

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Maestría en Investigación Clínica Farmacológica



Tesis de Maestría:

Eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab vs corticoides
para pénfigo vulgar: revisión sistemática

Tesista:

Juan Carlos Muñoz Realpe

Director de Tesis:

Roberto Lede

Título a obtener con la presentación de la tesis:

Magister en Investigación Clínica Farmacológica

Fecha:

Julio 2024

Resumen

Objetivo

Evaluar la seguridad y eficacia de rituximab comparado con corticoterapia, para el tratamiento de pénfigo vulgar.

Métodos

Se desarrolló una revisión sistemática, cuya búsqueda se realizó en las bases de datos Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase y LILACS. Los criterios de elegibilidad fueron estudios en los cuales todos los participantes contaran con el diagnóstico de pénfigo vulgar confirmado con criterios clínicos, histopatológicos y de inmunofluorescencia, definidos previamente de acuerdo con la declaración de consenso sobre definiciones de enfermedad, criterios de valoración y respuesta terapéutica para el pénfigo, y adoptados en el protocolo del presente trabajo. Además, el corticoide del grupo comparador debía encontrarse en el rango comprendido entre 0.5 mg y 1.5 mg/kg/día de meprednisona o equivalente. Se consideraron ensayos controlados aleatorizados, estudios analíticos (cohortes y caso-control), ensayos controlados no aleatorizados y cuasi aleatorizados; únicamente si contaban con al menos cinco pacientes por grupo de intervención. Todos los estudios fueron examinados de forma independiente por dos colaboradores. Las diferencias se resolvieron en una discusión entre estos, y en caso de desacuerdos se consultó a un tercer revisor independiente.

Resultados

Luego de ejecutar las estrategias de búsqueda en las bases de datos, se identificaron 263 publicaciones. Tras la lectura del título y resumen se cribaron 13 publicaciones y luego de evaluar su elegibilidad frente a los criterios de inclusión y exclusión, por parte de los dos colaboradores, se eligió una sola publicación como idónea para la síntesis cualitativa. Por esta razón, no fue posible realizar un análisis de sensibilidad y homogeneidad y respecto a la evaluación de riesgo de sesgos, se acudió a la herramienta RoB 2 para analizar los sesgos en el único estudio incluido.

Conclusiones

Frente a la falta de publicaciones acorde a los criterios establecidos; no fue posible disponer de resultados concluyentes para asegurar que el rituximab es más seguro y efectivo que la corticoterapia para el tratamiento de pénfigo vulgar. A pesar de que el rituximab se encuentra aprobado en algunos países de Latinoamérica como Argentina; actualmente no hay evidencia suficiente para determinar que el tratamiento con este medicamento es más seguro y efectivo que la corticoterapia y por el momento, los corticoides siguen siendo una opción válida en el tratamiento del pénfigo vulgar.

Palabras clave: *pénfigo, rituximab, corticoides.*

INTRODUCCIÓN

El término pénfigo hace referencia a un grupo de enfermedades ampollares crónicas de naturaleza autoinmune que pueden afectar la piel, las mucosas y los anexos cutáneos. Desde el punto de vista histológico se caracterizan por la formación de ampollas intraepidérmicas, secundarias a la separación de células epidérmicas entre sí (acantólisis), que a su vez se produce como consecuencia de la formación de autoanticuerpos (AutoAc) dirigidos contra diferentes antígenos (Ag) de los desmosomas^{1,2}

Existen varios tipos de pénfigo, por lo cual las clasificaciones pueden cambiar de un autor a otro. Si se tiene en cuenta la localización de la ampolla dentro de la epidermis, las variedades clásicas de pénfigo pueden ser de 2 tipos: profundas (cuando el despegamiento ampollar ocurre en la porción más profunda de la epidermis, a nivel suprabasal) o superficiales (cuando el despegamiento ampollar ocurre en la capa granular o a nivel subcórneo). Existen tres formas principales de pénfigo: vulgar, foliáceo y paraneoplásico; sin embargo, también se encuentran descriptas otras variedades que resultan menos frecuentes, como por ejemplo el pénfigo vegetante, herpetiforme, pénfigo inducido por fármacos, pénfigo neonatal y pénfigo por IgA^{1,3}.

Con respecto a la epidemiología, a pesar de que el pénfigo vulgar es la variedad más frecuente y representa el 80% de los casos; en general se considera una enfermedad poco frecuente, con baja prevalencia poblacional. Su distribución puede variar según las zonas geográficas y la población étnica².

La Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF) incluyó a esta patología como enfermedad rara (ER) y a pesar de que hasta el momento no exista un consenso internacional sobre la prevalencia, que ayude a definir lo “poco frecuente”; se tiene previsto que cada país debe establecer su propia definición respecto a la prevalencia, mediante el marco legal sancionado. La Ley Nacional argentina N° 26.689 sancionada el 29 de junio de 2011 y reglamentada mediante el Decreto 794/2015, define en su Artículo 2 que se consideran EPOF a aquellas patologías cuya prevalencia en la población es igual o inferior a una en dos mil personas (1:2.000), referida a la situación epidemiológica nacional^{4,5}. Ciertamente, en Argentina, no existen estudios epidemiológicos recientes sobre el pénfigo. Se tiene referencias de un estudio que incluyó 47 pacientes controlados a lo largo de 7 años (desde 1979 hasta 1986), en el cual se observó que hubo predominio en el grupo de pénfigo vulgar (22 pacientes) sobre el grupo con pénfigo eritematoso (19 pacientes) y se presentaron 6 formas combinadas de pénfigo⁶.

Por otra parte, los conocimientos sobre el tratamiento de pénfigo han evolucionado de manera creciente durante los últimos años; sin embargo, siguen siendo frecuentes las demoras en el diagnóstico correcto e inicio del tratamiento adecuado. La inexistencia de suficientes ensayos clínicos aleatorizados de tamaño apropiado sobre el manejo del pénfigo, han hecho que se adopten directrices basadas principalmente en opiniones de expertos para consensuar su tratamiento^{7,8}. De esta manera, organizaciones como el Instituto Nacional de Salud (siglas en inglés, *NIH*), el Comité Internacional de Pénfigo (siglas en inglés, *IPPF*) y la Academia Americana de Dermatología (sigla en inglés, *AAD*); se han encargado de promover espacios para crear una declaración de consenso para

poder acordar las definiciones, criterios de valoración y respuesta terapéutica para el Pénfigo Vulgar (PV) y Pénfigo Foliáceo (PF)⁹.

La terapia estándar del PV continúa siendo la corticoterapia, asociada a ahorradores de corticoides como azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida e inmunoglobulina intravenosa; sin embargo, la falta de remisión y los efectos adversos de este tipo de medicamentos en terapias a largo plazo, han llevado al estudio de tratamientos alternativos. Con los avances terapéuticos, se encontró que los anticuerpos monoclonales anti CD20, resultan una muy buena alternativa para la depleción de los linfocitos B productores de autoanticuerpos en sangre periférica^{10,11}. En 2001, *Heizmann* reportó el uso por primera vez de rituximab (Rtx) en dermatología, para el tratamiento de pénfigo paraneoplásico asociado a linfoma de Hodgking folicular^{12,13} y a partir de esa fecha, se publicaron casos promisorios acerca del uso de rituximab para el tratamiento de PV⁸.

Durante las investigaciones se ha visto que el Rtx, tiene buena eficacia a corto plazo para los tipos graves de pénfigo, especialmente en los pénfigos refractarios y recidivantes^{8,14}. No obstante, su alto costo¹⁵ y la falta de aprobación para esta patología en particular, por parte de las agencias reguladoras de medicamentos de los distintos países de Latinoamérica, hacen que dicha alternativa se reserve únicamente para los tipos graves de pénfigo como es el caso de los refractarios y recidivantes; mientras que en países con mayor desarrollo económico, el rituximab es un tratamiento de primera línea¹². En consecuencia, en junio de 2018, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó el uso de rituximab como tratamiento de primera línea para pénfigo vulgar moderado o severo en adultos¹⁶ y en enero de 2019, también lo hizo la EMA (*European Medicines Agency*)¹⁷.

Por más de 10 años, en varios países de Latinoamérica, el rituximab se ha utilizado fuera de indicación (*Off label*), para el tratamiento de pénfigo vulgar¹². Sin embargo, en algunos países como por ejemplo Argentina, a partir de la publicación de las Guías de Manejo de los Pénfigos por la Sociedad Argentina de Dermatología, se considera tanto al rituximab como a los corticoides sistémicos, los tratamientos de primera línea para esta patología². Solamente a partir del 8/nov/2022, la agencia de regulación sanitaria, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó el uso de rituximab (MabThera®) para el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar (PV) de moderado a grave¹⁸.

De lo anteriormente dicho nace nuestra pregunta de investigación: ¿En el tratamiento de pénfigo vulgar, el rituximab es más efectivo y seguro que los corticoides? Tratar de dilucidar esta interrogante fue lo que motivó a realizar la presente revisión sistemática, que tiene por objetivo principal, evaluar la seguridad y eficacia de rituximab comparado con corticoides, para el tratamiento de pénfigo vulgar.

MÉTODOS

Protocolo

Esta revisión sistemática se reportó de acuerdo con la declaración de los elementos de información preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis "PRISMA". Cabe destacar que no se registró el protocolo, previo a la realización de la presente revisión.

Criterios de elegibilidad

Para realizar la presente revisión sistemática, se desarrolló la siguiente estrategia de búsqueda, en la cual se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de elegibilidad:

1. *Población*: enfermos con pénfigo, diagnosticados según características clínicas, histopatología e inmunofluorescencia, sin limitaciones de edad ni distinción de género o raza.
2. *Intervención*: tratamiento con rituximab.
3. *Comparación*: tratamiento con corticoides.
4. *Medidas de resultado*: artículos que hayan evaluado la efectividad clínica y seguridad a través de la remisión completa de la enfermedad y disminución de la incidencia de eventos adversos.
5. *Tipos de estudio*: ensayos controlados aleatorizados (ECA) y sus ensayos de extensión, estudios analíticos (Cohortes y Caso-Control), ensayos controlados no aleatorizados y cuasi aleatorizados; únicamente si contaban con al menos cinco pacientes por grupo de intervención. Se tuvieron en cuenta las publicaciones en inglés, español o portugués, hasta el 30 de junio de 2023.

Criterios de inclusión

Cualquiera de los tipos de estudio descriptos previamente, que comparen la efectividad clínica y/o seguridad entre el tratamiento con rituximab y corticoides. El diagnóstico de pénfigo vulgar debía estar confirmado con criterios clínicos, histopatológicos y de inmunofluorescencia, definidos previamente de acuerdo con la "*declaración de consenso sobre definiciones de enfermedad, criterios de valoración y respuesta terapéutica para el pénfigo*"⁹ y adoptados en el protocolo del presente trabajo. No se tuvo en cuenta la dosis administrada de rituximab, pero si la dosis del corticoide del grupo comparador, la cual debía encontrarse en el rango comprendido entre 0.5 mg y 1.5 mg/kg/día de meprednisona o equivalente.

Criterios de exclusión

- Informes de casos únicos.
- Estudios realizados en modelos animales o en los que la variable principal de valoración no sea clínica.
- Estudios retrospectivos (de cohorte retrospectiva).

