



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de medicina

ISSSTEP

“EXPERIENCIA TERAPÉUTICA A CERTOLIZUMAB PEGOL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL ISSSTEP: ESTUDIO PILOTO DE LA CORRELACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y RESPUESTA CLÍNICA.”

Febrero 2021

Tesis para obtener el título de especialidad en Medicina Interna

Presenta: Dra. Ana Patricia Castillo Herrera

Director de tesis: Dr. Alejandro Martínez de la Peña

Asesor de tesis: Dra. Silvia Sánchez Alonso

**Dedicatoria:**

*A mis padres, hermanos y a mi novio por siempre creer en mí y apoyarme en todo momento. A mi maestra Silvia por instruirme en cada paso y apoyarme. A las pacientes por permitirme aprender de ellas.*

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	7
3. ANTECEDENTES .....	9
3.1 ANTECEDENTES GENERALES .....	9
3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS .....	22
4. JUSTIFICACIÓN .....	25
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	26
6. HIPOTESIS CIENTÍFICA .....	27
7. OBJETIVOS .....	28
7.1 OBJETIVO GENERAL .....	28
7.2 OBJETIVOS PARTICULARES .....	28
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
9. RESULTADOS.....	35
10. DISCUSIÓN .....	40
11. CONCLUSIÓN. ....	41

**12. BIBLIOGRAFÍA ..... 42**

**13. ANEXOS ..... 43**

## 1.- RESUMEN:

**Introducción:** La artritis reumatoide es una de las enfermedades reumáticas más prevalentes en nuestra población y de las que mayor discapacidad física ocasionan en los pacientes que la padecen. Actualmente existen diversas opciones terapéuticas, como son las terapias biológicas que han demostrado ser muy eficaces en el control de la enfermedad, tal es el caso de Certolizumab pegol, un inhibidor selectivo del factor de necrosis tumoral alfa. Dicho fármaco se administra en dosis estándar sin embargo dada la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad de nuestra población no tenemos evidencia acerca de la necesidad de ajuste de dosis en esta población. El objetivo de este estudio es demostrar si existe alguna relación entre el índice de masa corporal y la respuesta terapéutica a este fármaco.

**Metodología:** estudio descriptivo observacional transversal, unicéntrico y homodémico. Desarrollado de la consulta externa de reumatología del hospital de Especialidades 5 de mayo del ISSSTEP. Se revisaron las listas de asistencia a la consulta de reumatología, se ingresó al expediente clínico y se seleccionaron los pacientes con artritis reumatoide que estén o hayan estado en tratamiento con certolizumab pegol en un periodo mínimo de un año. Se revisaron todas las notas medicas de donde se obtuvo: edad, fecha del diagnóstico, antecedentes personales patológicos, manifestaciones clínica con cuenta articular, talla, peso, terapias utilizadas, VSG (velocidad de sedimentación globular) y PCR (proteína c reactiva) con los que se calculó DAS 28, CDAI e IMC (índice de masa corporal) al inicio de la enfermedad, antes de iniciar tratamiento y al año de tratamiento con Certolizumab pegol.

**Resultados:** se incluyeron 30 pacientes , todas del sexo femenino las cuales tenían artritis reumatoide y recibieron certolizumab pegol al menos por un año , a estas pacientes se les calculo actividad de la enfermedad con la escala de DAS 28 antes de iniciar el tratamiento y al año de tratamiento , obteniendo actividad moderada de la enfermedad y remisión de la enfermedad respectivamente , siendo la diferencia estadísticamente significativa (  $p < 0.001$  ) , de igual forma se calculó el IMC al inicio y final de tratamiento obteniendo en promedio que las pacientes se encontraban en sobrepeso por lo que no se encontró significancia estadística ( $p > 0.005$  ). No se encontró correlación significativa entre la respuesta terapéutica de certolizumab pegol y el índice de masa corporal por lo que se considera que este último es independiente de la respuesta clínica.

**Discusión y conclusiones:** el índice de masa corporal es independiente de la respuesta clínica que tienen los pacientes con artritis reumatoide tratados con Certolizumab pegol por lo que no requiere ajuste de dosis de acuerdo al índice de masa corporal de los pacientes.

Certolizumab pegol es eficaz como tratamiento de artritis reumatoide, demostró por escalas de actividad control de la enfermedad, por lo que es una buena opción terapéutica ya que evita discapacidad y mejora calidad de vida.

## 2. INTRODUCCIÓN:

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica y autoinmune clínicamente caracterizada por inflamación poliarticular simétrica de pequeñas y grandes articulaciones e hiperplasia sinovial con formación de auto anticuerpos, provocando destrucción del cartílago articular y hueso. Puede acompañarse de manifestaciones extra articulares, como son los nódulos reumatoides, afectación pulmonar, vasculitis y comorbilidades sistémicas.

Actualmente la etiología no es del todo clara, sin embargo, se ha observado que se desarrolla como resultado de una compleja interacción entre genes de susceptibilidad, desencadenantes ambientales y modificación epigenética.

Es una de las enfermedades inflamatorias crónicas con afección articular más prevalentes, causando discapacidad funcional en pacientes con mal control de la enfermedad. Tiene una incidencia de 0.5% a 1.0% de la población, ocurriendo 3 veces más en mujeres que en hombres con una edad de inicio entre los 40 a 60 años.

Cada vez es mayor el conocimiento que se tiene sobre la patogenia de la artritis reumatoide , lo que ha permitido el desarrollo de medicamentos dirigidos a blancos biológicos específicos que pueden interferir en diferentes pasos de la respuesta inmunológica, tal es el caso de Certolizumab Pegol ,biológico con el que se cuenta en la institución, es un fármaco basado en anticuerpos dirigidos contra el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  , que ha demostrado ser muy eficaz en el control de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide que tengan actividad de moderada a grave, lo cual ha impactado de forma favorable en la mayoría de los pacientes debido a que evita lesiones articulares que provocan discapacidad , mejorando con ello su calidad de vida y supervivencia.

Muchas de estas terapias biológicas cuentan con la indicación de dosis fijas de aplicación las cuales no son calculadas de acuerdo al peso de los pacientes , sin embargo dada la prevalencia tan importante que existe en México de sobrepeso y obesidad es importante tener evidencia si en nuestra población la acción de estos medicamentos se vera afectada por el índice de masa corporal de los pacientes ya que al ser terapias de altos costos el tener esta evidencia nos ayudara a elegir la mejor opción para el paciente.

### **3.- ANTECEDENTES:**

#### **Antecedentes Generales:**

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica y autoinmune, se caracteriza por inflamación de pequeñas y grandes articulaciones de forma simétrica acompañada de dolor, aumento de volumen, eritema y rigidez matinal. Puede presentar manifestaciones extra articular como nódulos reumatoides, compromiso pulmonar, compromiso cardiaco, manifestaciones hematológicas, vasculitis entre otras. La respuesta tisular sinovial que asume una matriz inflamada promueve la destrucción articular, deteriorando la función motora provocando deterioro en la calidad de vida.

#### Epidemiología y morbimortalidad:

Su prevalencia la cual aumenta con la edad se encuentra en un rango entre 0.5 – 5% en la población mundial. La incidencia varía de 5 a 50 por 100,000 adultos en países desarrollados , tiene una frecuencia tres veces mayor en mujeres que en hombre y se han observado mayores casos en la población urbana.

En México de acuerdo al estudio de Peláez-Ballestas en el 2011, el cual se realizo en 5 regiones de México con una muestra de 19,213 individuos se obtuvo una prevalencia de 1.6% de artritis reumaotide dentro de la población de estudio, de las cuales 3 de cada 4 personas fueron mujeres, el estado más afectado es Yucatán y la edad promedio de aparición en nuestro país fue de 45 años, lo cual coincide con la incidencia y prevalencia mundial.

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica y degenerativa ; su evolución depende mucho de un diagnóstico precoz y un tratamiento efectivo que ayude a contrarrestar la gran respuesta inflamatoria que esta ocasiona para así evitar la reducción de la esperanza de vida de los pacientes que la padecen.

Patogénesis:

La patogénesis de la artritis reumatoide aun no es del todo clara, sin embargo, se sabe que existen factores tanto genéticos como ambientales que pueden ayudar a detonar la enfermedad y que influyen en las características de agresividad de dicha patología.

