



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CAQUEXIA REUMATOIDE EVALUADA MEDIANTE ANÁLISIS VECTORIAL DE
BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA Y SU ASOCIACIÓN CON DAÑO ENDOTELIAL
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:
CIRA SANTILLÁN DÍAZ

COMITÉ TUTORAL:
DRA. EN C. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR
ZUBIRAN
DR. ARTURO OREA TEJEDA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSIO
VILLEGAS
DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION GUILLERMO IBARRA IBARRA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	6
ARTRITIS REUMATOIDE	6
Definición	6
Epidemiología	6
Criterios de Clasificación.....	7
Actividad de la enfermedad	8
Tratamiento farmacológico.....	8
Fisiopatología.....	10
COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON AR	11
CAQUEXIA REUMATOIDE	12
Evaluación de la Composición Corporal.....	15
Métodos de medición de la composición corporal	18
Impedancia Bioeléctrica	19
Estudios previos de composición corporal en pacientes con AR	21
Artritis reumatoide y las enfermedades cardiovasculares	26
FUNCIÓN ENDOTELIAL.....	28
Disfunción endotelial.....	29
Fotopletismografía.....	31
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	34
OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	36
a) Objetivo general.....	36
b) Objetivos específicos	36
HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN	36
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	37
DISEÑO METODOLÓGICO	40
Tipo de estudio	40
Población de estudio.....	40
Tamaño de muestra	40
CRITERIOS DE SELECCIÓN	41

a) Criterios de inclusión.....	41
b) Criterios de exclusión.....	41
c) Criterios de eliminación.....	41
PROCEDIMIENTO	42
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	43
RESULTADOS.....	44
DISCUSION.....	53
CONCLUSION	55
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	56

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Criterios de Clasificación ACR/EULAR 2010	7
Tabla 2. Criterios de Actividad de la enfermedad	8
Tabla 3. Dosis del tratamiento médico de los pacientes con AR.....	9
Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de caquexia en adultos.....	12
Tabla 5. Porcentajes aproximados de cada compartimento respecto al peso corporal total en personas sanas.....	17
Tabla 6. Características generales basales de la población de estudio.....	45
Tabla 7. Datos antropométricos y de composición corporal en los pacientes con artritis reumatoide incluidos en el estudio.	46
Tabla 8. Diferencias en las características clínicas y de composición corporal entre pacientes que desarrollaron daño endotelial comparados con los que no lo desarrollaron.	49
Tabla 9. Regresión de Cox: Variables asociadas a desarrollo de daño endotelial.....	51
Tabla 10. Diferencias entre pacientes con y sin daño endotelial en la medición basal (n=144).....	52
Figura 1. Consecuencias metabólicas en la Artritis reumatoide.....	15
Figura 2. Niveles y compartimentos de composición corporal.....	16
Figura 3. Evolución de técnicas y modelos de composición corporal.....	18
Figura 4. BIA vectorial con Grafico RXc.	21
Figura 5. Diagrama de flujo pacientes incluidos.....	44
Figura 6. Grafico de análisis vectorial, (Hombres)	46
Figura 7. Grafico de análisis vectorial, (Mujeres)	47
Figura 8. Prevalencia de Caquexia Reumatoide.....	47
Figura 9. Incidencia de Daño Endotelial de acuerdo a la presencia de caquexia.	48
Figura 11. Probabilidad de desarrollar daño endotelial en la población total.	50
Figura 12. Probabilidad de desarrollar daño endotelial de acuerdo a la presencia o no de caquexia.....	51

RESUMEN

Antecedentes: La artritis reumatoide es una enfermedad crónica inflamatoria sistémica, multifactorial y autoinmune de etiología desconocida, que causa la destrucción del cartílago y el hueso; se caracteriza por rigidez en las articulaciones, dolor e inflamación.

Durante el desarrollo de esta enfermedad, los pacientes presentan modificaciones en la composición corporal y ello puede contribuir al incremento de la morbilidad y mortalidad. Uno de los principales cambios es el desarrollo de caquexia reumatoide. Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares se encuentran dentro de las principales causas de muerte en este tipo de pacientes y se ha investigado a su vez la relación de estas con las alteraciones en la composición corporal.

Objetivo: Evaluación de caquexia mediante análisis vectorial de bioimpedancia eléctrica y su asociación con daño endotelial en pacientes con artritis reumatoide.

Material y Métodos: Se realizó un estudio de cohorte prospectivo a 87 pacientes de consulta externa con artritis reumatoide, en el Instituto Nacional de Rehabilitación. Se evaluó la presencia de caquexia reumatoide, se realizaron medidas antropométricas como peso, estatura, circunferencia de cintura y circunferencia media de brazo y se evaluó el daño endotelial mediante fotopleetismografía.

Resultados: La prevalencia de caquexia reumatoide fue de 27.85%, la incidencia acumulada de daño endotelial fue de 63.29%. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de caquexia y el desarrollo de daño endotelial. Sin embargo, se observó relación entre valores altos en las medidas antropométricas con la presencia de daño endotelial.

Palabras clave: Artritis reumatoide, caquexia reumatoide, daño endotelial.

INTRODUCCIÓN

La AR (artritis reumatoide) es una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por sensibilidad, hinchazón y destrucción en las articulaciones, que conduce a una severa discapacidad y mortalidad prematura (1).

