo que garantiza una amplia cobertura de estudios relevantes en el área de la artritis reumatoide. Para mejorar el proceso de búsqueda, se utilizaron términos médicos estandarizados extraídos de la base de datos MeSH, por ejemplo, “artritis reumatoide,” “fármacos biológicos,” “Infliximab,” “Rituximab,” “TNF- α ,” “CD20,” y términos interrelacionados entre sí. Se utilizaron operadores booleanos (Y), (O) y (NO) junto con comillas para frases exactas y truncamientos (*) con el fin de mejorar los resultados y aumentar la precisión de las búsquedas en los repositorios seleccionados.

Los documentos recuperados pasaron por un proceso de evaluación basado en los criterios establecidos por las directrices PRISMA 2020. Para ayudar con el análisis, se configuró una hoja de cálculo bibliográfica en Excel donde se incluyó información crucial como autores, títulos, fechas, métodos, resultados principales y conclusiones relevantes. Además, se utilizaron tablas comparativas para el análisis cuantitativo de los datos de dosificación y resultados clínicos del Infliximab y el Rituximab.

Proceso de selección de los estudios

El proceso para seleccionar los estudios empieza con la búsqueda sistemática de bases de datos electrónicas mediante el uso de palabras claves que se relacionan con medicamentos biológicos y artritis reumatoide. Seguido, se imponen criterios de inclusión y exclusión para filtrar los artículos que sean relevantes, eliminando sistemáticas, duplicados o idiomas extranjeros. Tras esto, se realiza una lectura de los títulos y resúmenes a los artículos con rango más alto para hacer una evaluación crítica y, de esta, finalmente decidir si se incluirán los artículos en la revisión sistemática o no.

Proceso de extracción de los datos

Se llevó a cabo un filtrado de los estudios mediante un cribado independiente realizado por un solo autor y un tutor que revisaron cada registro y publicación recuperados de las bases de datos seleccionadas. Se proporcionaron criterios de inclusión de antemano para asegurar la relevancia metodológica y validez de los estudios. Cuando existían desacuerdos, esto se resolvía mediante discusión por consenso con la ayuda de un tercer autor si era necesario.

Lista de los datos

En esta revisión sistemática, se examinaron varios resultados sobre la efectividad y seguridad del Infliximab y el Rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide. Los principales resultados que se evaluaron fueron el resultado clínico, que fue la disminución de la actividad de la enfermedad, reflejada en los criterios ACR20, ACR50 y ACR70; y la seguridad de los tratamientos que fue evaluada por el número de eventos adversos. También se incluyeron la evaluación de distintas formas de posología en relación a la respuesta terapéutica. Se analizaron todos los resultados que se consideraron plausibles dentro de estos límites temporales y metodológicos, siempre que se cumplieran los requisitos de elegibilidad del estudio.

Además, se capturaron otras variables, como las características particulares de los participantes (edad, sexo, diagnóstico confirmado, duración de la enfermedad y comorbilidades) y las características de la intervención (tipo de tratamiento, dosis administrada y duración del seguimiento). También se consideró el diseño de los estudios incluidos, en lo que respecta a sus fuentes de financiación e información disponible, distinguiendo entre ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. En cuanto a la información ausente o incierta, se asumió que la información no publicada sobre resultados o características de los participantes no fue recolectada ni presentada en los estudios primarios. No hicimos ningún intento de imputar valores faltantes ni alterar ninguna suposición adicional para minimizar sesgos en la interpretación de resultados.

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó en esta revisión sistemática utilizando la herramienta RoB 2 de Cochrane, que permite la evaluación de la calidad metodológica de

ensayos clínicos aleatorizados según diferentes dominios de sesgo, como el proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, datos de resultado ausentes, medición de los resultados y selección de los resultados informados. También se realizó un análisis suplementario de la calidad de los estudios utilizando la herramienta del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NIH) que divide la calidad de los estudios en categorías alta, moderada y baja.

La evaluación del sesgo se realizó manualmente por la autora de la revisión y el tutor de la investigación que analizó los estudios de manera independiente para reducir el sesgo de evaluación. Para cualquier diferencia, los evaluadores discutieron hasta llegar a un acuerdo. No se emplearon herramientas automáticas de detección de sesgo, se utilizó la evaluación manual basada en la revisión crítica de cada estudio conforme a los criterios establecidos por las herramientas.

Medidas del Efecto

En la síntesis de resultados de esta revisión sistemática, la medida del efecto utilizada para evaluar la eficacia de Infliximab y Rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide fue la tasa de respuesta clínica basada en los criterios ACR20, ACR50 y ACR70. Estas medidas corresponden al porcentaje de pacientes que lograron una mejoría del 20%, 50% y 70% en los síntomas de la enfermedad, respectivamente. Además, en los ensayos clínicos analizados, los resultados se informaron con significancia estadística (valor p) para evaluar la relevancia de las diferencias encontradas entre los grupos de tratamiento.

Medidas de síntesis

Para juzgar la elegibilidad de los estudios incluidos en la sinopsis, se utilizó un procedimiento que consistía en la tabulación de características de los estudios de intervención, donde se comparaban los esquemas de Infliximab y Rituximab con los criterios preestablecidos en la revisión. La presentación de los datos se hizo por medio de cuadros que contenían los ensayos clínicos seleccionados, tales como número de participantes, duración del estudio, esquema de tratamiento y los resultados en ACR20, ACR50 y ACR70. La síntesis de los resultados se hizo por análisis descriptivo de los datos reportados en cada estudio con excepción de metaanálisis y sin modelos estadísticos aplicados que proveen medición de

heterogeneidad entre estudios. No se usaron técnicas para el manejo de datos perdidos, análisis de subgrupos ni análisis de sensibilidad, porque la revisión fue enfocada en la comparación cualitativa de la eficacia de los tratamientos biológicos incluidos.

