



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA

Eficacia de Rituximab en el tratamiento de la Esclerosis Sistémica: Revisión Sistemática de la literatura y Metaanálisis

AUTOR: Puga Guzmán, José Luis

TUTOR: Mera Varela, Antonio José

COTUTOR 1: Souto Vilas, Alejandro

COTUTORA 2: Pampín Pérez, Eva

COTUTOR 3: Fernández Fernández, David

COTUTORA 4: Dos Santos Sobrín, Raquel

Departamento: Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina.

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: Junio 2020

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	4
2.1 Antecedentes.....	4
2.2 Justificación.....	9
3. Objetivos e hipótesis.....	10
3.1 Objetivo principal.....	10
3.2 Objetivos secundarios.....	10
3.3 Hipótesis.....	10
4. Material y Métodos.....	11
4.1 Revisión Sistemática de la Literatura.....	11
4.1.1 Unidades de estudio.....	11
4.1.1.1 Criterios de inclusión de los estudios.....	11
4.1.1.2 Criterios de exclusión de los estudios.....	11
4.1.2 Búsqueda bibliográfica sistémica.....	12
4.1.2.1 Planteamiento.....	12
4.1.2.2 Límites de la búsqueda bibliográfica sistemática.....	13
4.1.2.3 Estrategia de búsqueda.....	13
4.1.2.3.1 Estrategia de búsqueda en Medline.....	13
4.1.2.3.2 Estrategia de búsqueda en Embase.....	14
4.1.2.3.3 Estrategia de búsqueda en Cochrane Library.....	14
4.1.2.3.4 Estrategia de búsqueda en Web of Science.....	14
4.1.3 Selección de estudios.....	15
4.1.3.1 Selección secundaria de estudios.....	15
4.1.4 Recogida de datos.....	15
4.1.4.1 Variable principal del estudio: Eficacia de Rituximab en SSc.....	16
4.1.4.2 Variables descriptivas del estudio.....	16
4.1.4.3 Variables descriptivas de los pacientes de cada estudio.....	17
4.1.4.4 Valoración de la calidad y del nivel de evidencia de los estudios.....	17
4.2 Análisis de eficacia. Meta-análisis.....	18
4.2.1 Planteamiento.....	18
4.2.2 Valoración del riesgo de sesgo de publicación.....	18
4.2.3 Valoración de la heterogeneidad. Metaregresión.....	19
5. Resultados.....	21
5.1 Revisión sistemática.....	21
5.1.1 Selección de estudios.....	21
5.1.1.1 Diagrama de flujo de la revisión sistemática.....	24
5.1.1.2 Características de los estudios incluidos.....	25
5.1.1.3 Características de los estudios excluidos.....	25
5.2 Análisis de eficacia.....	32
5.2.1 HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index).....	32
5.2.1.1 HAQ-DI basal 48 weeks.....	32

5.2.2	mRSS (Modified Rodnan Skin Score).....	33
5.2.2.1	mRSS basal 2.5 years.....	33
5.2.2.2	mRSS basal 12 weeks.....	34
5.2.2.3	mRSS basal 24 weeks.....	35
5.2.2.4	mRSS basal 48 weeks.....	36
5.3	Análisis global de eficacia.....	37
6.	<u>Discusión.....</u>	39
6.1	Limitaciones.....	39
6.2	Perspectivas futuras.....	40
6.3	Conclusiones.....	40
7.	<u>Referencias bibliográficas.....</u>	41

1. RESUMEN

Antecedentes: La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad crónica autoinmune del tejido conectivo caracterizada por vasculopatía y fibrosis en distintos órganos y sistemas. [1] La enfermedad pulmonar intersticial se produce en el 42% de los pacientes con SSc difusa y tiene un importante impacto en la supervivencia global. El tratamiento de esta manifestación sigue siendo controvertido, y los estudios disponibles mostraron solo que inmunosupresores como la ciclofosfamida y el micofenolato mofetilo pueden permitir la estabilización de la enfermedad pulmonar. Recientemente, varios informes de casos y pequeñas series informaron de la eficacia de rituximab en SSc, mostrando una posible mejora de las afectaciones cutáneas y pulmonares. Sin embargo, faltan grandes estudios para determinar los factores asociados con la respuesta, el régimen de mantenimiento y la eficacia a largo plazo de rituximab en SSc. [2]

Objetivo: Analizar la eficacia del Rituximab en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de esclerosis sistémica a partir de los datos publicados en la literatura.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica usando las principales bases de datos electrónicas para localizar todos los artículos disponibles hasta el momento: Medline, Embase, Cochrane Library y Web of science y se extrajeron resultados para evaluar la eficacia. Dicha eficacia fue medida en función de la variación de diversos parámetros clínicos: espirometría (FVC, DLCO, FEV1 y TLC), PAP, FEVI, mRSS y HAQ-DI a las 12, 24, 48 y 96 semanas y a los 2.5 años; para los pacientes tratados con Rituximab.

Resultados: 32 de un total de 6681 artículos identificados cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados. En el metaanálisis se obtuvieron resultados favorables en cuanto al mRSS, en las semanas: 12 (SMD: -1.071 [IC 95%: -1.608, -0.535] $p < 0.001$), 24 (SMD: -1.743 [IC 95%: -2.622, -0.864] $p < 0.001$), 48 (SMD: -1.327 [IC 95%: -2.018, -0.636] $p < 0.001$) y a los 2.5 años (SMD: -1.214 [IC 95%: -1.911, -0.517] $p = 0.001$) y en cuanto al HAQ-DI a la semana 48 (SMD: -0.525 [IC 95%: -0.952, -0.098] $p = 0.016$). En los demás parámetros analizados no hubo mejoría ni empeoramiento significativos.

Conclusión: En esta revisión se observa una respuesta favorable desde el punto de vista cutáneo y de calidad de vida en los pacientes con SSc tratados con Rituximab frente a su situación basal, lo que puede contribuir a considerarlo como una alternativa terapéutica en el tratamiento de la misma en pacientes refractarios a los tratamientos convencionales.

RESUMO

Antecedentes: A esclerose sistémica (SSc) é unha enfermidade crónica autoinmune do tecido conxuntivo caracterizada por vasculopatía e fibrose en distintos órganos e sistemas. [1] A enfermidade pulmonar intersticial prodúcese no 42% dos pacientes con SSc difusa e ten un importante impacto na supervivencia global. O tratamento desta manifestación segue sendo controvertido, e os estudos disponibles mostraron solo que inmunosupresores como a ciclofosfamida e o micofenolato mofetilo poden permitir a estabilización da enfermidade pulmonar. Recentemente, varios informes de casos e pequenas series informaron da eficacia de rituximab en SSc, mostrando unha posible mellora das afectacións cutáneas e pulmonares. Porén, faltan grandes estudos para determinar os factores asociados coa resposta, o réxime de mantemento e a eficacia a longo prazo de rituximab en SSc. [2]

Obxectivo: Analizar a eficacia do Rituximab no tratamento dos pacientes diagnosticados de esclerose sistémica a partir dos datos publicados na literatura.

Métodos: Realizouse unha revisión sistemática da literatura científica usando as bases de datos electrónicas para localizar todos os artigos disponibles ata o momento: Medline, Embase, Cochrane Library e Web of science; para extraer datos e así poder avaliar a eficacia. Dita eficacia mediuse en función da variación de diversos parámetros clínicos: espirometría (FVC, DLCO, FEV1 e TLC), PAP, FEVI, mRSS e HAQ-DI ás 12, 24, 48 y 96 semanas e aos 2.5 anos; para os pacientes tratados con Rituximab.

Resultados: 32 dun total de 6681 artigos identificados cumpriron os criterios de inclusión e analizáronse. Na metaanálise obtivéronse resultados favorables en canto ao mRSS, nas semanas: 12 (SMD: -1.071 [IC 95%: -1.608, -0.535] $p < 0.001$), 24 (SMD: -1.743 [IC 95%: -2.622, -0.864] $p < 0.001$), 48 (SMD: -1.327 [IC 95%: -2.018, -0.636] $p < 0.001$) e aos 2.5 anos (SMD: -1.214 [IC 95%: -1.911, -0.517] $p = 0.001$) e en canto ao HAQ-DI á semana 48 (SMD: -0.525 [IC 95%: -0.952, -0.098] $p = 0.016$). Nos demais parámetros analizados non houbo melloría nin empeoramento significativos.

Conclusión: Nesta revisión obsérvase unha resposta favorable dende o punto de vista cutáneo e de calidade de vida nos pacientes con SSc tratados con Rituximab fronte á súa situación basal, o que pode contribuir a consideralo unha alternativa terapéutica no tratamento da mesma en pacientes refractarios aos tratamentos convencionais.

ABSTRACT

Background: Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease of the connective tissue characterized by vascular disease and fibrosis in different organs and systems. [1] 42% of patients with diffuse SSc have interstitial lung disease that has an important impact on overall survival. The treatment of this manifestation remains controversial and the available studies showed only that immunosuppressant drugs like cyclophosphamide and mycophenolate mofetil may allow stabilization of lung disease. Recently, several case reports and small series reported on the efficacy of rituximab in SSc, showing a possible improvement in skin and lung affectations. However, large studies are lacking to determine factors associated with response, maintenance regimen, and long-term efficacy of rituximab in SSc. [2]

Objective: Analyze the efficacy of Rituximab in the treatment of patients diagnosed with systemic sclerosis from the data published in the literature.

Methods: A systematic review of the scientific literature was carried out using the main electronic databases to locate all the articles available so far: Medline, Embase, Cochrane Library and Web of science and results were extracted to assess efficacy outcomes. That efficacy was measured based on the variation of various clinical parameters: spirometry (FVC, DLCO, FEV1 and TLC), PAP, LVEF, mRSS and HAQ-DI at 12, 24, 48 and 96 weeks and at 2.5 years; for patients treated with Rituximab.

Results: 32 of a total of 6681 identified articles met the inclusion criteria and were analyzed. In the meta-analysis favorable results were obtained in terms of mRSS, in the weeks: 12 (SMD: -1.071 [IC 95%: -1.608, -0.535] $p < 0.001$), 24 (SMD: -1.743 [IC 95%: -2.622, -0.864] $p < 0.001$), 48 (SMD: -1.327 [IC 95%: -2.018, -0.636] $p < 0.001$) and at 2.5 years (SMD: -1.214 [IC 95%: -1.911, -0.517] $p = 0.001$) and in terms of HAQ-DI at week 48 (SMD: -0.525 [IC 95%: -0.952, -0.098] $p = 0.016$). In the other parameters analyzed there was no significant improvement or worsening.

Conclusion: In this review, a favorable response is observed from the cutaneous point of view and quality of life in patients with SSc treated with Rituximab compared to their baseline situation, which may contribute to consider it as a therapeutic alternative in the treatment of patients refractory to conventional treatments.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica inmunomediada que representa un gran desafío clínico para los médicos y pacientes. Tiene una alta mortalidad, y se caracteriza por el desarrollo de manifestaciones que son potencialmente letales o pueden reducir drásticamente la calidad de vida. [3] [4]

Se caracteriza clínicamente por presentar vasculopatía y fibrosis, produciendo en los pacientes síntomas como: fenómeno de Raynaud, engrosamiento cutáneo, artralgias, roce tendinoso, pirosis, disfagia o síndrome constitucional. En otros se observan manifestaciones órgano-específicas, entre las que destacan: fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, afectación cardíaca o complicaciones gastrointestinales. [5] [6]

Una vez que se tiene firme sospecha de SSc, los pacientes deben ser evaluados para un diagnóstico definitivo en base a unos criterios clasificatorios que se exponen en la [Tabla 1].

Panel 1: Resumen de ítems del American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism para la clasificación de la Esclerosis Sistémica (2013):

1. **Afectación proximal de la piel:** -Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos, que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (*criterio suficiente; puntuación 9*)
2. **Engrosamiento de la piel de los dedos (solo cuenta la puntuación más alta):** -Dedos en salchicha (*puntuación 2*) -Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las articulaciones interfalángicas proximales) (*puntuación 4*)
3. **Lesiones en la punta de los dedos (solo cuenta la puntuación más alta):** -Úlceras digitales (*puntuación 2*) -Pitting scars (*puntuación 3*)
4. **Telangiectasia (puntuación 2)**
5. **Capilares anormales periungueales (puntuación 2)**
6. **Hipertensión arterial pulmonar o enfermedad pulmonar intersticial (puntuación máxima de 2):** -Hipertensión arterial pulmonar (*puntuación 2*) -Enfermedad pulmonar intersticial (*puntuación 2*)
7. **Fenómeno de Raynaud (puntuación 3)**
8. **Autoanticuerpos relacionados con la esclerosis sistémica (puntuación máxima de 3):** -Anti-centrómero (*puntuación 3*) -Anti-topoisomerasa I (*puntuación 3*) -Anti-ARN polimerasa III (*puntuación 3*)

Panel 2: características típicas de los principales subconjuntos de sistemas esclerosis

1. **Esclerosis sistémica cutánea limitada:** -Esclerosis cutánea distal -Largo historial de fenómeno de Raynaud -Frecuentes complicaciones de estadio avanzado -Hipertensión arterial pulmonar y afectación intestinal frecuente y grave
2. **Esclerosis sistémica cutánea difusa:** -Esclerosis cutánea con afectación de tronco y de extremidades proximales -Historia corta de fenómeno de Raynaud -Aumento del riesgo de crisis renal y de afectación cardíaca -Alta frecuencia de fibrosis pulmonar severa
3. **Esclerosis sistémica sine-esclerodermia:** - Fenómeno de Raynaud -Serología típica de esclerosis sistémica o características capilaroscópicas compatibles -No engrosamiento de la piel -Manifestaciones órgano-específicas o vasculares
4. **Síndrome de overlap de esclerosis sistémica:** - Uno de los tres subtipos junto con clínica y características de otra enfermedad reumática autoinmune

Tabla 1: Diagnóstico de SSc [Adaptado de: Systemic sclerosis. Denton CP, Khanna D. Lancet. 2017;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9]

El diagnóstico diferencial de la esclerosis sistémica implica tener en consideración que las manifestaciones cutáneas, vasculares y las complicaciones orgánicas presentes en esta patología no son específicas.

Para la piel, es importante tener en cuenta otras causas de fibrosis cutánea o subcutánea, así como otras enfermedades infiltrativas. [7]

Las formas localizadas de esclerodermia generalmente son diferentes de la esclerosis sistémica pero, a veces, puede haber confusión, especialmente con la morfea generalizada.

En cuanto a las manifestaciones vasculares, el diagnóstico diferencial incluye todas las causas de fenómeno de Raynaud; así como otras enfermedades vasculares periféricas, como las vasculitis. [8]

Las manifestaciones inflamatorias de la SSc obligan a realizar un minucioso diagnóstico diferencial con otras enfermedades reumatológicas autoinmunes; incluido el lupus, la artritis y la miositis. [9]

Es importante recordar que hasta el 20% de los pacientes con SSc tienen características que se superponen con enfermedad del tejido conectivo y que el diagnóstico de estas no excluye la concurrencia de SSc. [10]

La SSc generalmente se pueden clasificar en dos subtipos principales según la extensión de la afectación cutánea: esclerosis sistémica cutánea difusa (afectación proximal) [Imagen 1] y esclerosis sistémica cutánea limitada (afectación distal a codos o rodillas, con o sin afectación de cara o cuello) [Imagen 2].