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica de las publicaciones, en las siguientes bases de datos, desde el inicio de cada base de datos, hasta el 30 de junio de 2023: Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS y Embase. También se hizo una búsqueda manual en Google Académico y en las listas de referencia de otras revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con la pregunta de investigación, con el propósito de identificar cualquier otro ensayo potencialmente relevante. Cabe mencionar que no se realizó una búsqueda de literatura “gris” en la presente revisión.

Estrategia de búsqueda

Para llevar a cabo la búsqueda en la base de datos MEDLINE/PubMed, se utilizó una estrategia de búsqueda sensible propuesta en el manual de la Colaboración Cochrane¹⁹.

Los términos MeSH utilizados en la presente revisión fueron: *Pemphigus*, *Desmogleins*, *Acantholysis*, *Rituximab* y *Glucocorticoids*. Estos términos se combinaron con las referencias cruzadas (Entry Terms): *Mabthera*, *Rituxan*, *Truxima*, *Glucocorticoid* y *Glucocorticoid Effect*. Para los tipos de diseños de estudios pretendidos, los términos de búsqueda propuestos fueron: *Randomized Controlled Trial*, *Clinical Trials*, *Random Allocation*, *Double-Blind Method*, *Single-Blind Method*, *Mask*, *Blind*, *Placebo*, *Random*, *Research Design* y *NOT Animal*.

Se utilizaron los operadores booleanos “OR”, “AND” y “NOT” para combinar los términos de búsqueda y también se utilizó el truncado como herramienta recuperación, para los términos con la misma raíz. Para lo cual se colocó un asterisco al final de alguno de estos términos de búsqueda. En la **Tabla 1** se resume este proceso:

Tabla 1 – Estrategia y término de búsqueda final

POBLACIÓN	MeSH	
Paciente con pénfigo	Pemphigus[Mesh]	
	Desmogleins[Mesh]	
	Acantholysis[Mesh]	
INTERVENCIÓN	MeSH	Entry Terms
Tratamiento con rituximab	Rituximab[Mesh]	Mabthera
		Rituxan
		Truxima
COMPARACIÓN	MeSH	Entry Terms
Tratamiento con corticoides	Glucocorticoids[MeSH]	Glucocorticoid
		Glucocorticoid Effect
TIPOS DE DISEÑO DE ESTUDIOS		
Randomized Controlled Trial, Clinical Trials, Random Allocation, Double-Blind Method, Single-Blind Method, Mask, Blind, Placebo, Random, Research Design, NOT Animal.		

TÉRMINO FINAL

((Pemphigus[Mesh] OR Pemphigus[tiab] OR Desmogleins[Mesh] OR Desmoglein*[tiab] OR Acantholysis[Mesh] OR Acantholys*[tiab]) AND (Rituximab[Mesh] OR Rituximab[tiab] OR Mabthera[tiab] OR Rituxan[tiab] OR Truxima[tiab] OR Glucocorticoids[MeSH] OR Glucocorticoid*[Tiab] OR Glucocorticoid effect*[Tiab]) AND ((Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trials[Mesh] OR Random Allocation[Mesh] OR Double-Blind Method[Mesh] OR Single-Blind Method[Mesh] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trials[Mesh]) OR (Clinical Trial[tw]) OR ((Singl*[tw] OR Doubl*[tw] OR Trebl*[tw] OR Tripl*[tw]) AND (Mask*[tw] OR Blind*[tw])) OR (Placebos[Mesh] OR Placebo*[tw] OR Random*[tw] OR Research Design [mh:noexp]) NOT (Animals [Mesh] NOT Human[Mesh]))

Para las bases de datos Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase y LILACS, se realizó la estrategia de búsqueda combinando los términos anteriormente mencionados, en la opción de búsqueda avanzada.

Selección de estudios

El tesista y un colaborador (MJ y CJ) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes, seguido de los textos completos; para verificar su elegibilidad frente a los criterios de inclusión/exclusión y las decisiones tomadas con respecto a la relevancia para la revisión. Solamente fueron seleccionados los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Las diferencias se resolvieron en una discusión entre los investigadores y en caso de desacuerdos, se consultó al tercer revisor independiente (MG).

En la **Tabla 2** se muestran los ítems que se tuvieron en cuenta al momento de informar la revisión sistemática, de acuerdo con las directrices recomendadas por la declaración PRISMA²⁰.

Tabla 2 – Lista de elementos de información preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis “PRISMA”

SECCIÓN	TÓPICO	#	Lista de cotejo	Reportado en página	#
TÍTULO	Título	1	Identificar el reporte como una revisión sistemática, un metaanálisis, o ambos.	1	1
RESÚMEN	Resumen estructurado	2	Proporcionar un resumen estructurado incluyendo, si es aplicable: antecedentes (background); objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; métodos de la valoración y de la síntesis del estudio; resultados; limitaciones; conclusiones e implicancias de los resultados principales; número de registro de la revisión sistemática.	1	1
INTRODUCCIÓN	Justificación	3	Describir la justificación para la revisión en el contexto ya conocido.	2	2
	Objetivos	4	Explicitar las preguntas planteadas referentes a participantes, intervenciones, comparaciones, resultados y al diseño del estudio (PICOS del inglés).	1	1
MÉTODOS	Protocolo y del registro	5	Indicar si existe un protocolo de la revisión, y en ese caso cómo puede ser consultado. (Ej, dirección Web), y, si está disponible, proporcionar la información del registro incluyendo el número de registro.	3	3
	Criterios de la elegibilidad	6	Especificar las características del estudio (Ej, PICOS, longitud del seguimiento) y reporte las características	4	4

			(Ej, años considerados, lengua, estado de la publicación) usadas como criterios para la elegibilidad, justificándolo.	
	Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información de la búsqueda (Ej, bases de datos con las fechas de cobertura, contacto con los autores del estudio para identificar estudios adicionales) y la fecha de última búsqueda.	4
	Búsqueda	8	Presentar una descripción completa de al menos una estrategia de búsqueda electrónica, incluyendo cualquier límite usado, de forma tal que podría ser repetida.	4
	Selección de estudios	9	Indicar el proceso de selección de estudios (cribado, elegibilidad, incluidos en la revisión sistemática, y, si fuera aplicable, incluidos en el metaanálisis).	5
	Proceso de recolección de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los reportes (Ej, formularios pilotados, independientemente, en duplicado) y de cualquier proceso para obtener y confirmar datos de los investigadores.	7
	Ítems de datos	11	Enumerar y definir todas las variables para las cuales los datos fueron buscados (Ej, PICOS, fuentes de financiación) y cualquier asunción o simplificación hecha.	8
	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Riesgo de sesgo en los estudios individuales. Describir los métodos usados para determinar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificando si fue hecho a nivel de estudio, de resultado o de ambos), y cómo esta información es utilizada en la síntesis de los datos.	12
	Medidas sumarias	13	Indicar las medidas sumarias principales (Ej, cociente de riesgo [risk ratio], diferencia de medias [difference in means]).	8
	Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar datos y combinar resultados de los estudios, si está hecho, incluyendo medidas de consistencia (Ej, I ²) para cada metaanálisis.	9
	Riesgo de sesgo a través de los estudios	15	Especificar cualquier valoración del riesgo de sesgo que pueda afectar a la evidencia acumulada (Ej, sesgo de publicación, reporte selectivo dentro de estudios).	12
	Análisis adicionales	16	Describir los métodos de análisis adicionales (Ej, análisis de la sensibilidad o de subgrupo, meta-regresión), si están hechos, indicando cuáles fueron pre-especificados.	No
RESULTADOS	Selección de estudios	17	Dar el número de estudios cribados, valorados para elegibilidad, e incluidos en la revisión, con las razones de exclusión en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	30
	Características de los estudios	18	Para cada estudio, presentar las características para las cuales fueron extraídos los datos (Ej, el tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento), y proporcionar las citas.	27
	Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presentar los datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, dar cualquier valoración a nivel de resultado (ver el punto 12).	27
	Resultados de los estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios y daños), presentar, para cada estudio: (a) los datos sumarios simples para cada grupo de intervención y (b) las estimaciones del efecto y los intervalos de confianza, idealmente con un diagrama (forest plot).	31
	Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis hecho, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	14
	Riesgo de sesgo a través de los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier valoración de riesgo de sesgo a través de los estudios (ver punto 15).	27
	Análisis adicionales	23	Dar los resultados de análisis adicionales, si estuvieran hechos (Ej, análisis de la sensibilidad o de subgrupo, meta-regresión [ver el punto 16])	No
DISCUSIÓN	Resumen de la evidencia	24	Resumir los resultados principales incluyendo la fuerza de la evidencia de cada resultado principal; considerar	13

			su importancia para los principales grupos (Ej, proveedores de salud, usuarios, y decisores).	
	Limitaciones	25	Discutir las limitaciones a nivel de estudio y de resultado (Ej, riesgo de sesgo), y a nivel de la revisión (Ej, recuperación incompleta de la evidencia identificada, reportando sesgos).	15
	Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia, y las implicancias para futuras investigaciones.	16
FINANCIAMIENTO	Financiamiento	27	Describir las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otras ayudas (Ej, fuente de datos); rol de los financiadores para la revisión sistemática.	17

Extracción de datos

Para la extracción de datos de los estudios seleccionados se utilizó una hoja de cálculo en Excel, la cual se había desarrollado previamente, junto con la elaboración del protocolo (ver *Formulario 1 – Planilla para la extracción de datos*).

Para esto, dos revisores (MJ y CJ), completaron de forma independiente dicha hoja de cálculo y luego, en una revisión en conjunto se definieron los estudios que finalmente serían seleccionados. En caso de un desacuerdo, se consultó al tercer revisor (MG), quien de manera independiente definió si correspondía o no la inclusión final de los estudios.

Síntesis de datos, evaluación de sesgos y análisis adicionales

Dado que solamente se pudo incluir un estudio en la síntesis cualitativa, el metaanálisis refleja sus conclusiones. Bajo estos hallazgos, no fue posible estimar sesgos de heterogeneidad y publicación, como tampoco fue posible realizar análisis de subgrupos. La evaluación de los riesgos de sesgos se hizo para el único estudio incluido, utilizando la herramienta RoB 2. En esta evaluación se tuvo en cuenta el análisis de sensibilidad que consideraron los autores para argumentar sus criterios de valoración y resultados (ver más adelante el apartado de “*Evaluación del riesgo de sesgo del estudio incluido en el análisis cualitativo*”).

En los resultados y discusión nos centramos en la descripción de los hallazgos mencionados en la única publicación recuperada *Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect*²¹, con el propósito de responder a la pregunta de investigación planteada en esta revisión.

Medidas de resumen

En la discusión se abordaron las medidas de resumen referentes a la proporción para las variables dicotómicas: remisión completa durante al menos 2 meses consecutivos ($R_{\text{coff}} \geq 2$ meses), pacientes que recayeron, eventos adversos serios (graves o potencialmente mortales) relacionados con el corticoide y abandono del tratamiento por eventos adversos. Para evaluar la magnitud del efecto de las intervenciones sobre las variables, se utilizaron los indicadores de riesgo relativo (RR) y Diferencia Absoluta de Riesgo (DAR), con IC del 95%.