Evaluación de sesgo en la publicación

Para la evaluación de sesgos de la publicación se utilizó la herramienta RoB2 de *Cochrane Methods Bias*, en la cual, se evaluó: sesgo general, selección del resultado informado, medición del resultado, datos de resultados faltantes, desviaciones de las intervenciones previstas, proceso de aleatorización.

Evaluación de certeza de la evidencia

En evaluación de certeza de la evidencia, se optó por el uso de las disposiciones de la *National Heart, Lung, and blood Institute* (NIH) que mide la calidad de los estudios a través de criterios como: establecimiento claro de la pregunta de investigación en los estudios, definición de la población, tasa de participación, criterios de inclusión y exclusión, medición adecuada de la exposición y los resultados, reducción de sesgos, entre otros. De esta manera se asegura que haya certeza en la evidencia que presentan los estudios incluidos.

RESULTADOS

Selección de estudios

El proceso de selección de estudios comienza con una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas utilizando palabras clave relacionadas con los fármacos biológicos y la artritis reumatoide. Luego, se aplican criterios de inclusión y exclusión para filtrar artículos relevantes, descartando revisiones sistemáticas, duplicados o escritos en otros idiomas. Después, se revisan títulos y resúmenes para identificar los estudios más pertinentes, y finalmente, se realiza una evaluación crítica de los artículos seleccionados para incluirlos en la revisión sistemática.

Identificación de nuevos estudios vía bases de datos y archivos.

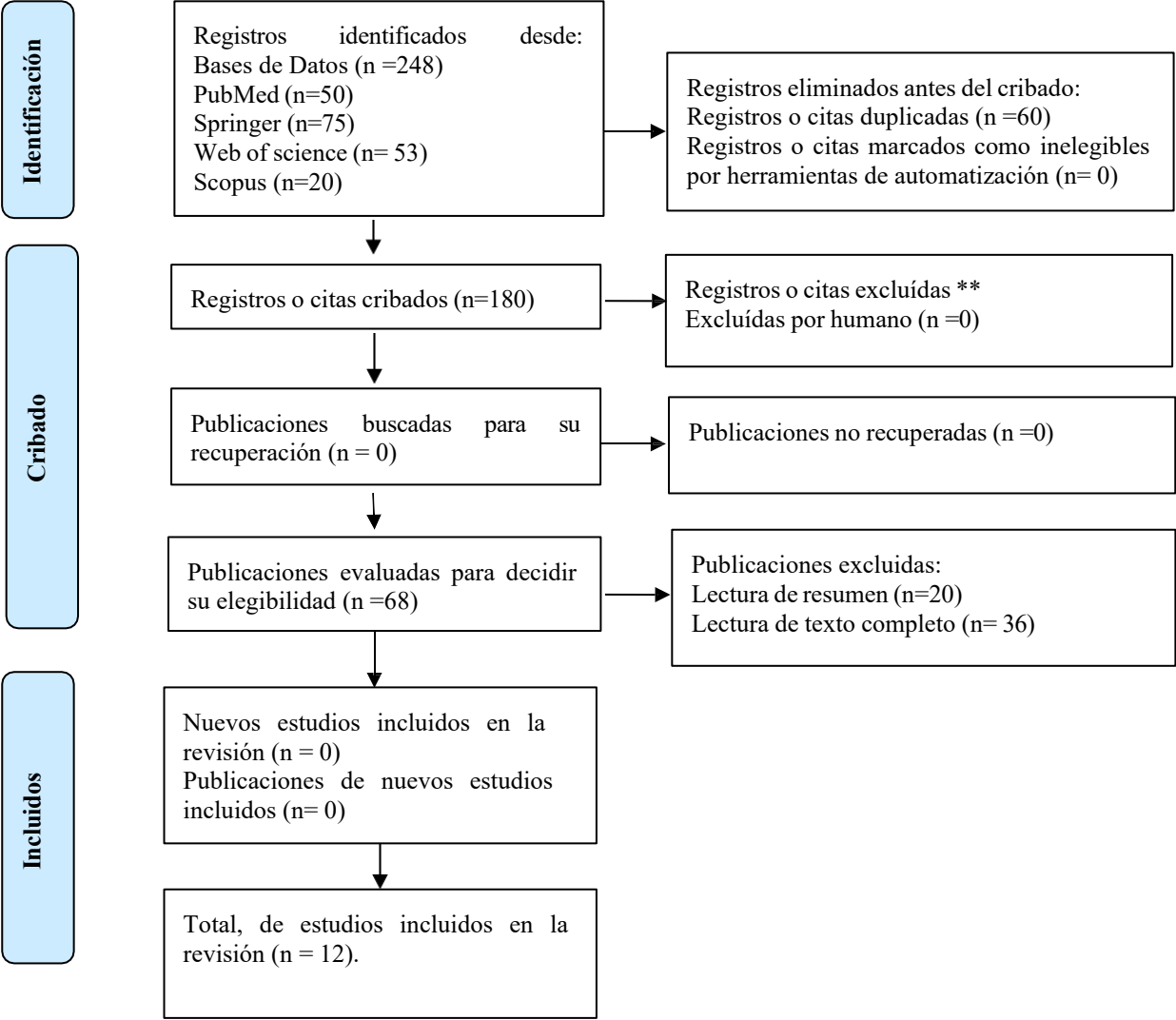


Gráfico 1. Diagrama de flujo

Elaborado por: Mayra Minchala (2025)