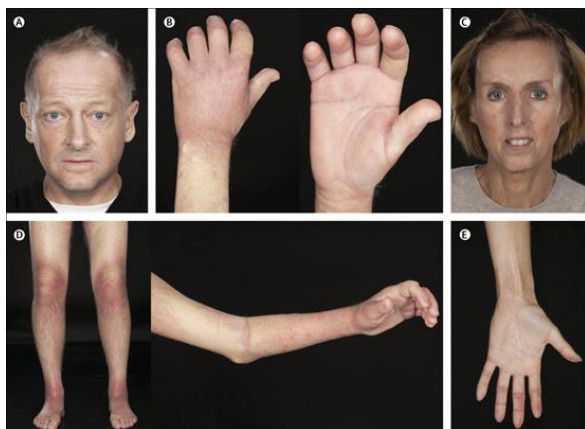


Imagen 1: Esclerosis sistémica cutánea difusa

(A) La afectación severa de la piel en la esclerosis sistémica cutánea difusa tiene un efecto en la apariencia facial. (B) La función de la mano se ve afectada en estos pacientes y a menudo se asocia con úlceras digitales severas y ulceración en áreas de presión o trauma. (C) Cambios atróficos de afectación difusa de la piel en etapa tardía con regeneración capilar. (D) En un paciente con esclerosis sistémica difusa precoz se muestra el típico blanqueamiento de la piel engrosada, endurecida y sin pelo. (E) Cambios atróficos de las manos. [Adaptado de: *Systemic sclerosis*. Denton CP, Khanna D. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9]



Imagen 2: Esclerosis sistémica cutánea limitada

La esclerosis sistémica cutánea limitada se asocia con afectación leve de la piel distal a los codos y rodillas, con o sin afectación de la cara y el cuello, y preservación del pecho y el abdomen. (A) Pérdida perioral de tejidos blandos. (B) Esclerodactilia. (C) Telangiectasias faciales. (D) Capilares dilatados periungueales. (E) Calcinosis cutánea extensa. [Adaptado de: *Systemic sclerosis*. Denton CP, Khanna D. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9]

Estos subtipos basados en la piel definen la enfermedad dicotómicamente; sin embargo, algunos pacientes presentan características intermedias y es difícil definirlos en uno u otro grupo. Además, existe un pequeño grupo de pacientes (<5%) que presentan características clínicas (fenómeno de Raynaud, úlceras digitales e hipertensión arterial pulmonar) y autoanticuerpos que son específicos de la esclerosis sistémica sin afectación cutánea. A esta entidad se denomina esclerosis sistémica sine esclerodermia. [11]

La etiopatogenia de la esclerosis sistémica es compleja. A nivel mundial, se estima que alrededor de 1 de cada 10000 personas la padecen. [12]

Este pequeño número de afectados sugiere que los factores causales ocurren con poca frecuencia y, al ser una enfermedad compleja, estos factores probablemente incluyan varios factores ambientales junto con susceptibilidad genética. [13] [14] Otros factores, como la epigenética, también podrían ser importantes. [15] [16] [17]

Informes de series de casos sugieren la asociación de ciertas exposiciones a productos químicos y fármacos como factores desencadenantes de SSc, entre ellos destacan: pesticidas, cloruro de vinilo, disolventes orgánicos, taxanos, gemcitabina, implantes mamarios de silicona, gadolinio y L-triptófano, entre otros. [18] [19] [20] [21]

En cuanto a la fisiopatología, esta no está todavía del todo esclarecida. Las teorías clásicas afirman que estamos ante una enfermedad fibrótica prototipo, dentro de los trastornos reumáticos autoinmunes. Es probable que esta explicación sea excesivamente simple, para explicar una patología tan compleja. [22] Teorías más modernas afirman que la clave de la SSc es una desregulación de la capacidad de reparación del tejido conectivo ante una lesión. Al comienzo, la SSc se manifiesta con disfunción microvascular y fenómenos autoinmunes. [23] [24] La progresión de la enfermedad es compleja y multifactorial, igual que su génesis.

La piedra angular del manejo de la esclerosis sistémica en la actualidad es el empleo de guías de práctica clínica realizadas por expertos y en las que se reflejan recomendaciones tipificadas por nivel de evidencia. De entre estas guías destaca la de la EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR). [25]

En la evaluación de la afectación órgano-específica se deben llevar a cabo una serie de estudios de screening, que se muestran en la [Tabla 2]. El manejo de la enfermedad se realizará en función de las distintas manifestaciones de la misma, tal y como se muestra en la [Tabla 3].

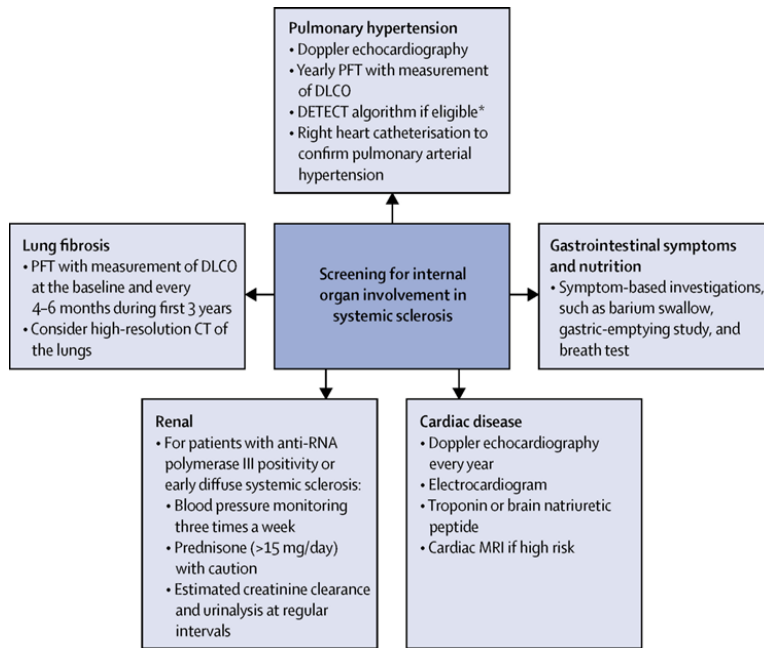


Tabla 2: Diagnóstico de las manifestaciones de la esclerosis sistémica

En los casos recién diagnosticados de esclerosis sistémica y durante su seguimiento es importante identificar las complicaciones puedan requerir un manejo específico. [Adaptado de: *Systemic sclerosis*. Denton CP, Khanna D. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9]

PFT = prueba de función pulmonar.

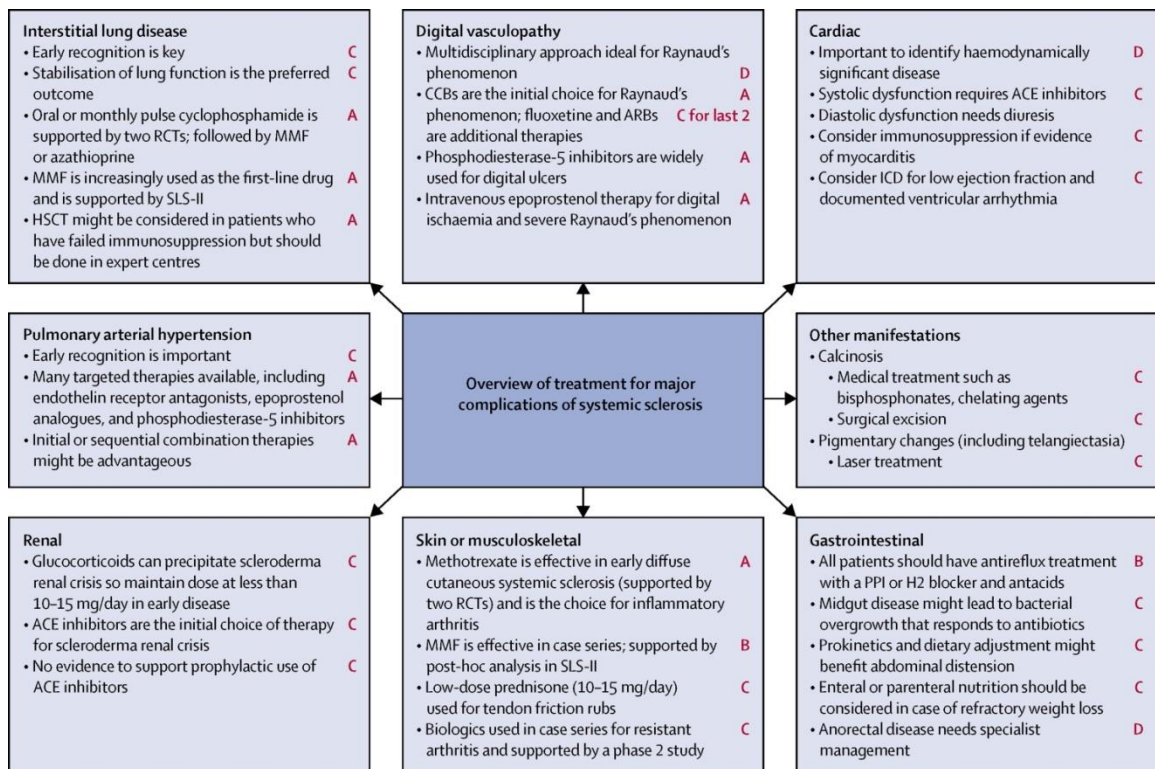


Tabla 3: Resumen del manejo de las manifestaciones de la esclerosis sistémica

ECA = ensayo controlado aleatorio. MMF = micofenolato de mofetilo. sGC = guanilato ciclasa soluble. CCB = bloqueadores de los canales de calcio. BRA = bloqueadores de los receptores de angiotensina. ACE = enzima convertidora de angiotensina. SLS-II = Esclerodermia pulmonar Estudio-II. HSCT = sistema de trasplante de células hemopoyéticas. DAI = desfibrilador cardioversor implantable. PPI = inhibidor de la bomba de protones. [Adaptado de: *Systemic sclerosis*. Denton CP, Khanna D. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9]

Los perfiles de autoanticuerpos en la esclerosis sistémica son importantes para el diagnóstico y los patrones distintivos de ANA forman parte actualmente de los criterios de clasificación. [26] Sin embargo, existe una amplia gama de anticuerpos específicos de SSc y estos están asociados con complicaciones de los órganos internos. [27] Los patrones de ANAs de esta patología son, en general, mutuamente excluyentes, lo cual permite una estadificación temprana de la historia natural de la enfermedad y ayuda en su manejo. Entre los patrones de autoanticuerpos más estudiados se encuentran: los anti-centrómero (asociado con esclerosis sistémica limitada e hipertensión arterial pulmonar), anti-Scl-70 (asociado con esclerosis sistémica difusa, fibrosis pulmonar progresiva y úlceras digitales), anti-ARN polimerasa III (asociado con esclerosis sistémica difusa, crisis renal esclerodérmica y discapacidad de la mano) y patrón nucleolar (asociado con enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión arterial pulmonar). [28] Algunos casos son ANA negativos y generalmente tienen un subtipo distinto, que suele asociarse con un mal pronóstico. Otros casos de ANA negativos se relacionan con un overlap. [29]

Actualmente, se están desarrollando nuevas clasificaciones basadas en los perfiles de expresión genética, que permitan la creación de nuevos subgrupos de pacientes, permitiendo así un manejo más personalizado. [30]

Finalmente, la SSc sigue siendo un reto en la medicina, debido a su pronóstico tan negativo, por lo que el desarrollo de nuevos fármacos o el empleo de otros ya existentes y utilizados con otros fines para tratarla eficazmente es una necesidad imperiosa. [31]

Una posible alternativa terapéutica son las terapias biológicas (TB), que son fármacos elaboradas por organismos vivos de forma natural o mediante procesos de laboratorio. Estos fármacos se dirigen generalmente contra dianas específicas de las superficies celulares o frente a moléculas naturales mediadoras de las señales celulares. Las TB incluyen anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento, interleucinas (IL), interferones (IFN), vacunas antitumorales y terapias génicas.

De entre estas, cabe destacar el Rituximab, como posible tratamiento para algunas de las manifestaciones de la SSc.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.

Rituximab se une específicamente al receptor CD20 e induce la lisis de linfocitos B por citotoxicidad mediada por complemento o por anticuerpos. Un tercer mecanismo posible de acción incluye la apoptosis de las células B. Como el CD20 no está presente en las células madre, en las pre-B precoces y en las plasmáticas, esta depleción es reversible (generalmente menos de 6 meses) y no afecta a las células maduras. La vida media de rituximab es de 21 días, pero sus efectos farmacodinámicos perduran aproximadamente 6 meses. [32]

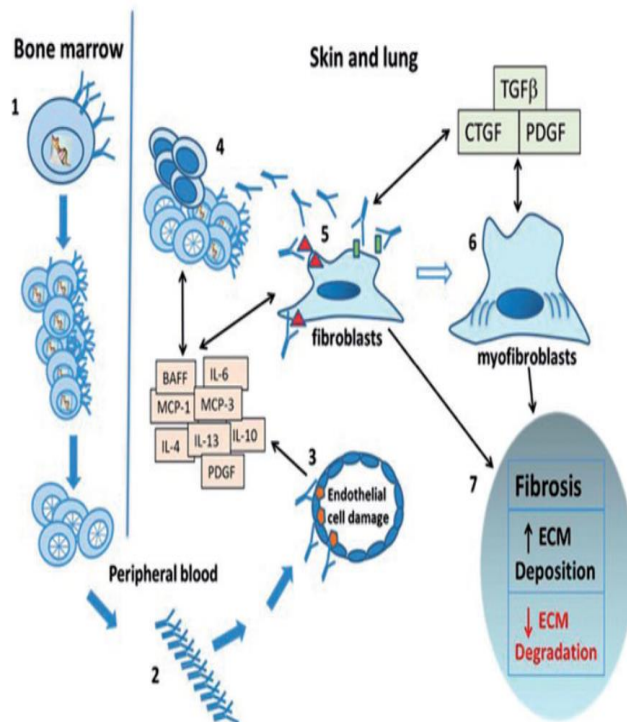


Imagen 3:

Propuesta de mecanismo por el cual las células B promueven la fibrosis de la piel y los pulmones en la SSc

(1) Las células B autoinmunes escapan a la destrucción, la proliferación clonal ocurre con la producción de células plasmáticas. (2) Autoanticuerpos al llegar a la sangre periférica. (3) Los autoanticuerpos activadores estimulan ET-AR y AT-1R en las células endoteliales, con la consiguiente producción de citocinas y factores de crecimiento. (4) Se forman infiltrados inflamatorios linfoplasmocíticos en los tejidos lo que contribuye a una mayor producción de autoanticuerpos y citocinas a través de mecanismos TH2. (5) Los anticuerpos estimulan directamente ET-AR, AT-2R, PDGFR y fibrilina-1R en la superficie de fibroblastos que conduce a la activación crónica, aumentada por bucles autocrinos que implican TGF- β , CTGF, PDGFR y ET-1. (6) Transformación disregulada a miofibroblastos, que presentan actina muscular intracelular que conduce a la contracción de los tejidos extracelulares. (7) Fibrosis a partir de una mayor producción de colágeno y reticulación, mayor producción de ECM y menor rotación. [Adaptado de: Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: Should we be using it today? McQueen FM, Solanki K. Rheumatol (United Kingdom). 2014;54(5):757-767. doi:10.1093/rheumatology/keu463]

CTGF: factor de crecimiento del tejido conectivo;
ECM: matriz extracelular

2.2. JUSTIFICACIÓN

Conocer la eficacia, a partir de los datos publicados en la literatura, de Rituximab puede permitirnos un mayor conocimiento de las distintas opciones terapéuticas en el tratamiento de la esclerosis sistémica y por tanto permitir un mejor manejo de la enfermedad que redunde en una mejora en la atención de los pacientes que sufren esta enfermedad.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El presente Trabajo de fin de Grado con nivel de Máster en Medicina tiene como objetivo principal:

Analizar si el Rituximab tiene una eficacia clínica (mejoría de la afectación: cardíaca, pulmonar, renal, gastrointestinal, cutánea o músculoesquelética) estadísticamente superior a los tratamientos clásicos con corticoesteroides y otros inmunosupresores (metotrexato, micofenolato, etc.) a partir de datos procedentes de ensayos clínicos mediante la realización secuencial de:

1. Una Revisión Sistemática de la literatura, que permita localizar todos los artículos científicos en formato final de publicación, que aporten datos de eficacia sobre el tratamiento con Rituximab en pacientes diagnosticados de Esclerosis Sistémica publicados hasta el - 13/02/2019.