Es un problema de salud que afecta principalmente a mujeres de la tercera edad. Además, se ha observado que estos pacientes desarrollan con frecuencia enfermedades cardiovasculares, las cuales son la principal causa de muerte de los pacientes con AR. Por lo tanto, la detección temprana de factores de riesgo como la disfunción endotelial es de gran importancia.

Aunado a esto, durante el desarrollo de la enfermedad, los pacientes presentan cambios en la composición corporal, los cuales propician el deterioro de su estado clínico. El cambio más importante es el desarrollo de caquexia. Actualmente existe controversia en la evaluación de esta complicación y se utiliza comúnmente la medición del peso, sin embargo, para la valoración de los pacientes con AR es conveniente además de éste la utilización de otros métodos y tomar en cuenta la inflamación y la alteración de fluidos.

En el presente estudio se utilizará el método de análisis vectorial de bioimpedancia eléctrica, además del peso, para la evaluación de la composición corporal de los pacientes, con la finalidad de identificar cambios por compartimento.

En pacientes con AR, la relación entre la presencia de caquexia reumatoide y daño endotelial, debido al aumento de la actividad inflamatoria, podría ser un predictor temprano de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, realizar la evaluación de caquexia reumatoide como parte de los estudios de rutina para los pacientes con AR nos ayudará a prevenir complicaciones cardiovasculares o iniciar tratamiento de forma temprana.

MARCO TEÓRICO

ARTRITIS REUMATOIDE

Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria, multifactorial y sistémica autoinmune, de etiología desconocida, que causa la destrucción del cartílago y el hueso. Puede causar deformaciones articulares irreversibles e incapacidad funcional. Se caracteriza por rigidez en las articulaciones, dolor e inflamación. Ocurre generalmente entre la cuarta y sexta décadas de vida. El sexo femenino tiene mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad (2,3).

La esperanza de vida de los pacientes con AR se reduce de 3 a 18 años y el 80% de los pacientes pierden funcionalidad después de 20 años. Las causas más comunes de muerte en pacientes con AR son enfermedades cardiovasculares y cáncer (2).

En la AR la membrana sinovial es el sitio crucial de aparición del deterioro en las articulaciones y está caracterizado por la proliferación de linfocitos-T, producción de inmunoglobulina y el incremento de la producción de citocinas inflamatorias. En general se sabe que el exceso de producción de interleucinas 1- β y de factor de necrosis tumoral- α altera el desequilibrio de síntesis y ruptura de proteína, lo que resulta en degradación de proteína y atrofia del músculo (2).

Epidemiología

La AR afecta aproximadamente al 1% de la población de E.U.A y Europa. En Chile la prevalencia estimada varía considerablemente entre 2% y 0.46% (3).

En un estudio realizado en 5 regiones de la República Mexicana con una muestra total de 19,213 individuos se obtuvo el cálculo de la prevalencia de las enfermedades reumáticas. La prevalencia cruda de AR fue de 1.60% con un IC (1.43-1.78) (4).

Criterios de Clasificación

Para afirmar que un paciente tiene AR, debe tener al menos una articulación con inflamación de la membrana sinovial (hinchada) no explicada por otra enfermedad y además cumplir con una puntuación total $\geq 6/10$, obtenida de las siguientes categorías (1):

Tabla 1. Criterios de Clasificación ACR/EULAR 2010

Categorías	Puntaje
A. Articulaciones afectadas ^a	
1 articulación larga	0
2 – 10 articulaciones largas	1
1 – 3 articulaciones cortas (con o sin articulaciones afectadas largas)	2
4 – 10 articulaciones cortas (con o sin articulaciones afectadas largas)	3
> 10 articulaciones (por lo menos 1 articulación corta)	5
B. Serología (por lo menos el resultado de 1 prueba)^b	
Factor reumatoide <u>Negativo</u> y Anticuerpo antipéptido citrulinado <u>Negativo</u>	0
Factor reumatoide <u>Bajo- positivo</u> o Anticuerpo antipéptido citrulinado <u>Bajo- positivo</u>	2
Factor reumatoide <u>Elevado- positivo</u> o Anticuerpo antipéptido citrulinado <u>Elevado- positivo</u>	3
C. Reactantes de fase aguda (por lo menos el resultado de 1 prueba)^c	
Proteína C-Reactiva Normal y Sedimentación de eritrocitos Normal	0
Proteína C-Reactiva Anormal o Sedimentación de eritrocitos Anormal	1
D. Duración de los síntomas^d	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
^a Articulación involucradas se refiere a cualquier articulación sensible o hinchada en estudio, la cual puede ser confirmada con evidencia de sinovitis. Excluyendo articulaciones interfalángicas, primer carpometacarpiano y primer metatarsofalángica. Las categorías de la distribución de articulaciones son clasificadas de acuerdo a la localización y el número de articulaciones involucradas, con la colocación en la categoría más alta posible, basándose en el patrón de afectación articular. Articulaciones largas se refiere a hombros, cadera, rodillas, codos y tobillos. Articulaciones cortas se refiere a metacarpofalángica, interfalange proximal, 2da hasta 5ta metatarsofalángica, interfalángica de pulgar y muñecas. Otras articulaciones: temporomandibular, acromioclavicular, etc. ^b Negativo se refiere a valores de UI que son \leq LS (límite superior) de laboratorio; Bajo- positivo se refiere a valores de UI $>$ LS pero $\leq 3 \times$ LS; Elevado- positivo se refiere a valores de UI $> 3 \times$ LS. Cuando la información del factor reumatoide es solo disponible como positivo o negativo, un resultado positivo puede mostrar una puntuación baja- positiva de factor reumatoide. ^c Normal / Anormal se determina por los estándares locales del laboratorio. ^d Duración de los síntomas de sinovitis en las articulaciones que están clínicamente afectadas al momento de la valoración.	