Evaluación de la calidad de estudios

Para la evaluación de calidad de estudios, se pudo comprobar que la mayoría de las investigaciones obtuvieron un puntaje de calidad medio, pero con una clara tendencia hacia la calidad alta. Asimismo, 3 investigaciones obtuvieron una calificación de calidad alta, lo que refleja un riguroso diseño metodológico, una adecuada selección de la muestra, un análisis estadístico robusto y una presentación clara y detallada de los resultados. Estos

estudios destacan por su contribución significativa a la evidencia científica en el tema evaluado, lo que refuerza la validez y confiabilidad de sus hallazgos.

Referencia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Puntos	Calidad
Smolen et al. (13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	media
Maini et al. (14)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	media
Stamm et al. (15)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
Emery et al. (16)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	8	Media
Mease et al. (17)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Quinn et al. (18)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	Media
Tak et al. (19)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Maini et al. (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	Media
Cohen et al. (21)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	Media
Rubbert et al. (22)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	Media
Takeuchi et al. (23)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Emery et al. (24)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	Media

Gráfico 2. Evaluación de la calidad de estudios individual

Elaborado por: Mayra Minchala (2025)

Evaluación de sesgos del estudio

La mayoría de los estudios muestran un bajo riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización y en las desviaciones de las intervenciones previstas, lo que refleja una implementación adecuada de estos componentes metodológicos. Aunque se identifican algunas preocupaciones en aspectos como la aleatorización y el sesgo general, no se evidencia un alto riesgo de sesgo en los estudios evaluados. Por lo tanto, se considera que la muestra de investigaciones seleccionada es pertinente y adecuada para su análisis en el contexto de esta investigación.

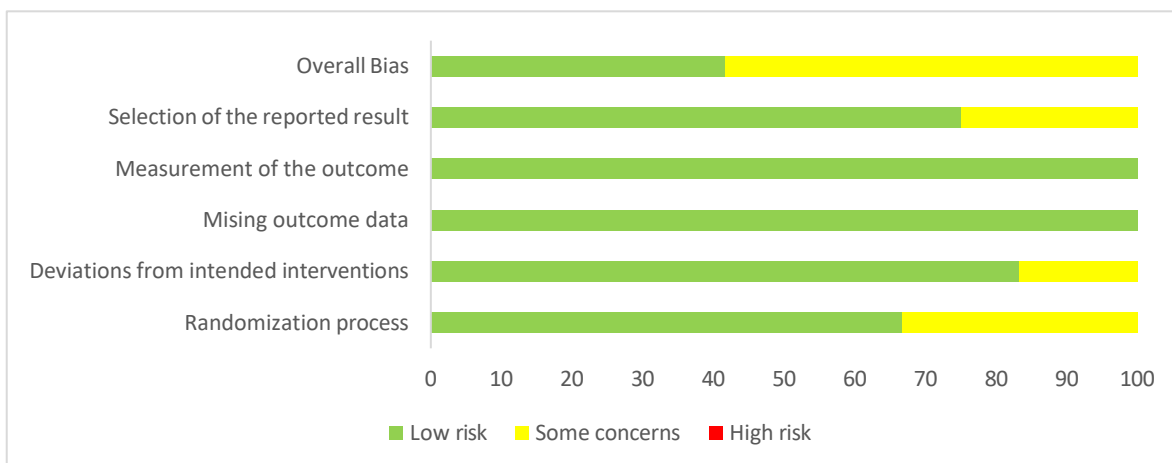


Gráfico 3. Evaluación de riesgo de sesgo en las investigaciones

Elaborado por: Mayra Minchala (2025)

Resultados de la síntesis

A) Análisis para Infliximab (IFX)

El IFX, en combinación con Metotrexato (MTX), ha demostrado ser una opción terapéutica efectiva para la artritis reumatoide, con una respuesta significativamente superior en comparación con placebo. En los estudios analizados, la eficacia del tratamiento se evaluó a través de los criterios ACR-20, ACR-50 y ACR-70, los cuales reflejan mejoras del 20%, 50% y 70% en la actividad de la enfermedad, respectivamente. De manera general, los resultados muestran que la administración de IFX genera una respuesta ACR-20 superior al 40%, alcanzando incluso valores por encima del 80% en ciertos estudios, como los de Takeuchi T et al. y Quinn M et al. En contraste, los grupos placebo registraron tasas de respuesta significativamente menores, con valores entre el 16% y el 26.4%.

Al analizar la respuesta ACR-50, se observó una mayor variabilidad entre los estudios, con eficacia que osciló entre el 20% y el 80% en los grupos tratados con IFX. Destacan los estudios de Takeuchi T et al. y Quinn M et al., donde la respuesta ACR-50 superó el 60% en varios esquemas terapéuticos. Por otro lado, los grupos placebo mostraron respuestas más bajas, generalmente por debajo del 40%. En cuanto a la respuesta ACR-70, los valores fueron considerablemente menores en comparación con ACR-20 y ACR-50, lo cual es esperable dado que este criterio mide una mejoría más estricta. Las tasas más altas de respuesta ACR-70 se registraron en los estudios de Quinn M et al. (70%) y Takeuchi T et al.

(hasta 43%), mientras que en los grupos placebo la respuesta fue mínima, con valores inferiores al 10%.