2. Siempre que la información contenida en los artículos localizados sea suficiente y comparable se procederá a la realización de un análisis que sintetice los datos de eficacia obtenidos, valorando tanto la eficacia observada, la posibilidad de existencia de sesgo de publicación, así como el análisis de la heterogeneidad en los distintos estudios y, en caso de ser significativa, intentar explicarla mediante meta-regresión.

3.2. OBJETIVO SECUNDARIO

Como objetivos secundarios pretendemos:

- Valorar la mejoría de la situación clínica basal de los pacientes al implementar la terapia con Rituximab

- Valorar la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con respecto a su situación basal tras ser tratados con Rituximab

3.3. HIPÓTESIS

La hipótesis manejada a la hora de plantear el presente trabajo es que el Rituximab es un fármaco con un perfil de eficacia superior a placebo y la los tratamientos clásicos en el tratamiento de pacientes con Esclerosis Sistemática.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Para responder a los objetivos planteados anteriormente se realizó una estrategia de búsqueda sensible, una selección en base a criterios establecidos previamente y un análisis de la evidencia recuperada de todos los estudios que examinen la relación entre el tratamiento con Rituximab y los pacientes que padecen esclerosis sistémica.

El Consenso PRISMA [33] se seguirá durante el desarrollo de toda la revisión y metaanálisis.

4.1.1. UNIDADES DE ESTUDIO

Para llevar a cabo las revisiones sistemáticas seleccionamos como unidades de estudio aquellos artículos publicados en revistas científicas entre los años 2000 y 2019. Estos estudios serán RCT, randomized controlled trials (ensayos clínicos randomizados), y estudios observacionales que midan la eficacia del Rituximab en el tratamiento de la esclerosis sistémica.

4.1.1.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Usando la estrategia PICOS para el desarrollo de la pregunta a investigar, se han incluido en la revisión sistemática los estudios que han reunido las siguientes condiciones:

-P (*Population*): Se han seleccionado estudios que contengan pacientes con diagnóstico de SSc en base a criterios de clasificación del American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism criteria for the classification of systemic sclerosis (2013), sin límite de edad.

-I (*Intervention*): Haber recibido tratamiento con Rituximab en monoterapia o acompañado de corticoesteroides u otro fármaco inmunosupresor.

-C (*Control, Comparation*): Se han incluido estudios en los que figure cualquier alternativa a Rituximab (placebo, tratamiento convencional con corticoesteroides e inmunosupresores o situación basal previa sin tratamiento).

-O (*Outcome*): Se han seleccionado estudios que hagan referencia a datos de eficacia de tratamiento a través de cualquier parámetro usado para valorar las complicaciones orgánicas propias de la SSc (Score de Rodnan, parámetros espirométricos, valoración cardiovascular, etc.)

-S (*Study design*): Se han seleccionado preferentemente ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego, pero también se han admitido ensayos antes-después y estudios retrospectivos.

4.1.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE ESTUDIOS

Los motivos de exclusión de estudios de la búsqueda bibliográfica han sido:

-Estudios que contengan pacientes que presenten otras patologías reumatológicas que no sean la SSc

-Estudios que no aporten información sobre parámetros de eficacia

-Estudios descriptivos o revisiones previas

-Estudios realizados con una n menor que 2

4.1.2. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Se han identificado estudios en formato final de publicación.

4.1.2.1. PLANTEAMIENTO

Se han identificado estudios a partir de las siguientes bases de datos informáticas:

-Medline, a través de PubMed

-Embase, a través de Ovid

-Cochrane Library

-Web of science

La estrategia de búsqueda realizada consistió en explorar todos los sinónimos identificados de la población a estudio (pacientes con Esclerosis Sistémica) y de la intervención a medir (términos sinónimos de Rituximab) tanto en vocabulario libre como en términos MeSH. Los términos se detallan en la tabla mostrada a continuación:

<u>Población</u>	<ul style="list-style-type: none">-<i>Scleroderma, Systemic</i>-<i>Systemic Sclerosis</i>-<i>Sclerosis, Systemic</i>-<i>Systemic Scleroderma</i>-<i>Scleroderma, Diffuse</i>-<i>Scleroderma, Progressive</i>-<i>Progressive Scleroderma</i>-<i>Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis</i>-<i>Sudden Onset Scleroderma</i>-<i>Scleroderma, Sudden Onset</i>-<i>Sclerodermas, Sudden Onset</i>-<i>Sudden Onset Sclerodermas</i>-<i>Diffuse Systemic Sclerosis</i>-<i>Diffuse Systemic Scleroses</i>-<i>Scleroses, Diffuse Systemic</i>-<i>Sclerosis, Diffuse Systemic</i>
-------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Systemic Scleroses, Diffuse</i> -<i>Systemic Sclerosis, Diffuse</i> -<i>Diffuse Scleroderma</i> -<i>Sclerosis, Progressive Systemic</i> -<i>Progressive Systemic Sclerosis</i> -<i>Systemic Sclerosis, Progressive</i>
<u>Intervención</u>	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Rituximab</i> -<i>CD20 Antibody, Rituximab</i> -<i>Rituximab CD20 Antibody</i> -<i>Mabthera</i> -<i>IDEC-C2B8 Antibody</i> -<i>IDEC C2B8 Antibody</i> -<i>IDEC-C2B8</i> -<i>IDEC C2B8</i> -<i>GP2013</i> -<i>Rituxan</i>

Tabla 4.- Términos de búsqueda en función de: población e intervención (incluye términos MESH)

4.1.2.2. LÍMITES DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA

La búsqueda bibliográfica se ha limitado por idioma (restringiéndose a estudios publicados en inglés, español, portugués, francés e italiano) y a estudios en seres humanos.

4.1.2.3. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

4.1.2.3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN MEDLINE

Con fecha 13/02/ 2019 se introdujo el siguiente comando de búsqueda:

(Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis OR Sclerosis, Systemic OR Systemic Scleroderma OR Scleroderma, Diffuse OR Scleroderma, Progressive OR Progressive Scleroderma OR Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis OR Sudden Onset Scleroderma OR Scleroderma, Sudden Onset OR Sclerodermas, Sudden Onset OR Sudden Onset Sclerodermas OR Diffuse Systemic Sclerosis OR Diffuse Systemic Scleroses OR Scleroses, Diffuse Systemic OR Sclerosis, Diffuse Systemic OR Systemic Scleroses, Diffuse OR Systemic Sclerosis, Diffuse OR Diffuse Scleroderma OR Sclerosis, Progressive Systemic OR Progressive Systemic Sclerosis OR Systemic Sclerosis, Progressive) AND (Rituximab OR CD20 Antibody, Rituximab OR Rituximab CD20 Antibody OR Mabthera OR IDEC-C2B8 Antibody OR IDEC C2B8 Antibody OR IDEC-C2B8 OR IDEC C2B8 OR GP2013 OR Rituxan)

4.1.2.3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN EMBASE

La búsqueda en Embase, a través de Ovid, se realizó el 13/02/2019 introduciendo el siguiente comando de búsqueda:

(Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis OR Sclerosis, Systemic OR Systemic Scleroderma OR Scleroderma, Diffuse OR Scleroderma, Progressive OR Progressive Scleroderma OR Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis OR Sudden Onset Scleroderma OR Scleroderma, Sudden Onset OR Sclerodermas, Sudden Onset OR Sudden Onset Sclerodermas OR Diffuse Systemic Sclerosis OR Diffuse Systemic Scleroses OR Scleroses, Diffuse Systemic OR Sclerosis, Diffuse Systemic OR Systemic Scleroses, Diffuse OR Systemic Sclerosis, Diffuse OR Diffuse Scleroderma OR Sclerosis, Progressive Systemic OR Progressive Systemic Sclerosis OR Systemic Sclerosis, Progressive) AND (Rituximab OR CD20 Antibody, Rituximab OR Rituximab CD20 Antibody OR Mabthera OR IDEC-C2B8 Antibody OR IDEC C2B8 Antibody OR IDEC-C2B8 OR IDEC C2B8 OR GP2013 OR Rituxan)

4.1.2.3.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN COCHRANE LIBRARY

La búsqueda en la biblioteca Cochrane se realizó el 13/02/2019 introduciendo el siguiente comando de búsqueda:

(Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis OR Sclerosis, Systemic OR Systemic Scleroderma OR Scleroderma, Diffuse OR Scleroderma, Progressive OR Progressive Scleroderma OR Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis OR Sudden Onset Scleroderma OR Scleroderma, Sudden Onset OR Sclerodermas, Sudden Onset OR Sudden Onset Sclerodermas OR Diffuse Systemic Sclerosis OR Diffuse Systemic Scleroses OR Scleroses, Diffuse Systemic OR Sclerosis, Diffuse Systemic OR Systemic Scleroses, Diffuse OR Systemic Sclerosis, Diffuse OR Diffuse Scleroderma OR Sclerosis, Progressive Systemic OR Progressive Systemic Sclerosis OR Systemic Sclerosis, Progressive) AND (Rituximab OR CD20 Antibody, Rituximab OR Rituximab CD20 Antibody OR Mabthera OR IDEC-C2B8 Antibody OR IDEC C2B8 Antibody OR IDEC-C2B8 OR IDEC C2B8 OR GP2013 OR Rituxan)

4.1.2.3.4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN WEB OF SCIENCE

La búsqueda en la base de datos Web of Science se realizó el 13/02/2019 introduciendo el siguiente comando de búsqueda:

(Scleroderma, Systemic OR Systemic Sclerosis OR Sclerosis, Systemic OR Systemic Scleroderma OR Scleroderma, Diffuse OR Scleroderma, Progressive OR Progressive Scleroderma OR Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis OR Sudden Onset Scleroderma OR Scleroderma, Sudden Onset OR Sclerodermas, Sudden Onset OR Sudden Onset Sclerodermas OR Diffuse Systemic Sclerosis OR Diffuse Systemic Scleroses OR Scleroses, Diffuse Systemic OR Sclerosis, Diffuse Systemic OR Systemic Scleroses, Diffuse OR Systemic Sclerosis, Diffuse OR Diffuse Scleroderma OR Sclerosis, Progressive Systemic OR Progressive Systemic Sclerosis OR Systemic Sclerosis, Progressive) AND (Rituximab OR CD20 Antibody, Rituximab OR Rituximab CD20 Antibody OR Mabthera OR IDEC-C2B8 Antibody OR IDEC C2B8 Antibody OR IDEC-C2B8 OR IDEC C2B8 OR GP2013 OR Rituxan)

4.1.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Todos los artículos, obtenidos en la búsqueda en las distintas bases de datos bibliográficas susceptibles de ser incorporados a la revisión sistemática han sido incluidos en una base de datos del gestor bibliográfico EndNote®x4.

La estrategia para la inclusión final de los artículos en la revisión sistemática consistió en una selección llevada a cabo por 2 revisores (R1: José Luis Puga y R2: Dr. David Fernández) que se desarrolló en dos fases:

En la primera fase, que se realizó en sesiones de 10 minutos a través de la biblioteca creada en el programa EndNote, cada revisor realizó una lectura de todas las entradas eliminando por título aquellas que no se relacionen con el tema de la revisión. La biblioteca resultante fue grabada con el identificador de cada revisor (Biblioteca_R1.enl y Biblioteca_R2.enl).

En una segunda fase, la biblioteca resultante de la fase anterior se revisó, de forma que cada revisor evaluó nuevamente la biblioteca que ha creado seleccionando a través de los abstracts aquellas entradas que considera se relaciona con el tema en estudio. Se creó una nueva biblioteca final para cada uno de los revisores (Biblioteca_FinalR1.enl y Biblioteca_FinalR2.enl) donde constó nuevamente el identificador de cada uno de ellos.

Posteriormente se sintetizaron ambas bibliotecas en una biblioteca final (Biblioteca_FINAL.enl) en la que quedaron incluidos los artículos concordantes entre ambos revisores. Los artículos no concordantes fueron evaluados por un tercer revisor (R3: Dr. Alejandro Souto) de forma que se encargó de seleccionar por título y abstract aquellos artículos que consideró relacionados con el tema (Biblioteca_FinalR3.enl) y que se añadieron a la biblioteca final.

Una vez creada la biblioteca final, se localizaron todos los artículos incluidos, para su posterior lectura y selección definitiva en el registro y análisis de datos.

4.1.3.1. BÚSQUEDA SECUNDARIA

Durante la lectura de los artículos seleccionados se realizó la revisión de la bibliografía de cada uno de ellos de forma que si existía algún artículo relacionado con el tema y que no fuese incluido, se procedería a su lectura e inclusión.

4.1.4. RECOGIDA DE DATOS

Durante la fase de recogida de datos procedentes de los diferentes artículos se diseñaron hojas de Microsoft Excel donde se recogieron los datos de cada estudio, incluidas las causas de exclusión de los artículos que, una vez realizada la lectura detallada de los mismos, no se han ajustado a los criterios de inclusión previamente descritos.

4.1.4.1. VARIABLE PRINCIPAL DEL ESTUDIO: EFICACIA DE RITUXIMAB EN SSc

Definida como la mejoría de los parámetros exploratorios de los pacientes tratados con Rituximab comparado con la situación basal o con el fármaco comparador (tratamiento convencional o placebo).

Se expresa en valor absoluto o porcentaje de la respuesta a Rituximab de los pacientes en función de varios parámetros exploratorios, frente a la situación basal de dichos parámetros o frente a los resultados obtenidos con el comparador.

Dichos parámetros exploratorios son:

-Espirometría, tomando datos de: capacidad vital forzada (FVC), difusión de CO (DLCO), capacidad pulmonar total (TLC) y volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV1). [34]

-Score de Rodnan: el modified Rodnan Skin Score (mRSS) es una medida del grosor de la piel, que se utiliza como medida de resultado primaria o secundaria en ensayos clínicos de esclerosis sistémica, y que tomamos como baremo de valoración cutánea en nuestro estudio. [35]

-HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index): [36] el cuestionario de evaluación de la salud es un parámetro empleado en alguno de los estudios analizados, que nos pareció conveniente incluir.

-Número de úlceras en las manos.

- Pulse wave velocity (PWV): entendida como la velocidad a la cual el pulso de presión sanguínea se propaga a través del sistema circulatorio. [37]

-Ecocardiografía, tomando datos de: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF/FEVI) y de presión arterial pulmonar sistólica (sPAP). [38]

-Filtrado glomerular valorado en ml/min/1.73 m²

-DAS28-ESR: el DAS28 es una medida de actividad de la Artritis Reumatoide que valora 28 articulaciones y que alguno de los estudios incluidos valora en pacientes con SSc. [39]

-Capilaroscopia, tomando datos de: capilares perdidos, megacapilares, hemorragias y neoangiogénesis. [40]

4.1.4.2. VARIABLES DESCRIPTIVAS DEL ESTUDIO:

1. Identificación del estudio (autor/es, año de publicación y NCT: number of clinical trial)
2. Diseño y fase del estudio
3. Fármaco empleado como intervención (Rituximab)

4. Dosis de fármaco empleada
5. Control o comparador
6. Número de pacientes incluidos en el estudio
7. Duración del estudio en semanas
8. Nivel de evidencia científica del estudio según escala de niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidenced-based Medicine [46]
9. Nivel de calidad del estudio según la Guidelines for Assessing Quality in Prognostic Studies on the Basis of Framework of Potential Biases [47]

4.1.4.3. VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LOS PACIENTES DE CADA ESTUDIO:

1. Edad media de los pacientes
2. Años de duración de la enfermedad desde el diagnóstico
3. Porcentaje de mujeres en el estudio
4. Porcentaje de pacientes con enfermedad difusa
5. Porcentaje de pacientes con positividad para Sc170

4.1.4.4. VALORACIÓN DE LA CALIDAD Y DEL NIVEL DE EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS

La presente revisión sistemática contendrá solamente estudios cuyo diseño es ensayo clínico aleatorizado doble ciego, ensayo antes-después y estudios observacionales retrospectivos.