Los factores de riesgo para padecer artritis reumatoide son el tabaquismo, el consumo de alcohol, de café y de anticonceptivos orales, déficit de vitamina D, bajo nivel socioeconómico y educativo. También se mencionan antecedentes familiares. Se estima que el 50% de pacientes con Artritis Reumatoide presentan variaciones genéticas en el gen HLA-DRB1 que codifica un aminoácido conocido como epítotope compartido el cual se ha relacionado con la seropositividad para auto anticuerpos contra péptidos citrulinados.

La artritis reumatoide es el resultado de una activación exagerada de linfocitos T y B auto reactivos que actúan en conjunto atacando la membrana sinovial de las articulaciones, provocando inflamación y destrucción de la misma y con ello destrucción del cartílago y hueso articular.

Parte de la respuesta a la agresión que esta recibiendo la articulación es la activación de linfocitos T CD4+ los cuales estimulan la producción de monocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales provocando una sobreexpresión de citoquinas pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) , interleucina 6, interleucina 1 e interferón gama, quienes juegan un papel importante en la patogenia de la respuesta inflamatoria autoinmune; estimulando osteoclastos, fibroblastos de la membrana sinovial y condrocitos que se encargan de la liberación de sustancias que dañan la matriz extracelular de las articulaciones.

Además de los linfocitos T CD 4+, hay expresión de ligandos como RANKL y OPGL que provocan degradación del hueso articular por medio de los osteoclastos. Otro proceso observado en la artritis reumatoide es el aumento de la vascularización en la unidad articular dada por activación de linfocitos, macrófagos y fibroblastos lo que apoya a una respuesta inflamatoria mayor y prolongada. Otra participación que tienen los linfocitos T CD4+ en la artritis reumatoide es la activación de las células B las cuales son encargadas de producir anticuerpos contra proteínas o péptidos citrulinados y el factor reumatoide, que son de utilidad para diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

Por la evolución que presenta la artritis reumatoide podemos considerar dos etapas importantes, la etapa temprana , en la cual se observan discretos cambios en la membrana sinovial como hiperplasia e hipertrofia de las células sinoviales con presencia de algunas células inflamatorias ,pero sin cambios en la estructura articular; sería ideal poder captar a la mayoría de los pacientes en esta etapa ya que al ser los cambios sutiles podemos intervenir en frenar el proceso o hacerlo mas lento y menos agresivo. La otra etapa es la artritis reumatoide ya establecida en la cual las células sinoviales están hiperplásicas, hipertróficas y en constantes proliferación lo que ocasiona invasión local, destrucción del cartílago y hueso subcondral; en esta etapa los daños son irreversibles y lo que se desea es evitar que sigan sucediendo y tratar las secuelas producidas.

### Manifestaciones clínicas

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica, donde su blanco de ataque son las articulaciones pequeñas y grandes, las cuales suele atacar de forma simétrica y poliarticular. Los signos y síntomas articulares que se presentan son dolor, edema, deformidad y destrucción articular ocasionando a largo plazo atrofia de los músculos periarticulares; sin embargo no siempre el inicio de la artritis reumatoide es a nivel articular ya que al considerarse enfermedad sistémica tiene la capacidad de dañar

cualquier órgano del cuerpo, en ocasiones los pacientes pueden iniciar con discreta astenia, adinamia, fatiga, fiebre e incluso pérdida de peso.

El dolor articular que los pacientes presentan se describe como un dolor inflamatorio el cual se caracteriza por ser continuo, presentarse al despertar, ser intenso en reposo y acompañarse con rigidez matutina.

Algunas de las manifestaciones sistémicas que debemos tener en cuenta en la artritis reumatoide son:

-nódulos reumatoides: estos son muy específicos de la artritis reumatoide sin embargo no son exclusivos de esta enfermedad. Cuando están presentes nos sugieren una enfermedad agresiva, por lo regular se acompaña de factor reumatoide positivo. Los nódulos reumatoides son formaciones subcutáneas, firmes, redondeadas, pueden ser móviles, se pueden presentar sobre la articulación y no son dolorosos.

-manifestaciones pulmonares: en la artritis reumatoide se puede considerar que el pulmón es uno de los órganos extrarticulares que se daña con mayor frecuencia, por lo regular se presenta como derrame pleural el cual puede tener características de exudado o también se puede presentar como neumopatía intersticial que ocasiona en los pacientes disnea, desaturación y requerimiento de oxígeno a permanencia.

-vasculitis: es una manifestación extra articular rara pero de las más graves, ya que puede afectar cualquier órgano del cuerpo como cerebro, corazón, riñón etc., ante esta situación el tratamiento debe ser agresivo y se debe instaurar lo mas pronto posible para evitar daño permanente.

-manifestaciones oculares: la xeroftalmia o xerostomía son las manifestaciones oculares más frecuentes en la artritis reumatoide se pueden presentar de forma aislada o pueden ser secundarias al Síndrome de Sjogren.

-manifestaciones cardiovasculares: puede presentarse derrame pericárdico o pericarditis en algunos pacientes, por lo regular suele aparecer en enfermedades agresivas y con factores de mal pronóstico.

-manifestaciones hematológicas: es frecuente observar en estos pacientes anemia crónica la cual suele ser normocítica normocrómica , puede haber leucocitosis y trombocitosis o en caso de presentar síndrome de Felty se puede observar neutropenia acompañada de esplenomegalia.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la artritis reumatoide consta de una buena historia clínica, de los hallazgos en la exploración física, de datos de laboratorio y hallazgos radiológicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchas veces la artritis reumatoide es un reto diagnóstico ya que en el momento que evaluamos al paciente este puede no tener todos los criterios para establecer la sospecha de artritis reumatoide lo cual nos obliga a mantener una vigilancia estrecha en los pacientes. el reto médico es un diagnóstico temprano para poder instaurar un tratamiento rápido e intenso con fármacos modificadores de la enfermedad que nos permitan controlar la inflamación y evitar daño estructural.

Con el propósito de poder unificar el diagnóstico de la artritis reumatoide el Colegio Americano de Reumatología (ACR) creó unos criterios en 1987 los cuales fueron modificados en el 2010 con el apoyo de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) , dichos criterios tienen la finalidad de clasificar a los pacientes con artritis reumatoide de forma temprana.

En base a estos criterios, se define la presencia de artritis reumatoide cuando haya sinovitis confirmada en al menos una articulación por al menos 6 semanas, ausencia de un diagnóstico alterno que explique la sinovitis y una puntuación de 6 o mas puntos (un total de 10 puntos) en cuatro dominios los cuales son: número y lugar de afección articular (0-5), anormalidades serológicas (0-3), elevación de reactantes de fase aguda (0-1) y duraciones de la sintomatología (0-1). Cabe destacar que estos criterios solo nos ayudan a separar a los pacientes en los que probablemente la sinovitis que presentan sea por artritis reumatoide de los que no.

Uno de los cambios mas importantes en estos criterios respecto a los establecidos en 1987, es que en los actuales se incluye la valoración de marcadores serológicos para artritis reumatoide como son el factor reumatoide y los anticuerpos anti-péptido citrulinados cíclico (anti-CCP), cabe recalcar que no solo toma en cuenta la presencia de estos si no el título que estos presentan y con esto podremos predecir si la evolución que tendrá la enfermedad será agresiva.

Es importante tener en cuenta que la etapa temprana de artritis reumatoide es cuando han transcurrido menos de 12 meses desde el inicio de los sintomas y es ahí donde la intervención medica tendra más impacto en el paciente, en algunas ocasiones en este período de la enfermedad podemos detectar serología positiva sin manifestaciones articulares o extraarticulares lo que nos puede preceder el desarrollo de artritis reumaotide en los proximos 3 años y tambien nos ayuda a predecir la gravedad de la enfermedad. Sin embargo tambien hay que tener en cuenta que si estos llegan a ser negativos no se puede excluir del todo la enfermedad , es por ello que vuelvo a resaltar la importancia de una historia clínica detallada más el uso de los criterios de clasificación.

Algunos de los hallazgos radiográficos que se pueden presentar en pacientes con artritis reumaotide y pudieran apoyar al diagnóstico son inflamación de tejidos blandos, osteopenia periarticular, estrechamiento del espacio articular , pérdida del cartílago, erosiones yuxtaarticulares y quistes subcondrales, sin embargo hoy en día existen

otras herramientas radiológicas como el ultrasonido y la resonancia magnética que son más sensibles y específicas para la detección de cambios tempranos por artritis reumatoide , sin embargo la poca accesibilidad a ellos o el alto costo sigue manteniendo a la radiografía como un instrumento útil.