Actividad de la enfermedad

Para determinar el grado de actividad de la enfermedad se utilizan varios índices de clasificación, el más conocido es el Índice de actividad de la enfermedad recuento de 28 articulaciones (DAS 28, por sus siglas en inglés). Los criterios de acuerdo a la liga Europea contra el reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) se muestran en la Tabla 2 (5).

Tabla 2. Criterios de Actividad de la enfermedad

			Mejoría en DAS/DAS 28 desde basal		
Actividad	DAS en el punto final	DAS 28 en el punto final	>1.2	>0.6 a ≤ 1.2	≤ 0.6
Bajo	≤ 2.4	≤ 3.2	Bueno	Moderado	Ninguna
Moderado	>2.4 y ≤ 3.7	>3.2 y ≤ 5.1	Moderado	Moderado	Ninguna
Alto	>3.7	> 5.1	Moderado	Ninguna	Ninguna

Una escala < 2.6 indica remisión.

Tratamiento farmacológico

El manejo farmacológico de la enfermedad es diverso, en la Tabla 3 se presentan algunos de los medicamentos utilizados para el tratamiento de los pacientes con AR, con sus respectivas dosis (6,7).

Tabla 3. Dosis del tratamiento médico de los pacientes con AR

Medicamento	Tiempo aproximado de beneficio/ periodo de uso	Dosis Usual
Hidroxicloroquina	2- 6 meses	200 mg dos veces al día
Sulfasalazina	1-3 meses	1000 mg 2-3 veces al día
Metotrexate	1-2 meses	Oral: 7.5-20 mg/ semana Inyectable: 7.5-20 mg/ semana
Leflunomida	4-12 semanas	20 mg/día en una sola dosis, si se tolera 10 mg/día
Etanercept	Unos días a 12 semanas	25 mg subcutánea dos veces a la semana
Infliximab plus oral y metotrexate subcutáneo	Unos días a 4 meses	3-10 mg IV cada 8 semanas o 3-5 mg IV cada 4 semanas
Azatioprina	2-3 meses	50 -150 mg /día
Penicilamina	3-6 meses	250-750 mg / día
Minociclina	1-3 meses	100 mg dos veces al día
Ciclosporina	2-4 meses	2.5 – 4 mg/kg/día
Proteína A Estafilocócica inmunoadsorción	3 meses	Semanal por 12 semanas
Abatacept	1 año	< 60 kg de peso=500 mg 60-100 kg de peso=750 mg >100 kg= 1000 mg
Acetilsalicilato de lisina	Periodos cortos	125 mg-250 mg c/8 hrs
Adalimumab	1 año	40 mg c/ 14días
Anakinra	1 año	100 mg/ día
Celecoxib	Periodos cortos de administración	100-200 mg al día
Ciclofosfamida	Hasta posibilidad de efectos adversos	1.5- 2.5 mg /kg/día
Cloroquina	Hasta posibilidad de efectos adversos	250 mg/día No superar 4mg/kg/día
Dextropropoxifeno	Periodos cortos de administración	65 mg c/8 hrs
Diclofenaco	Periodos cortos de administración	50 mg c/8 hrs 75 mg c/12 hrs
Ibuprofeno	Periodos cortos de administración	600-800 mg 3 a 4 veces al día. 2400 mg mg/día= dosis máxima
Indometacina	Periodos cortos de administración	25 mg c/8 hrs 50 mg c/12 hrs
Ketoprofeno	Periodos cortos de administración	25 mg c/8 hrs 300 mg= dosis máxima
Metilprednisolona	Dosis única, intervalo de tiempo entre infiltración de 3 a 6 meses, no mayor a 4 infiltraciones al año	40-80 mg vía intrarticular
Naproxen		Dosis máxima= 1250 mg 250 mg c/ 12 hrs
Paracetamol	Periodos prolongados Uso crónico	0.5 a 1 gr vía oral c/6-8 hrs Dosis máxima= 4 gr en 24 hrs
Piroxicam	Periodos cortos de administración	20 mg c/ 12 hrs
Rituximab	Hasta reactivación de la enfermedad	1000 mg en infusión separadas en 2 sem
Sulindaco	Periodos cortos de administración	100-200 mg c/12 hrs Dosis maxima= 400 mg
Tramadol	Periodos cortos de administración	37.5 mg c/8 hrs
Triamcinolona	Dosis única, intervalo de tiempo entre infiltración de 3 a 6 meses, no mayor a 4 infiltraciones al año	10-20 mg vía intraarticular dosis única

Fisiopatología

Las manifestaciones clínicas de la AR inician con la ubicación de los leucocitos en el líquido sinovial, que cuando son activados producen dolor e inflamación. Estos linfocitos producen mediadores proteicos (citocinas) que inician la inflamación, atraen otras células inmunológicas al sitio, activan células residentes y causan un exceso en la producción del líquido sinovial (8).

Las células T se adhieren al lumen del vaso capilar por medio de moléculas de adhesión expresadas en las células endoteliales y llegan a la articulación por un proceso complejo que media el paso de las células a través del endotelio vascular hasta el tejido sinovial. Después de que estas células han llegado al sinovio pueden interactuar con los macrófagos tipo A de los sinoviocitos; como consecuencia de esto, se activan otras células T y se producen varias citocinas (8).