La calidad de los estudios será evaluada mediante la escala de Calidad de los estudios incluidos ad hoc basada en Guidelines for Assessing Quality in Prognostic Studies on the Basis of Framework of Potential Biases. [41] Dicha escala tiene en cuenta los diferentes dominios a evaluar en una escala de calidad para las revisiones sistemáticas en estudios de pronóstico

Para evaluar el nivel de evidencia de cada estudio se usarán los niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidenced-based Medicine [42]

4.2. ANÁLISIS DE EFICACIA. META-ANÁLISIS.

Para responder a los objetivos planteados anteriormente se realizará una estrategia de búsqueda sensible, una selección en base a criterios establecidos previamente y un análisis de la evidencia recuperada de todos los estudios que examinen la relación entre el tratamiento con Rituximab y los pacientes que padecen esclerosis sistémica.

4.2.1. PLANTEAMIENTO

En caso de que la información obtenida sea comparable y suficiente se realizará un meta-análisis que sintetice los datos de eficacia de los distintos estudios recogidos en la revisión.

Se plantea realizar meta-análisis siempre que se cumplan los siguientes criterios:

1. Que se identifiquen al menos tres ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) distintos en los que se emplee la misma molécula con la misma pauta posológica.
2. Que el estudio nos proporcione idénticos parámetros de eficacia.
3. Que dichos parámetros de eficacia sean obtenidos a la misma semana de tratamiento, para cada dosis de Rituximab

Se generará un análisis estadístico basado en el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird [43] generando una Standard Median Deviation (SMD, desviación estándar de la media). El IC 95% de la SMD no ha de cruzar el 0 para ser significativo (discernir mejoría o empeoramiento de la situación funcional). Los análisis de capacidades pulmonares o la FEVI mostrarán mejoría cuando sean positivos; mientras que análisis como el mRSS, la PAP o el HAQ-DI la mostrarán cuando sean negativos.

Se representará mediante un gráfico de diamante o de bosque (forest-plot).

4.2.2. VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE PUBLICACIÓN

Para cada meta-análisis generaremos un gráfico de embudo o funnel plot para valorar el posible sesgo de publicación, mediante la representación gráfica de la simetría entre los valores inversos de la desviación estándar de cada estudio.

Además realizaremos el test de Egger [44] para cerciorarse si existe significación estadística sobre el posible sesgo de publicación. Consideramos valores de P menores de 0.05 como significativos para ser indicativos de sesgo de publicación.

4.2.3. VALORACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD. META-REGRESIÓN.

Mediremos la heterogeneidad entre los distintos estudios empleados en el análisis mediante el estadístico I^2 descrito por Higgins y Thompson [45]. Escogimos un valor de I^2 superior al 40% para representar valores elevados de la heterogeneidad en los estudios incluidos en nuestro meta-análisis.

En los casos en los que la heterogeneidad resulte significativa, investigaremos mediante meta-regresión las posibles variables que permitan explicar la heterogeneidad observada. Los parámetros que tendremos en cuenta a la hora de realizarla serán:

1. El diseño del estudio
2. El número de pacientes incluidos (n)
3. El tipo de comparador empleado (placebo o tratamiento convencional) o la ausencia del mismo
4. La media de años de duración de la enfermedad desde el diagnóstico de SSC
5. El porcentaje de mujeres
6. El porcentaje de pacientes con tratamiento previo
7. El porcentaje de pacientes con tratamiento concomitante con esteroides
8. El porcentaje de pacientes con Scl70 positivo
9. El porcentaje de pacientes con enfermedad difusa
10. El valor medio del mRSS inicial de los pacientes en estudio
11. El valor medio del mRSS final de los pacientes en estudio
12. El valor medio de la FVC inicial de los pacientes en estudio
13. El valor medio de la FVC final de los pacientes en estudio
14. El valor medio de la DLCO inicial de los pacientes en estudio
15. El valor medio de la DLCO final de los pacientes en estudio
16. El valor medio de la TLC inicial de los pacientes en estudio
17. El valor medio de la TLC final de los pacientes en estudio
18. El valor medio del FEV1 inicial de los pacientes en estudio
19. El valor medio del FEV1 final de los pacientes en estudio

20. El valor medio de la FEVI inicial de los pacientes en estudio
21. El valor medio de la FEVI final de los pacientes en estudio
22. El valor medio de la PAP inicial de los pacientes en estudio
23. El valor medio de la PAP final de los pacientes en estudio
24. El valor medio del HAQ-DI inicial de los pacientes en estudio
25. El valor medio del HAQ-DI final de los pacientes en estudio

5. RESULTADOS

5.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA

5.1.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda a través de las bases de datos Medline, Cochrane Library, Web of Science y Embase proporcionó un total de 6681 referencias bibliográficas, quedando reducidas a 549 referencias tras aplicar los límites de diseño de estudio, idioma y estudios en seres humanos descritos en la sección de métodos de este trabajo. De esas 549 referencias, 101 fueron descartadas por estar duplicadas, quedando 448 susceptibles de ser revisadas.

Tras la lectura del título y abstract de cada una de las 448, el Revisor 1 (José Luis Puga) seleccionó 140 estudios y el Revisor 2 (Dr. David Fernández) 124; estableciendo así un total de 264 referencias candidatas a ser incluidas en la revisión final. De esas 264 referencias, 194 estaban duplicadas; lo que implicaba que 97 estudios concordaban para R1 y R2 y eran aptos para la revisión y 70 eran discordantes.

Las 70 referencias discordantes fueron revisadas por el Revisor 3 (Dr. Alejandro Souto), que seleccionó 10 para incluir en la revisión final.

En total se seleccionaron 107 estudios que a juicio de los revisores cumplían criterios para ser incluidas. Tras esta primera fase de cribado se procedió a la localización y lectura completa de los artículos científicos.

De los 107 artículos seleccionados, un total de 32 artículos cumplieron los criterios de inclusión y se procedió a la extracción de datos para el análisis de eficacia. La relación de estudios incluidos se presenta a continuación

Tabla 5: Relación de estudios incluidos en la Revisión Sistemática

Study	Design	Treatment	Control	n	LE	Q	Time	Age	Disease_D	Women
Ananyeva et al (2013) [46]	CT Ph2	Rituximab	-	27	2	81.818	12 months	45	7 years	96.3%
Boonstra et al (2017) [47]	CT Ph2	Rituximab	PBO	16	2	94.828	24 months	40.6	<2 years	87.50%
Bosello et al (2015) [48]	CT Ph2	Rituximab	-	20	2	83.333	48.5 months	41.4	2.5 years	85.0 %
Brezinschek et al (2017) [49]	CT Ph2	Rituximab	-	24	2	46.296	40 months	-	-	75.0 %

Brickmann et al (2012) [50]	CT Ph2	Rituximab	-	4	2	57.407	6 months	47.5	-	100 %
Daoussis et al (2013) [51]	CT Ph2	Rituximab	-	25	2	67.241	12 months	54.5	6 years	76.0 %
Daoussis et al (2017) [52]	CT Ph2	Rituximab	Conventional treatment	51	2	89.655	-	53.21	4.15 years	80.30%
Desinova et al (2013) [53]	CT Ph2	Rituximab	-	16	2	50.000	18 months	48.2	5.2 years	87.5%
Fratlicelli et al (2018) [54]	CT Ph2	Rituximab + MMF	-	18	2	93.103	12 months	51	2.25 years	55.56%
Giuggioli et al (2015) [55]	CT Ph2	Rituximab	-	10	1	81.034	37 months	46	6.3 years	60.0%
Guzelant et al (2016) [56]	Retrospect	Rituximab	Conventional treatment	18	4	56.897	21 months	50.3	2 years	88.89%
Jordan et al (2015) [57]	Retrospect	Rituximab	Untreatment	50	4	67.241	7.5 months	47.5	5 years	70.0%
Kokosi et al (2015) [58]	Retrospect	Rituximab	-	18	4	51.724	8 months	57.5	-	77.78%
Koneva et al (2015) [59]	CT Ph2	Rituximab	-	54	2	58.621	25.7 months	48.5	6.5 years	81.48%
Konradi et al (2014) [60]	CT Ph2	Rituximab	-	10	2	53.571	6 months	39	3.5 years	-
Lafyatis et al (2009) [61]	CT Ph2	Rituximab	-	15	2	83.929	12 months	48.5	1.2 years	86.67%
Lepri et al (2016) [62]	CT Ph2	Rituximab	-	23	2	66.071	48 months	58.8	7.96 years	86.9%
Lumetti et al (2018) [63]	Retrospect	Rituximab	-	18	4	57.143	164.4 months	54.6	11.4 years	66.67%
Maslyanskiy et al (2014) [64]	CT Ph2	Rituximab	-	5	3	57.143	6 months	39.2	4.96 years	80.0 %

Melissaropoulos et al (2015) [65]	CT Ph2	Rituximab	-	30	2	67.857	60 months	56	4 years	73.33%
Melsens et al (2018) [66]	CT Ph2	Rituximab	-	17	2	94.828	24 months	51	0.83 years	35.29%
Moazedi-Fuerst et al (2015) [67]	CT Ph2	Rituximab	-	12	2	36.207	60 months	-	-	-
Mohammed et al (2017) [68]	CT Ph2	Rituximab	-	4	2	72.414	6 months	46.5	7.25 years	100 %
Narvaez et al (2014) [69]	CT Ph2	Rituximab	-	30	2	60.714	12.8 months	54	9.4 years	86.7%
Onat et al (2016) [70]	CT Ph2	Rituximab	-	39	2	60.714	25 months	58.1	2.5 years	94.9%
Panos et al (2015) [71]	CT Ph2	Rituximab	-	13	2	37.931	18 months	54	7 years	92.31%
Said-Bouyeri et al (2015) [72]	CT Ph2	Rituximab	PBO	17	2	68.966	22 months	39	-	82.0%
Sari et al (2017) [73]	Retrospect	Rituximab	-	14	4	79.310	19 months	53.2	9.1 years	92.86%
Sircar et al (2018) [74]	CT Ph2	Rituximab	Conventional treatment	60	1	93.103	6 months	35.59	1.86 years	83.33%
Smith et al (2013) [75]	CT Ph2	Rituximab	-	8	2	96.552	24 months	38	0.83 years	37.5%
Smith et al (2014) [76]	CT Ph2	Rituximab	-	6	2	55.357	20 months	-	-	-
Vilela et al (2016) [77]	Retrospect	Rituximab	-	10	4	71.429	6 months	38.3	6.6 years	90.0 %

Seguindo las recomendaciones del consenso PRISMA para la elaboración de Revisiones Sistemáticas [33] se generó un diagrama de flujo para mostrar la estrategia de selección de artículos a lo largo de las distintas etapas de la misma, que se muestra a continuación:

5.1.1.1. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

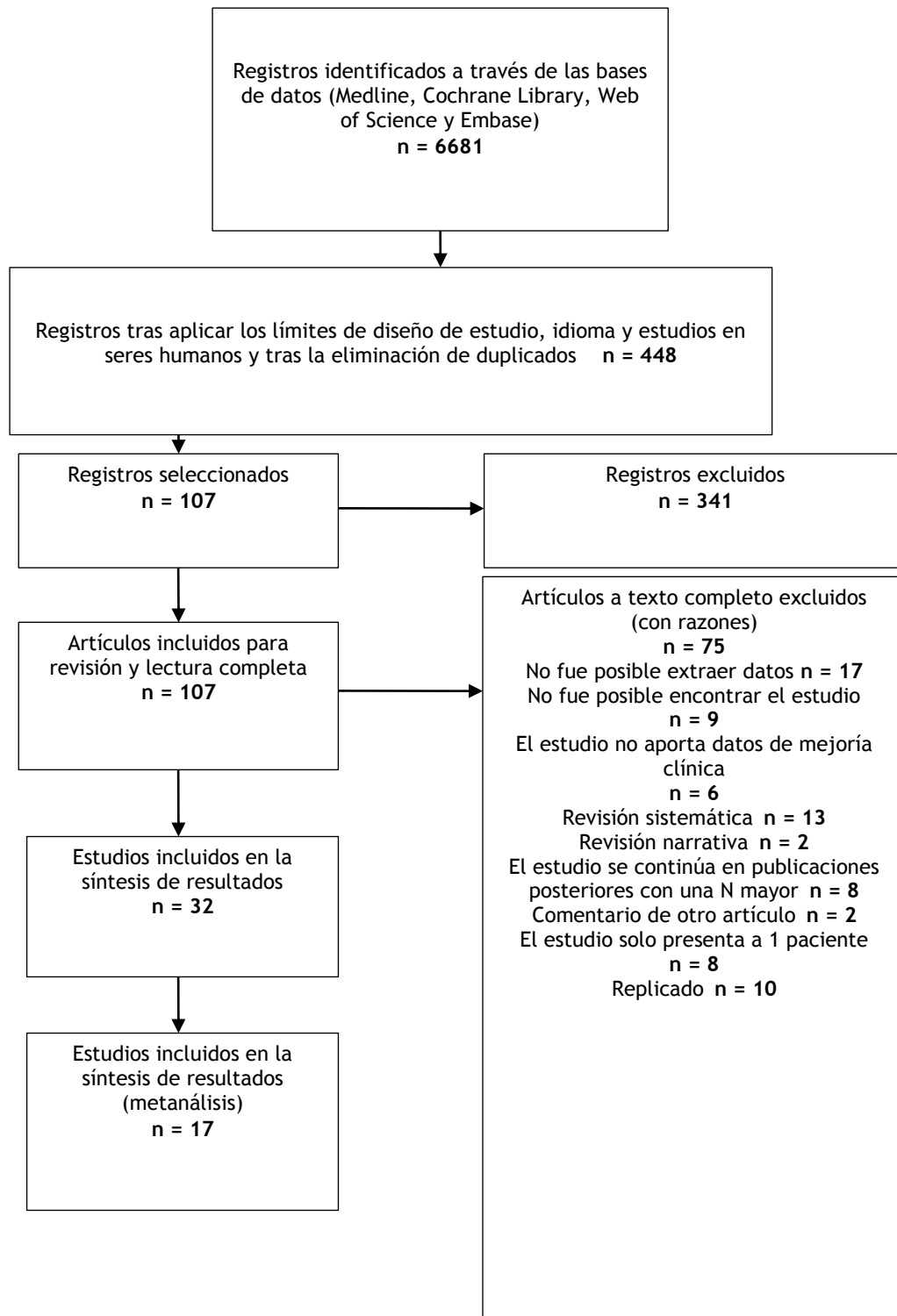


Tabla 6: Diagrama de flujo de la revisión sistemática

5.1.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

De los 32 estudios incluidos en la revisión sistemática, 26 fueron ensayos de antes y después que enfrentaban la evolución de pacientes tratados con rituximab frente a su situación basal, 2 fueron estudios con control mediante placebo, 3 con control mediante tratamiento convencional y 1 enfrentaba pacientes tratados frente a pacientes sin tratamiento.