Existen de igual forma reactantes de fase aguda como es la proteína C reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación globular (VSG) que son útiles para evaluar sobre todo actividad de la enfermedad , progresión y para monitorizar la respuesta terapéutica ya que nos permiten establecer un criterio acerca de la evolución de la enfermedad con la terapia dado al paciente y nos permite crear un juicio acerca de si mantener la terapia , agregar algún otro medicamento o cambiar totalmente el tratamiento esto junto con los datos obtenidos en la historia clínica. Los reactantes de fase aguda han demostrado ser muy útiles, es por ello que se conjugan con las diferentes herramientas que existen para evaluar actividad de la enfermedad tal es el caso de DAS28 que toma en cuenta 28 articulaciones y VSG o DAS28-PCR.

### Evolución y pronóstico

La evolución clínica de los pacientes con artritis reumatoide es difícil de predecir ya que es una enfermedad que por lo regular tiene 3 tipos de comportamiento clínico: monocíclico , policíclico (que es el más común) ,en este los paciente presentan exacerbaciones seguidas de inactividad completa o periodos de actividad seguidas de mejoría pero sin lograr la inactividad y el tercer comportamiento es progresivo en donde los casos evolucionan a destrucción articular.

Existen factores que pueden o no encontrarse al momento del diagnóstico y que su presencia supone un peor pronóstico tal es el caso del factor reumatoide positivo sobre todo títulos altos, el sexo femenino, presencia de nódulos reumatoides, presencia de HLA-DRB1 0401/0404, más de 3 articulaciones inflamadas y dolorosas, presencia de erosiones radiográficas , bajo nivel de estudios, PCR y VSG elevada, anti-CCP positivos y manifestaciones extrarticulares.

La presencia de uno o mas de estos factores confieren una enfermedad mas agresiva en la cual se debe instaurar un tratamiento intenso y completo que pueda disminuir la actividad y progreso de la enfermedad, esto se vera reflejado en la calidad de vida del paciente.

Para evaluar la evolución, actividad de la enfermedad, respuesta y ajuste de tratamiento existen diversas escalas de actividad que nos proporcionan una medida objetiva como son DAS 28 , DAS 28 PCR, CDAI , SDAI HAQ-DI entre otras . Una de las más utilizados es el DAS 28 índice compuesto, que valora de forma asimétrica los cuatro componentes que lo forman. La fórmula matemática de la que se deriva este índice es:  $DAS28=0,56 \times NAD + 0,28 \times NAT + 0,7 \times \ln(VSG) + 0,014 \times GH$  donde NAD es el recuento de dolor en 28 articulaciones, NAT es el recuento de tumefacciones en las mismas 28 articulaciones,  $\ln(VSG)$  es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular y GH (*global health*) es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100mm, en la que los valores más altos significan mayor actividad o peor estado de salud.

El DAS 28 PCR es una variante del DAS 28, que sustituye la velocidad de sedimentación globular por la proteína C reactiva. La interpretación del puntaje obtenido es el siguiente:

<b>DAS28 &lt; 2.6:</b>	Remisión
<b>DAS28 &gt;= 2.6 y &lt;= 3.2:</b>	Actividad de la enfermedad baja
<b>DAS28 &gt; 3.2 y &lt;= 5.1:</b>	Actividad de la enfermedad moderada
<b>DAS28 &gt; 5.1:</b>	Actividad de la enfermedad alta

Otra herramienta utilizada es el Índice de Actividad de la Enfermedad Clínico (CDAI), este índice tiene la ventaja de que no necesita una fórmula matemática compleja para su determinación, sino que se halla mediante una suma aritmética del número de NAI (número de articulaciones inflamadas) y NAD (número de articulaciones dolorosas) , usando índices de conteo de 28 articulaciones y la evaluación global de la actividad por el paciente y por el médico medida entre 0 y 10 por EVA (escala visual análoga).

<b>CDAI &lt; o igual a 2,8:</b>	Remisión
<b>CDAI &gt; 2,8 y &lt; 10:</b>	Actividad baja
<b>CDAI &gt; 10 y &lt; 22:</b>	Actividad moderada
<b>CDAI &gt; 22:</b>	Actividad alta

Gracias a este tipo de herramientas es como podemos evaluar de una forma más completa a los pacientes , lo que nos permite hacer intervenciones que mejoraran la calidad y esperanza de vida.

## Tratamiento

Gracias a los avances científicos y la mayor comprensión que se tiene de la artritis reumatoide las terapias establecidas para esta enfermedad han mejorado mucho. Cabe destacar que como toda enfermedad el tratamiento de artritis reumatoide es multidisciplinario, conformado tanto de terapia psicológica, terapia física, así como terapia farmacológica.

La terapia no farmacológica consiste en la educación del paciente sobre su enfermedad, para así estimularlo a realizar ejercicios y terapias funcionales que le

ayudaran a mejorar la fuerza y movilidad de sus articulaciones y con eso poder continuar con su vida diaria.

Hoy en día para el tratamiento farmacológico contamos con un abanico extenso integrado por medicamentos modificadores de la enfermedad y por terapia biológica que actúan en blancos terapéuticos de la respuesta inflamatoria.

El tratamiento inicial en todos los pacientes con artritis reumatoide sigue siendo a base de FARMES (fármacos modificadores de la enfermedad), ya que solo estos tienen la capacidad de controlar el proceso inflamatorio y disminuir el daño estructural sobre todo si se inician de forma temprana. En este grupo de medicamentos están el metotrexato, leflunomida, cloroquina, ciclosporina A, penicilamina y sulfasalazina. El retraso en el inicio de esta terapia ocasiona mayor daño radiológico y pobre estado funcional.

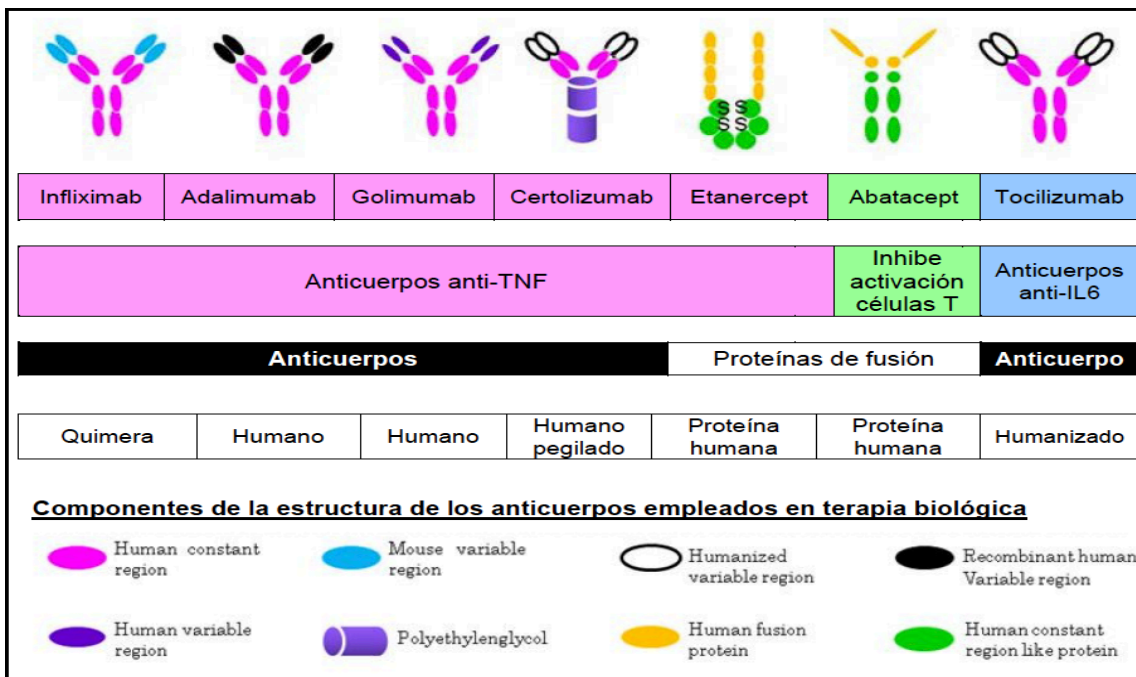
Los AINES y los inhibidores de la COX 2 son fármacos indicados en conjunto a la terapia modificadora para control del dolor, ambos son eficaces, sin embargo, los inhibidores de la COX 2 se prefieren ante casos donde hay mayor riesgo de sangrado de tubo digestivo o ante la presencia de úlceras gastrointestinales.