RESULTADOS

Selección de estudios

De acuerdo con la estrategia de búsqueda definida, se identificaron **263** registros para los términos y palabras clave, de los cuales **105** se encontraban duplicados. Una vez analizados los títulos y resúmenes de los restantes, solo **13** artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad, los cuales fueron revisados por texto completo. Tras el análisis de los criterios de selección, **12** estudios fueron excluidos por distintos motivos, todos ellos expuestos en la *Tabla 5 - Características de los estudios cribados* y en la *Figura 1 - Diagrama de flujo PRISMA para las cuatro etapas de la Revisión Sistemática*. Finalmente solamente **1** estudio fue incluido en la síntesis cualitativa.

Características de los estudios

De las **13** publicaciones identificadas durante el cribado, tan solo **3** son ECAs y **9** corresponden a estudios experimentales (con y sin asignación aleatoria y grupo de comparación).

El artículo incluido en el análisis cualitativo es un estudio post hoc titulado *“Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect”*²¹, cuyas características principales se resumen en la *Tabla 6 - Principales características del estudio incluido en el análisis cualitativo*.

El ECA del cual se hizo el análisis post hoc, se titula *“First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial”*²². En este estudio se incluyeron 25 servicios dermatológicos de Francia, en los cuales, entre el 10 de mayo de 2010 y el 7 de diciembre de 2012, se reclutaron 91 pacientes (se analizaron 90, 1 paciente retiró su consentimiento antes de la asignación aleatoria).

Los 90 pacientes fueron estratificados según la gravedad de la enfermedad (moderado o grave) y aleatorizados 1:1, de la siguiente manera:

- **Grupo 1:** 44 pacientes asignados al grupo de prednisona sola (1,0mg/kg/día para pénfigo moderado o 1,5mg/kg/día para pénfigo grave).
- **Grupo 2:** 46 pacientes asignados al grupo de rituximab (1000 mg los días 1 y 15) + infusiones de rituximab de mantenimiento (500 mg en el mes 12 y en el mes 18) + prednisona (0,5mg/kg/día para pénfigo moderado o 1,0mg/kg/día para pénfigo grave).

En el Grupo 1, únicamente 36 pacientes (82%) tenían el diagnóstico de pénfigo vulgar y en el Grupo 2, 38 pacientes (83%); lo cual resulta acorde con la epidemiología previamente descrita.

Resultados del estudio incluido en el análisis cualitativo

Para la aprobación de rituximab en el tratamiento de pénfigo vulgar, *Chen y colaboradores*²¹ acudieron al análisis post hoc utilizando los datos de los

pacientes del subconjunto de pénfigo vulgar moderado-grave, inscrito en el estudio "Ritux3"²². Para ello, mediante un análisis descriptivo, compararon el brazo de Rituximab + prednisona, con el brazo de prednisona sola.

Los principales resultados de eficacia y seguridad publicados por *Chen y colaboradores*²¹ se muestran en la *Tabla 3 – Resumen de los resultados del estudio incluido en el análisis cualitativo*, y a continuación se describen de manera sintética.

El criterio de valoración primario que adoptaron fue la proporción de pacientes que al mes 24, habían alcanzado la remisión completa durante al menos 2 meses consecutivos ($RCoff \geq 2$ meses) y los criterios de valoración secundaria tenían que ver con la proporción de pacientes que habían recaído, la mediana de la dosis acumulada de prednisona hasta el mes 24, la mediana de duración del tratamiento sin corticosteroides (CS) en pacientes que respondieron hasta el mes 24 y la proporción de eventos adversos serios (EAS). También analizaron los eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento que se presentaron en $\geq 15\%$ de los pacientes, la proporción de abandono del tratamiento debido a EA, las reacciones relacionadas con la infusión (RRI), las Infecciones relacionadas con el tratamiento y los EA relacionados con el CS.

Los resultados descriptos por los autores para la valoración de eficacia indican que en el mes 24, 34 de 38 pacientes (90%) tratados con rituximab más prednisona alcanzaron una $RCoff \geq 2$ meses, frente a 10 de 36 pacientes (28%) tratados sólo con prednisona. Es decir, una diferencia absoluta de riesgo (DAR) IC95%: 61,7%; 38,4 a 76,5%; $p < 0,0001$. En lo que tiene que ver con recaídas, hubo un mayor número de pacientes que presentaron al menos una recaída grave o modera, en el grupo de prednisona sola (18 de 36 pacientes = 50%) que en el grupo de rituximab + prednisona (9 de 38 pacientes = 23,7%). DAR IC95%: -26,3%; -46.7 a -2.5%; $p = 0,0229$.

La mediana de la dosis total acumulada de prednisona fue de 5.800 mg para rituximab más prednisona frente a 20.520 mg para prednisona sola. El promedio de duración (en días) de la $RCoff \geq 2$ meses, fue mayor entre los pacientes tratados con rituximab + prednisona que entre los tratados con prednisona sola (498.5 días frente a 125 días, $p=0.0030$).

En cuanto a los resultados de seguridad, se reportaron todos los EA serios de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas propuestos por MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). En el grupo tratado solo con prednisolona se presentó un mayor número de pacientes con al menos un EA serio (16 de 36 pacientes = 44%), que en el grupo de rituximab + prednisona (11 de 38 pacientes = 29%); aunque el número total de EA serios fue similar entre ambos grupos (24 de 36 = 67% en el grupo de prednisona sola vs 26 de 38 = 68% en el grupo de rituximab + prednisona).

Los EA relacionados con el tratamiento que se presentaron en $\geq 15\%$ de los pacientes, incluyeron para el grupo de rituximab + prednisona: reacciones relacionadas con la infusión, insomnio, depresión y síndrome de Cushing. En el brazo de prednisona sola, estos EA incluyeron insomnio, aumento de peso, síndrome de Cushing, bronquitis, temblor, artralgia, astenia, agitación y trastorno muscular.

Respecto a la proporción de abandono del tratamiento debido a EA, en el grupo de rituximab + prednisona se retiró una paciente debido a embarazo (1 de 38 pacientes = 3%), mientras que en el grupo de prednisona sola 8 pacientes de 36 (22%) abandonaron el tratamiento debido a 10 EAS, entre los cuales estaban: necrosis de las cabezas femorales, miopatía inducida por CS, síndrome de Cushing, aumento de peso, descompensación psiquiátrica y coriorretinitis. Cabe destacar que ningún paciente falleció durante el estudio, aunque ocurrieron EA de grado 3 y 4.

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI), se presentaron en 22 pacientes (58%) del grupo de rituximab + prednisona, quienes experimentaron al menos un episodio en algún momento del estudio, pero sin desenlace mortal o interrupción del tratamiento (ningún paciente se retiró debido a RRI). Las RRI ocurrieron principalmente en la primera infusión (11 de 38 pacientes = 29%) y segunda infusión (15 de 38 pacientes = 40%), aunque la incidencia disminuyó a 13% y 11% para la tercera y cuarta infusión, respectivamente. Todas las RRI fueron de leves a moderadas (grados 1 ó 2) excepto un EAS de grado 3 (artralgia).

Las infecciones relacionadas con el tratamiento se presentaron en 14 de 38 pacientes (37%) en el grupo de rituximab + prednisona y en 15 de 36 pacientes (42%) en el grupo de prednisona sola. Las infecciones más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron: bronquitis (3 de 38 pacientes = 8% vs 7 de 36 pacientes = 19%), herpes simple (5 de 38 pacientes = 13% vs 1 de 36 pacientes = 3%), infección urinaria (2 de 38 pacientes = 5% vs 3 de 36 pacientes = 8%), infección fúngica (2 de 38 pacientes = 5% vs 2 de 36 pacientes = 6%), infección bacteriana cutánea (1 de 38 pacientes = 3% vs 3 de 36 pacientes = 8%), infección por herpes zóster (2 de 38 pacientes = 5% vs 1 de 36 pacientes = 3%) y conjuntivitis (2 de 38 pacientes = 5% vs 0 de 36 pacientes = 0%). Respecto a la severidad de las infecciones, 3 pacientes (8%) del brazo de rituximab más prednisona sufrieron 5 infecciones graves: 1 paciente sufrió neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (no se le administró profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis* en el ensayo), 1 paciente con trombosis infecciosa, discitis intervertebral y sepsis estafilocócica y 1 paciente con infección pulmonar) y 1 paciente (3%) del brazo de prednisona sola sufrió una infección grave (neumonía por *P. jirovecii*).

La proporción de EA relacionados con el corticoide fue similar entre ambos grupos. En el brazo de rituximab + prednisona se presentaron en 31 de 38 pacientes (82%), mientras que en el brazo de prednisona sola se presentaron en 31 de 36 pacientes (86%). Sin embargo, fueron menos los pacientes tratados con rituximab + prednisona que experimentaron EA relacionados con CS de grado 3 (graves) o 4 (potencialmente mortales) que los pacientes tratados con prednisona sola (13 de 38 pacientes = 34% vs 24 de 36 pacientes = 67%). La diferencia entre los brazos de tratamiento se atribuyó principalmente a que más pacientes que recibieron prednisona experimentaron miopatía de grado 3 o 4, trastornos musculares y aumento de peso. En ambos grupos, la mayoría de los EA de grado 3 o 4 relacionados con el CS, se produjeron en los primeros 9 meses de tratamiento y en el grupo de rituximab + prednisona, ninguno de los EA relacionados con el CS condujo a la retirada del estudio, mientras que en el grupo de prednisona sola, se retiraron seis pacientes debido a EA relacionados con el CS. Cabe destacar que los EA relacionados con los CS se identificaron mediante una revisión médica post-hoc por parte del patrocinador.

Tabla 3 – Resumen de los resultados del estudio incluido en el análisis cualitativo

Criterio de valoración	Rituximab + Prednisona (n = 38)	Prednisona sola (n = 36)	DAR (IC 95%)	p-valor [#]
CRoff ≥ 2 meses, n (%)	34 (89.5%)	10 (27.8%)	61.7% (38.4 a 76.5%)*	$p<0.0001^{**}$
Pacientes con ≥1 recaída grave o moderada, n (%)	9 (23.7%)	18 (50.0%)	-26.3% (-46.7 a -2.5%)*	$p=0.0229^{**}$
Mediana de la dosis acumulada de prednisona hasta el mes 24	5.800 mg	20.520 mg	N/A	N/A
Mediana de duración del tratamiento sin CS en pacientes que respondieron hasta el mes 24 (RIQ)	498.5 (266.0 - 527.0)	125.0 (98.0 - 189.0)	373.5 (N/A)	$p=0.0030^{\wedge}$
Pacientes con al menos un EA serio, n (%)	11 (29%)	16 (44%)	N/A	N/A
Número total de EA serios, n (%)	26 (68%)	24 (67%)	N/A	N/A
EA relacionados con el tratamiento que se presentaron en ≥15% de los pacientes	Reacción relacionada con la infusión (IRR) Insomnio Depresión Síndrome de Cushing	Insomnio Aumento de peso Síndrome de Cushing Bronquitis Temblor Artralgia Astenia Agitación Trastorno muscular	N/A	N/A
Abandono del tratamiento debido a EA, n (%)	1 (3%)	8 (22%)	N/A	N/A
Reacciones relacionadas con la infusión (RRI), n (%)	22 (58%)	N/A	N/A	N/A
Infecciones relacionadas con el tratamiento, n (%)	14 (37%)	15 (42%)	N/A	N/A

EA relacionados con el corticoide, n (%)	31 (82%)	31 (86%)	N/A	N/A
EA relacionados con CS de grado 3 (graves) o 4 (potencialmente mortales)	13 (34%)	24 (67%)	N/A	N/A

CRoff $\geq$ 2 meses: remisión completa durante al menos 2 meses consecutivos / **N/A:** No Aplica / **CS:** Corticoides / **RIQ:** Rango Intercuartílico / *El intervalo de confianza del 95% es el intervalo de Newcombe corregido / **El valor p es la prueba exacta de Fisher con la corrección p media / #No se realizó ningún ajuste por multiplicidad para ningún criterio de valoración secundario y los valores p deben interpretarse con precaución / ^El valor p corresponde a la prueba U de Mann-Whitney.