Los parámetros más ampliamente empleados para valorar la eficacia de Rituximab han sido la variación de: mRSS, FVC, DLCO, TLC, FEV1, FEV1, PAP y HAQ-DI; con valores tomados a las semanas: 12, 24, 48, 96 y a los 2.5 años.

Asimismo existían estudios que contenían parámetros de eficacia alternativos como: DAS28-ESR, PWV (pulse wave velocity), tasa de filtración glomerular, número de úlceras en las manos y capilaroscopia; y otros intervalos de tiempo para la toma de valores (semanas: 12, 30, 36, 60 y 72 entre otras). Igualmente, al no obtenerse estas respuestas en 3 o más estudios diferentes, pero de características similares, no pudieron ser incluidas en los análisis estadísticos realizados.

5.1.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS

Los motivos de exclusión se detallan a continuación:

10 artículos estaban replicados, 9 no pudieron ser localizados, 17 no presentaban datos extraíbles, 13 eran revisiones sistemáticas, 2 eran revisiones narrativas, 8 se continuaban en publicaciones posteriores que presentaban N mayores, 6 no aportaban datos de mejoría clínica, 2 eran comentarios de otro artículo y 8 presentaban a un único paciente.

Tabla 7: Relación de estudios excluidos de la Revisión Sistemática

Author	Study	Year	Reason of exclusión
Alekseev et al [78]	The succesful use of Rituximab in three patients with Juvenile Systemic Sclerosis	2015	No fue posible extraer datos
Ananjeva et al [79]	B lymphocyte depletion in Systemic Sclerosis-associated interstitial lung disease after treatment with standard and low doses of Rituximab	2014	El estudio no aporta datos de mejoría clínica
Arai et al [80]	A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation	2016	No fue posible extraer datos
Aringer et al [81]	Systemic sclerosis phase III clinical trials: Hope on the horizon?	2018	Revisión sistemática

Asano et al [82]	Recent advances in the treatment of skin involvement in systemic sclerosis	2017	Revisión sistemática
Avouac et al [83]	Targeted immunotherapies in systemic sclerosis	2014	Revisión sistemática
Boonstra et al [84]	The effect of rituximab on b cells in skin and peripheral blood in systemic sclerosis	2016	El estudio no aporta datos de mejoría clínica
Bosello et al [85]	B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy	2011	El estudio no aporta datos de mejoría clínica
Bosello et al [86]	B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial	2010	El estudio se continúa en publicaciones posteriores con un artículo con una N mayor
Cappelli et al [87]	Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand?	2015	Revisión narrativa
Cappelli et al [88]	Is immunosuppressive therapy the anchor treatment to achieve remission in systemic sclerosis?	2014	Revisión sistemática
Cutolo et al [89]	Systemic sclerosis: markers and targeted treatments	2016	Revisión narrativa
Daoussis et al [90]	Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: comment on the article by Yoo	2011	Comentario de otro artículo
Daoussis et al [91]	Evidence of skin remodeling and improvement of lung function following 2 years of Rituximab treatment in a patient with diffuse scleroderma	2010	No fue posible encontrar el estudio
Daoussis et al [92]	B-cell depletion therapy in patients with diffuse systemic sclerosis associates with a significant decrease in PDGFR expression and activation in spindle-like cells in the skin	2012	El estudio no aporta datos de mejoría clínica
Daoussis et al [93]	Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis	2012	Replicado
Daoussis et al [94]	Rituximab has a beneficial effect on lung function and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis. An open label study	2013	No fue posible encontrar el estudio

Daoussis et al [95]	A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	2016	Replicado
Daoussis et al [96]	Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study	2010	El estudio se continúa en publicaciones posteriores con un artículo con una N mayor
Daoussis et al [97]	Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis	2012	El estudio se continúa en publicaciones posteriores con un artículo con una N mayor
de Paula et al [98]	Rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis	2013	El estudio solo presenta a 1 paciente
Ebata et al [99]	Unprecedented success of rituximab therapy for prednisolone- and immunosuppressant-resistant systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	2017	El estudio solo presenta a 1 paciente
Elhai et al [100]	Rituximab in Systemic Sclerosis: safety and efficacy data from the Eustar network	2018	No fue posible extraer datos
Fratlicelli et al [101]	Preliminary analysis of a cohort of patients with Systemic Sclerosis treated with Rituximab and Mycophenolate Mofetil	2015	No fue posible extraer datos
Fratlicelli et al [102]	Combination therapy with Rituximab and Mycophenolate Mofetil in Systemic Sclerosis. Safety and efficacy from 12 months	2016	Replicado
Fratlicelli et al [103]	Rituximab for the treatment of cutaneous involvement in systemic sclerosis. evidence for a pathogenetic role of B-CELLS	2007	No fue posible encontrar el estudio
Guzelant et al [104]	Rituximab in systemic sclerosis-interstitial lung disease, a case series of 18 patients. Annals of the rheumatic diseases. Conference: annual european congress of rheumatology, EULAR 2017	2017	No fue posible extraer datos
Guzelant et al [105]	Rituximab in Systemic Sclerosis-interstitial lung disease, a case series of 18 patients	2017	Replicado

Haroon et al [106]	Cyclophosphamide-refractory scleroderma-associated interstitial lung disease: remarkable clinical and radiological response to a single course of rituximab combined with high-dose corticosteroids	2011	El estudio solo presenta a 1 paciente
Jordan et al [107]	Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the european scleroderma trial and research group	2011	Replicado
Jordan et al [108]	Rituximab improves skin fibrosis and prevents worsening of lung function in patients with Systemic Sclerosis in Eustar Cohort	2013	El estudio se continúa en publicaciones posteriores con un artículo con una N mayor
Keir et al [109]	Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy	2012	El estudio solo presenta a 1 paciente
Kiryttopoulos et al [110]	The positive effect of rituximab in pulmonary fibrosis of systemic sclerosis. Annals of the rheumatic diseases. Conference: annual european congress of rheumatology, EULAR 2017	2017	No fue posible extraer datos
Lafyatis et al [111]	Rituximab treatment for patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis - A phase I study	2006	El estudio se continúa en publicaciones posteriores con un artículo con una N mayor
Leask et al [112]	B cell block: is rituximab a new possible treatment for systemic sclerosis?	2010	Revisión sistemática
Leask et al [113]	Emerging targets for the treatment of scleroderma	2012	Revisión sistemática
Lombardi et al [114]	Rituximab for the long term treatment of severe cutaneous involvement in systemic sclerosis	2008	No fue posible encontrar el estudio
LoPez-Medina et al [115]	Connective tissue disease-associated interstitial lung disease treated with cyclophosphamide or rituximab: a unicentre, open-label and comparative study	2017	No fue posible extraer datos
Lumetti et al [116]	Long-term treatment with Rituximab in Systemic Sclerosis patients: update of our clinical experience	2017	El estudio se continúa en publicaciones posteriores con un artículo con una N mayor

Mani et al [117]	Rituximab in systemic sclerosis with ILD-two year outcome from a tertiary care hospital in South India	2015	No fue posible encontrar el estudio
Manno et al [118]	Immunotherapy of systemic sclerosis	2010	Revisión sistemática
McGonagle et al [119]	Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab	2008	El estudio solo presenta a 1 paciente
McMahan et al [120]	Novel investigational agents for the treatment of scleroderma	2014	Revisión sistemática
McQueen et al [121]	Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: should we be using it today?	2015	Revisión sistemática
Melsens et al [122]	Assessment of sensitivity to change of the European Scleroderma Study Group activity index	2016	El estudio se continúa en publicaciones posteriores con un artículo con una N mayor
Mendoza et al [123]	Treatment of rapidly progressive systemic sclerosis: current and futures perspectives	2016	Revisión sistemática
Moazedi-Fuerst et al [124]	Dosage of rituximab in systemic sclerosis: 2-year results of five cases	2015	No fue posible extraer datos
Moazedi-Fuerst et al [125]	Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases. Results of a lower dosage and shorter interval régimen	2014	El estudio se continúa en publicaciones posteriores con un artículo con una N mayor
Naidu et al [126]	Rituximab in scleroderma related interstitial lung disease: a single centre experience from north India	2017	No fue posible extraer datos
Narvaez et al [127]	Effectiveness and Safety of Rituximab for the Treatment of Refractory Systemic Sclerosis Associated Calcinosis: A Case Series	2018	No fue posible extraer datos
Nct [128]	Rituximab for Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH)	2010	No fue posible encontrar el estudio
Nct [129]	Rituximab in Systemic Sclerosis https://clinicaltrials.gov/show/nct01748084 .	2012	No fue posible encontrar el estudio

Ong et al [130]	Innovative therapies for systemic sclerosis	2010	Revisión sistemática
Phumethum et al [131]	Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review	2011	Revisión sistemática
Picco et al [132]	Safety and efficacy of combined B cell-depletion therapy with Rituximab and Cyclophosphamide in Systemic Sclerosis	2014	No fue posible extraer datos
Polito et al [133]	Long-term efficacy and safety of Rituximab in Systemic Sclerosis refractory to conventional inmunosupressants	2018	No fue posible extraer datos
Poormoghim et al [134]	Systemic sclerosis and calcinosis cutis: response to rituximab	2016	El estudio solo presenta a 1 paciente
Sancho et al [135]	Long-term efficacy of Rituximab in Systemic Sclerosis. A spanish multicentric analysis	2014	Replicado
Sari et al [136]	Rituximab experience in patients with longstanding Systemic Sclerosis-Associated interstitial lung disease: a serie of 14 patients	2017	Replicado
Saunders et al [137]	Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial	2017	No fue posible extraer datos
Sharp et al [138]	Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease	2016	No fue posible extraer datos
Simms et al [139]	Rituximab: a potential therapeutic advance in scleroderma: what is the evidence?	2010	Comentario de otro artículo
Sircar et al [140]	A randomized controlled, open label trial of cyclophosphamide versus rituximab in diffuse systemic sclerosis	2017	Replicado
Smith et al [141]	Two Years Follow-up Results After Rituximab Treatment (baseline and month 6) in Patients with Early" Systemic Sclerosis with Diffuse Skin Involvement	2011	No fue posible encontrar el estudio
Smith et al [142]	Stabilisation Of Microcirculation In Early Systemic Sclerosis Patients With Diffuse Skin Involvement Following Rituximab Treatment	2013	Replicado
Smith et al [143]	Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study	2010	Replicado

Sumida et al [144]	Successful experience of rituximab therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with concomitant systemic lupus erythematosus	2014	El estudio solo presenta a 1 paciente
Tejeda-Andrade et al [145]	Efficacy of the combined therapy with Rituximab plus Cyclophosphamide versus Cyclophosphamide as Monotherapy in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease	2011	No fue posible extraer datos
Thiebaut et al [2]	Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review	2018	No fue posible extraer datos
Traverse et al [146]	Rituximab use in a case of alveolitis and myositis in the contest of systemic scleroderma	2005	No fue posible encontrar el estudio
Tsipouri et al [147]	Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease (RECITAL): a randomised controlled trial	2017	No fue posible extraer datos
van Laar et al [148]	B-cell depletion with rituximab: a promising treatment for diffuse cutaneous systemic sclerosis	2010	El estudio no aporta datos de mejoría clínica
Volkman et al [149]	Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies	2016	Revisión sistemática
Wollheim et al [150]	Is rituximab a potential new therapy in systemic sclerosis? - New evidence indicates the presence of CD20-positive B-lymphocytes in scleroderma skin	2004	El estudio no aporta datos de mejoría clínica
Yoo et al [151]	Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab	2012	El estudio solo presenta a 1 paciente

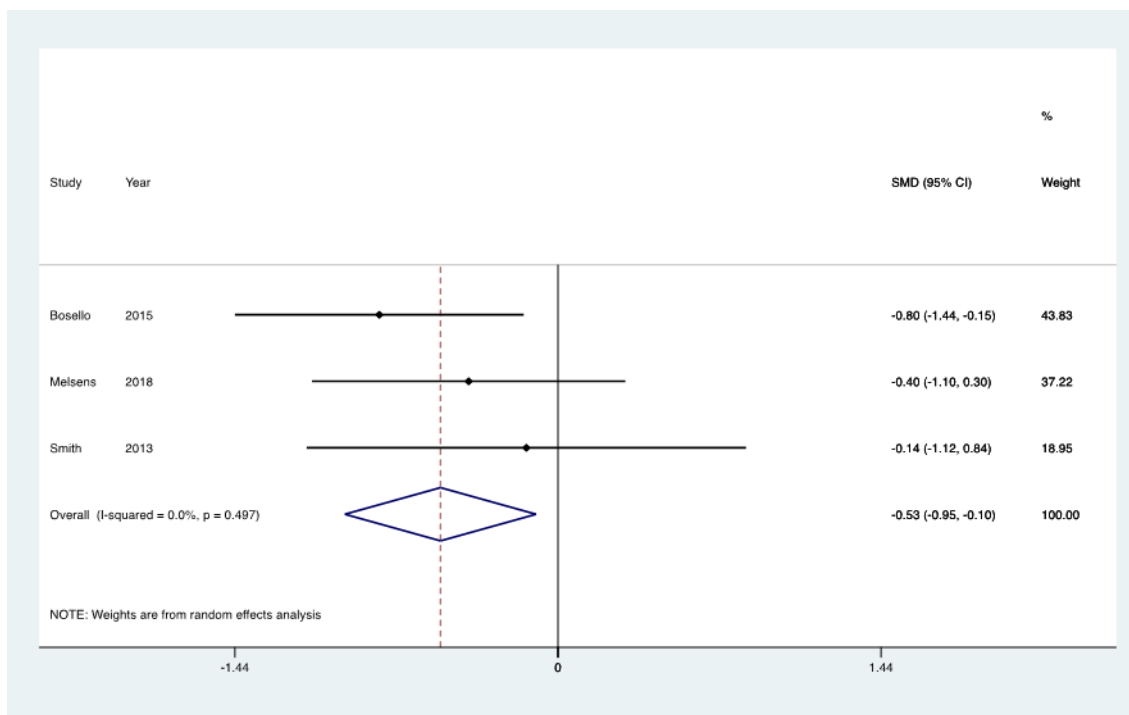
5.2. ANÁLISIS DE EFICACIA

Debido a la gran extensión del metaanálisis realizado, en el presente apartado solo se plasmaron de forma extendida los datos que demostraron significación estadística. De igual modo, tampoco se adjuntaron las gráficas correspondientes a los análisis de sesgo y de heterogeneidad.

5.2.1. HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

5.2.1.1. HAQ-DI basal 48 weeks

3 RCTs contenían datos respecto a la FVC a la semana 48 de tratamiento con 1000 mg de Rituximab. La SMD estimada fue de -0.525 (IC95% -0.952, -0.098 [p = 0.016]) con un valor de P en el Test de Egger no significativo (P=0.361) y una heterogeneidad no significativa mediante I^2 ($I^2=0.00\%$).