Al comparar diferentes dosis y frecuencias de administración de IFX, se observa que las dosis más altas (6 mg/kg o 10 mg/kg) tienden a estar asociadas con una mayor tasa de respuesta clínica. Sin embargo, esta relación no siempre es lineal. En algunos estudios, como el de Takeuchi T et al., la diferencia entre las dosis de 3 mg/kg (76%), 6 mg/kg (79%) y 10 mg/kg (83%) en términos de ACR-20 no es drástica. Además, la frecuencia de administración también parece influir en la respuesta terapéutica. Algunos estudios, como el de Maine R et al., sugieren que la administración cada 4 semanas puede generar una respuesta más rápida en comparación con la administración cada 8 semanas, aunque la diferencia no siempre es significativa.

En la comparación con MTX y placebo, los resultados indican que IFX combinado con MTX tiene una eficacia notablemente superior. No obstante, el estudio de Stamm T et al. sugiere que el MTX en monoterapia puede ser altamente efectivo en ciertos casos, ya que la respuesta ACR-20 fue comparable a la de IFX en dosis moderadas (61% vs. 58%). A pesar de esto, en todos los estudios analizados, el grupo placebo mostró una respuesta significativamente menor en todos los criterios ACR, lo que refuerza la efectividad del IFX en combinación con MTX como una opción de tratamiento para la artritis reumatoide.

Es decir, el Infliximab en combinación con Metotrexato ha demostrado ser un tratamiento eficaz en la reducción de la actividad de la enfermedad, con una respuesta superior al placebo en los tres criterios de evaluación. Aunque dosis más altas de IFX tienden a ser más efectivas, la diferencia en la respuesta clínica no siempre es proporcional. Además, la mejora del 70% en la actividad de la enfermedad (ACR-70) es difícil de alcanzar incluso con tratamiento biológico, lo que sugiere la necesidad de enfoques terapéuticos individualizados. Finalmente, los resultados indican que, si bien MTX solo puede ser una alternativa válida en algunos casos, la combinación con IFX sigue siendo una estrategia terapéutica de mayor impacto en el control de la artritis reumatoide.

En relación con la dosis más efectiva, los datos sugieren que la dosis de 10 mg/kg cada 8 semanas es la más efectiva en términos de respuesta ACR-20, ACR-50 y ACR-70,

aunque la de 6 mg/kg cada 8 semanas también muestra una alta eficacia y podría representar un equilibrio entre efectividad y seguridad. En algunos casos, la administración cada 4 semanas ha mostrado mejores respuestas, pero no de manera consistente en todos los estudios. Además, la variabilidad en los resultados indica que factores individuales pueden influir en la respuesta al tratamiento. Si bien dosis más altas tienden a ser más efectivas, la diferencia no siempre es proporcional, por lo que la elección óptima debe considerar efectividad, tolerabilidad y costos, además de posibles eventos adversos.

La caracterización de los estudios incluidos se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1*Síntesis de estudios incluidos para Infleximab*

Autor	Año	Nombre del ensayo	Fase	Número de participantes	Duración del estudio	Tratamiento	Eficacia			Significancia estadística
							ACR-20	ACR-50	ACR-70	
Maine R, et al.	2005	ATTRACT	III	428	Semanas	86: IFX IV 3mg/kg/8 semanas + MTX	42%	21%	N/A	p < 0,001
						86: IFX IV 3mg/kg/4 semanas + MTX	48%	34%	N/A	
						87: IFX IV 10mg/kg/8 semanas + MTX	59%	39%	N/A	
						87: IFX IV 10mg/kg/4 semanas + MTX	59%	37%	N/A	
						88: Placebo cada 4 semanas +MTX	17%	8%	N/A	
Smolen J, et al.	2006	ASPIRE	III	1004	54 semanas	IFX 3mg/kg /8 semanas+ MTX	39%	46%	10%	p<0,001
						IFX 6mg/kg/8semanas + MTX	47%	50,40%	16,90%	
						Placebo + MTX	26,40%	32,10%	6.6%	
Stamm T, et al.	2018	DINORA	III	90	54 semanas	IFX 3-5 mg/kg/8 semanas + MTX	58%	45%	37%	p< 0,05
						MTX	61%	44%	31%	
						Placebo	19%	19%	13%	
Takeuchi T, et al.	2009	RISING	III	307	54 semanas	IFX 3 mg/Kg/8 semanas+ MTX	76%	61%	37%	p 0,024
						IFX 6 mg/Kg/8 semanas + MTX	79%	59%	42%	
						IFX 10 mg/Kg/8 semanas + MTX	83%	66%	43%	
Quinn M, et al.	2005		III	10	Emanas	IFX 3 mg/Kg/8 semanas + MTX	80%	80%	70%	p<0,05
						Placebo+ MTX	60%	40%	30%	

Maini, et al.	2005		III	259	102 semanas	IFX 3mg/kg + MTX/ 4 semanas	40%	30%	21%	p<0,001
						IFX 3mg/kg + MTX/ 8 semanas	42%	21%	10%	
						IFX 10mg/kg + MTX/ 4 semanas	40%	20%	10%	
						IFX 10 mg/kg + MTX/ 8 semanas	48%	36%	20%	
						Placebo + MTX	16%	6%	1%	

Elaborado por: Mayra Minchala (2025)

B) Análisis para Rituximab (RTX)

La efectividad de RTX, con respecto al criterio de resultado ACR-20, se presenta en la Tabla 2 y varía del 51 al 80% cuando se administra en combinación con MTX en dosis de 500mg y 1000mg. Los estudios de Rubbert A, et al. (MIRROR) y PP toma et al. (IMAGE) reportaron las eficacias más altas en el grupo de 1000mg (72% y 80%, respectivamente), probablemente debido al mayor tamaño de la muestra (n=755) y la duración más larga (52 semanas) en IMAGE. Esto permite una mejor evaluación. En comparación, el placebo + MTX tiene eficacias considerablemente más bajas, entre el 18% y el 64%. Se puede concluir que RTX en conjunción con MTX es más efectivo que el placebo para mejorar la actividad de la enfermedad en pacientes con AR.