Evaluación del riesgo de sesgo del estudio incluido en el análisis cualitativo

Dos revisores (MJ y CJ), realizaron de forma independiente la evaluación del riesgo de sesgo para los puntos finales: proporción de pacientes alcanzaron la remisión completa durante al menos 2 meses consecutivos (Rcoff $\geq$ 2 meses) y proporción de eventos adversos serios (graves o potencialmente mortales) relacionados con el corticoide, utilizando la herramienta RoB 2 recomendada por la *Colaboración Cochrane*, para la evaluación del riesgo de sesgo en ECAs.²³

La herramienta abordó los cinco dominios: *sesgo derivado del proceso de aleatorización*, *sesgos por desviaciones de las intervenciones previstas*, *sesgos por falta de datos de desenlaces*, *sesgo en la medición del desenlace* y *sesgo en la selección del desenlace informado*. Adicional a estos, se evaluó si existían otra fuente de sesgos.

En el protocolo se habían definido como dominios claves para que un estudio sea clasificado como de Bajo riesgo, los *sesgos derivados del proceso de aleatorización* y *sesgos por desviaciones de las intervenciones previstas*. El abordaje de riesgos para ambos desenlaces mostró en un comienzo que el ECA incluido en la síntesis cualitativa, plantea **“algunas preocupaciones”** respecto al *sesgo derivado del proceso de aleatorización* y al *sesgo en la medición del desenlace*. Así mismo, se consideró que el estudio tiene un **“alto riesgo”** de *sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas*, dado que el estudio no estaba enmascarado; con lo cual, inicialmente se clasificó el *riesgo sumario* como **“alto riesgo”**, puesto que tiene un dominio con alto riesgo de sesgo y dos dominios con algunas preocupaciones.

Frente a este tipo de sesgos, los autores se ocuparon de realizar un análisis de sensibilidad para evaluar la solidez de los criterios de valoración, teniendo en cuenta que en la práctica habitual, el tratamiento de primera línea para pénfigo vulgar incluye los corticoides. Por ello se plantearon los siguientes supuestos, para cada brazo de tratamiento:

- En el brazo de prednisona, se eliminaron del análisis los pacientes que abandonaron el tratamiento o no completaron el mes 24.
- En el brazo de rituximab más prednisona, se asumió un valor de remisión completa con 0mg de prednisona (CRoff), incluso más bajo que el límite inferior del IC del 95%.

- En el brazo de rituximab, los pacientes que alcanzaron el criterio de valoración primario pero recayeron, fueron tratados como no respondedores.

Estos supuestos los resumieron en la información suplementaria del ECA. Todos estos análisis de sensibilidad demostraron solidez respecto a los criterios de valoración establecidos y por este ello en el desarrollo del presente trabajo, se decidió modificar la clasificación de riesgo sumario a “**con algunas preocupaciones**”. El impacto de esta clasificación se analiza más adelante en los apartados de discusión y limitaciones.

Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo del estudio incluido en el análisis cualitativo se resumen en la *Tabla 7 – Evaluación del riesgo de sesgos sumario a través de la herramienta RoB 2* y se ilustra en la *Figura 6 – Gráfico de la evaluación de riesgos de sesgos: sumario del estudio incluido en el análisis cualitativo*.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta que la presente revisión sistemática fue realizada con base en un solo ECA, acudimos al software Review Manager (RevMan) versión 5.4.1, para confirmar la síntesis de los cálculos estadísticos. Uno de los hallazgos fue la diferencia entre los valores calculados respecto a los intervalos de confianza y valores p. Esto se explica porque los autores del ECA hicieron correcciones en el intervalo de confianza del 95% (intervalo de Newcombe corregido) y en el valor p (prueba exacta de Fisher con corrección mid-p); por lo cual estos resultados deben interpretarse con cautela.

Las medidas de resumen calculadas en RevMan, para los criterios de valoración primario y secundario, incluyeron además del indicador diferencia absoluta de riesgo (DAR), el cálculo de riesgo relativo (RR), ambos con IC del 95%. Los resultados de estos cálculos se sintetizan a continuación, en la *Tabla 4 – Medidas de resumen calculadas en RevMan*.

Tabla 4 – Medidas de resumen calculadas en RevMan

Criterio de valoración	Rituximab + Prednisona (n = 38)	Prednisona sola (n = 36)	DAR		RR	
			DAR (IC 95%)	p-valor	RR (IC 95%)	p-valor
CROff $\geq$ 2 meses, n (%)	34 (89.5%)	10 (27.8%)	62% (44 a 79%)	p<0.00001	3,22 (1,88 a 5,52)	p<0,00001
Pacientes con $\geq$ 1 recaída grave o moderada, n (%)	9 (23.7%)	18 (50.0%)	-26% (-48 a -5%)	p=0.01	0,47 (0,25 a 0,91)	p=0,03
EA relacionados con CS de grado 3 (graves) o 4 (potencialmente mortales)	13 (34%)	24 (67%)	-32% (-54 a -11%)	p = 0,003	0,51 (0,31 a 0,84)	p= 0,009
Abandono del tratamiento debido a EA, n (%)	1 (3%)	8 (22%)	-20% (-34 a -5%)	p = 0,008	0,12 (0,02 a 0,90)	p=0,04

En los diagramas de bosque (ver *Figuras 2 a 5*) se visualizan gráficamente los resultados, utilizando el indicador de RR para estimar la magnitud del efecto de los cuatro criterios de valoración resumidos previamente.

Para responder a la pregunta planteada respecto a los criterios de valoración de eficacia, la interpretación de los resultados de la CROff $\geq$ 2 meses indica que con un 95% de confianza, el RR es 3,22 veces mayor entre el grupo de rituximab + prednisona, que en el grupo de prednisona sola, o sea 3,22 veces más probable de alcanzar este desenlace, el cual podría oscilar entre 1,88 y 5,52 veces. El RR

para la proporción de pacientes que tuvieron al menos 1 recaída grave o moderada, demostró que con ese mismo nivel de confianza, es 0,47 veces más probable que se presenten este tipo de recaídas en el grupo de prednisona sola, que en el grupo de rituximab + prednisona (el rango podría oscilar entre 0,25 y 0,91 veces).

Respecto a los criterios de valoración de seguridad, el cálculo del RR para la proporción de eventos adversos serios (graves o potencialmente mortales) relacionados con el corticoide, demostró con un nivel de confianza del 95%, que hay 0,51 veces más posibilidad de que se presenten este tipo de eventos adversos entre el grupo de los pacientes tratados con prednisona sola, que entre los tratados con rituximab + prednisona (rango de variación entre 0,31 y 0,84 veces), y respecto a la proporción de abandonos del tratamiento por EA, el cálculo del RR con ese mismo nivel de confianza, indicó que hay 0,12 veces más probabilidad de que los pacientes tratados en el grupo de prednisona sola abandonen el tratamiento debido a EA, que en el grupo de pacientes tratados con rituximab + prednisona (rango de variación entre 0,02 y 0,90 veces).

Todos los valores p fueron significativos ($p < 0,05$); con lo cual se pudo rechazar la hipótesis nula de igualdad, que sostenía que no había diferencias estadísticamente significativas entre las comparaciones de cada uno de los desenlaces medidos.

Se utilizó el modelo de efectos fijos (sigla en inglés, *fixed*), teniendo en cuenta que únicamente se utilizó un solo ECA, lo cual nos permite asumir que la heterogeneidad solamente proviene de variaciones intra-estudio. Se acudió al método Mantel-Haenszel (*M-H*) dado que el estudio incluyó un escaso número de pacientes y la baja prevalencia de la enfermedad.

La confianza sobre los efectos de estos desenlaces se analizó a partir de la validez interna, la cual se determinó previamente a través de la evaluación del riesgo de sesgo del ECA en cuestión. El resultado de dicha evaluación reflejó “*algunas preocupaciones*” respecto al sesgo de *selección*, sesgo de *desempeño* y sesgo de *detección* en la medición del desenlace, las cuales tienen que ver principalmente con el enmascaramiento incompleto en la secuencia de asignación, dado que al momento de aplicar alguna de las intervenciones, tanto el personal médico como los pacientes podían prever a que grupo habían sido asignados los participantes.

Una de las estrategias que pudieron haber adoptado los autores del ECA para reducir el impacto de estos sesgos, consistía en cegar a los evaluadores; de esa manera aunque en las etapas de intervención y seguimiento era probable que el personal sanitario y los pacientes previeran las asignaciones, al menos al momento de evaluar los resultados, era menos probable que la medición de estos se encontrara influenciada por el cegamiento incompleto.

Otro de los aspectos que llama la atención, es la utilidad de los análisis de sensibilidad realizados por los autores del ECA. Si bien es cierto que todos los supuestos planteados demostraban solidez respecto a los criterios de valoración establecidos, no se consideraron supuestos para el caso contrario en que los resultados favorecieran al grupo de rituximab + prednisona, frente al grupo tratado con prednisona sola. Esto último teniendo en cuenta que uno de los

objetivos principales del estudio tenía que ver con la aprobación del rituximab para el tratamiento de pénfigo vulgar.

Todo lo anterior evidentemente limita la fiabilidad de los resultados y se considera que hay una disminución sustancial en la confianza del desenlace.

LIMITACIONES

La limitación más marcada que tiene esta revisión sistemática tiene que ver con la escasez de estudios. Una de las posibles razones por las cuales solamente se encontró un estudio, tiene que ver con el hecho de que sólo hasta marzo de 2008, la Academia Americana de Dermatología (sigla en inglés, AAD), publicó la *“declaración de consenso sobre definiciones de enfermedad, criterios de valoración y respuesta terapéutica para el pénfigo”*⁹. Esto resultaba una pieza fundamental para la estandarización de criterios y con ello poder facilitar el avance de las investigaciones clínicas. En este orden de ideas, las publicaciones previas a esta fecha, como es el caso de *Arin y colaboradores*²⁷, tuvieron que ser desestimadas para evitar una clasificación errónea de los resultados y consecuentes estimaciones imprecisas de los efectos del tratamiento.

Está visto que el pénfigo vulgar es una patología poco frecuente, con lo cual las investigaciones respecto a su tratamiento también resultan escasas. De hecho, nuestra estrategia de búsqueda lo corrobora, dado que sólo se recuperaron 263 registros, de los cuales uno solo se encuentra acorde con los criterios definidos. Esto también nos lleva a pensar que probablemente los criterios de inclusión resultaban excesivamente rigurosos, pero a fin de cuentas eran los requeridos para poder responder a la pregunta de investigación, con las evidencias suficientemente válidas.