Los esteroides son otro grupo importante de fármacos indicados en la artritis reumatoide, estos ayudan a controlar el dolor, disminuir la inflamación y son utilizados en conjunto con los FARMES como terapia puente en pacientes con actividad de la enfermedad, lo recomendado es que en cuanto ya se haya establecido una terapia modificadora estos se vayan disminuyendo hasta ser suspendidos, ya que como se sabe el uso prolongado de esteroides causa disminución en la densidad ósea lo que aumenta el riesgo de fracturas.

La terapia biológica está indicada en pacientes con artritis reumatoide permanentemente activa o estructuralmente progresiva que se encuentre en falla al

menos a la combinación de dos FARMES a dosis óptimas por 3 meses y que al menos uno de esos FARMES sea metotrexato o leflunomida o que en el paciente este contraindicada la administración de FARMES.

Los fármacos biológicos (figura 8) aprobados para artritis reumatoide son los anti factor de necrosis tumoral alfa (infiximab, adalimumab, golimumab, certolizumab y etanercept) , tocilizumab y abatacept .



**Figura 8. Tipos de agentes biológicos empleados en la terapia para la AR.** Los agentes biológicos empleados en AR pueden estar dirigidos contra el TNF (infiximab, adalimumab, golimumab, certolizumab y etanercept), contra el receptor de la IL-6 (tocilizumab) o impiden que las células presentadoras de antígenos envíen una señal coestimuladora a las células T con el fin de activarlas (abatacept). Todos los agentes biológicos son anticuerpos excepto el etanercept y abatacept que son proteínas de fusión.

La elección del biológico es una decisión compartida entre el médico y el paciente ya que se tienen que analizar todos los escenarios para elegir la mejor opción. Este tipo

de fármacos al ser más específicos y ser fabricados con mayor tecnología son de alto costo lo que los hace de difícil acceso, es por ello que no son la primera opción de tratamiento, sin embargo, diversos estudios han demostrado que son muy eficaces en el control de la enfermedad. El objetivo que se plantea cuando se inicia este tipo de terapia es llevar al paciente a remisión de la enfermedad con un DAS 28 < 3 puntos.

### **Antecedentes Específicos:**

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos ha aprobado cinco bloqueadores de Factor de Necrosis Tumoral, los cuales son Infliximab ,Golimumab , Etarnecept, Adalimumab y Certolizumab Pegol, estos fármacos no solo han demostrado eficacia en el tratamiento de artritis reumatoide , sino también en enfermedades como artritis psoriásica , artritis juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, espondilitis anquilosante y psoriasis. Cuatro son fármacos basados en anticuerpos: Infliximab , Adalimumab, Golimumab y Certolizumab Pegol , este último se une a una forma soluble y transmembrana de TNF $\alpha$ , interrumpiendo así la interacción TNF $\alpha$  – Receptor TNF $\alpha$ .El etarnecept es el único que no está basado en anticuerpos, este es una proteína de fusión que bloquea la actividad del mensajero químico de TNF $\alpha$ . Se ha sugerido que los agentes biológicos Anti-TNF tienen un efecto más favorable que los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, en pacientes con artritis reumatoide con actividad moderada a grave. Han demostrado mejora en la función física, calidad de vida y productividad del paciente al disminuir las discapacidades laborales, al igual que inhibieron la progresión radiográfica de la enfermedad.

## Certolizumab Pegol

Certolizumab pegol (Cimzia) es un antagonista de TNF $\alpha$  soluble y transmembrana que inhibe la señalización a través de TNFRs p55 y p75 in vitro. Fue aprobado para su uso en el tratamiento de artritis psoriásica, espondiloartritis axial, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica y artritis reumatoide de moderada a grave actividad cuando no responde al tratamiento con medicamentos antireumáticos modificadores de la enfermedad.

El medicamento biológico es un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante (50 kDa) contra TNF $\alpha$  expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol (PEG) 40-kDa el cual está unido a la región bisagra de la fracción Fab mediante dos enlaces de cadena cruzada, por lo tanto, recibe el nombre de Certolizuman Pegol. La Pegilación mejora la vida media circulante de un fármaco mediante la reducción de su aclaramiento renal (relacionado con el aumento del tamaño de la molécula). Este aumento de la vida media circulatoria, que en el caso de CZP es de aproximadamente 14 días para todas las dosis administradas lo que puede contribuir a su alta concentración en los tejidos inflamados.

Carece de la proteína Fc del anticuerpo, certolizumab pegol no induce citotoxicidad mediada por complemento o dependiente de anticuerpo, por lo que se ha sugerido que certolizumab pegol tiene un perfil de seguridad mejorado.

Certolizuman Pegol en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la Artritis Reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos cuando la respuesta a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato ha sido inadecuado. Certolizuman Pegol se puede administrar como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato está contraindicado.

El certolizumab pegol viene precargado en una pluma la cual contiene 200 mg / 1 ml del fármaco la vía de administración es subcutánea ya sea en el abdomen o muslo. La dosis de administración se divide en dosis de carga y dosis de mantenimiento. La dosis de carga recomendada son 400 mg (administrar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg) en las semanas 0, 2 y 4, posteriormente se indica dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas; se puede indicar la administración de 400 mg cada 4 semanas en casos de buena respuesta al tratamiento.

Como se menciona la dosis de administración de Certolizumab pegol es una dosis fija que no requiere ajuste de dosis según el peso del paciente así como muchos de los demás biológicos autorizados para el tratamiento de artritis reumatoide.

En caso de olvidar la aplicación de alguna dosis lo recomendado es que el paciente se aplique la dosis en cuanto se acuerde y continúe con el esquema de aplicación establecido.

Certolizumab pegol no se indica en menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento en este grupo de edad, de igual forma no se cuenta con suficiente evidencia científica para recomendarlo en el embarazo, sin embargo en la lactancia es de los pocos biológicos que esta permitido ya que la evidencia muestra que el traspaso del fármaco por leche materna es mínimo y eso no afecta al bebe.

Los efectos adversos que se pueden encontrar tras la administración del fármaco son reacción en el sitio de administración con formación de una lesión exantemática, desarrollo de infecciones bacterianas (abscesos) o enfermedades oportunistas (fúngicas) que puedan provocar una respuesta inflamatoria sistémica y sepsis, activación o reactivación de herpes zoster, se han reportado con poca frecuencia la presencia de neoplasias hematológicas como linfomas o leucemias , alteraciones hematológicas como leucopenia , neutropenia ,linfopenia, en el sistema

gastrointestinal se ha reportado náuseas y a nivel cardíaco hay pocos reportes de cardiomiopatías o arritmias.

Las contraindicaciones de la aplicación del fármaco son hipersensibilidad al medicamento, tuberculosis activa, infecciones graves u oportunistas, sepsis, que el paciente tenga ICC clase funcional III o IV de la NYHA y procesos neoplásicos activos.

En situaciones como insuficiencia renal e insuficiencia hepática aun no se cuenta con evidencia científica para recomendar su uso de forma segura por lo que no está indicado en pacientes con estas condiciones.

Se han informado de la presencia de anticuerpos neutralizantes del biológico contra una diana cercana a las porciones de unión al epítipo en las regiones Fab de los que previenen su unión a TNF $\alpha$  siendo clínicamente importante, ya que pueden disminuir directamente su actividad terapéutica al interferir con la capacidad del agente para ejecutar su modo de acción. Además, ambos anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes pueden impactar respuestas clínicas a biológicos / biosimilares formando complejos inmunes que pueden influir en su farmacocinética (es decir, mayor aclaramiento) y disminución de las concentraciones en suero.

#### Obesidad y artritis reumatoide

Obesidad se va definir por una relación entre el peso y la altura de cada paciente, este dato se obtiene calculando el índice de masa corporal dado por el cociente de dividir el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros (kg/m<sup>2</sup>). Cuando dicha relación es igual o mayor de 25 la organización mundial de la salud lo denomina sobrepeso y cuando dicho índice es igual o mayor de 30 se denomina obesidad.