La tabla demuestra que RTX + MTX, administrados en dosis de 500mg y 1000mg, tienen tasas de respuesta de los criterios ACR-50 del 26% y 65% respectivamente. Los estudios de PP toma et al. (IMAGE) reportan las tasas de respuesta más altas a 1000mg (59% y 65%), lo que probablemente se debe al sólido diseño del ensayo (fase III, n=755, 52 semanas). En comparación, el placebo + MTX tiene tasas de respuesta notablemente más bajas, que varían del 5% al 42%. Estos hallazgos respaldan aún más que el uso de RTX combinado con MTX es superior al placebo para lograr mejoras clínicamente significativas en pacientes con artritis reumatoide.

Como se demostró en la tabla, la eficacia de RTX+MTX utilizando el criterio de evaluación ACR-70 está entre el 12% y el 47% para las dosis de 500mg y 1000mg, respectivamente. Los estudios de PP toma et al. (IMAGE) reportaron las eficacias más altas (42% y 47%) con la dosis de 1000mg, que puede ser explicada por la mayor duración del estudio y el tamaño de la muestra del ensayo. Por otro lado, el placebo + MTX es notablemente menos efectivo, del 1%-25%. Estos resultados sugieren que RTX con MTX es más efectivo que un placebo para lograr mejoras clínicamente significativas entre pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, las tasas de respuesta son más bajas al comparar ACR-20 y ACR-50, probablemente debido a los mayores requisitos de ACR-70 y diferencias en el diseño del estudio, como la duración más corta de algunos ensayos como Cohen S, et al (REFLEX) y Emery P, et al (DANCER). Los estudios que formaron parte del estudio se caracterizan en la Tabla 2.

Los datos respaldan que el uso combinado de Rituximab (RTX) con Metotrexato (MTX) es efectivo en reducir la actividad de la artritis reumatoide, mostrando efectividad mayor que el placebo en todos los criterios ACR (20, 50 y 70). Resultados consistentes con altas tasas de respuesta, especialmente en estudios robustos (por ejemplo, IMAGE, 2014: fase III, n=755, 52 semanas), respaldan la dosis de 1000mg de RTX como mostrando resultados más consistentes que dosis más bajas y mayores respuestas en estudios robustos. Sin embargo, la eficacia en criterios estrictos (ACR-70) disminuye por razones que podrían estar asociadas con la dificultad de lograr una mejora profunda y está influenciada por factores metodológicos (duración, fase del ensayo y re-evaluación). Es decir, con base en estos resultados es preferible priorizar a esquemas con 1000mg de RTX combinados con MTX, mientras se gestionan las expectativas basadas en la gravedad de la respuesta esperada y el contexto del estudio al interpretar los resultados.

A partir de los datos analizados, se puede inferir que la dosis de RTX 2x1000 mg + MTX muestra una ligera ventaja sobre RTX 2x500 mg + MTX en términos de eficacia, especialmente en los criterios ACR-50 y ACR-70, que reflejan una mejoría más significativa en la actividad de la enfermedad. Estudios como el de PP Toma et al. indican que la dosis de 2x1000 mg alcanza un 80% en ACR-20, 65% en ACR-50 y 47% en ACR-70, mientras que la dosis de 2x500 mg obtiene 77%, 59% y 42% respectivamente, lo que sugiere un beneficio adicional con la dosis más alta. Sin embargo, en otros estudios, como el de P Esmeril et al., la diferencia entre ambas dosis es mínima en ACR-20 (54% vs. 51%) y ACR-50 (26.3% vs. 26%), lo que sugiere que el beneficio puede no ser clínicamente significativo en todos los casos.

Además, hay que considerar que una mayor dosis puede estar asociada con más efectos adversos o un mayor costo sin una diferencia drástica en la eficacia. Por lo tanto, aunque la dosis de 2x1000 mg parece ser la más efectiva en términos generales, la dosis de 2x500 mg podría ser una opción viable en casos donde se busque reducir riesgos o costos sin comprometer demasiado la efectividad.

Tabla 2*Síntesis de estudios incluidos para Rituximab*

Autor	Año	Nombre del ensayo	Fase	Número de participantes	Duración del estudio	Tratamiento	Eficacia			Sig.
							ACR-20	ACR-50	ACR-70	
Rubbert A, et al.	2010	MIRROR	III	346	48 semanas	RTX (2x500mg) + MTX se repitió dosis en las 24 semanas.	64%	N/A	N/A	p= 0,2419
						RTX (2x500mg) + MTX a las 24 semanas RTX (2X1000mg) + MTX	64%	N/A	N/A	
						RTX (2x1000mg) + MTX se repitió dosis en las 24 semanas.	72%	N/A	N/A	
P Esmeril, et al.	2010	SERENE	III	511	48:24 semanas	Rituximab 2x500mg + MTX	54%	26,30%	N/A	p<0,0001
						Rituximab 2 x 1000mg + MTX	51%	26%	N/A	
						Placebo +MTX	23%	9,30%	N/A	
PP toma, et al.	2014	IMAGE	III	755	52 semanas	Rituximab (2x500mg) + MTX	77%	59%	42%	p<0,0001
						Rituximab (2x1000mg) + MTX	80%	65%	47%	
						Placebo+MTX	64%	42%	25%	
Cohen S, et al.	2006	REFLEX	III	520	2 años: 24 semanas	Rituximab (2x1000) + MTX	51%	27%	12%	p<0,0001
						Placebo + MTX	18%	5%	1%	
Emery P, et al.	2006	DANCER	IIB	465	24 semanas	Rituximab (2x500mg) + MTX	55%	33%	13%	p<0,0001
						Rituximab (2x1000mg) + MTX	54%	34%	20%	
						Placebo+MTX	28%	13%	5%	