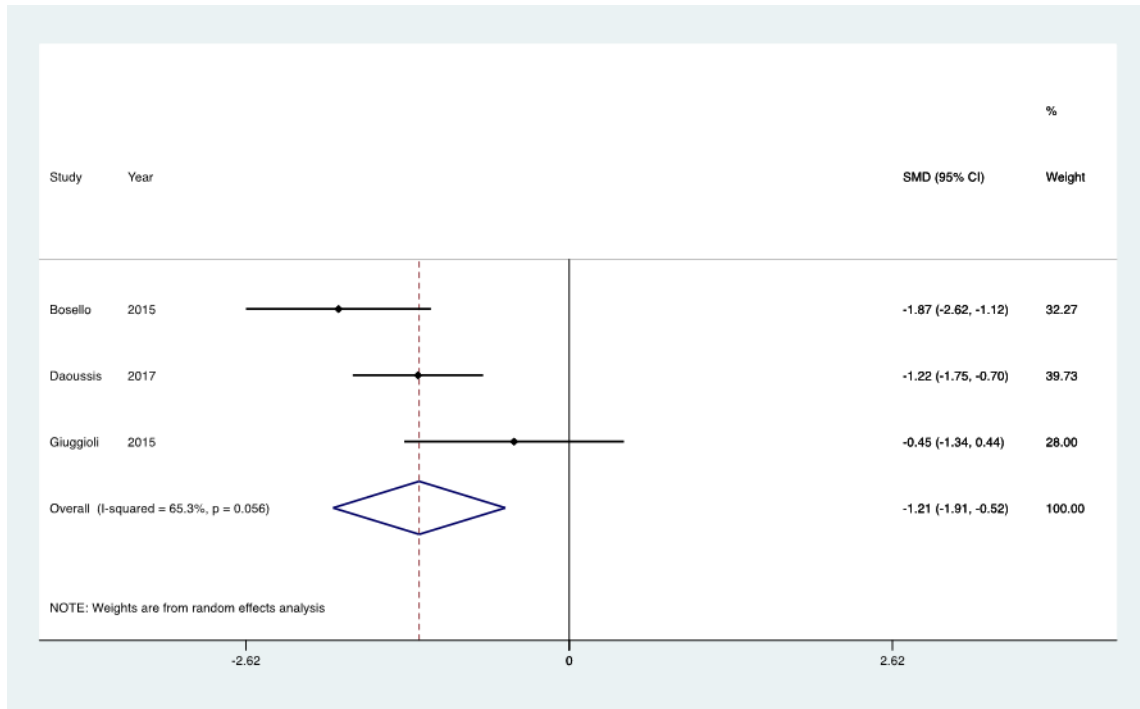


Gráfica 1: Metaanálisis HAQ-DI basal 48 weeks

5.2.2. mRSS (Modified Rodnan Skin Score)

5.2.2.1. mRSS basal 2.5 years

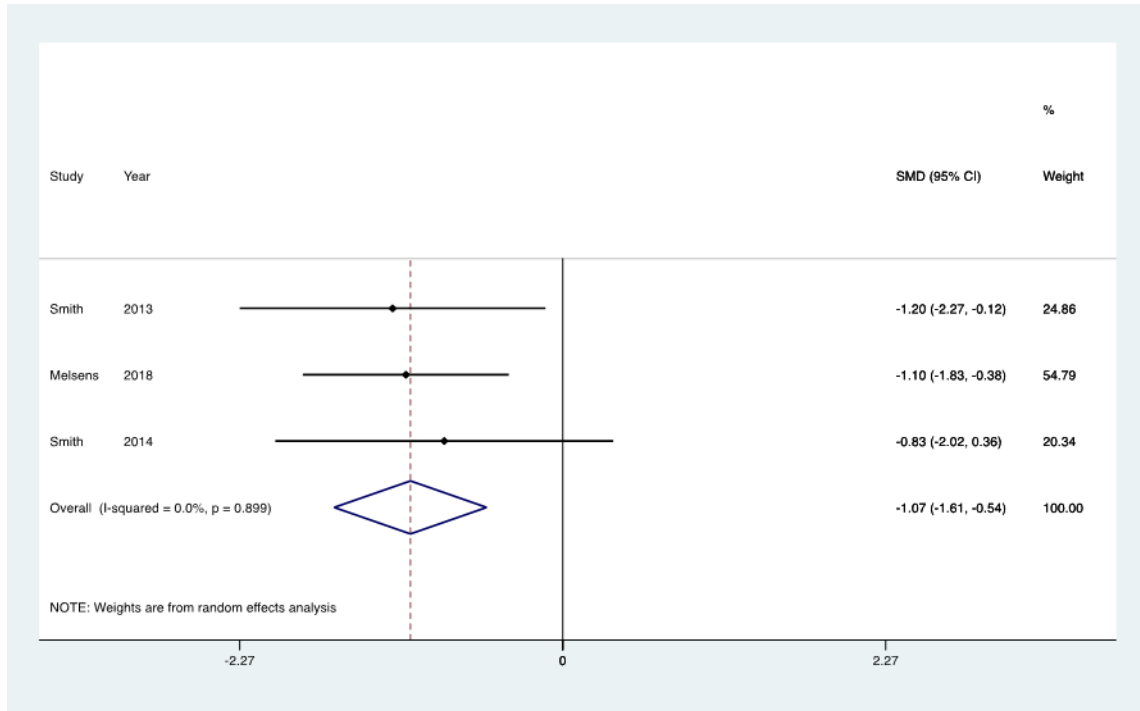
3 RCTs contenían datos respecto al mRSS a los 2.5 años de tratamiento con Rituximab. La SMD estimada fue de -1.214 (IC95% -1.911, -0.517 [p = 0.001]) con un valor de P en el Test de Egger no significativo (P=0.830) y una heterogeneidad significativa mediante I^2 ($I^2=65.3\%$). No se pudo realizar análisis de meta-regresión, para valorar dicha heterogeneidad, por falta de datos comparables.



Gráfica 2: Metaanálisis mRSS basal 2.5 years

5.2.2.2. mRSS basal 12 weeks

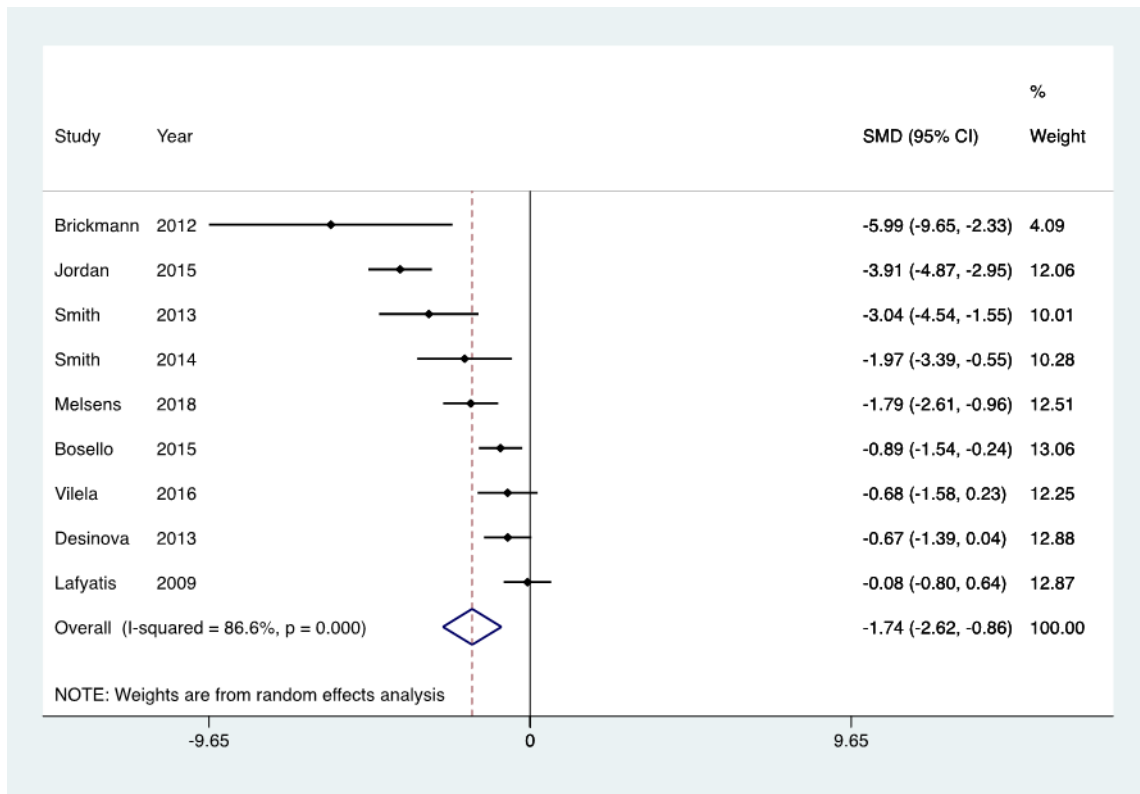
3 RCTs contenían datos respecto al mRSS a la semana 12 de tratamiento con 1000 mg de Rituximab. La SMD estimada fue de -1.071 (IC95% -1.608, -0.535 [p < 0.001]) con un valor de P en el Test de Egger no significativo (P=0.703) y una heterogeneidad no significativa mediante I^2 ($I^2=0.00\%$).



Gráfica 3: Metaanálisis mRSS basal 12 weeks

5.2.2.3. mRSS basal 24 weeks

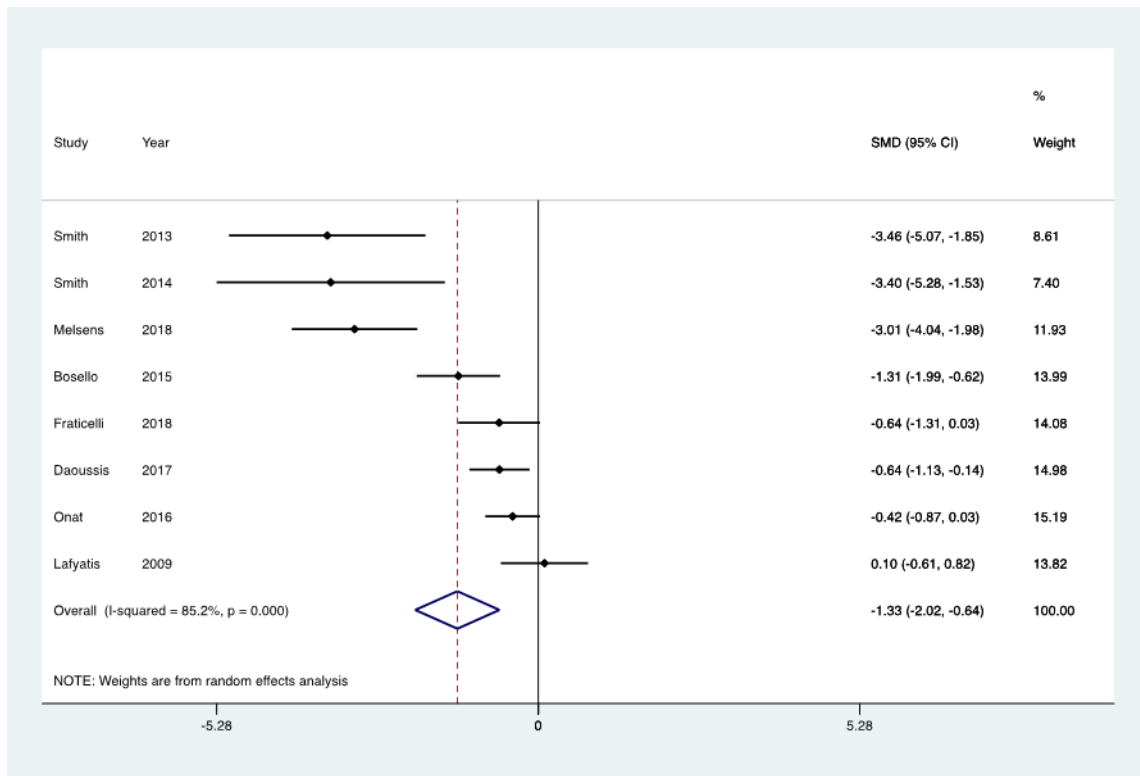
9 estudios (7 RCTs y 2 retrospectivos) contenían datos respecto al mRSS a la semana 24 de tratamiento con Rituximab. La SMD estimada fue de -1.743 (IC95% -2.622, -0.864 [p < 0.001]) con un valor de P en el Test de Egger no significativo (P=0.072) y una heterogeneidad significativa mediante I^2 ($I^2=86.6\%$). No se pudo realizar análisis de meta-regresión, para valorar dicha heterogeneidad, por falta de datos comparables.



Gráfica 4: Metaanálisis mRSS basal 24 weeks

5.2.2.4. mRSS basal 48 weeks

8 RCTs contenían datos respecto al mRSS a la semana 48 de tratamiento con Rituximab. La SMD estimada fue de -1.327 (IC95% -2.018, -0.636 [p < 0.001]) con un valor de P en el Test de Egger significativo (P=0.018), estimándose que puede existir sesgo de publicación en los estudios analizados y una heterogeneidad significativa mediante I^2 ($I^2=85.2\%$). No se pudo realizar análisis de meta-regresión, para valorar dicha heterogeneidad, por falta de datos comparables.



Gráfica 5: Metaanálisis mRSS basal 48 weeks

5.3. ANÁLISIS GLOBAL DE EFICACIA

Para realizar el análisis de la eficacia del Rituximab en el tratamiento de la SSc se tuvieron en cuenta varios parámetros de eficacia clínica (FVC, DLCO, FEV1, TLC, PAP, FEVI, HAQ-DI y mRSS) reflejo del carácter multisistémico de esta dolencia, diseñando un meta-análisis que los tuviese en cuenta en función de las SMD (desviaciones estándar de la media) proporcionadas por los estudios seleccionados.

La gráfica presente en cada subapartado es un forest-plot, que constituye el metanálisis propiamente dicho y en ella se muestra el efecto del estudio antes-después del tratamiento. Si el IC95% cruza el 0 se considera no significativo, ya que no discierne mejoría o empeoramiento clínicos. Sobre esto hay que tener en cuenta que se busca positividad en los parámetros espirométricos (FVC, DLCO, FEV1 y TLC) y en la FEVI y negatividad en los demás (HAQ-DI, PAP y mRSS).

El resumen de los resultados significativos obtenidos es el siguiente:

-mRSS: su mejoría resultó significativa a las semanas: 12 (SMD: -1.071 [IC 95%: -1.608, -0.535]), con un test de Egger no significativo (0.703) y una heterogeneidad que tampoco lo fue ($I^2=0.00\%$); 24 (SMD: -1.743 [IC 95%: -2.622, -0.864]), con un test de Egger no significativo (0.072) y una heterogeneidad significativa ($I^2=86.6\%$); 48 (SMD: -1.327 [IC 95%: -2.018, -0.636]), con un test de Egger significativo (0.018) denotando un posible sesgo de publicación en alguno de los estudios incluidos y una heterogeneidad también significativa ($I^2=85.2\%$) y a los 2.5 años (SMD: -1.214 [IC 95%: -1.911, -0.517]), con un test de Egger no significativo (0.830) y una heterogeneidad significativa ($I^2=65.3\%$).

-HAQ-DI: su mejoría resultó significativa a la semana 48 (SMD: -0.525 [IC 95%: -0.952, -0.098]), con un test de Egger no significativo (0.361) y una heterogeneidad que tampoco lo fue ($I^2=0.00\%$).