Como sabemos México ocupa el primer lugar en obesidad infantil y el segundo lugar en obesidad del adulto lo cual sigue siendo muy alarmante y un problema de salud muy importante. Cabe destacar que el grupo de edad que reporta la prevalencia más alta de obesidad en adultos es el grupo de 30 a 59 años: 35% de los hombres y 46%

de las mujeres la padecen, esto toma relevancia para las enfermedades reumáticas , porque como ya sabemos las enfermedades reumáticas y autoinmunes son más frecuentes en mujeres y esta claro que la artritis reumatoide no es la excepción.

En nuestro país muchos de los pacientes con artritis reumatoide padecen obesidad o sobrepeso y es bien sabido que esta condición no solo causa problemas mecánicos en las articulaciones si no que también aumenta el estado inflamatorio sistémicos de los pacientes y eso se asocia a mayor riesgo de enfermedades cardiacas, endocrinas o vasculares.

Los adipocitos que son las celulas que se encuentran aumentadas tanto en sobrepeso como en obesidad son liberadoras de citocinas inflamatorias similiares a las que se liberan en la artritis reumatoide a nivel articular como el FNT alfa o IL-6 por lo que en estos pacientes hay una doble producción de inflamación ocasionando que la evolución de la enfermedad sea más torpida o más agresiva.

Es por eso la importancia de contar con evidencia científica en nuestra población acerca de la eficacia que tienen las terapias biológicas en este tipo de pacientes ya que la mayoría se aplica con dosis estándar sin tomar en cuenta el peso de paciente.

#### **4. JUSTIFICACIÓN:**

Las nuevas terapias de tratamiento mejoran los síntomas clínicos y físicos, llevan al control de la enfermedad y con esto disminuyen la discapacidad en los pacientes.

En México existe una prevalencia de aproximadamente 1.4% de artritis reumatoide, de estos, el 30% de los pacientes presenta falla a los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales por lo que requerirán de terapia biológica; además México se encuentra en segundo lugar de obesidad en adultos a nivel mundial, por lo que muchas terapias biológicas para la artritis reumatoide posiblemente requerirán de ajuste de la dosis según el IMC, a pesar de tener dosis fijas.

En nuestra institución contamos con Certolizumab pegol que es uno de los biológicos aprobados para el tratamiento de artritis reumatoide ; es posible que certolizumab pegol no requiera ajuste de dosis a pesar del IMC, por lo anterior en este estudio queremos determinar la correlación del índice de masa corporal de los pacientes con artritis reumatoide que reciben Certolizumab pegol con la respuesta clínica mediante escalas de actividad de la enfermedad, para así disponer de evidencia en nuestra población.

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica que provoca gran afección articular en las personas que la padecen, pudiendo causar discapacidad funcional en pacientes con mal control de la enfermedad; muchas de las pacientes con artritis reumatoide en nuestra población padecen sobrepeso u obesidad, condición importante a tomar en cuenta como parte del tratamiento en estas pacientes.

Las nuevas terapias para el tratamiento mejoran los síntomas clínicos y físicos de los pacientes favorablemente, tras la llegada de los medicamentos biológicos se observó mayor mejoría y control de la enfermedad evitando y/o disminuyendo la discapacidad en los pacientes, sin embargo, este tipo de terapias tiene un alto costo lo cual dificulta su acceso. En nuestra institución se cuenta con Certolizumab pegol que es uno de los biológicos aprobados para el tratamiento de artritis reumatoide ,es por esto que surge la necesidad de realizar estudios en nuestra institución para disponer de evidencia científica en nuestra población con respecto a la eficacia de Certolizumab pegol y la correlación de la respuesta a este tratamiento con el índice de masa corporal ya que no tenemos evidencia si el certolizumab pegol requiere de ajuste de dosis de acuerdo al peso del paciente.

### **Pregunta de Investigación:**

¿Es eficaz el tratamiento con certolizumab pegol en pacientes con artritis reumatoide?

¿El certolizumab pegol requiere ajuste de dosis en relación al índice de masa corporal de los pacientes?

## 6. HIPÓTESIS

Hipótesis de normalidad

H0= En la población de pacientes con AR el DAS28 indica actividad de la enfermedad.

H1= En la población de pacientes con AR el DAS28 no indica actividad de la enfermedad.

Hipótesis de trabajo

H0= En la población de pacientes con AR, el DAS28 posterior al tratamiento con Certolizumab pegol cambiara en relación al Índice de Masa Corporal.

H1= En la población de pacientes con AR el DAS28 posterior al tratamiento con Certolizumab pegol es independiente del Índice de Masa Corporal final.

## **7. OBJETIVOS:**

### **Objetivo general**

Evaluar respuesta terapéutica de Certolizumab pegol en pacientes con artritis reumatoide mediante la correlación de índice de masa corporal y respuesta clínica evaluada por escala de actividad de la enfermedad.

### **Objetivos específicos**

- Evaluar respuesta terapéutica de Certolizumab pegol en pacientes con artritis reumatoide mediante escalas de actividad.
- Evaluar IMC en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Certolizumab pegol.
- Evaluar la correlación de la respuesta a Certolizumab pegol e IMC en pacientes con artritis reumatoide mediante escalas de actividad.

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Tipo de estudio:**

Descriptivo, observacional, transversal, unicéntrico, homodémico.

### **Ubicación espacio-temporal:**

Estudio que se realizó de la consulta externa de reumatología con la revisión de expedientes de pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Certolizumab pegol al menos por 1 año del hospital de especialidades 5 de mayo del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP).

**Muestra:** se hizo un muestreo por conveniencia donde se incluyeron a 30 pacientes del sexo femenino que tenían el diagnóstico de artritis reumatoide y que recibieron o estaban recibiendo terapia con Certolizumab pegol con un tiempo mínimo de un año.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes del ISSSTEP en quienes se haya iniciado tratamiento con Certolizumab pegol
- Pacientes que hayan aceptado el inicio de la terapia con Certolizumab pegol
- Pacientes con actividad moderada o alta de la enfermedad mediante evaluación de actividad de la enfermedad
- Pacientes mayores de 18 años

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que hayan suspendido el tratamiento con Certolizumab pegol antes del año de aplicación.
- Pacientes con infecciones graves.
- Pacientes que hayan sido diagnosticados con neoplasias durante la aplicación del medicamento.
- Pacientes que hayan tenido viraje de la enfermedad.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que no acudan a revisión médica por el servicio de reumatología.
- Pacientes que hayan perdido derechos institucionales
- Pacientes que hayan presentado respuesta alérgica al medicamento
- Pacientes que hayan fallecido en el momento que se realizó el estudio

**Metodología:**

Se revisaron las listas de asistencia a la consulta de reumatología del hospital ISSSTEP, se ingresó al expediente clínico, donde se seleccionaron los pacientes con artritis reumatoide que estuvieran o hayan estado en tratamiento con Certolizumab pegol en un periodo mínimo de un año. Se revisaron todas las notas del expediente clínico de donde se obtuvo:

- edad

-fecha del diagnóstico

-antecedentes personales patológicos

-manifestaciones clínicas con cuenta articular

-talla

-peso

-terapias utilizadas

-VSG

-PCR

-Se hizo el cálculo de DAS 28 y DAS 28 PCR por medio de una calculadora digital donde se ingresaban los datos requeridos y se clasificó a los pacientes en remisión de la enfermedad si tenían  $< 2.6$  puntos, actividad de la enfermedad baja si tenían  $\geq 2.6$  y  $\leq 3.2$  puntos, actividad de la enfermedad moderada si tenían  $DAS28 > 3.2$  y  $\leq 5.1$  y actividad de la enfermedad alta si tenían  $> 5.1$  puntos.

- Se hizo el cálculo de CDAI por medio de calculadora digital donde se ingresaron los datos requeridos y se clasifico a los pacientes con enfermedad en remisión si tenían  $\leq 2.8$  puntos, actividad baja si tenían  $> 2.8 - 10.0$  puntos, actividad moderada de  $> 10.0 - 22.0$  puntos y actividad alta  $> 22.0$  puntos.