La presencia de interleucinas (IL-1 β) y de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) (producidos por monocitos, macrófagos y otras células como linfocitos- β , linfocitos-T y por el músculo) ocupan un papel importante y central en la patogénesis de la artritis reumatoide. Ambas citocinas son potentes simuladores de fibroblastos sinoviales, condrocitos y osteoclastos, los cuales realizan la destrucción del tejido en la matriz de las metaloproteinasas e impiden la producción de inhibidores endógenos de ésta (2).

Por otro lado, el óxido nítrico liberado por la actividad de las enzimas inducibles media la destrucción de algunos patógenos extracelulares y células tumorales causa la apoptosis de los condrocitos y juega un papel importante en otros procesos inflamatorios y destructivos. Este neurotransmisor se encuentra aumentado en el plasma y en los macrófagos sinoviales de los pacientes con AR (8).

COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON AR

Debido al proceso inflamatorio propio de la enfermedad, los pacientes experimentan cambios en sus componentes corporales, los cuales afectan al estado clínico general del paciente. La presencia tanto de obesidad como de bajo peso inducen a la circulación de marcadores inflamatorios en los pacientes con AR.

Las principales modificaciones que se han observado en estos pacientes son: baja densidad ósea, pérdida de masa muscular y alta distribución de grasa en el área de tronco. Estos cambios a su vez favorecen otros problemas como pérdida de masa muscular, aumento de la fragilidad y debilidad funcional de los pacientes, aunado a la distribución de la masa grasa, provocando consecuencias como el aumento en la resistencia a la insulina e incremento en el riesgo a desarrollar diabetes e hipertensión (9).

Se han identificado diversos patrones de alteraciones en la composición corporal y en el estado nutricional de los individuos que padecen esta enfermedad, los principales cambios observados son aquellos que comprometen la cantidad y calidad del músculo (sarcopenia, caquexia reumatoide y desnutrición). Todas estas modificaciones desencadenan diferentes grados de afectaciones secundarias en los individuos. No todas están totalmente entendidas e identificadas, sin embargo, se sabe que su presencia normalmente repercute de manera negativa en el estado de salud de los pacientes.

Recientemente se presentó un estudio realizado en México, donde evaluaron el estado nutricional de pacientes con enfermedades reumatológicas, en el cual determinaron que la prevalencia de alteraciones nutricionales con relación a la composición corporal oscila entre 4 y 95%, así mismo se estimó que entre 26 a 52% se presentan en artritis reumatoide específicamente (10).

CAQUEXIA REUMATOIDE

Dentro de las alteraciones más comunes presentes en las enfermedades inflamatorias se encuentra la caquexia, definida, según el consenso realizado por Muscaritoli et al, como un síndrome multifactorial caracterizado por pérdida severa de peso, grasa y músculo esquelético y un incremento en el catabolismo proteico debido a la(s) enfermedad(es) subyacente(s). Entre los factores que contribuyen en el desarrollo de la caquexia se encuentran la anorexia y las alteraciones metabólicas (aumento en el estado de inflamación y en la proteólisis del músculo, desorden en el metabolismo de los macronutrientes) (11). En la siguiente tabla se muestran los criterios diagnósticos (12):

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de caquexia en adultos

Pérdida de peso de al menos 5% en 12 meses o menos, en presencia de enfermedad subyacente. (Libre de edema)
Al menos 3 de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none">- Pérdida de fuerza muscular- Fatiga- Anorexia- Bajo índice de masa libre de grasa- Parámetros bioquímicos anormales<ul style="list-style-type: none">a) Aumento de marcadores inflamatorios: Proteína C Reactiva (> 5.= mg/l) IL6 (>4.0 pg/ml)b) Hemoglobina (<12 g/dl)c) Albúmina sérica (< 3.2 g/dl)

En pacientes con AR se le denomina caquexia reumatoide, condición que fue descrita por primera vez por Sir James Paget en 1873 y el término fue utilizado para referirse a la pérdida de masa celular corporal, principalmente pérdida de masa musculo esquelética en pacientes con AR (2).

Actualmente existe controversia sobre la determinación de caquexia reumatoide, sin embargo la mayoría de los estudios consultados coinciden en que ésta se define como la pérdida involuntaria de masa celular corporal, principalmente de músculo esquelético y ocurre sin o con poca pérdida de peso en presencia de una cantidad normal o masa grasa elevada. A diferencia de la

caquexia “clásica” en la cual se reduce tanto masa muscular como masa grasa (13).

La prevalencia de caquexia reumatoide no es conocida con certeza debido a la falta de unificación en el criterio de diagnóstico, sin embargo, algunos estudios establecen que se presenta aproximadamente en dos tercios de todos los pacientes con artritis reumatoide. Se estima que en Estados Unidos el 67% de los pacientes con AR son caquéticos. Algunos estudios indican que en la mayoría de estos pacientes el peso y el IMC son normales(14). Comparada con la caquexia presente en enfermedades como SIDA y cáncer, en AR no es fatal, aunque compromete la funcionalidad y fuerza muscular de los pacientes (2), ya que cualquier alteración en la masa magra ocasiona pérdida o limitación de funciones corporales y potencia la morbimortalidad (10). Se estima que la pérdida de masa celular es independiente de la duración de la enfermedad, terapia o la energía consumida; sin embargo la energía gastada en reposo y durante actividad incrementa con la severidad de la AR (14).