Mease P, et all.	2010	SUNRISE	559	48 semanas	Retratamiento con Rituximab (2x1000mg) + MTX	54%	29%	14%	p=0,0195
					Retratamiento con Placebo + MTX	45%	26%	13%	

Elaborado por: Mayra Minchala (2025)

DISCUSIÓN

Eficacia del Infliximab

La superioridad de IFX + MTX sobre el placebo y, en muchos casos, sobre MTX en monoterapia, confirma su papel como una terapia efectiva para la artritis reumatoide (AR). Según Breedveld et al. (25) y Barbulesco et al. (26) sugieren que esto se debe a la capacidad de este tratamiento para cortar la cascada proinflamatoria en las etapas tempranas de la AR. Se sostiene que el uso temprano de IFX, antes de que ocurra la sobreexpresión de otras citoquinas inflamatorias, resulta en modificar favorablemente la evolución de la enfermedad, lo que en combinación con los efectos de tratamiento temprano podría modificar el daño a nivel articular. Esto se sostiene por la comprobación de que el tratamiento con Metotrexato en monoterapia presenta beneficios significativos con respecto a la progresión del daño articular en comparación con el uso de los dos fármacos juntos.

El uso de criterios más estrictos como ACR50 y ACR70, notoriamente indica que existe una variabilidad en la respuesta lo que sugiere que la enfermedad tiene un componente heterogéneo. La efectividad del tratamiento puede estar influenciada por la duración de la enfermedad, la presencia de autoanticuerpos –por ejemplo, factor reumatoide o anti-CCP– y la inflamación basal. Esto concuerda con Combe et al. (27) y Sparfel et al. (28) quienes muestran que los individuos con mayor avance de la enfermedad o con ciertas características como la presencia de autoanticuerpos tienden a responder de manera diferente a las diferentes formas de terapia, incluso al IFX y a sus biosimilares. Asimismo, estos autores apuntan que la inflamación basal que se estima mediante marcadores como la proteína C reactiva puede, a su juicio, ser uno de los mayores predictores de la respuesta al tratamiento, recomendando que estas estrategias deben ser adaptadas a las variables reales alcanzadas en el caso analizado para aprovechar mejor el tratamiento y los resultados en pacientes con artritis reumatoide.

Dosis más altas (6-10 mg/kg) y menos frecuentes (cada 4 semanas) de administración de IFX tienden a asociarse con tasas de respuesta más altas; sin embargo, la falta de linealidad entre la dosis y la efectividad sugiere que hay más de un umbral para la ganancia terapéutica más allá del cual los beneficios incrementales son mínimos. Esto coincide con la investigación de Cohen et al. (29) que indica que para otros inhibidores de TNF- α , las dosis

más altas no necesariamente se traducen en incrementos proporcionales en la eficacia, aunque pueden aumentar el riesgo de eventos adversos como infecciones graves y reacciones a la infusión. Por lo tanto, es esencial considerar cómo se logra el equilibrio entre eficacia y seguridad al seleccionar la dosis, particularmente en presencia de comorbilidades u otros factores de riesgo.

Eficacia del *Rituximab*

Los resultados confirman que RTX en combinación con MTX es significativamente más efectivo que el placebo en todos los criterios ACR (20, 50 y 70). Esto respalda su uso como una terapia sólida para reducir la actividad de la artritis reumatoide, especialmente en pacientes con respuestas insuficientes a tratamientos previos. Según información proporcionada por Tak et al. (19) y Keystone et al. (30) señalan que la combinación de RTX y MTX es más efectiva para tratar la artritis reumatoide debido a sus mecanismos de acción complementarios: RTX depleta células B, mientras que MTX actúa como un antirreumático que reduce la inflamación. Juntas, mejoran significativamente los síntomas y reducen la progresión del daño articular, con mejores tasas de respuesta clínica y un efecto sinérgico que optimiza la modulación del sistema inmune.

La dosis de 1000mg tiende a ser más efectiva que 500mg, especialmente en criterios más exigentes como ACR-70, lo que podría reflejar una relación dosis-respuesta. Sin embargo, en estudios como Esmeril (24) las diferencias entre dosis fueron mínimas, sugiriendo que el beneficio adicional de la dosis más alta no siempre es clínicamente significativo. Esta relación no lineal de la dosis vs efectividad del RTX sugiere que, en muchos casos, el uso de dosis más bajas de RTX puede ser adecuado y no inferior en eficacia, lo que implica que los pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento menos intensivo sin perder efectividad en el control de su enfermedad. Esto también puede tener implicaciones en la reducción de costos y efectos secundarios asociados con tratamientos más agresivos.