Otra de las limitaciones respecto a la evidencia, tiene que ver con la diversidad de los estudios. El único ECA incluido en la síntesis cualitativa, cumplía con los criterios de inclusión (acordes con la declaración de consenso de la AAD); sin embargo este a pesar de ser multicéntrico, se desarrolló únicamente en centros de salud del mismo país (Francia), con lo cual la aplicabilidad de este tipo de intervenciones a otras poblaciones o contextos, no resulta tan viable por tratarse de evidencia indirecta o al menos se debería guardar prudencia al momento de generalizar los resultados alcanzados, ya que la evidencia no es lo suficientemente robusta.

Particularmente esto último nos llamó la atención, dado que resulta al menos cuestionable, el contexto de aprobación del uso de rituximab (Mabthera® - Roche) para el tratamiento de pénfigo vulgar moderado a grave, por parte de algunas agencias de vigilancia sanitaria como la FDA (Food and Drug Administration), la EMA (European Medicines Agency) y ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), quienes se expidieron de manera favorable, sin embargo desconocemos si realmente consideraron que los hallazgos de este ECA, poseían el nivel de evidencia suficiente para aprobar su uso en diversas poblaciones. Frente a ello recomendamos realizar más investigaciones clínicas controladas aleatorizadas (ICCA) adicionales, para dar fiabilidad a esta evidencia o refutar los hallazgos actuales.

CONCLUSIONES

Es sabido que una revisión sistemática resume la información disponible acerca de determinado tema o problema de salud, mientras que un metaanálisis sintetiza cuantitativamente dicha evidencia disponible, y estas investigaciones podrían tener el poder adecuado para investigar si las intervenciones tienen impacto en la prevalencia de las enfermedades poco frecuentes, como es el caso del pénfigo vulgar. Sin embargo bajo los resultados previstos, esto no fue posible debido a la insuficiente cantidad de estudios requeridos para argumentar la validez.

En el desarrollo de este trabajo de tesis solamente se pudo incluir un único estudio en la síntesis cualitativa, y por ello el metaanálisis refleja lo que dice ese único estudio hallado. Para los efectos académicos, se quiso expresar dichos resultados en el contexto de la metodología de un metaanálisis, reconociendo que dicha síntesis cuantitativa no sería una verdadera síntesis de resultados de los estudios primarios, pero en realidad es la síntesis de la evidencia disponible.

Frente a la incertidumbre asociada con tener solo un estudio, no es posible asegurar que el rituximab es más efectivo y seguro que los corticoides, para el tratamiento de pénfigo vulgar. En función de esta sólida evidencia puede decirse que por el momento, los corticoides siguen siendo una opción válida en el tratamiento del pénfigo vulgar.

NOTAS

Declaración de autoría

Juan Carlos Muñoz (MJ)

Farmacéutico – Maestrando en Investigación Clínica Farmacológica, Universidad Abierta Interamericana. Autor responsable de la ideación del estudio, elaboración del protocolo, búsqueda bibliográfica, selección primaria y final de los artículos a incluir, análisis e interpretación de los resultados y redacción del artículo final.

Dra. Juliana Cabrera (CJ)

Médica Dermatología – Responsable de la selección final de los artículos a incluir, colaboración en el análisis, interpretación de los resultados y revisión del artículo final.

Dra. Montecchiesi Gabriela (MG)

Médica Concurrente programática 5to año de Dermatología – Responsable de la selección final de los artículos a incluir, colaboración en el análisis, interpretación de los resultados y revisión del artículo final.

Fuentes de financiación/patrocinadores

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de ningún organismo de financiación de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

El autor y las revisoras del presente estudio declaran no tener ningún conflicto de interés en la preparación del mismo. La redacción se hizo con fines académicos. El material objeto de exposición tendrá fines únicamente estadísticos, sin posibilidad de identificar la persona del paciente.

Tabla 5 - Características de los estudios cribados

Autor/Año	Título	Objetivos del estudio	Tipo de estudio	Métodos y Resultados	Motivo principal para eliminación
Balighi 2013	<i>Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial</i> ²⁴	Evaluar la eficacia de rituximab como tratamiento adyuvante para PV, la reducción de la dosis de prednisolona y los efectos adversos de dicha combinación.	Ensayo Clínico Abierto Fase II (con evaluación no cegada de la respuesta clínica) y sin grupo control.	40 de 45 pacientes (88,39%) completaron el estudio que consistía en la administración de cuatro dosis de 375 mg/m ² por vía intravenosa semanalmente más prednisolona oral concomitante. La dosis media de prednisolona (mg/día) disminuyó significativamente desde un nivel de 48.75 (±25.86) a 26.50 (±12.95) a los tres meses, 20.70 (±17.51) a los seis meses y 15.26 (±9,98) en la última visita (P = 0,0001). Los efectos secundarios fueron absceso pulmonar, sepsis, neumonía, trombosis del seno cavernoso, absceso cutáneo, trombosis venosa profunda, artralgia generalizada y síndrome de Stevens-Johnson. El rituximab puede ser un adyuvante eficaz de la prednisolona para el tratamiento del PV; sin embargo, su perfil de seguridad sigue siendo preocupante	No se corresponde con los criterios definidos en el protocolo para el grupo comparador
Horváth 2012	<i>Low-dose rituximab is effective in pemphigus</i> ²⁵	Investigar si una dosis baja de rituximab (un ciclo único de dos infusiones de 500 mg cada una, con un intervalo de 2 semanas) es eficaz para el Pénfigo	Serie de casos, abierta, prospectiva, no aleatorizada y sin grupo control.	Se trata de pacientes con estadio de enfermedad grave o de larga evolución, a quienes además de rituximab, se coadministraron otros medicamentos como azatioprina, prednisolona, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, inmunoglobulina humana intravenosa, entre otros. De los 15 pacientes que participaron del estudio (3 con pénfigo foliáceo 12 con pénfigo vulgar), 8 lograron una remisión completa en una mediana de 5 semanas (cuatro con terapia mínima, y cuatro sin terapia), mientras que 7 lograron una remisión parcial en un período medio de 34,5 semanas (cinco con terapia mínima y dos sin terapia). Se observaron recaídas (40%) entre 53 y 103 semanas (mediana 97).	No se corresponde con los criterios definidos en el protocolo para el grupo comparador

Kurihara 2018	<i>Rituximab therapy for refractory autoimmune bullous diseases: A multicenter, open-label, single-arm, phase 1/2 study on 10 Japanese patients²⁶</i>	Investigar si un solo ciclo de rituximab (4 infusiones semanales a una dosis de 375 mg/m ² de superficie corporal) es efectivo y seguro para para el tratamiento de enfermedades ampollosas autoinmunes refractarias (pénfigo y penfigoide)	Ensayo de intervención de un solo brazo, prospectivo, abierto	Se reclutaron 10 pacientes (3 con pénfigo vulgar, 6 con pénfigo foliáceo y 1 con penfigoide). Los criterios de valoración primarios fueron el número de eventos adversos graves y la tasa de remisión completa a las 40 semanas. 5 pacientes (50%) alcanzaron la remisión completa con terapia mínima (definida como ausencia de lesiones activas con dosis más bajas de corticosteroides sistémicos en comparación con aquella con prednisolona 10 mg/día). Se reportaron 2 eventos adversos graves (neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> y shock séptico por artritis infecciosa), los cuales se trataron durante la hospitalización. Al inicio del estudio 8 pacientes tomaban medicamentos inmunosupresores como micofenolato de mofetilo, azatioprina, ciclosporina y corticosteroides (no se incluyó un grupo control).	No se corresponde con los criterios definidos en el protocolo para el grupo comparador
Arin 2005	<i>Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus²⁷</i>	Investigar si el tratamiento con rituximab 375 mg/m ² una vez por semana durante 4 semanas, muestra un beneficio a largo plazo en el pénfigo.	Serie de casos, abierta, prospectiva, no aleatorizada y sin grupo control.	Se reclutaron 5 pacientes (4 con pénfigo vulgar y 1 con pénfigo foliáceo), quienes habían recibido tratamiento previo (fallido) con prednisolona, azatioprina, micofenolato de mofetilo, etanercept o metotrexato. A todos los pacientes se les coadministraron además de rituximab, otros medicamentos como micofenolato de mofetilo o metotrexate. Dentro de los criterios de respuesta adoptados, estan por ejemplo, para la eficacia primaria, la remisión de las lesiones mucocutáneas, la reducción del corticosteroide por debajo de 7,5 mg diarios de prednisolona y la duración de la remisión. 3 pacientes se clasificaron como respondedores completos y 2 como respondedores parciales. No se reportaron efectos adversos graves, tras la infusión de rituximab.	No se corresponde con los criterios definidos en el protocolo para el grupo comparador

Singh
2022

Comparison of the efficacy and cost-effectiveness of an immunologically targeted low-dose rituximab protocol with the conventional rheumatoid arthritis protocol in severe pemphigus²⁸

Comparar la eficacia general y la relación costo-efectividad de un régimen de dosis bajas de rituximab (500 mg, con 2 semanas de diferencia) con infusiones complementarias de dosis ultrabajas (200 mg) guiadas inmunológicamente en la recaída inmunológica, versus el uso de una dosis para artritis reumatoide (500 mg infusión repetida), para tratar la recaída clínica en pénfigo severo, durante un período de 1 año.

ECA

23 pacientes con pénfigo grave fueron asignados aleatoriamente al **Grupo A** (protocolo de AR: 1.000 mg administrados en dos dosis, con un intervalo de 2 semanas) y al **Grupo B** (dosis bajas de rituximab, 500 mg administrados en dos dosis, con un intervalo de 2 semanas). Ambos grupos también recibieron corticosteroides orales a corto plazo y se sometieron a un seguimiento clínico e inmunológico. El grupo A recibió una dosis adicional de rituximab de 500 mg en caso de recaída clínica, mientras que el grupo B recibió una dosis adicional ultrabaja (200 mg) tras la detección de repoblación de células B, con el fin de prevenir la recaída clínica. El tiempo medio $\pm$ DE hasta la remisión completa sin tratamiento fue para el Grupo A $27,1 \pm 1,6$ semanas y para el Grupo B $26 \pm 1,2$ semanas ($P=0,09$). Respecto a la dosis acumulada de prednisona ($P = 0,28$), se evidenció que ambos grupos estaban relacionados. En el Grupo A, 3 de 9 (33,3%) pacientes tuvieron una recaída clínica (tiempo medio $\pm$ DE de $9,3 \pm 0,4$ meses). En el Grupo B, se observó una repoblación de células B en 10 de 11 (90,9%) pacientes en un tiempo medio de $8,4 \pm 2,4$ meses, y una dosis única de 200 mg previno con éxito la recaída clínica. El coste global de la terapia fue un 37,4% más barato en el Grupo B.

No se corresponde con los criterios definidos en el protocolo para el grupo comparador

**Kanwar
2014**

Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study²⁹

Comparar la eficacia, en términos de resultados clínicos e inmunológicos en pacientes con pénfigo, de una dosis alta (2 × 1000 mg) frente a una dosis baja (2 × 500 mg) de rituximab.