Aunado al problema de la falta de consenso en la manera de determinar la caquexia reumatoide, es difícil detectarla en evaluación clínica de rutina porque el aumento de masa grasa puede enmascarar la pérdida de masa muscular. Para ello, en la revisión realizada por Summers G et al se sugiere realizar el diagnóstico mediante BIA o DXA, los cuales proporcionan información que nos ayudan a distinguir entre los componentes corporales como la masa libre de grasa y masa grasa (13).

Algunos de los puntos de corte de masa libre de grasa y masa grasa que se han utilizado para determinar la presencia de caquexia reumatoide se presentan en la siguiente tabla. (La población de referencia es europea) (13):

Autor	Percentil Índice de Masa Libre de Grasa (Masa libre de grasa/altura²)	Percentil Índice de Masa Grasa (Masa grasa/altura²)
Engvall et-al (15) y Elkan et-al (16)(17)	< 10°	> 25°
Elkan et-al (17)	< 25°	> 50°

En el estudio de van Bokhorst sobre la aplicación de las definiciones pre-caquexia y caquexia en pacientes con AR, se definió como pre-caquexia como la pérdida de peso $\leq 5\%$ del peso habitual en 6 meses, respuesta inflamatoria recurrente o crónica y anorexia. La caquexia se definió como la pérdida involuntaria de peso $\leq 5\%$ en 12 meses o menos y tres de los siguientes criterios: disminución de fuerza muscular, fatiga, anorexia, bajo índice de masa libre de grasa o parámetros bioquímicos anormales. Sin embargo, en ese estudio sólo se logró identificar a 1 paciente con caquexia y 1 con pre-caquexia de un total de 103 pacientes (18).

En la revisión de Rocha, et al. se establece que en la caquexia está presente un “componente sarcopénico” determinado por la pérdida de masa muscular (19).

Los mecanismos del desarrollo de la caquexia reumatoide no han sido descritos totalmente, se sabe que es multifactorial y que implica un exceso en la producción de citocinas inflamatorias. La inflamación, el elevado gasto de energía en reposo, la reducción de la acción periférica de la insulina y realizar poca actividad física forman parte de la etiología de la caquexia reumatoide (2,20).

En la Figura 1 se presenta un resumen de las consecuencias metabólicas que se desencadenan con la presencia de artritis reumatoide, dentro de las cuales aparece la caquexia reumatoide. Se observa que el exceso de las concentraciones de citocinas proinflamatorias promueve el catabolismo proteico celular, resistencia a la insulina y daño en los tejidos, lo que provoca el aumento en el gasto energético basal y dolor articular, produciendo a su vez reducción de actividad física y pérdida de masa celular corporal, desencadenando pérdida de masa muscular y probable aumento de masa grasa corporal produciendo como consecuencia el aumento del riesgo cardiovascular, diabetes, osteoartritis (2) y en la mortalidad (21).

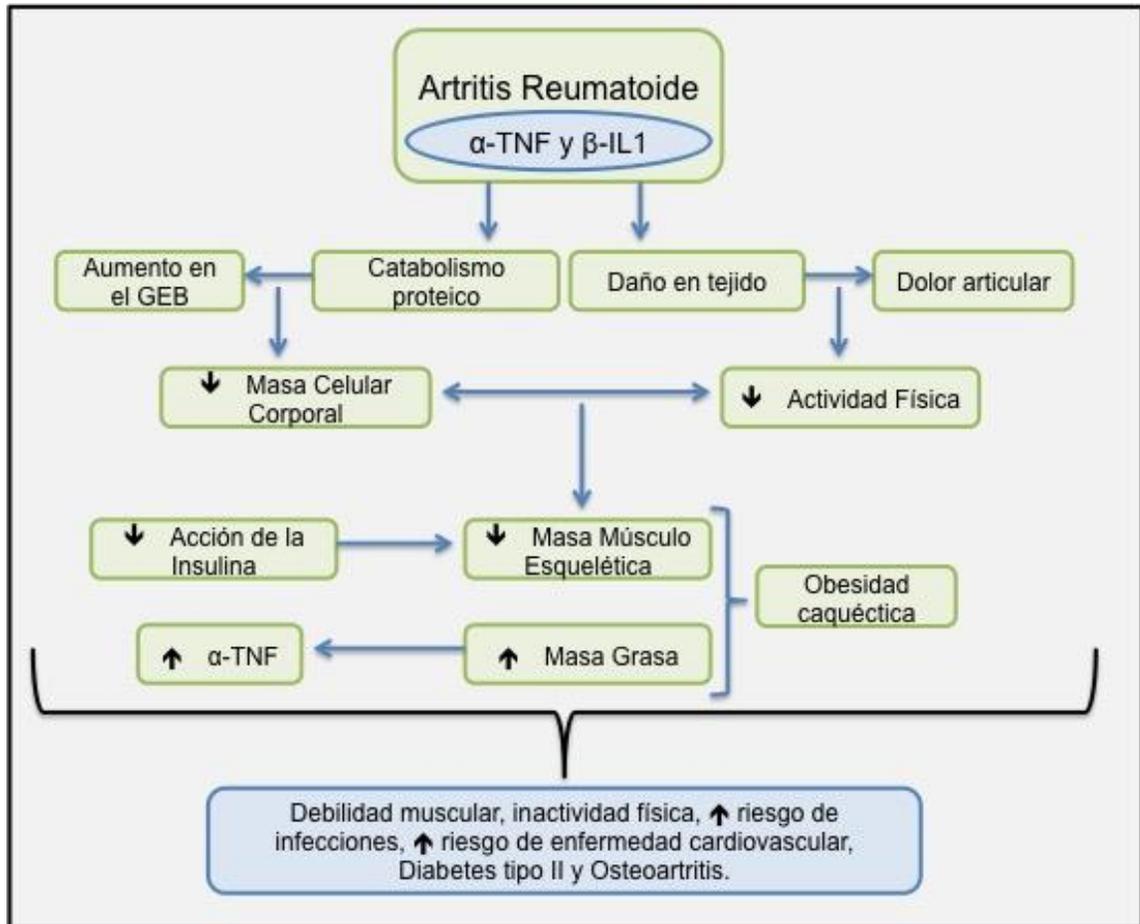


Figura 1. Consecuencias metabólicas en la Artritis reumatoide.