- Se calculó el IMC siguiendo la fórmula de: peso [kg]/ estatura [m<sup>2</sup>] al inicio de la enfermedad, antes de iniciar tratamiento y al año de tratamiento con Certolizumab pegol, clasificando a los pacientes en peso inferior al normal  $< 18.5$ , normal de  $18.5-24.9$ , peso superior al normal  $25 - 29.9$ , obesidad  $30 - 39.9$ , obesidad severa  $> 40$ .

## VARIABLES:

VARIABLE DE ESTUDIO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE ESCALA
TIEMPO DE TRATAMIENTO	Periodo determinado durante el cual el paciente se encontrara administrando el medicamento.	Cuantitativa continua	Intervalo	Semanas
ÍNDICE DE ACTIVIDAD DAS28	Instrumento simplificado y validado ,elaborado a partir de DAS (Disease Activity facorScore) para valorar el grado de actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, tiene en cuenta 28 articulaciones concretas para realizar el calculo.	Cuantitativa continua	Intervalo	Puntaje: < 2.6 puntos= remisión de la enfermedad 2.6-3.2 puntos= actividad de la enfermedad baja 3.2 - 5.1 puntos = actividad de la enfermedad moderada > 5.1 puntos: actividad de la enfermedad alta
ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD CLÍNICO (CDAI)	Indice que valora la actividad de la enfermedad sin utilizar parametros de laboratorio, usando índices de conteo de 28 articulaciones y la evaluación global de la actividad por el paciente y por el médico.	Cuantitativa continua	intervalo	Puntaje: <2.8 puntos : remisión 2.8 – 10 puntos: actividad baja 10-22 puntos: actividad moderada >22 puntos: actividad alta
ÍNDICE DE MAS CORPORAL (IMC)	se utiliza para clasificar el estado ponderal de la persona y se calcula a patir de la formula : peso (kg) / talla (m2).	Cuantitativa continua	intervalo	Bajo peso: < 18.5 Normal: 18.5- 24.9 Sobrepeso: 25- 29.9 Obesidad tipo I: 30-34.9 Obesidad tipo II: 35- 39.9 Obesidad tipo III: > 40

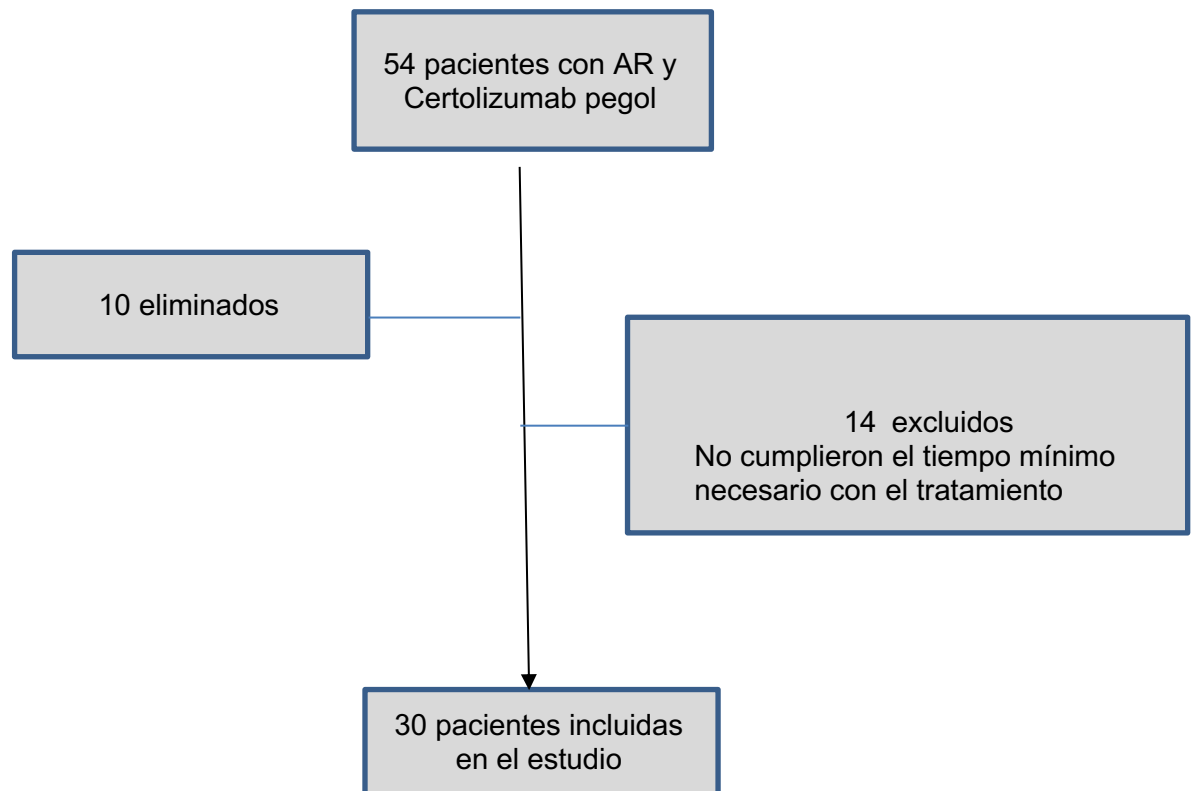
## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se determinaron correlaciones entre las variables continuas paramétricas por el coeficiente de correlación de Spearman. Para aplicar este método se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors donde se obtuvo un valor cercano al 1 por lo que se considera una asociación con la población normal. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa un valor de  $p < 0.05$  y se realizó una comparación de los datos obtenidos.

El análisis estadístico se realizó en la versión 20.0 del programa SPSS.

## 9. RESULTADOS:

Se detectaron 54 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con Certolizumab pegol ,10 fueron eliminadas porque no acudieron a seguimiento por el servicio de reumatología ,14 pacientes fueron excluidas porque no cumplieron con el tiempo mínimo de tratamiento ( 1 año) .Se analizaron 30 pacientes todas del sexo femenino con diagnóstico de artritis reumatoide que cumplieron con todos los criterios de inclusión. (esquema 1)



Esquema 1: grupo de estudio

En la siguiente tabla se muestran las principales variables consideradas en el grupo de estudio . Se calcularon las escalas de actividad DAS 28 y CDAI en dos momentos ,antes de iniciar tratamiento con Certolizumab pegol y posterior al uso de Certolizumab pegol al menos por 1 año ,observandose que en promedio todas las pacientes incluidas en el estudio tuvieron un DAS 28 al inicio de tratamiento promedio de 3.6890 que indica actividad moderada de la enfermedad y un CDAI al inicio de tratamiento promedio de 19.183 que tambien nos habla de actividad moderada de la enfermedad ; el tiempo promedio de tratamiento de las pacientes fue de 2.53 años . Posteriormente se volvió a evaluar estas escalas de actividad donde se obtuvo un DAS 28 promedio de 1.8890 que nos indica remisión de la enfermedad. Otra variable que se tomó en cuenta fue el indice de masa corporal (IMC) de las pacientes estudiadas al inicio de tratamiento y después de haber cumplido al menos un año de tratamiento donde se obtuvo que al inicio ,el promedio de IMC fue de 26.1987 lo que corresponde a sobrepeso y al final fue de 26.1983 que tambien corresponde a sobrepeso.

Haciendo un análisis de los datos encontramos el valor de p obtenido en la comparación de DAS28 al inicio de tratamiento vs DAS 28 posterior al tratamiento fue de  $p < 0.001$  por lo que la diferencia es estadísticamente significativo y la comparación de IMC al inicio de tratamiento vs posterior al tratamiento fue  $p > 0.5$  por lo que no es estadísticamente significativo.

<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>P =</b>
<b>DAS28 al inicio de Tx</b>	<b>30</b>	<b>3.6890</b>	<b>.51696</b>	
<b>CDAI al Inicio de Tx</b>	<b>30</b>	<b>19.183</b>	<b>3.9794</b>	
<b>Tiempo en Tx</b>	<b>30</b>	<b>2.53</b>	<b>.937</b>	
<b>DAS28 post</b>	<b>30</b>	<b>1.8890</b>	<b>.59393</b>	<b>&lt; 0.001 vs inicial</b>
<b>IMC (inicial)</b>	<b>30</b>	<b>26.1987</b>	<b>3.89294</b>	
<b>IMC (final)</b>	<b>30</b>	<b>26.1983</b>	<b>3.74239</b>	<b>&gt; 0.5 vs IMC inicial</b>

Al hacer la correlación con el método de Spearman se obtuvo una correlación de 1 del DAS 28 inicial con el DAS 28 posterior al tratamiento.