ECA

22 pacientes con pénfigo (15 con pénfigo vulgar y 7 con pénfigo foliaceo) fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: Grupo A tratado con 2 dosis de 1000 mg de rituximab cada 15 días y Grupo B tratado con 2 dosis de 500 mg de rituximab cada 15 días. 18 pacientes habían recibido múltiples inmunosupresores en el pasado, con mejoría mínima, recaída de la enfermedad o habían experimentado efectos adversos graves. Todos los pacientes fueron seguidos durante 48 semanas a través de 9 visitas. En cada visita, un investigador cegado puntuó la evolución y severidad clínica.

Se definieron como criterios de valoración tempranos: el tiempo hasta el control de la enfermedad (TDC) y el tiempo hasta completar la fase de consolidación (ECP) y tardíos: remisión parcial con terapia mínima (PR) y remisión completa sin ninguna terapia (RC). Los resultados secundarios evaluados entre los dos grupos fueron la tasa de recaída, la dosis total acumulada de corticosteroides administrados, la necesidad de adyuvantes y el cambio en los marcadores inmunológicos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los puntos finales tardíos entre los grupos (P=0,67 para RP y 0,82 para la RC).

No se corresponde con los criterios definidos en el protocolo para el grupo comparador

Saleh
2020

A randomized study comparing full dose and half dose of rituximab in relapsing pemphigus patients³⁰

Comparar la eficacia de la dosis completa de rituximab, frente a la media dosis del mismo, para el tratamiento de pénfigo recidivante.

ECA

Se incluyeron 17 pacientes con pénfigo que recibieron RTX y que recurrieron (ninguno de ellos recibió dosis de mantenimiento de RTX). Los pacientes se aleatorizaron mediante lanzamiento de una moneda, en 2 grupos en función de si habían recibido durante la recaída un ciclo completo (2 dosis de rituximab 1000 mg cada 14 días + prednisolona 1mg/kg/día) o medio ciclo (1 dosis de rituximab 1000 mg cada 14 días + prednisolona 1mg/kg/día).

Un médico cegado puntuó la actividad de la enfermedad (PDAI) durante la recaída y 4 meses después del tratamiento con RTX. El resultado primario fue el número de pacientes que alcanzaron la remisión completa, 4 meses después del tratamiento con RTX. Hubo una diferencia significativa en el PDAI del grupo A durante la recaída y 4 meses después de la terapia RTX (p-valor <0,0001). 6 pacientes del grupo A alcanzaron la remisión completa en comparación con 1 paciente del grupo B, 4 meses después de la terapia RTX. Esto sugiere que la dosis completa de RTX controla a los pacientes con pénfigo recidivante en comparación con la dosis media.

No se corresponde con los criterios definidos en el protocolo para el grupo comparador

Arduino
2020

The prompt use of rituximab could decrease adverse effects in patient with pemphigus vulgaris: A preliminary evaluation³¹

Evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en conjunto con prednisona, en una cohorte de pacientes con pénfigo vulgar, predominantemente oral.

Caso Control

Se describe una serie de pacientes diagnosticados con PV de predominio oral, tratados con corticoides y RTX desde enero de 2017, con un seguimiento a 24 meses. En el **Grupo 1 de prueba (11 pacientes)**, todos recibieron: 1,5 mg/kg/día de prednisona (equivalente a 1,2mg/Kg/día de Meprednisona) + 1g IV de RTX cada dos semanas, durante 6 meses y en el **Grupo 2 de control (98 pacientes)**, se utilizó la población descrita en el estudio publicado previamente, por el mismo autor (*Arduino and colleagues, marzo 2019*), en la cual los pacientes habían sido tratados con corticosteroides sistémicos (dosis inicial típica de 1-1,5 mg/kg/día de prednisona, durante una duración variable) + otros tratamientos como azatioprina, micofenolato de mofetilo, inmunoglobulina, dapsona y caso particular, 16 pacientes de este grupo control recibieron RTX intravenoso, tras el fracaso del tratamiento estándar. No se informa que se haya realizado aleatorización o algún tipo de cegamiento. El tiempo medio hasta alcanzar la remisión clínica completa fue de $3,2 \pm 2,72$ meses tras el inicio del tratamiento, muy similar al del grupo de control ($3,9 \pm 2,72$ meses). En el **Grupo 1**, tres pacientes (27,3%) desarrollaron efectos adversos como hipertensión, hiperglucemia, foliculitis y fatiga, los cuales desaparecieron a los 6 meses de la retirada del tratamiento con corticosteroides. Por el contrario, en el **Grupo 2**, sesenta y nueve pacientes (72,63%) desarrollaron efectos adversos asociados a los fármacos inmunosupresores. El efecto de la duración del tratamiento con corticoides respecto a los efectos secundarios fue estadísticamente significativo: el uso oportuno de RTX redujo en un 94% la probabilidad de sufrir efectos adversos ($p = 0,001$).

No se corresponde con los criterios definidos en el protocolo para el grupo comparador

Tovanabutra
2022

*Temporal Outcomes
after Rituximab
Therapy for
Pemphigus
Vulgaris³²*

Informar los resultados temporales del tratamiento con rituximab, incluyendo subanálisis basados en el subtipo de PV y el régimen de dosificación.

Longitudinal
Retrospectivo

Se incluyeron los pacientes con PV, de quienes se disponía 2 muestras de suero al inicio del estudio y en los meses 3, 6, 9 o 12 después de la primera infusión de rituximab (129 muestras de suero de 44 pacientes). Los resultados siguieron las definiciones consenso internacional (*Murrell et al., 2008*). Los títulos de anti-DSG3 se determinaron mediante ELISA. La prevalencia máxima de remisión completa sin terapia sistémica oral después de un ciclo único de rituximab fue del 32,4% a los 12 meses o del 43,1% a los 36 meses, incluidos los ciclos adicionales de rituximab. En promedio, un título absoluto ≤ 130 RU/ml entre los meses 3 y 9 fue 96 % específico para lograr la remisión completa sin terapia sistémica oral. Estos resultados podrían facilitar la planificación de ensayos clínicos y también guiará las expectativas del médico y del paciente después de la terapia con rituximab.

No se
corresponde
con los tipos de
estudios
definidos en el
protocolo

**Snast
2021**

*Treatment of
Pemphigus Vulgaris
and Foliaceus with
Adjuvant Rituximab
Compared to
Immunosuppression
Alone: RealLife
Experience³³*

Comparar la eficacia y
seguridad del tratamiento
del Pénfigo Vulgar y
Foliáceo con RTX como
coadyuvante vs terapia
inmunosupresora sola

Cohorte
retrospectiva

En una población de 45 pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo, se recolectaron datos retrospectivos a partir de los registros médicos del periodo comprendido entre 2007 y 2012. En los registros se revisó manualmente aquellos pacientes con pénfigo a quienes se les había recomendado el tratamiento con rituximab y esta información se corroboró con información suministrada por la organización de atención sanitaria más grande de Israel, y además con la farmacia institucional, para conocer los nombres de los pacientes con pénfigo que solicitaron tratamiento con rituximab. Se comparo al **Grupo 1 (n=29)**: pacientes tratados con un único ciclo de RTX adyuvante (1.000 mg los días 0 y 15 o 375 mg/m2 semanales durante 4 semanas) + corticosteroides sistémicos ± agentes ahorradores de esteroides y **Grupo 2 (n=12)**: pacientes a quienes se les prescribió rituximab pero no pudieron obtenerlo y recibieron corticosteroides sistémicos ± agentes ahorradores de esteroides. A los 12 meses, las tasas de remisión parcial o completa (con o sin un máximo de 40 mg/día de prednisona equivalente) fueron significativamente superiores en el **Grupo 1** (62% frente a 50%, p = 0,53). Los pacientes tratados en el **Grupo 1** mostraron remisiones más rápidas en comparación con los pacientes tratados en el **Grupo 2** (3,4 ± 1,9 frente a 5,9 ± 3,6 meses; p = 0,03), con una tendencia a una mayor reducción del PDAI (p = 0,051). Los acontecimientos adversos fueron similares. Cabe destacar que en este estudio se aclara que “Muchos” pacientes recibieron >10mg/día de prednisona y adoptaron la definición “Terapia Moderada” para referirse a un máximo de 40 mg/día de prednisona equivalente, en lugar de terapia mínima.

No se
corresponde
con los tipos de
estudios
definidos en el
protocolo

Nosrati 2021	<i>Treatment of Pemphigus with Rituximab: Real-Life Experience in a Cohort of 117 Patients in Israel³⁴</i>	Evaluar la respuesta real al rituximab en pacientes con pénfigo.	Cohorte retrospectiva	La cohorte retrospectiva incluyó 117 pacientes para el análisis de seguridad, 108 para el análisis de eficacia, atendidos en un centro dermatológico de Israel entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de marzo de 2020. La información se cruzó con la Farmacia del centro dermatológico, la cual registra todos los tratamientos con rituximab. La cohorte retrospectiva fue tratada con ≥ 1 ciclo de rituximab (1.000 mg los días 0 y 14). Todos los pacientes, excepto uno, recibieron corticosteroides concomitantes y un tercio también recibió adyuvantes. En general, 80/108 pacientes (74%) alcanzaron la remisión tras el primer ciclo de rituximab en una mediana de 5,5 meses. Se produjeron recaídas en 39 pacientes (49%) en una mediana de 18 meses. La repetición del tratamiento en los pacientes con recaída aumentó las tasas de remisión al 75 y 88% tras el segundo y tercer ciclos, respectivamente. Los efectos adversos fueron similares a los de publicaciones anteriores y dos pacientes de edad avanzada fallecieron por infecciones atribuibles al rituximab, combinado con dosis altas de corticosteroides. Este estudio tiene como limitaciones que se desarrolló en un único centro, su carácter retrospectivo y la falta de una rama comparadora.	No se corresponde con los tipos de estudios definidos en el protocolo
Joly 2007	<i>A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus³⁵</i>	Evaluar la eficacia de un ciclo único de rituximab en tipos graves de pénfigo	Cohorte prospectiva	18 de 21 pacientes (86% IC 95%, 64 - 97%) tuvieron una remisión completa a los 3 meses. La remisión completa se definió como la epitelización de todas las lesiones cutáneas y mucosas	No se corresponde con el endpoint para remisión completa, definido en el protocolo

Tabla 6 – Principales características del estudio incluido en el análisis cualitativo