(Traducida de imagen, 2)

Evaluación de la Composición Corporal

El estudio de la composición corporal humana se ocupa de la medición *in vivo* de los diferentes componentes y compartimentos del organismo y las relaciones cuantitativas entre ellos, tanto en el organismo sano como en los diversos estados patológicos (22). El efecto de factores como la dieta, el crecimiento y la actividad física, entre otras, también pueden ser identificados con el estudio de la composición corporal.

El cuerpo humano se divide en una serie de niveles y compartimentos, que pueden clasificarse desde el nivel más básico (nivel atómico) hasta el superior

(corporal total) y permiten determinar los diferentes métodos de estudio de la composición corporal. Para aquellos componentes que no se pueden medir *in vivo*, serán estimados por fórmulas matemáticas a partir de los valores de otros componentes que proporcionan las diferentes técnicas empleadas en el análisis de la composición corporal. En la Fig. 2 se observan los modelos clasificados según el tipo de entidad o componentes que se consideran para su estudio (22).

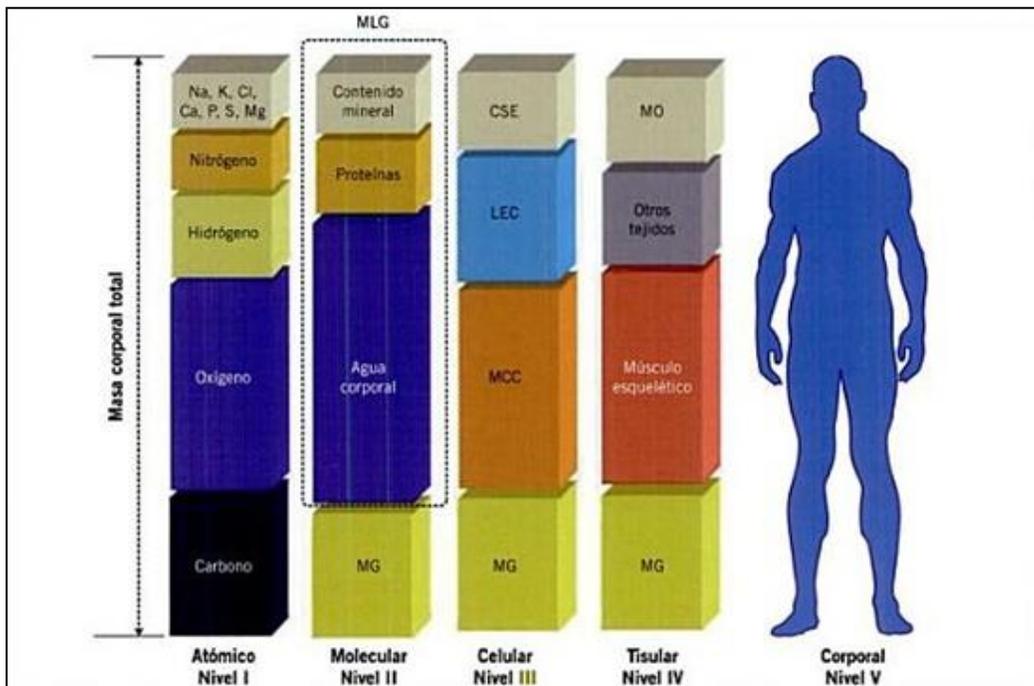


Figura 2. Niveles y compartimentos de composición corporal.

CSE: compuestos sólidos extracelulares; LEC: líquido extracelular; MCC: masa celular corporal; MG: masa grasa; MLG: masa libre de grasa; MO: masa ósea (22).

EL nivel atómico utiliza átomos como los elementos que lo constituyen.

El nivel molecular utiliza moléculas formadas a partir de los elementos químicos.

El agrupamiento de estas moléculas permite construir modelos compartimentales y el porcentaje (Tabla 5) de cada uno de ellos dependerá de la combinación que se esté estudiando:

- Bicompartimental clásico: masa grasa y masa libre de grasa
- Tricompartimental: masa grasa, agua y masa seca libre de grasa

- Cuatro compartimentos: masa grasa, agua, proteínas y minerales
- Seis compartimentos: agua, grasa, glucógeno, proteínas, mineral óseo y mineral no óseo (22,23).

Tabla 5. Porcentajes aproximados de cada compartimento respecto al peso corporal total en personas sanas.