#### Correlaciones

			DAS28 al inicio de Tx	IMC (inicial)
Rho de Spearman	DAS28 al inicio de Tx	Coeficiente de correlación	1.000	.365*
		Sig. (bilateral)	.	.047
		N	30	30
	IMC (inicial)	Coeficiente de correlación	.365*	1.000
		Sig. (bilateral)	.047	.
		N	30	30

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

#### Pruebas de normalidad

		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk	
ActividadIni		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl
DAS28 al inicio de Tx	leve	.245	3	.	.971	3
	moderada	.099	27	.200*	.979	27

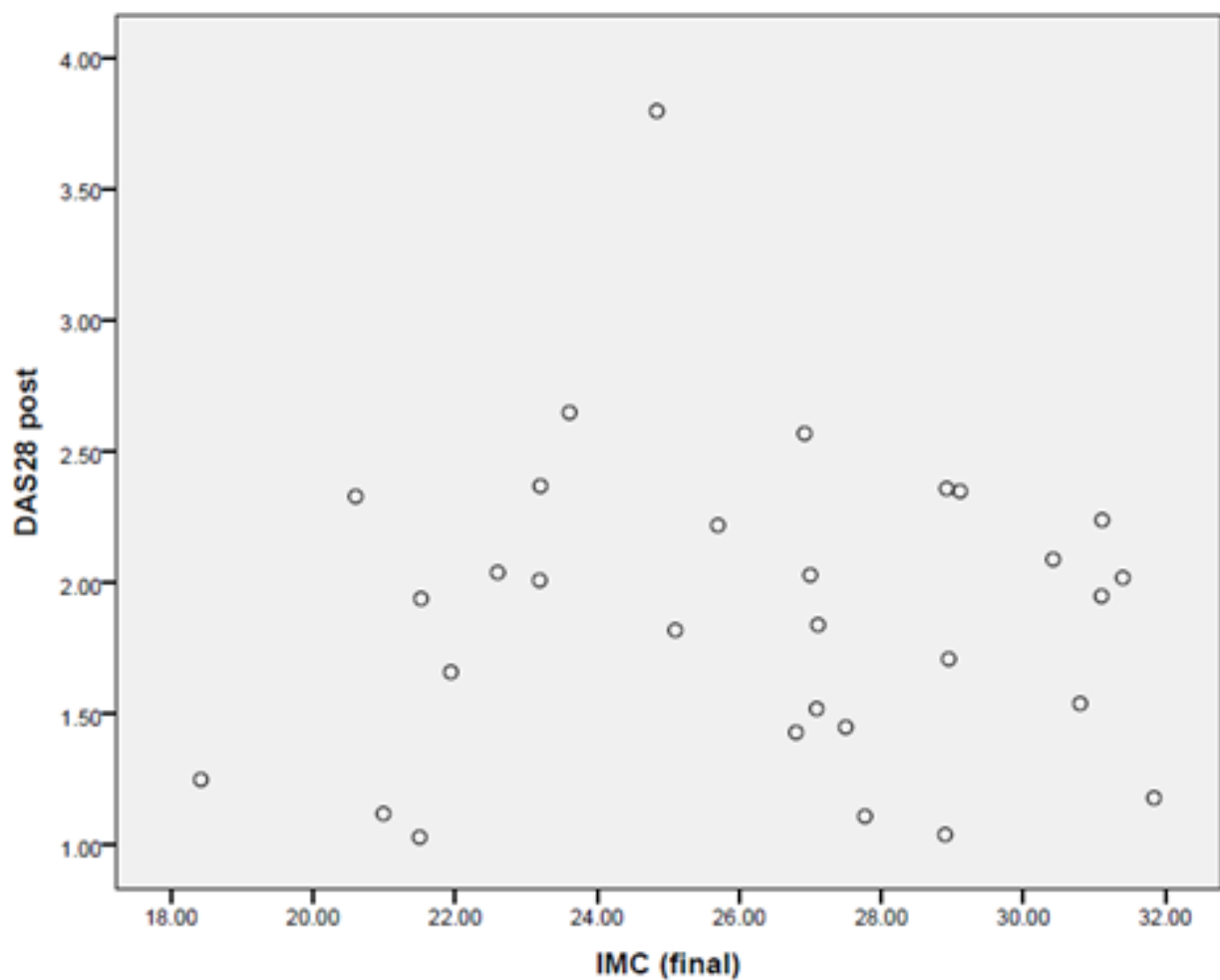
#### Pruebas de normalidad

		Shapiro-...
ActividadIni		Sig.
DAS28 al inicio de Tx	leve	.672
	moderada	.832

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

En esta gráfica de dispersión donde se analiza DAS 28 posterior al tratamiento con Certolizumab pegol e IMC al final de tratamiento con Certolizumab pegol, observamos que no hay una tendencia de distribución ya que la gráfica tiende a estar plana, no se encontro una correlación significativa entre ambas variables, esto significa que si existe una correlacion es mínima , entonces siendo la correlación tan pequeña se considera que el IMC es independiente de la respuesta a Certolizuamb pegol evaluada por la escala de actividad DAS 28.



## 10. DISCUSIÓN:

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa si existe relación entre la respuesta terapéutica a Certolizumab pegol con el IMC en nuestra población lo cual nos pudiera llegar a sugerir ajuste de dosis del fármaco.

La necesidad de realizar este estudio fue porque como bien sabemos la artritis reumatoide es de las enfermedades reumáticas mas prevalentes en nuestra población al igual que la obesidad ; considerando que ambas condicionan un estado inflamatorio sistémico persistente , nos vimos en la necesidad de tener evidencia científica acerca de si existe una correlación entre la respuesta terapéutica medida por escalas la actividad de la enfermedad y el índice de masa corporal que nos lleven a ajustar la dosis de Certolizumab pegol para obtener una respuesta óptima de la terapia y mejorar así la evolución de la enfermedad.

En este estudio nos dirigidos a seleccionar a las pacientes que tenían el diagnóstico de artritis reumaotide y que habían estado en tratamiento o estaban en tratamiento con Certolizumab pegol al menos por un año, nos apoyamos de herramientas para calcular actividad de la enfermedad y se calculo el índice de masa coporal de los pacientes, posteriormente analizamos las variables y pudimos observar que no existe una correlación, por lo que se consideran variables independientes. Es decir ,si un paciente con diagnóstico de artritis reumaotide que tenga sobrepeso u obesidad y que este en tratamiento con Certolizumab pegol si después de un par de meses de tratamiento persiste con dolor articular seguramente ese dolor no va ser inflamatorio, es decir la causa posiblemente no sea la artritis reumaotide si no que el dolor sea mecánico por el sobrepeso u obesidad.

## 11. CONCLUSIÓN:

Certolizumab pegol es una buena opción terapéutica para el tratamiento de artritis reumatoide de moderada a alta actividad, ya que demostró por escalas de actividad que lleva a un buen control de la enfermedad en los pacientes, llevándolos en ocasiones a remisión de la enfermedad, que es el objetivo en todas las terapias para artritis reumatoide. Gracias a la eficacia de Certolizumab pegol se ha podido disminuir la agresión articular y con ello disminuir discapacidad en nuestros pacientes y mejorar su calidad de vida.

Por otro lado, se demostró que Certolizumab pegol en nuestra población estudiada no requiere ajuste de dosis de acuerdo al índice de masa corporal de los pacientes, por lo que se puede continuar con la aplicación de las dosis establecidas, sin embargo, aun se requieren más estudios científicos para la validación de esta información.

## 12. BIBLIOGRAFÍA:

Rein, P. & Mueller, R. (2017). Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatol Ther*, volumen (4), [247-261].

Smolen, J., Aletaha, D. y McInnes, I. (2016). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, volumen (388), [2023-2038].

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2018). Guía de Referencia Rápida; Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide en el Adulto, recuperado de <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/195GRR.pdf>

Scott, D., Wolfe, F., Huizinga, T. (2010). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, volumen (376), [1094- 1108].

Li, P., Zheng, Y. & Chen, X. (2017). Drugs for Autoimmune Inflammatory Diseases: From Small Molecule Compounds to Anti-TNF Biologics. *Frontiers in Pharmacology*, volumen (8)

Muñetón, G. y Quintanab, G. (2015). La epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev colomb reumatol*, volumen (22), [145- 147].