Autor/ Año	Titulo	Población	Intervención	Comparación	Principales medidas de resultado
Chen 2019	Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect ²¹	N: 74 GI: 38 GC: 36 H: 42 M: 32 PE (RA): 51,5 (25 – 79) IMC (kgxm²): 26,4 SPV: Moderado: 8 Severo: 66	<u>Día 1:</u> Para enfermedad moderada: 1000 mg (IV) de Rituximab + 0,5 mg/kg/día de prednisona oral (con disminución gradual de dosis durante 3 meses) o Para enfermedad grave: 1000 mg (IV) de Rituximab + 1,0 mg/kg/día de prednisona oral (con disminución de dosis durante 6 meses) + <u>Día 15:</u> 1000 mg (IV) de Rituximab + <u>Infusiones de mantenimiento:</u> 500 mg (IV) de Rituximab en los meses 12 y 18.	Para enfermedad moderada: 1,0mg/kg/día de prednisona oral (con disminución gradual de dosis durante 12 meses). Para enfermedad grave: 1,5mg/kg/día de prednisona oral (con disminución gradual de dosis durante 18 meses).	En el mes 24, 34 de 38 pacientes (90%) tratados con rituximab más prednisona alcanzaron una RC ≥ 2 meses frente a 10 de 36 pacientes (28%) tratados sólo con prednisona. Diferencia IC _{95%} = 61,7% (38,4 - 76,5) P < 0,0001 En general, 24 de 36 pacientes (67%) que recibieron prednisona sola presentaron un EA de grado 3/4 relacionado con el corticoide, frente a 13 de 38 pacientes (34%) que recibieron rituximab más prednisona.
GI: Grupo Intervención GC: Grupo Comparador		H: Hombres M: Mujeres	PE (RA): Promedio de Edad (Rango en Años) IMC (kg x m²): Indice de Masa Corporal (kg x m ²)	SPV: Severidad de Pénfigo Vulgar (según criterios de Harman)	

Tabla 7 – Evaluación del riesgo de sesgos sumario a través de la herramienta RoB 2

Posibles sesgos	Juicio del investigador	Soporte al juicio
Sesgo de selección (sesgo derivado del proceso de aleatorización)	Con algunas preocupaciones	A pesar de que el tratamiento se asignó mediante aleatorización central generada por ordenador, con estratificación en función de la gravedad de la enfermedad (grave o moderada), se considera que dicho ocultamiento en la secuencia de asignación, se hizo solo de manera parcial (hasta finalizada la asignación), dado que al momento de aplicar alguna de las intervenciones, no fue posible enmascararlas, ya que los cuidadores, el personal médico e incluso los pacientes, podían conocer o al menos inferir a que grupo habían sido asignados, puesto que las dosis de prednisona eran diferentes entre los grupos (de acuerdo con la gravedad de la enfermedad) e incluso la vía de administración era diferente (para el caso del rituximab).
Sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas	Con algunas preocupaciones	Las intervenciones no estaban cegadas. Los autores no reportaron desviaciones y el estudio se hizo bajo el principio de intención de tratar, con lo cual la práctica habitual para el tratamiento de pénfigo vulgar incluye los corticoides dentro de la primera línea de tratamiento. Esto podía haber ocasionado que el grupo de pacientes tratados con prednisona sola se vieran favorecidos frente a los tratados con rituximab + prednisona, y por ello los autores se ocuparon de realizar un análisis de sensibilidad que apuntaba a sustentar que la ausencia de un verdadero enmascaramiento no afectó sus resultados, sin embargo también era posible que bajo los objetivos del estudio (que tenían que ver con la aprobación del rituximab para el tratamiento de pénfigo vulgar), los resultados para la eficacia en el grupo tratado con rituximab + prednisona, se vieran favorecidos respecto al grupo tratado con prednisona sola.
Sesgos por falta de datos de desenlaces	Bajo riesgo	Se considera apropiado el principio de intención de tratar, para el análisis de los criterios de valoración de eficacia (todos los pacientes que alcanzaron la remisión completa sin tratamiento en el mes 24, se analizaron en el grupo al que fueron aleatorizados, a pesar de lo que hubiera ocurrido durante el estudio). Se describen los datos completos para todos los resultados y respecto a los criterios de valoración de seguridad, se explican las razones de abandono.

Sesgo en la medición del desenlace	Con algunas preocupaciones	No se reporta que hayan acudido a un cegamiento de los evaluadores, con lo cual es probable que la evaluación del desenlace haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida.
Sesgo en la selección del desenlace informado	Bajo riesgo	El ensayo esta registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00784589) y se elaboró un protocolo, el cual es acorde a los resultados reportados.
Otros sesgos	Bajo riesgo	El estudio parece no estar afectado por otras fuentes de sesgo.

Formulario 1 – Planilla para la extracción de datos

[illegible]

Figura 1 - Diagrama de flujo PRISMA para las cuatro etapas de la Revisión Sistemática

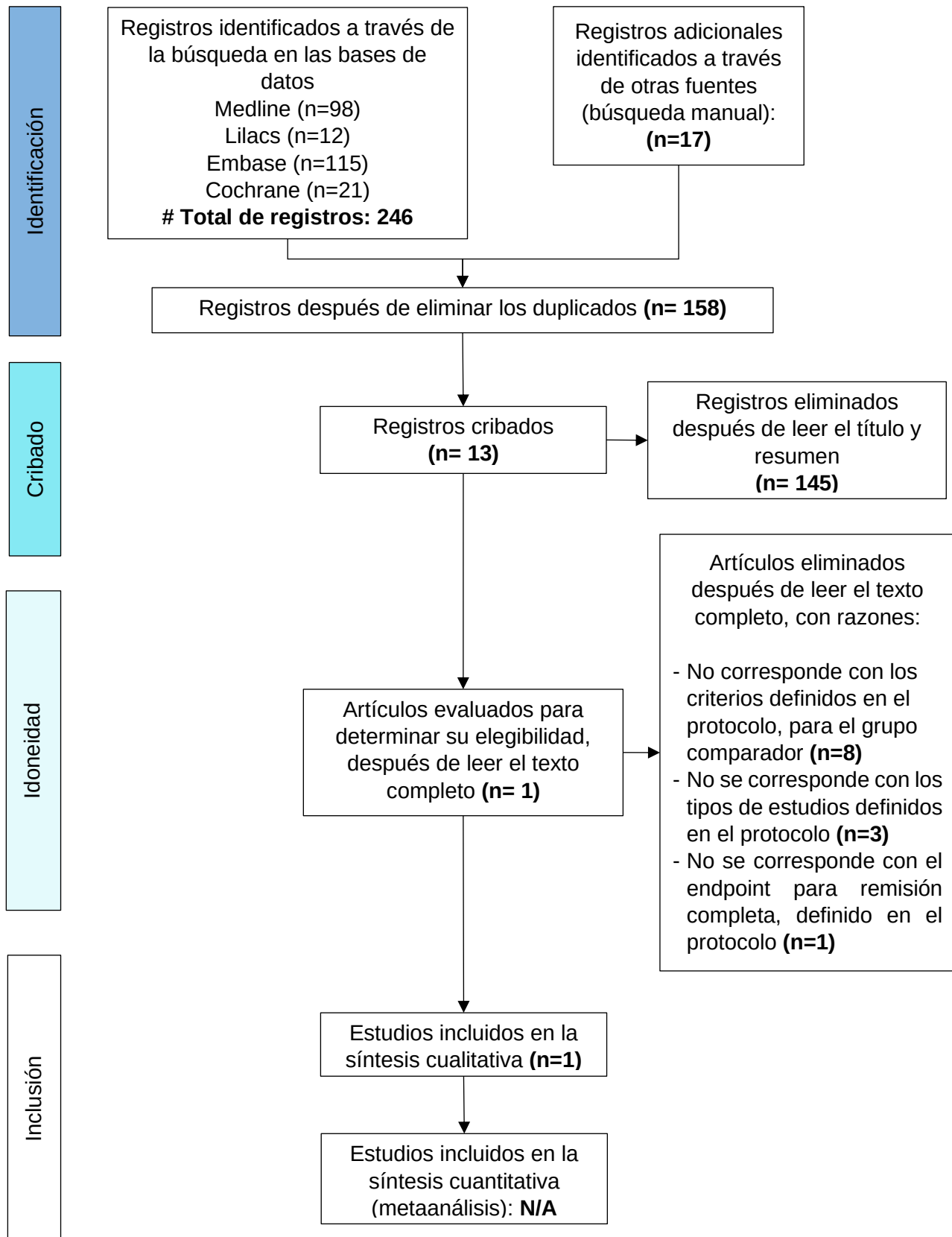
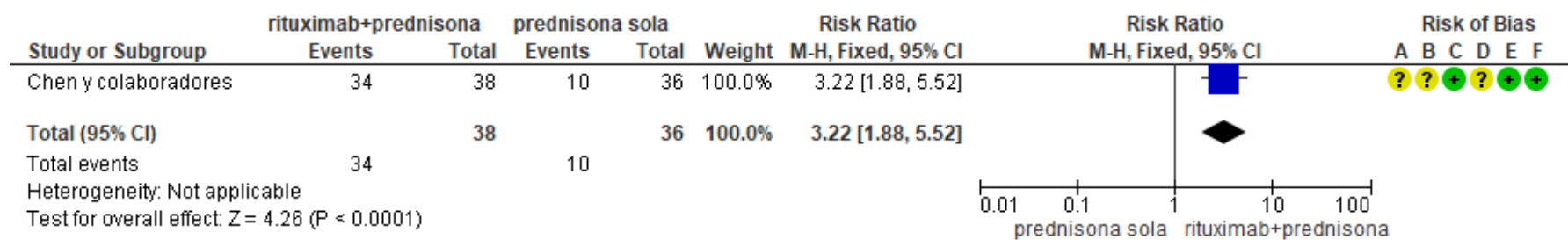


Figura 2 – Comparación entre remisión completa alcanzada en grupo de prednisona sola versus grupo de rituximab + prednisona, para pénfigo vulgar



Risk of bias legend

- (A) Sesgo de selección (sesgo derivado del proceso de aleatorización)
- (B) Sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgos por falta de datos de desenlaces
- (D) Sesgo en la medición del desenlace
- (E) Sesgo en la selección del desenlace informado
- (F) Otros sesgos

Figura 3 – comparación entre pacientes con ≥ 1 recaída grave o moderada en grupo de prednisona sola versus grupo de rituximab + prednisona, para pénfigo vulgar

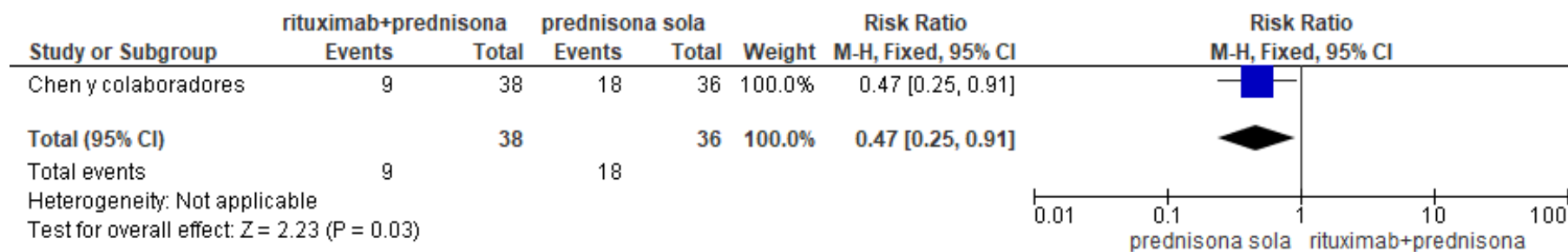


Figura 4 - Comparación entre eventos adversos serios grado 3 (graves) o 4 (potencialmente mortales), relacionados con el corticoide en el grupo de prednisona sola versus grupo de rituximab + prednisona, para pénfigo vulgar



Risk of bias legend

- (A) Sesgo de selección (sesgo derivado del proceso de aleatorización)
- (B) Sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgos por falta de datos de desenlaces
- (D) Sesgo en la medición del desenlace
- (E) Sesgo en la selección del desenlace informado
- (F) Otros sesgos