Tabla 8: Resumen de los resultados de eficacia obtenidos

PARÁMETRO	Semana 12	Semana 24	Semana 48	Semana 96	2.5 años
mRSS	SMD: -1.071 (IC 95% -1.608, -0.535) Egger: 0.703 $I^2=0.00\%$	SMD: -1.743 (IC 95% -2.622, -0.864) Egger: 0.072 $I^2=86.6\%$	SMD: -1.327 (IC 95% -2.018, -0.636) Egger: 0.018 $I^2=85.2\%$	-	SMD: -1.214 (IC 95% -1.911, -0.517) Egger: 0.830 $I^2=65.3\%$
FVC	SMD: -0.317 (IC 95% -0.818, 0.185) Egger: 0.086 $I^2=0.00\%$	SMD: 0.118 (IC 95% -0.197, 0.432) Egger: 0.539 $I^2=0.00\%$	SMD: 0.308 (IC 95% -0.004, 0.620) Egger: 0.535 $I^2=58.7\%$	SMD: 0.288 (IC 95% -0.477, 1.054) Egger: 0.450 $I^2=85.3\%$	-
DLCO	SMD: -0.374 (IC 95% -0.878, 0.130) Egger: 0.624 $I^2=0.00\%$	SMD: -0.046 (IC 95% -0.639, 0.545) Egger: 0.033 $I^2=58.8\%$	SMD: 0.098 (IC 95% -0.127, 0.324) Egger: 0.078 $I^2=0.00\%$	SMD: 0.290 (IC 95% -0.280, 0.859) Egger: 0.594 $I^2=74.2\%$	-
FEV1	SMD: -0.085 (IC 95% -0.583, 0.414) Egger: 0.351 $I^2=0.00\%$	SMD: -0.226 (IC 95% -0.737, 0.286) Egger: 0.669 $I^2=0.00\%$	SMD: 0.166 (IC 95% -0.345, 0.677) Egger: 0.801 $I^2=0.00\%$	-	-
TLC	SMD: -0.146 (IC 95% -0.645, 0.353) Egger: 0.497 $I^2=0.00\%$	SMD: 0.034 (IC 95% -0.472, 0.540) Egger: 0.604 $I^2=0.00\%$	SMD: 0.289 (IC 95% -0.106, 0.685) Egger: 0.612 $I^2=0.00\%$	-	-
PAP	SMD: -0.359 (IC 95% -0.863, 0.145) Egger: 0.884 $I^2=0.00\%$	SMD: -0.017 (IC 95% -0.525, 0.491) Egger: 0.706 $I^2=0.00\%$	SMD: -0.374 (IC 95% -0.886, 0.138) Egger: 0.805 $I^2=0.00\%$	-	-
FEVI	SMD: -0.096 (IC 95% -1.009, 0.816) Egger: 0.883 $I^2=63.3\%$	-	SMD: -0.374 (IC 95% -1.447, 0.699) Egger: 0.986 $I^2=0.00\%$	-	-
HAQ-DI	-	SMD: -0.358 (IC 95% -0.781, 0.065) Egger: 0.597 $I^2=0.00\%$	SMD: -0.525 (IC 95% -0.952, -0.098) Egger: 0.361 $I^2=0.00\%$	-	-

6. DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, el presente trabajo es el primero que revisa de forma tan exhaustiva la literatura disponible para contrastar la eficacia del tratamiento con Rituximab en la esclerosis sistémica.

Es un trabajo fruto de una Revisión Sistemática de la Literatura con metanálisis de la evidencia disponible, siguiendo el protocolo PRISMA; con una metodología claramente definida y un sistema con revisión por pares, que permite un seguimiento y reproducibilidad de la estrategia de selección totalmente preciso, minimizando las posibles pérdidas de información.

Si bien el objetivo principal del estudio era enfrentar Rituximab a los tratamientos actualmente empleados en las guías de práctica clínica para tratar la SSc, la escasa evidencia encontrada que cumpliera los criterios de inclusión en el estudio hizo que resultase metodológicamente imposible realizar un análisis estadístico al respecto.

Sin embargo, se encontró una gran cantidad de ensayos de antes y después, que comparaban el tratamiento de los pacientes con Rituximab frente a su situación basal. Dichos ensayos permitieron realizar un análisis estadístico que permitió valorar con rigor matemático la presencia o no de mejoría clínica cuantificable de la terapia a estudio.

En los apartados 5.2 y 5.3 ya se expusieron de forma detallada las partes del análisis, del cual podemos concluir que, con la evidencia disponible a fecha de la revisión bibliográfica realizada (13/02/ 2019), el tratamiento con Rituximab puede ser un tratamiento eficaz para mejorar las manifestaciones cutáneas asociadas a la SSc y para mejorar su calidad de vida (cuantificada a través del cuestionario HAQ-DI). No obstante, no se encontró significancia estadística que permita respaldar el empleo de Rituximab en las patologías cardiorrespiratorias asociadas a la SSc.

Finalmente, sobre la validez del mRSS como parámetro de mejoría cutánea, apoyándonos en un estudio de Khanna et al del 2017 [35], podemos afirmar que dicho parámetro tiene una buena correlación con la actividad, gravedad y mortalidad de la SSc. Además, los pacientes que no alcanzan cifras elevadas en este score presentan menos afectación visceral grave, al contrario que los que si las alcanzan.

6.1. LIMITACIONES

En este estudio solo se pudieron metanalizar los estudios en formato de ensayo de antes y después, lo que supone una clara limitación a la hora de recomendar Rituximab frente a otras opciones terapéuticas.

La escasez de RCTs de calidad que comparasen el uso de RTX frente a las terapias estándar utilizadas en la SSc, así como el escaso número de pacientes a estudio encontrados en una gran parte de los ensayos, supusieron un importante reto a la hora de diseñar y ejecutar el análisis estadístico. Es esperable que a medida que se realicen y se publiquen más RCTs

con comparador y con n mayores, sea posible realizar una inferencia estadística de más calidad y más definitiva del posible papel de RTX en el tratamiento de la SSc.

Además, en los resultados favorables hallados con respecto al mRSS a la semana 48 se observó un sesgo de publicación, asimismo se encontró una heterogeneidad significativa en los cálculos de mRSS a las semanas 24 y 48 y a los 2.5 años.

Esa heterogeneidad no pudo ser estudiada mediante meta-regresión por falta de datos comparables.

6.2. PERSPECTIVAS FUTURAS

Entre los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión en este estudio hay algunos que no lo consiguieron por no estar aún concluidos, pero a que a corto o medio plazo podrían aportar nuevos datos de eficacia que permitan realizar nuevas estimaciones sobre la efectividad de Rituximab en la SSc.

De estos ensayos el más prometedor es sin duda es el de Tsipouri et al. [147], un RCT a doble ciego que va a intentar comparar RTX frente a ciclofosfamida, en una muestra de 116 pacientes y atendiendo al parámetro espirométrico de FVC.

El National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) de EEUU tiene en marcha otro RCT fase 2 a cuádruple ciego (NCT01086540) iniciado en 2010 y que continua en la actualidad, que compara RTX frente a placebo, en una muestra de 58 pacientes y en pacientes con SSc complicada con HTP (hipertensión pulmonar). [128]

6.3. CONCLUSIONES

El tratamiento con Rituximab en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica sigue sin poder ser recomendado, debido a la escasa evidencia científica de calidad publicada comparando esta alternativa frente a los tratamientos convencionales.

Lo que podemos extraer de esta revisión, en base al metaanálisis de los ensayos de antes y después realizado, es que el Rituximab es un fármaco que podría ayudar a mejorar la situación clínica de los pacientes con SSc en cuanto a sus manifestaciones cutáneas; que además de ser las más frecuentes, suponen una importante merma en su calidad de vida. En cuanto a las manifestaciones cardiorrespiratorias, los metaanálisis realizados no demuestran mejoría ni empeoramiento de los parámetros analíticos valorados.

Son necesarios más estudios que comparen RTX frente a las armas terapéuticas actuales empleadas frente a la SSc, que dista mucho de ser una enfermedad controlada y de buen pronóstico (actualmente se la considera una enfermedad huérfana [152]); puesto que podemos hallarnos no frente a un tratamiento definitivo, sino frente a una potencial alternativa terapéutica que puede ser empleada en determinadas circunstancias y en perfiles de pacientes concretos.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stern EP, Denton CP. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:367–82. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.002>.
2. 1. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):582–587. doi:10.1016/j.autrev.2017.12.010
3. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *Q JM* 2010; 103: 109–15. 2 Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809–15
4. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809–15
5. Rongioletti F, Kaiser F, Cinotti E, et al. Scleredema. A multicentre study of characteristics, comorbidities, course and therapy in 44 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2399–404.
6. van den Hombergh WM, Carreira PE, Knaapen-Hans HK, van den Hoogen FH, Franssen J, Vonk MC. An easy prediction rule for diffuse cutaneous systemic sclerosis using only the timing and type of first symptoms and auto-antibodies: derivation and validation. *Rheumatology* 2016; 55: 2023–32.
7. Tyndall A, Fistarol S. The differential diagnosis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 692–99
8. Hughes M, Ong VH, Anderson ME, et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2015; 54: 2015–24
9. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol* 2011; 38: 2406–09.
10. Pakozdi A, Wilson H, Black CM, Denton CP. Does long term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis? *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27 (suppl 54): 5–8.
11. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, et al, and the Canadian Scleroderma Research Group. Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol* 2014; 41: 2179–85.

12. Bossini-Castillo L, López-Isac E, Mayes MD, Martín J. Genetics of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 443–51.
13. Murdaca G, Contatore M, Gulli R, Mandich P, Puppo F. Genetic factors and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 427–32.
14. Assassi S, Radstake TR, Mayes MD, Martin J. Genetics of scleroderma: implications for personalized medicine? *BMC Med* 2013; 11: 9.
15. Makino T, Jinnin M. Genetic and epigenetic abnormalities in systemic sclerosis. *J Dermatol* 2016; 43: 10–18.
16. Manetti M, Matucci-Cerinic M. The new frontier in systemic sclerosis: from epigenetics to new treatments. *Rheumatology* 2015; 54: 1757–58.
17. Altork N, Kahaleh B. Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 453–62.
18. Black CM, Welsh KI, Walker AE, et al. Genetic susceptibility to scleroderma-like syndrome induced by vinyl chloride. *Lancet* 1983; 1: 53–55.
19. Ogawa T, Okiyama N, Koguchi-Yoshioka H, Fujimoto M. Taxane-induced scleroderma-like skin changes resulting in gangrene
20. Motegi S, Hattori T, Tago O, Shimizu A, Ishikawa O. Systemic sclerosis associated with silicone breast implantation. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 894–95.
21. Bernstein EJ, Schmidt-Lauber C, Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 489–503.
22. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol* 2012; 180: 1340–55.
23. Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 215.
24. Mahoney JM, Taroni J, Martyanov V, et al. Systems level analysis of systemic sclerosis shows a network of immune and profibrotic pathways connected with genetic polymorphisms. *PLoS Comput Biol* 2015; 11: e1004005.
25. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2016; published online Nov 9. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209909.
26. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737–47.

27. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 112–16.
28. Betteridge ZE, Woodhead F, Lu H, et al. Brief report: anti-eukaryotic initiation factor 2B autoantibodies are associated with interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2778–83.
29. Hoa S, Hudson M, Troyanov Y, et al, and the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG); Australian Scleroderma Interest Group (ASIG); Genetics versus Environment in Scleroderma Outcome Study (GENISOS). Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: clinical associations. *Medicine* 2016; 95: e4713
30. Johnson ME, Pioli PA, Whitfield ML. Gene expression profiling offers insights into the role of innate immune signaling in SSc. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 501–09.
31. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
32. The European Medicines Agency - EMA. Caelyx Anexo I: Ficha tecnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Eur Medicam. 2006:1-33. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3
33. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA_Spanish.pdf. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-511. doi:10.1016/j.medcli.2010.01.015
34. Fis E, Temes N, España MP, Moga S. Técnicas en AP: Espirometría forzada 1/1. 2004;(1):1-9.
35. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Al E. HHS Public Access Author manuscript clinical trials of systemic sclerosis. 2017;2(1):11-18. doi:10.5301/jsrd.5000231.Standardization
36. F. W. The Health Assessment Questionnaire (HAQ) Disability Index (DI) Of The Clinical Health Assessment Questionnaire (Version 96.4). *Arthritis Rheum*. 1989;32(Di):2-7.
37. Colaci M, Giuggioli D, Manfredi A, et al. Aortic pulse wave velocity measurement in systemic sclerosis patients. *Reumatismo*. 2012;64(6):360-7. doi: 10.4081/reumatismo.2012.360.
38. Hachulla E, Clerson P, Airò P, et al. Value of systolic pulmonary arterial pressure as a prognostic factor of death in the systemic sclerosis EUSTAR population. *Rheumatology*. 2015; 54(7): 1262–1269. doi: 10.1093/rheumatology/keu450
39. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1995;38 (1): 44–48. doi:10.1002/art.1780380107
40. Esp E, Samborond P, Oro E. Utilidad de la capilaroscopia en esclerodermia. 2016;27(4):40-46.

41. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponible en:
[http://www. Cebm.net/index.aspx?o=5653](http://www.Cebm.net/index.aspx?o=5653)
42. Hayden J, van der Windt D, et al. Assessing Bias in Studies of Prognostic Factors. *Annals of internal medicine*. 2013;158: 280-286.
43. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-88.
44. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997. 13;31:629-34.
45. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002. 15;21:1539-58.
46. Ananjeva L ,Alexankin A ,Desinova O, et al. B lymphocyte depletion in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease after treatment with standard and low doses of rituximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):S84-S85.
47. Boonstra M, Meijs J, Dorjée AL, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open*. 2017;3(2). doi:10.1136/rmdopen-2016-000384
48. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):428-436. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.09.002
49. H.-P. B, S. K, W. G, F. M-F. Safety and efficacy of long-time intensified rituximab treatment in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:9-10.
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618916396>.
50. Brickmann K, Furst F, Kielhauser S, et al. Rituximab in severe systemic sclerosis: an experience. *Rheumatology*. 2012;51:19.
51. Daoussis D, Liossis SNC, Antonopoulos I, et al. Rituximab has a beneficial effect on lung function and skin fibrosis in patients with systemic sclerosis. An open label study. *Ann Rheum Dis*. 2013;71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2210
52. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):625-631. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
53. Denisova O, Starovoytova M, Koneva O, et al. Treatment with rituximab in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;71:403. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2721

54. Fraticelli P, Fischetti C, Salaffi F, et al. Combination therapy with rituximab and mycophenolate mofetil in systemic sclerosis. A single-centre case series study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:S142-S145.
55. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, Fallahi P, Antonelli A, Ferri C. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14(11):1072-1078. doi:10.1016/j.autrev.2015.07.008
56. Guzelant G, Melikoglu M, Musellim B, et al. AB0634 Rituximab in systemic sclerosis-interstitial lung disease, a case series of 18 patients. 2017;(Group 1):1274.1-1274. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.4908
57. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-1194. doi:10.1136/annrheumdis-2013-20452253.
58. Kokosi M, Saunders P, Karagiannis K, et al. Rituximab as rescue therapy in advanced progressive systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Thorax*. 2015;70:92. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207770.170
59. Koneva O, Desinova O, Ovsyannikova O, et al. Impact of anti-B-cell therapy with rituximab on pulmonary function of the patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:603-604. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4154
60. Konradi A, Maslyanskiy A L, Kolesova EP, et al. Effects of rituximab therapy on elastic properties of vascular wall and endothelial function in patients with progressive systemic sclerosis. *European Heart Journal*. 2014;35:648.
61. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):578-583. doi:10.1002/art.24249
62. Lepri G, Avouac J, Airò P, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:181-185. doi:10.5167/uzh-130763
63. Lumetti F, Spinella A, Ariani A, et al. Long-term treatment with rituximab in systemic sclerosis patients: update of our clinical experience. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:750-751. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.6052
64. Maslyanskiy AL, Lapin SV, Kolesova EP, et al. Effects of rituximab therapy on elastic properties of vascular wall in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):S228.
65. Melissaropoulos K, Daoussis D, Antonopoulos I, et al. Rituximab in systemic sclerosis. results of an up to seven years, open label, multicenter study with a follow-up of 89 patient-years. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:823. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4618
66. Melsens K, Vandecasteele E, Deschepper E, et al. Two years follow-up of an open-label pilot study of treatment with rituximab in patients with early diffuse cutaneous systemic

sclerosis. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med.* 2018;73(2):119-125.
doi:10.1080/17843286.2017.1372244

67. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, et al. Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: A promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol.* 2015;44(6):519-520. doi:10.3109/03009742.2015.1069888