Aunque la dosis de 1000mg en este análisis, muestra mayor eficacia, su uso debe equilibrarse con consideraciones de seguridad, costos y la gravedad de la respuesta deseada. Esto concuerda con Verhoef et al. (31) señala que, en casos seleccionados, la dosis de 500mg

podría ser una alternativa viable, especialmente cuando se busca minimizar riesgos o costos sin comprometer significativamente la efectividad.

Además, el estudio de Broeder (32) apoya la afirmación de que dosis ultra bajas (500 mg o 200 mg) podrían lograr resultados clínicos similares a la dosis estándar de 1000 mg en pacientes que, de forma optimista, han recibido algún tratamiento previamente. No obstante, no se encontró evidencia concluyente de que 1000 mg fueran consistentemente más efectivos que 500 mg en criterios más estrictos como ACR-70. Esto apoya la idea de una relación dosis-respuesta no lineal donde dosis más bajas pueden ser más apropiadas sin perder el control de la enfermedad. Además, estos hallazgos, junto con otros, destacan el potencial beneficio económico y los efectos adversos más bajos que podrían resultar de dosis más bajas, como un menor riesgo de infecciones.

LIMITACIONES

Este estudio tiene algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar sus resultados. Primero, la revisión sistemática se basó en gran medida en estudios de observación y ensayos clínicos ordenados cronológicamente con diseños variables, lo que probablemente introduce cierta variabilidad dentro de los resultados y restringe la generalizabilidad de las conclusiones. Además, la mayoría de los estudios incluidos se centraron en poblaciones particulares, lo que puede no capturar completamente cuán diversas son los pacientes con AR en diferentes entornos clínicos. A pesar de estas limitantes, los hallazgos son valiosos en cuanto a la efectividad comparativa de Infliximab frente a Rituximab en el manejo de la AR y apoyan el uso de los medicamentos, aunque se justifica cierta cautela al generalizar estos hallazgos a todas las poblaciones y entornos clínicos.

CONCLUSIONES

La revisión sistemática indica que la dosis más efectiva para reducir la actividad de la artritis reumatoide (reflejados en ACR-20, ACR-50 y ACR-70) es de 10 mg/kg de Infliximab administrado cada 8 semanas. Sin embargo, una dosis de 6 mg/kg también resulta ser bastante efectiva y puede ofrecer un mejor equilibrio entre eficacia y seguridad. Sin embargo, parece haber una discrepancia entre la respuesta clínica y la mejora real con el aumento de la dosis, lo que sugiere que se necesita establecer algún tipo de balance en relación con la tolerabilidad de la terapia, los costos y la personalización.

Esta revisión ha proporcionado evidencia de que la terapia combinada de Rituximab 2x1000 mg con Metotrexato ofrece mejores tasas de respuesta para ACR-20, ACR-50, ACR-70 que cuando se administra a 2x500 mg. Sin embargo, en algunos estudios, la diferencia entre las dos dosis es pequeña. Esto sugiere que la dosis más baja puede ser una opción adecuada para los pacientes que desean reducir el riesgo o el costo sin comprometer en gran medida la efectividad del tratamiento.

Ambos fármacos han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la artritis reumatoide, sin embargo, el Infliximab parece proporcionar una respuesta más rápida y considerable cuando se administra con Metotrexato, particularmente con los criterios de ACR-20. Por otro lado, el Rituximab es efectivo, aunque su efecto es más gradual, en pacientes que han tenido respuestas a terapias previas que fueron insuficientes. La elección del tratamiento debe tener en cuenta el perfil del paciente, los efectos adversos y los costos frente a los beneficios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miguel-Lavariaga D, Elizararrás-Rivas J, Villarreal-Ríos E, Baltiérrez-Hoyos R, Velasco-Tobón U, Vargas-Daza ER, et al. Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2023 [citado 15 de diciembre de 2024];61(5):574-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10599789/>
2. Organización Mundial de la Salud. Artritis reumatoide [Internet]. 2024 [citado 15 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rheumatoid-arthritis>
3. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. octubre de 2022;18(10):591-602.
4. Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm* (2020). marzo de 2024;5(3):e509.
5. Mankia K, Siddle H, Di Matteo A, Alpízar-Rodríguez D, Kerry J, Kerschbaumer A, et al. A core set of risk factors in individuals at risk of rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR points to consider for conducting clinical trials and observational studies in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *RMD Open*. septiembre de 2021;7(3):e001768.
6. Ye D, Mao Y, Xu Y, Xu X, Xie Z, Wen C. Lifestyle factors associated with incidence of rheumatoid arthritis in US adults: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey database and meta-analysis. *BMJ Open*. 26 de enero de 2021;11(1):e038137.
7. Regueiro C, Rodriguez-Rodriguez L, Lopez-Mejias R, Nuño L, Triguero-Martinez A, Perez-Pampin E, et al. A predominant involvement of the triple seropositive patients and others with rheumatoid factor in the association of smoking with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 25 de febrero de 2020;10(1):3355.
8. Motta F, Bizzaro N, Giavarina D, Franceschini F, Infantino M, Palterer B, et al. Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis diagnosis and prognosis: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. agosto de 2023;9(3):e002817.
9. Gaffo A, Saag KG, Curtis JR. Treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm*. 15 de diciembre de 2006;63(24):2451-65.
10. Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJK. Biological Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Overview for the Clinician. *Biologics* [Internet]. 12 de agosto de 2021 [citado 15 de diciembre de 2024];15:343-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8370108/>
11. Constantin A, Caporali R, Edwards CJ, Fonseca JE, Iannone F, Keystone E, et al. Efficacy of subcutaneous vs intravenous Infliximab in rheumatoid arthritis: a post-hoc analysis of a randomized phase III trial. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 19 de diciembre de 2022 [citado 15 de diciembre de 2024];62(8):2838-44. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10393429/>