Figura 5 – Comparación entre abandono del tratamiento debido a EA en el grupo de prednisona sola versus grupo de rituximab + prednisona, para pénfigo vulgar

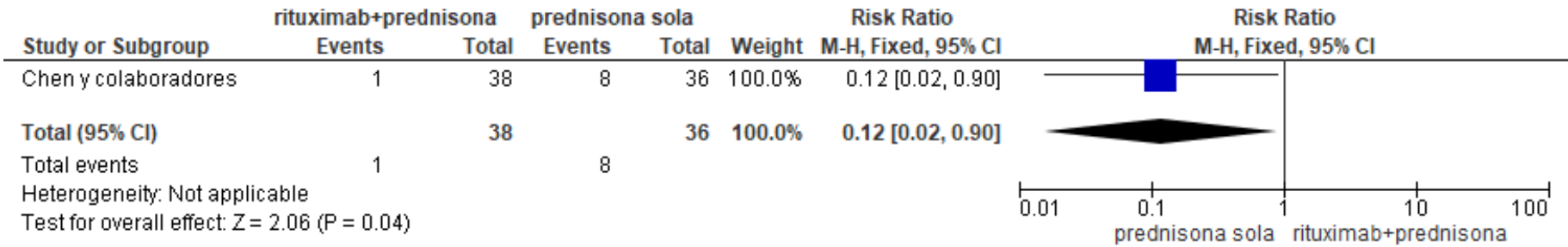
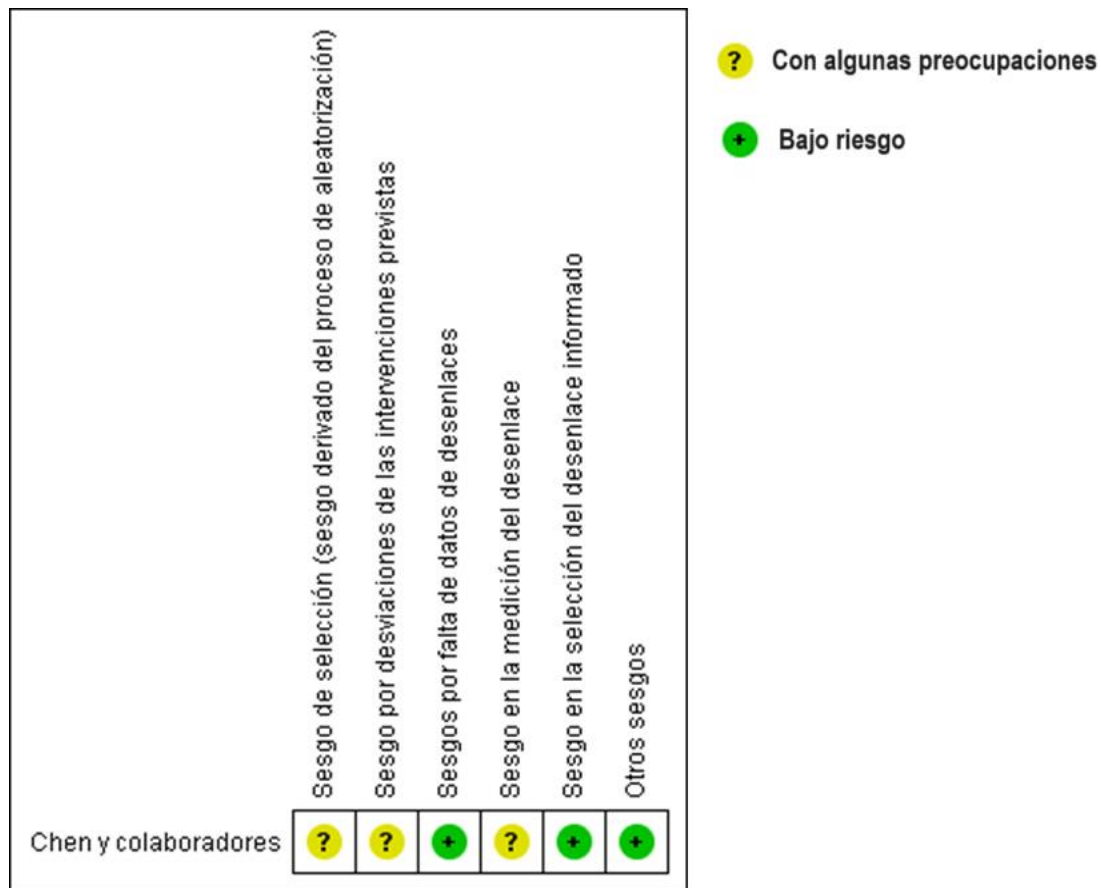


Figura 6 – Gráfico de la evaluación de riesgos de sesgos sumario del estudio incluido en el análisis cualitativo



REFERENCIAS

- ¹ Stanley J. Pénfigo. En: Fitzpatrick T, Wolff K, Wolff K, Goldsmith L, *et al.* Dermatología en medicina general. Tomo 1. 7ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. P. 459-468.
- ² Di Milia M, Dickson C, Candiz M, Forero O, *et al.* Guías de Manejo de los Pénfigos 2020. *Dermat Argent*. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/Guias-de-manejo-de-penfigo-2020.-FINAL-150620.pdf>. [visitado el 09 de octubre de 2023].
- ³ Amagai M. Pénfigo. En: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. Dermatología. Volumen 1. 4ª ed. Barcelona: Editorial Elsevier; 2018. P. 494-509.e1.
- ⁴ Ley N° 26.689. Reglamentación. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos Presidencia de la Nación. Sala de sesiones del Congreso Argentino – Buenos Aires; 2011. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185077/norma.htm>. [visitado el 09 de octubre de 2023].
- ⁵ Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF), 2017. Dimensionamiento de Enfermedades Poco Frecuentes en Argentina: Resultados para una encuesta pública 2016/2017, FADEPOF – Análisis descriptivo. Disponible en: <https://masvida.org.ar/wp-content/uploads/Informe-Dimensionamiento-de-EPOF-en-Argentina-FADEPOF.pdf>. [visitado el 09 de marzo de 2021].
- ⁶ Spillman D, Magnin P. Seguimiento de 47 pacientes con pénfigo desde 1979. Evaluación epidemiológica, clínica, terapéutica y pronóstica. *Rev Arg Derm*. 1986; 67:79-85.
- ⁷ Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R, *et al.* Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol*. 2018; 54:131-138. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.005.
- ⁸ Hebert V, Joly P. Rituximab in pemphigus. *Immunotherapy* 2018;10(1):27-37. doi: 10.2217/imt-2017-0104.
- ⁹ Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, *et al.* Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(6):1043-1046. doi: 10.1016/j.jaad.2008.01.012.
- ¹⁰ Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, *et al.* Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(3):575-585.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
- ¹¹ Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, *et al.* British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017; 177(5):1170-1201. doi: 10.1111/bjd.15930.

¹² Rossello VE, Brusa JR, Andrade MN, Alfaro MF, *et al.* Pénfigo vulgar refractario a tratamientos convencionales, con respuesta positiva a Rituximab: presentación de 5 casos. *Rev. Argent. Dermatol.* 2019; 100(4):11-20.

¹³ Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, *et al.* Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol* 2001; 66(2):142-144. doi: 10.1002/1096-8652(200102)66:2<142::AID-AJH1032>3.0.CO;2-0.

¹⁴ Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(8):928-932. doi: 10.2340/00015555-2116.

¹⁵ Marzano AV, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, *et al.* Treatment of refractory pemphigus with the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Dermatology* 2007; 214(4):310-318. doi: 10.1159/000099591.

¹⁶ Rituxan (rituximab) [prospecto]. San Francisco, EEUU: Genetech Inc 2018. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103705s5450lbl.pdf. [visitado el 09 de octubre de 2023].

¹⁷ MabThera (rituximab) [prospecto]. Grenzach-Wyhlen, Alemania: Roche Registration GmbH 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf. [visitado el 09 de octubre de 2023].

¹⁸ Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N° DI-2022-8931-APN-ANMAT#MS. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/noviembre_2022/Dispo_8931-22.pdf. [visitado el 20 de diciembre de 2023].

¹⁹ Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, *et al.* Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones versión 6.4 (actualizado en agosto de 2023). *Cochrane* 2023. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook. [visitado el 20 de diciembre de 2023].

²⁰ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

²¹ Chen DM, Oduyungbo A, Csinady E, Gearhart L, *et al.* Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect. *Br J Dermatol.* 2020; 182(5):1111-1119. doi: 10.1111/bjd.18482.

²² Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, *et al.* First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of

pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; 20;389(10083):2031-2040. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3.

²³ Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 28; 366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.

²⁴ Balighi K, Daneshpazhooh M, Khezri S, Mahdavi-nia M, *et al.* Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. *Int J Dermatol*. 2013; 52(7):862-867. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.5847.x.

²⁵ Horváth B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, *et al.* Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol*. 2012; 166(2):405-412. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10663.x.

²⁶ Kurihara Y, Yamagami J, Funakoshi T, Ishii M, *et al.* Rituximab therapy for refractory autoimmune bullous diseases: A multicenter, open-label, single-arm, phase 1/2 study on 10 Japanese patients. *J Dermatol*. 2019; 46(2):124-130. doi: 10.1111/1346-8138.14732.

²⁷ Arin MJ, Engert A, Krieg T, Hunzelmann N. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2005; 153(3):620-625. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06651.x.

²⁸ Singh N, Handa S, Mahajan R, Sachdeva N, *et al.* Comparison of the efficacy and cost-effectiveness of an immunologically targeted low-dose rituximab protocol with the conventional rheumatoid arthritis protocol in severe pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2022; 47(8):1508-1516. doi: 10.1111/ced.15213.

²⁹ Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, *et al.* Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. *Br J Dermatol*. 2014; 170(6):1341-1349. doi: 10.1111/bjd.12972.

³⁰ Saleh MA, Saleh NA. A randomized study comparing full dose and half dose of rituximab in relapsing pemphigus patients. *Dermatol Ther*. 2020; 33(6):e14349. doi: 10.1111/dth.14349.

³¹ Arduino PG, Brocchetto R, Carbone M, Conrotto D, *et al.* The prompt use of rituximab could decrease adverse effects in patient with pemphigus vulgaris: A preliminary evaluation. *J Oral Pathol Med*. 2020; 49(2):177-180. doi: 10.1111/jop.12982.

³² Tovanabutra N, Bax CE, Feng R, Kushner CJ, *et al.* Temporal Outcomes after Rituximab Therapy for Pemphigus Vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2022; 142(4):1058-1064.e7. doi: 10.1016/j.jid.2021.09.013.

³³ Snast I, Spitzer L, Hodak E, Levi A, *et al.* Treatment of Pemphigus Vulgaris and Foliaceus with Adjuvant Rituximab Compared to Immunosuppression Alone: Real-Life Experience. *Dermatology* 2021; 237(2):179-184. doi: 10.1159/000508788.

³⁴ Nosrati A, Hodak E, Mimouni T, Oren-Shabtai M, *et al.* Treatment of Pemphigus with Rituximab: Real-Life Experience in a Cohort of 117 Patients in Israel. *Dermatology* 2021; 237(3):450-456. doi: 10.1159/000513515.

³⁵ Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med.* 2007; 357(6):545-552. doi: 10.1056/NEJMoa067752.