68. Mohammed AGA, Alshihre A, Al-Homood IA. Rituximab treatment in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Annals of Thoracic Medicine.* 2017;12(4):294-297. doi: 10.4103/atm.ATM_30_17

69. 1. J. N, J.J.A. S, I. C, et al. Long-term efficacy of rituximab in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:S737. doi:10.1002/art.38914 LK -
<http://resolver.ebscohost.com/openurl?sid=EMBASE&issn=23265191&id=doi:10.1002%2Fart.38914&atitle=Long-term+efficacy+of+rituximab+in+systemic+sclerosis&stitle=Arthritis+Rheum.&title=Arthritis+and+Rheumatology&volume=66&issue=&spage=S737&epage=&aulast=Narv%C3%A1ez&aufirst=Javier&aunit=J.&aufull=Narv%C3%A1ez+J.&coden=&isbn=&pages=S737-&date=2014&aunit1=J&aunitm=>

70. A.M. O, O. Z, S. A, M.E. O, K.G. S, B. K. Efficacy of rituximab in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(table 2):3863-3864.
doi:10.1002/art.39977 LK -
<http://resolver.ebscohost.com/openurl?sid=EMBASE&issn=23265205&id=doi:10.1002%2Fart.39977&atitle=Efficacy+of+rituximab+in+systemic+sclerosis+with+interstitial+lung+disease&stitle=Arthritis+Rheum.&title=Arthritis+and+Rheumatology&volume=68&issue=&spage=3863&epage=3864&aulast=Onat&aufirst=Ahmet+Mesut&aunit=A.M.&aufull=Onat+A.M.&coden=&isbn=&pages=3863-3864&date=2016&aunit1=A&aunitm=M>

71. H.B. P, J. N, J.J. A, et al. The efficacy of rituximab in systemic sclerosis joint disease: A pilot study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(SUPPL. 10):8-10.
doi:http://dx.doi.org/10.1002/art.39448

72. S.B. S-B, J. M, N.A. M, et al. Influence of B cell depletion by monoclonal anti CD20 antibodies in systemic sclerosis: Results of a randomized placebo controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(SUPPL. 10):11-13. doi:http://dx.doi.org/10.1002/art.39448

73. Sari A, Guven D, Armagan B, et al. Rituximab experience in patients with long-standing systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A series of 14 patients. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(8):411-415. doi:10.1097/RHU.0000000000000584

74. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: Open label, randomized, controlled trial. *Rheumatol (United Kingdom).* 2018;57(12):2106-2113.
doi:10.1093/rheumatology/key213

75. Smith V, Piette Y, Van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol.* 2013;40(1):52-57. doi:10.3899/jrheum.120778

76. Smith V, Pizzorni C, Ricciari V, et al. Stabilisation of microcirculation in early systemic sclerosis patients with diffuse skin involvement following rituximab treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):S39-S40.
77. Vilela VS, Maretti GB, Gama LM da S, Costa CH da, Rufino RL, Levy RA. Rituximab for the therapy of systemic sclerosis: a series of 10 cases in a single center. *Rev Bras Reumatol (English Ed)*. 2016;56(5):458-463. doi:10.1016/j.rbre.2016.06.003
78. Alekseev D, Nikishina I, Ananjeva L, Kuzmina N. FRI0512 The Successful Use of Rituximab in Three Patients with Juvenile Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):614.1-614. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.5795
79. Ananjeva L, Alexankin A, Desinova O, et al. B lymphocyte depletion in systematic sclerosis-associated interstitial lung disease after treatment with standard and low doses of Rituximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2): S84-S85.
80. Arai S, Pidala J, Pusic I, et al. A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Cancer Res*. 2016;22(2):319-327. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1443
81. Aringer M, Denton CP. Systemic sclerosis phase III clinical trials: Hope on the horizon? *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(3):193-200. doi:10.1177/2397198318775353
82. Asano Y. Recent advances in the treatment of skin involvement in systemic sclerosis. *Inflamm Regen*. 2017;37(1):1-6. doi:10.1186/s41232-017-0047-4
83. Avouac J, Allanore Y. Targeted immunotherapies in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(SUPPL.81).
84. Boonstra M, Dorjee A L, Quint K D et al. The effect of rituximab on b cells in skin and peripheral blood in systemic sclerosis. *Arthritis & rheumatology*. 2016; 68: 3898-3900 doi:10.1002/art.39977
85. Bosello S, De Luca G, Toluoso B, et al. B cells in systemic sclerosis: A possible target for therapy. *Autoimmun Rev*. 2011;10(10):624-630. doi:10.1016/j.autrev.2011.04.013
86. Bosello S, De Santis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: Safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2). doi:10.1186/ar2965
87. Cappelli S, Randone SB, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):411-419. doi:10.1183/16000617.00002915
88. Cappelli S, Bellando-randone S, Guiducci S, Matucci-cerinic M. Is immunosuppressive therapy the anchor treatment to achieve remission in systemic sclerosis? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(6):975-987. doi:10.1093/rheumatology/ket312
89. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Paolino S, Smith V. Systemic sclerosis: Markers and targeted treatments. *Acta Reumatol Port*. 2016;2016(1):18-25.

90. 1. Daoussis D, Andonopoulos AP. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Comment on the article by Yoo. *Rheumatol Int.* 2011;31(6):841-842. doi:10.1007/s00296-010-1485-3
91. Daoussis D, Liossis S N, et al. Evidence of skin remodeling and improvement of lung function following 2 years of rituximab treatment in a patient with diffuse scleroderma. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(2):S161-S161.
92. Daoussis D, Tsamandas AC, Liossis SNC, et al. B-cell depletion therapy in patients with diffuse systemic sclerosis associates with a significant decrease in PDGFR expression and activation in spindle-like cells in the skin. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3). doi:10.1186/ar3879
93. Daoussis D, Liossis SNC, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(SUPPL.71):3-8.
94. Daoussis D, Liossis SNC, Antonopoulos I, et al. Rituximab has a beneficial effect on lung function and skin fibrosis in patients with systemic sclerosis. An open label study. *Ann Rheum Dis.* 2013;71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2210
95. 1. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):625-631. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
96. Daoussis D, Liossis SNC, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: Results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology.* 2010;49(2):271-280. doi:10.1093/rheumatology/kep093
97. Daoussis D, Liossis SNC, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(SUPPL.71):3-8.
98. De Paula DR, Klem FB, Lorencetti PG, Muller C, Azevedo VF. Rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(2):281-283. doi:10.1007/s10067-012-2124-z
99. 1. Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, et al. Unprecedented success of rituximab therapy for prednisolone- and immunosuppressant-resistant systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(3):247-252. doi:10.1080/03009742.2016.1231341
100. 1. Elhai M, Distler O, et al. OP0142 Rituximab in systemic sclerosis : safety and efficacy data from the eustar network. 2018;(June):122.1-122. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.6024
101. Fraticelli P, Fischetti C, Manfredi L, et al. Preliminary analysis of a cohort of patients with systemic sclerosis treated with rituximab and mycophenolate mofetil. *Ann Rheum Dis.* 2015;74: 604-604. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4084

102. 1. Fraticelli P, Fischetti C, Salaffi F, Carotti M, Pomponio G, Gabrielli A. FRI0255 Combination Therapy with Rituximab and Mycophenolate Mofetil in Systemic Sclerosis. Safety and Efficacy from 12 Months. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):526.2-526. doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.4642
103. Fraticelli P, Franzolini N, et al. Rituximab for the treatment of cutaneous involvement in systemic sclerosis. evidence for a pathogenetic role of B-CELLS. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:209.
104. Guzelant G, Melikoglu M, Musellim B, et al. Rituximab in systemic sclerosis-interstitial lung disease, a case series of 18 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. Conference: annual european congress of rheumatology, EULAR 2017. Spain. 2017;76(2):1274. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.4908
105. Guzelant G, Melikoglu M, Musellim B, et al. Rituximab in systemic sclerosis-interstitial lung disease, a case series of 18 patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1274-1274. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.4908
106. Haroon M, McLaughlin P, Henry M, Harney S. Cyclophosphamide-refractory scleroderma-associated interstitial lung disease: Remarkable clinical and radiological response to a single course of rituximab combined with high-dose corticosteroids. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5(5):299-304. doi:10.1177/1753465811407786
107. Jordan S, Distler J H W, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the european scleroderma trial and research group. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63:10
108. Jordan S, Distler J, Maurer B, et al. Rituximab improves skin fibrosis and prevents worsening of lung function in patients with systemic sclerosis in the eustar cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;71:403-404. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2722
109. Keir GJ, Maher TM, Hansell DM, et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: Rituximab as rescue therapy. *Eur Respir J*. 2012;40(3):641-648. doi:10.1183/09031936.00163911
110. Kirytopoulos P, Michailidis T, Papchianou E, et al. The positive effect of rituximab in pulmonary fibrosis of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. Conference: annual european congress of rheumatology, EULAR 2017. Spain. 2017;76(2):643. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.6398
111. Lafyatis R, Kissin E, Viger K, Merkel PA, Simms RW. Rituximab treatment for patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis - A phase I study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9, S):S523--S524
112. Leask A. B cell block: Is rituximab a new possible treatment for systemic sclerosis? *J Cell Commun Signal*. 2010;4(4):201-202. doi:10.1007/s12079-010-0107-x
113. Leask A. Emerging targets for the treatment of scleroderma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012;17(2):173-179. doi:10.1517/14728214.2012.678833

114. Lombardi S, Quartuccio L, et al. Rituximab for the long term treatment of severe cutaneous involvement in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(9):S822-S823.
115. LoPez-Medina C, Godoy-Navarrete F J, Peinado-Villen P, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease treated with cyclophosphamide or rituximab: a unicentre, open-label and comparative study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1268. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.2072
116. Lumetti F, Colaci M, Esposito C, et al. Long-term treatment with rituximab in systemic sclerosis patients: update of our clinical experience. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:634-635. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.2235
117. Mani M, Sriram S, et al. Rituximab in systemic sclerosis with ILD-two year outcome from a tertiary care hospital in South India. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18:114.
118. Manno R, Boin F, et al. Immunotherapy of systemic sclerosis. *Immunotherapy*. 2010;2(6):863-878. doi:10.2217/imt.10.69
119. McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al. Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology*. 2008;47(4):552-553. doi:10.1093/rheumatology/kem357
120. McMahan ZH, Wigley FM. Novel investigational agents for the treatment of scleroderma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(2):183-198. doi:10.1517/13543784.2014.848852
121. McQueen FM, Solanki K. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: Should we be using it today? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;54(5):757-767. doi:10.1093/rheumatology/keu463
122. Melsens K, De Keyser F, Decuman S, et al. Assessment of sensitivity to change of the European Scleroderma Study Group activity index. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:148-151.
123. Mendoza FA, Mansoor M, Jimenez SA. Treatment of rapidly progressive systemic sclerosis: Current and futures perspectives. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2016;4(1):31-47. doi:10.1517/21678707.2016.1114454
124. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Bodo K, Graninger WB. Dosage of rituximab in systemic sclerosis: 2-year results of five cases. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(2):211-212. doi:10.1111/ced.12450
125. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Brickmann K, et al. Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases. Results of a lower dosage and shorter interval regimen. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):257-258. doi:10.3109/03009742.2013.869617

126. Naidu G, Sharma S, Dhir V, Jain S. AB0633 Rituximab in scleroderma related interstitial lung disease: a single centre experience from north india. *Ann Rheum Dis*. 2017;146(6):1273.3-1274. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.5384
127. 1. Narváez J, Pirola JP, LLuch J, et al. Effectiveness and safety of rituximab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated calcinosis: A case series. *Arthritis & rheumatology*. 2018;70.
128. Rituximab for Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). NCT01086540
129. Rituximab in Systemic Sclerosis. NCT01748084
130. Ong VH, Denton CP. Innovative therapies for systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(3):264-272. doi:10.1097/BOR.0b013e328337c3d6
131. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: A systematic review. *J Rheumatol*. 2011;38(2):289-296. doi:10.3899/jrheum.100361
132. Picco L, De Marchi G, Di Poi E, et al. Safety and efficacy of combined B cell-depletion therapy with Rituximab and Cyclophosphamide in Systemic Sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2): S42-S43
133. Polito P, Zanatta E, Favaro M, et al. AB0795 Long-term efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis refractory to conventional immunosuppressants. 2018:1530.1-1530. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.7061
134. Poormoghim H, Andalib E, Almasi AR, Hadibigi E. Systemic sclerosis and calcinosis cutis: Response to rituximab. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(1):94-96. doi:10.1111/jcpt.12340
135. Sancho J J A, Narvaez J, Castellvi I, et al. Long-term efficacy of rituximab in systemic sclerosis. A spanish multicentric analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:563. doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.5629
136. Sari A, Guven D, Armagan B, et al. Rituximab Experience in Patients With Long-standing Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Series of 14 Patients. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(8):411-415. doi:10.1097/rhu.0000000000000584
137. Saunders P, Tsipouri V, Keir GJ, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):1-11. doi:10.1186/s13063-017-2016-2
138. Sharp C, McCabe M, Dodds N, et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(7):1318-1324. doi:10.1093/rheumatology/kew195
139. Simms RW, Lafyatis R. Rituximab: A potential therapeutic advance in scleroderma. *Rheumatology*. 2010;49(2):201-202. doi:10.1093/rheumatology/kep421

140. Sircar G, Goswami R P, Rath D, et al. A randomized controlled, open label trial of cyclophosphamide versus rituximab in diffuse systemic sclerosis. *Indian journal of rheumatology*. 2017;12(5):S14.
141. Smith V, Piette Y P, et al. Two Years Follow-up Results After Rituximab Treatment (baseline and month 6) in Patients with "Early" Systemic Sclerosis with Diffuse Skin Involvement. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(10):S566.
142. Smith V, Pizzorni C, Riccieri V, et al. Stabilisation Of Microcirculation In Early Systemic Sclerosis Patients With Diffuse Skin Involvement Following Rituximab Treatment. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10, SI):S1107.
143. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: An open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):193-197. doi:10.1136/ard.2008.095463
144. Sumida H, Asano Y, Tamaki Z, et al. Successful experience of rituximab therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with concomitant systemic lupus erythematosus. *J Dermatol*. 2014;41(5):418-420. doi:10.1111/1346-8138.12461
145. Tejada-Andrade C F, Villalpando-Gomez Y, Gamez-Nava J I, et al. Efficacy of the combined therapy with Rituximab plus Cyclophosphamide versus Cyclophosphamide as Monotherapy in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Journal of rheumatology*. 2011;38(6): 1193
146. Traverse W, Tremazi J, et al. Rituximab use in a case of alveolitis and myositis in the contest of systemic scleroderma. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(12):4104-4105.
147. Tsipouri V, Saunders P, Keir G J, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease (RECITAL): a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18. doi:10.1186/s13063-017-1902-y
148. Van Laar JM. B-cell depletion with rituximab: A promising treatment for diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2). doi:10.1186/ar2977
149. Volkmann ER, Tashkin DP. Treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A review of existing and emerging therapies. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(11):2045-2056. doi:10.1513/AnnalsATS.201606-426FR
150. Wollheim FA. Is rituximab a potential new therapy in systemic sclerosis? New evidence indicates the presence of CD20-positive B-lymphocytes in scleroderma skin [1]. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(3):155. doi:10.1097/01.rhu.0000129090.86550.1e
151. Yoo WH. Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):795-798. doi:10.1007/s00296-009-1347-z
152. Khanna D, Furst DE, Allanore Y, et al. Twenty-two points to consider for clinical trials in systemic sclerosis, based on EULAR standards. *Rheumatology* 2015; 54: 144–51.