Lee, J. et al. (2017). Molecular Basis for the Neutralization of Tumor Necrosis Factor by Certolizumab Pegol in the Treatment of Inflammatory Autoimmune Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, volumen 18

Dattola, A., et al. (2017). Certolizumab Pegol in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Preliminary Real-Life Data. *Dermatol Ther*, volumen (7), [485-492].

Curtis, J. et al. (2017). Use of a baseline risk score to identify the risk of serious infectious events in patients with rheumatoid arthritis during certolizumab pegol treatment. *Arthritis Research & Therapy*, volumen (19), [276].

Ranatunga, S. Miller, A. (2014). Active axial spondyloarthritis: potential role of certolizumab pegol. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, volumen (10), [87-94].

Dhillon, S. (2014). Certolizumab Pegol: A Review of Its Use in Patients with Axial Spondyloarthritis or Psoriatic Arthritis. Springer International Publishing Switzerland, volumen (74), [999-1016].

Lichtenstein, G. (2013). Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, volumen (6), [269-293].

Harrold, L. et al. (2018). One-year risk of serious infection in patients treated with certolizumab pegol as compared with other TNF inhibitors in a real-world setting: data from a national U.S. rheumatoid arthritis registry. *Arthritis Research & Therapy*, volumen (20)

Knevel R, Schoels M, Huizinga TW et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:987-994

Strand, V. et al. (2017). Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*, volumen (31), [299- 316].

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO,3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative *Arthritis Rheum* 2010 Sep;62(9):2569-2581.

American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63 (1): 37-42.

Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020

Secretaría de Salud[México] Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.México:Diario Oficial de la Federación;2017.

Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Álvarez-Nemegyei J, BurgosVargas R, Garza-Elizondo M, et al., Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011; 86:3-8.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2020). Prevalencia de Obesidad, Hipertensión y Diabetes para los Municipios de México 2018. Estimación para Áreas Pequeñas.

R. Fleischmann, J. Vencovsky, R.F. Van Vollenhoven, D. Borenstein, J. Box, G. Coteur, *et al*. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.*, 68 (2009), pp. 805-81

Dávila-Torres J *et al.* Panorama de la obesidad en México .Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53(2):240-9.

European Medicines Agency 2019. Cimzia (certolizumab pegol). EMA/454062/2019.

Diaz-Jouanen E, Abud-Mendoza C, Garza-Elizondo MA, et al. Guidelines in RA treatment: concepts on safety and recommendations using anti-TNF-alpha inhibitors. Grupo de Estudio de Nuevas Terapias de Enfermedades reumáticas (GENTE). Rev Invest Clin 2009; 61: 252-266.

Curtis Jr, Mariette X, Gaujoux-Viala C, et al. Longterm safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis and crohn's disease: a pooled analysis of 11 317 patients across clinical trials. RMD Open 2019;5:e000942. Doi:10.1136/rmdopen-2019-000942.

Martinec R. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis – a preliminary study. Acta Clinica Croatia 2019;58 (1):157-166.

Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice: ACR RA Disease Activity Measures Recommendations. Arthritis Care Res. 2012;640-7.

Doko I , Baji, Dubravic A, Qorolli M, Grazio S. Hand grip endurance moderating the effect of grip force on functional ability and disease activity in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study . Rheumatology International 2019; 39 (4): 647-656.

Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions. Wiener klinische Wochenschrift 2016; 128 (21-22):786-790.

## ANEXO 1

Criterios de clasificación para AR de 2010 (ACR/EULAR)	Puntos
<b>1. Afectación articular</b>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas (con/sin afectación articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas (con/sin afectación articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (al menos una articulación pequeña)	5
<b>2. Serología</b>	
FR y Anti-CCP negativos	0
FR y/o Anti-CCP positivos bajos (<3 VN)	2
FR y/o Anti-CCP positivos altos (>3 VN)	3
<b>3. Reactantes de fase aguda</b>	
PCR y VSG normales	0
PCR y/o VSG elevadas	1
<b>4. Duración de los síntomas</b>	
Inferior a 6 semanas	0
Igual o superior a 6 semanas	1

**Tabla 2. Criterios de clasificación para AR de 2010<sup>17</sup>.** El paciente ha de tener una puntuación  $\geq 6/10$  en el sistema de puntuación de la tabla para ser clasificado como AR. Aquellos pacientes que tienen una puntuación  $< 6/10$  no se clasifican como AR aunque pueden ser reevaluados y los criterios pueden cumplirse en el tiempo. Las articulaciones grandes se refieren a los hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. Las articulaciones pequeñas se refieren a metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsofalángicas, interfalángica del pulgar y carpos.

## ANEXO 2 CALCULADORA DE DAS 28

MODO TEXTO MODO IMAGEN

**RECuento DE ARTICULACIONES DOLOROSAS**  
Articulaciones: 0



**RECuento DE ARTICULACIONES INFLAMADAS**  
Articulaciones: 0



Velocidad de sedimentación globular (mm/hora)

0 1 200

Valoración global del paciente de su estado de salud

0 0 100

Escala visual análoga, de 0 (el mejor posible) a 100 (el peor posible)

**REALIZAR CÁLCULO**

**RESULTADO**

**PUNTUACIÓN: 0**  
Remisión de la enfermedad

DESCARGAR COPIAR COMPARTIR

Todas las calculadoras contenidas en esta webapp han sido revisadas y validadas por el Dr. José Vicente Moreno Muelas

**CALCULADORAS**

CALCULADORA **DAS28**

CALCULADORA **DAS28-PCR**

CALCULADORA **HAQ**

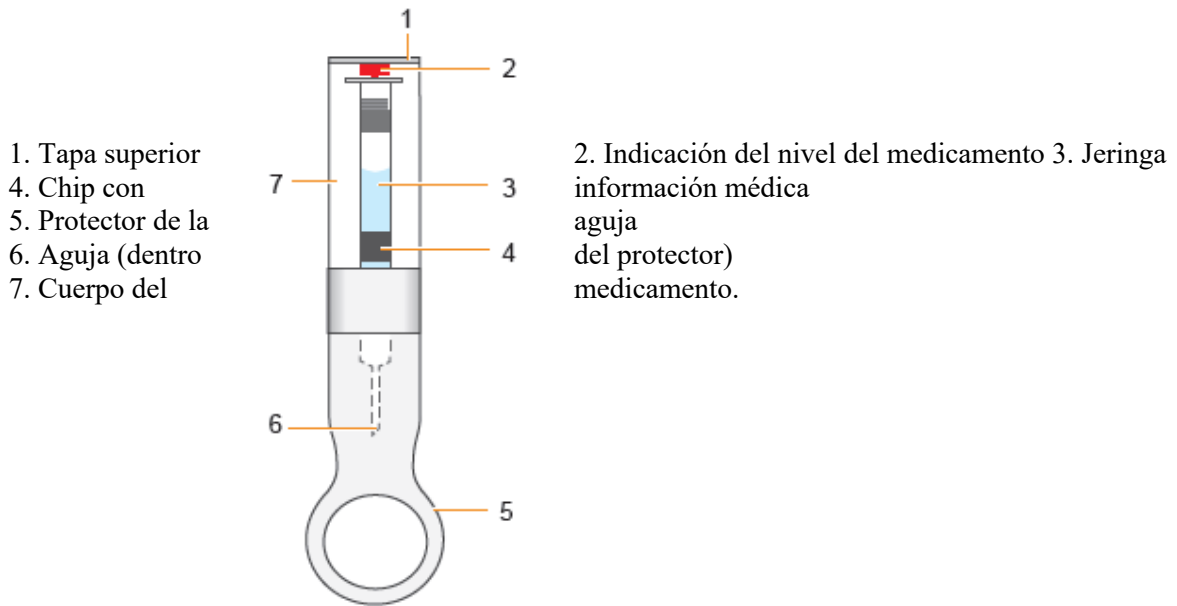
CALCULADORA **RAPID3**

CALCULADORA **SDAI**

CALCULADORA **CDAI**

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN **ACR-EULAR**

### ANEXO 3 CARTUCHO PARA DISPENSADOR DE DOSIS



### ANEXO 4 ZONAS Y MODO DE APLICACIÓN