16,17

Compartimento		Contenido en %	
3	2	Masa grasa	Desde 10% en atletas hasta 50% en obesos
		Masa libre de grasa	Diferencia obtenida
	restando el porcentaje de la masa grasa		20% proteína
			8% mineral ósea
Agua	60% en hombres	26% agua extracelular	
	50% en mujeres	34% agua intracelular	

En los últimos años, los estudios se han centrado en los modelos multicompartimentales del nivel molecular debido a su impacto en la salud, ya que hay numerosos procesos (variaciones) que tienen lugar a escala molecular en el organismo. Dichas variaciones se refieren a los cambios causados por diferentes estados biológicos y fisiopatológicos, incluso en el mismo individuo y se presentan en el compartimento de la masa libre de grasa principalmente, la cual comprende una mezcla heterogénea de contenido proteico, mineral y acuoso (22).

Métodos de medición de la composición corporal

Para la medición de los componentes y compartimentos que conforman la composición corporal se puede recurrir a diferentes métodos, según el objetivo del estudio se cuenta con: antropometría, análisis de impedancia bioeléctrica (IBE), fotopletismografía corporal, tomografía computarizada, interactancia infrarroja, resonancia magnética, análisis de activación de neutrones, grosor de pliegues cutáneos, conductividad eléctrica corporal total, potasio corporal y agua corporal totales, ultrasonido e hidrodensitometría, entre otros (22). De estos, los más accesibles en clínica y estudios epidemiológicos son la antropometría, la IBE y la absorciometría.

En la Figura 3 se observan ejemplos de algunos métodos para medir la composición corporal y los compartimentos que cada uno estudia (22).

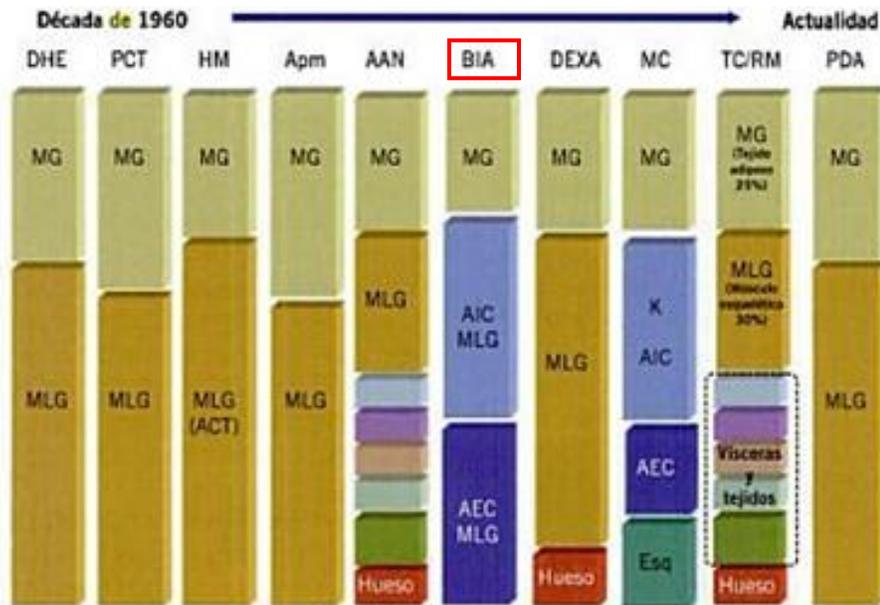


Figura 3. Evolución de técnicas y modelos de composición corporal.

AAN: análisis por activación de neutrones; ACT: agua corporal total; AEC: agua extracelular; AIC: agua intracelular; Apm: antropometría; BIA: análisis por impedancia bioeléctrica; DEXA: análisis por densitometría de rayos X de doble energía; DH: densitometría hidrostática; Esq: esqueleto óseo; HM: hidrometría (métodos dilucionales); K: potasio; MC: modelos multicompartimentales; MG: masa grasa; MLG: masa libre de grasa; PCT: potasio corporal total; PDA: fotopletismografía por desplazamiento de aire; TC/RM: tomografía computarizada/resonancia magnética.

Impedancia Bioeléctrica

La impedancia bioeléctrica (IBE) es un método para determinar composición corporal del adulto sano o con hidratación normal y constante, su estudio se centra en los compartimentos del nivel molecular. Es una herramienta muy práctica, no invasiva, barata, de simple ejecución, reproducible, sensible a cambios en la composición corporal y común para los trabajos de investigación (22,24).

El método se basa en la aplicación de una corriente eléctrica alterna de baja intensidad, en el cuerpo humano o en el tejido a medir. El equipo obtiene el valor de la impedancia (z) a partir de las medidas de amplitud de la corriente, amplitud de la tensión y el desfase entre tensión y corriente (ángulo de fase). El valor de impedancia representa la oposición de los materiales biológicos al paso de una corriente alterna y se puede descomponer en dos miembros medibles: Resistencia (R), determinada por el paso de la corriente a través de las soluciones electrolíticas intra y extracelulares; y la reactancia (X_c), determinada por las propiedades dieléctricas (aislantes) de los tejidos. El principio de la impedancia se basa en el comportamiento de los tejidos como conductores, en mayor o menor medida, de la corriente eléctrica y/o dieléctricos dependiendo de su composición. Siendo los tejidos blandos los mejores conductores, mientras que el hueso no es atravesado y se comporta como aislante. En el tejido adiposo la corriente puede atravesar las soluciones electrolíticas del intersticio y los adipocitos, excepto las gotas lipídicas, hidrofóbicas que no conducen corriente.

La medición de la impedancia puede ser originada por el paso de la corriente alterna a diferentes frecuencias (únicas o múltiples) y posicionando los electrodos en diferentes regiones (distal, proximal o segmentaria). La IBE distal es la configuración estándar a cuerpo entero o mano-pie. En esta configuración la hidratación está determinada por el 50% por los miembros inferiores, 40% por los superiores y el 10% por el tronco (24).