12. Opdam MAA, de Leijer JH, den Broeder N, Thurlings RM, van der Weele W, Nurmohamed MT, et al. Rituximab dose-dependent infection risk in rheumatoid arthritis is not mediated through circulating immunoglobulins, neutrophils or B cells. *Rheumatology (Oxford)*. 23 de diciembre de 2022;62(1):330-4.
13. Smolen JS, Van Der Heijde DMFM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant Infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. marzo de 2006;54(3):702-10.
14. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 4 de diciembre de 1999;354(9194):1932-9.
15. Stamm TA, Machold KP, Aletaha D, Alasti F, Lipsky P, Pisetsky D, et al. Induction of sustained remission in early inflammatory arthritis with the combination of Infliximab plus methotrexate: the DINORA trial. *Arthritis Research & Therapy [Internet]*. 9 de agosto de 2018 [citado 27 de diciembre de 2024];20(1):174. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1667-z>
16. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2010;69(9):1629-35.
17. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol*. mayo de 2010;37(5):917-27.
18. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with Infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after Infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. enero de 2005;52(1):27-35.
19. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with Rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. enero de 2011;70(1):39-46.
20. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with Infliximab and

- methotrexate. *Arthritis Rheum.* abril de 2004;50(4):1051-65.
21. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* septiembre de 2006;54(9):2793-806.
 22. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreño L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford).* septiembre de 2010;49(9):1683-93.
 23. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T, RISING study. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to Infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. *Mod Rheumatol.* 2009;19(5):478-87.
 24. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* mayo de 2006;54(5):1390-400.
 25. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases [Internet].* 1 de febrero de 2004 [citado 13 de marzo de 2025];63(2):149-55. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/63/2/149>
 26. Barbulescu A, Askling J, Saevarsdottir S, Kim SC, Frisell T. Combined Conventional Synthetic Disease Modifying Therapy vs. Infliximab for Rheumatoid Arthritis: Emulating a Randomized Trial in Observational Data. *Clin Pharmacol Ther.* octubre de 2022;112(4):836-45.
 27. Combe B, Allanore Y, Alten R, Caporali R, Durez P, Iannone F, et al. Comparative efficacy of subcutaneous (CT-P13) and intravenous Infliximab in adult patients with rheumatoid arthritis: a network meta-regression of individual patient data from two randomised trials. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2021 [citado 13 de marzo de 2025];23:119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8051052/>
 28. Sparfel MA, Derolez S, Law-Wan J, Azzopardi N, Goupille P, Mulleman D, et al. POS0636 Influence of demographic and disease related factors on efficacy of Infliximab or golimumab in rheumatoid arthritis. a meta-analysis on randomized placebo- controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases [Internet].* 1 de junio de 2021 [citado 13 de marzo de 2025];80:556. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003496724509748>
 29. Cohen SB, Radominski SC, Kameda H, Kivitz AJ, Tee M, Cronenberger C, et al.

Long-term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the Infliximab (IFX) Biosimilar, PF-06438179/GP1111, in Patients with Rheumatoid Arthritis After Switching from Reference IFX or Continuing Biosimilar Therapy: Week 54–78 Data From a Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *BioDrugs* [Internet]. 2020 [citado 13 de marzo de 2025];34(2):197-207. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113200/>

30. 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*. diciembre de 2012;39(12):2238-46.
31. Verhoef LM, den Broeder N, Thurlings RM, van der Laan WH, van der Weele W, Kok MR, et al. Ultra-low doses of Rituximab for continued treatment of rheumatoid arthritis (REDO study): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. noviembre de 2019;1(3):e145-53.
32. Broeder N den, Verhoef L, Man YA de, Kok MR, Thurlings R, Weele W van der, et al. Long-term clinical and radiological effectiveness and safety of ultralow doses of Rituximab in rheumatoid arthritis: observational extension of the REDO trial. *RMD Open* [Internet]. 1 de abril de 2024 [citado 20 de marzo de 2025];10(2):e003659. Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/content/10/2/e003659>

ANEXO

Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies				
<p>(1) Was the research question or objective in this paper clearly stated? (2) Was the study population clearly specified and defined? (3) Was the participation rate of eligible persons at least 50%? (4) Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants? (5) Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided? (6) For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured? (7) Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed? (8) For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)? (9) Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? (10) Was the exposure(s) assessed more than once over time? (11) Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? (12) Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants? (13) Was loss to follow-up after baseline 20% or less? (14) Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?</p>		<p>Aplica</p>	<p>11-14</p>	<p>Alta</p>
<p>(8) For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)? (9) Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? (10) Was the exposure(s) assessed more than once over time? (11) Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? (12) Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants? (13) Was loss to follow-up after baseline 20% or less? (14) Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?</p>		<p>No se puede determinar</p>	<p>5-10</p>	<p>Media</p>
<p>(8) For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)? (9) Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? (10) Was the exposure(s) assessed more than once over time? (11) Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? (12) Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants? (13) Was loss to follow-up after baseline 20% or less? (14) Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?</p>		<p>No aplicable</p>	<p>0-5</p>	<p>Baja</p>

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Mayra Isabel Minchala Castro portadora de la cédula de ciudadanía N° **0302216791**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia de Infliximab versus Rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **21 de julio de 2025**

F: 

Mayra Isabel Minchala Castro

C.I. 0302216791