En el caso del método de impedancia bioeléctrica de múltiples frecuencias se asume que la corriente a baja frecuencia sigue un recorrido extracelular y que la corriente a frecuencias más elevadas transita libremente por las células obviando efectos dieléctricos de las membranas. Así, los datos obtenidos de la resistencia en las frecuencias bajas se interpretada como la resistencia extracelular y como resistencia total cuando se administra corriente a alta frecuencia (25).

Cuando la hidratación es variable, el método de la impedancia bioeléctrica (monofrecuencia y multifrecuencia) produce estimaciones inexactas de las masas grasa y muscular. Sin embargo, actualmente existe un método denominado “análisis vectorial”, que permite identificar la hiperhidratación subclínica en el paciente que presenta acumulación de fluidos.

El análisis vectorial consiste en comparaciones que se realizan en un gráfico de forma elipsoidal (Fig 4) basados en una distribución bifactorial de los valores de la R y Xc, corregidas en función de la estatura del individuo. Los gráficos están contruidos por elipses concéntricas que representan las zonas correspondientes al 50, 75 y 95% de la población de referencia y según la localización del vector de impedancia, obtenido en la IBE convencional, se pueden hacer inferencias sobre el estado de hidratación tisular y sobre la masa celular corporal. Este método puede realizarse aún sin conocer el peso corporal, ya que solamente se valoran parámetros eléctricos, por lo que las variaciones en la hidratación tisular sin alteraciones estructurales y las variaciones en la masa y la estructura de los tejidos inducidas por la obesidad o la desnutrición se reflejarán en los gráficos resultantes, produciendo desplazamiento del vector de impedancia y variaciones en el ángulo de fase (24).

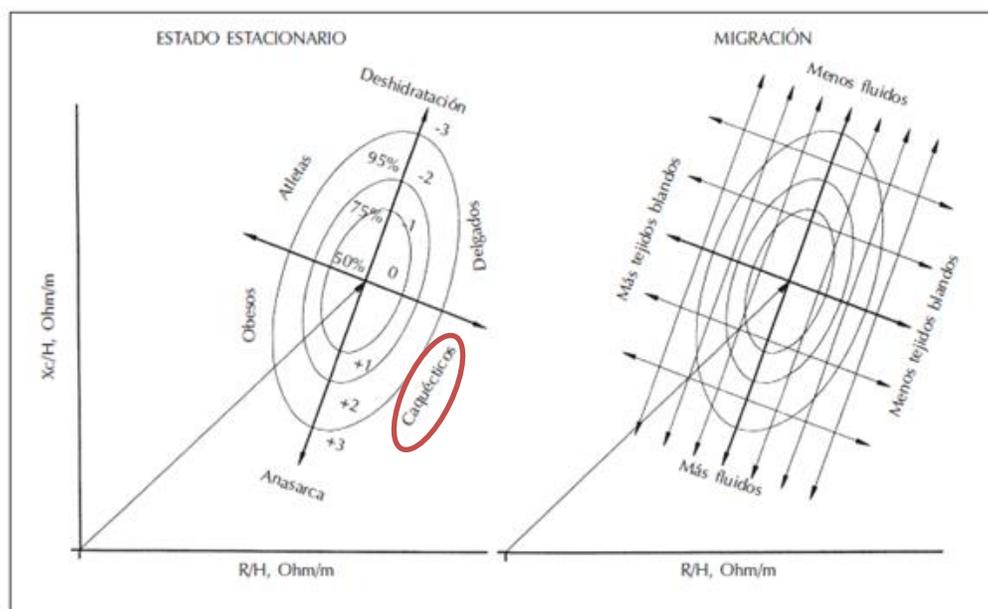


Figura 4. BIA vectorial con Grafico RXc.

Las dos direcciones principales del vector impedancia sobre el Grafo RXc. Variaciones de la hidratación sin alteración de la estructura tisular, son asociadas a un acortamiento (hiperhidratación) o un alargamiento (deshidratación) del vector en la dirección del eje mayor de las elipses de tolerancia (referencia normal por sexo). Variaciones de la masa-estructura de los tejidos blandos (delgados y adiposos) son asociados a una migración del vector en la dirección del eje menor de las elipses, con aumento del ángulo de fase (obesos, atletas) o con disminución del ángulo de fase (malnutrición – caquexia, anorexia). Variaciones combinadas de hidratación y nutrición son asociadas a migración del vector en la dirección de la combinación de las dos direcciones principales.

Estudios previos de composición corporal en pacientes con AR

Uno de los principales estudios encontrados en la revisión de literatura, es el realizado por Engvall y cols., ya que en él se establece el punto de corte que se considera como referencia en la mayoría de los estudios para identificar caquexia reumatoide: IMLG, $P < 10$ e IMG, $P > 25$. El objetivo del estudio fue determinar el impacto de la inflamación, medida a través de las concentraciones del factor de crecimiento semejante a la insulina, IGF-1 y de la proteína ligadora al factor de crecimiento insulínico en la masa muscular en pacientes con AR. Dentro de los resultados identificaron que el 38% de los pacientes presentaron caquexia reumatoide de acuerdo a los puntos de corte establecidos; 53% tuvo valores bajos

de IMLG ($P < 10$) y 45% tuvo alta IMG ($P > 90$). Encontraron correlaciones negativas y significativas entre la masa muscular y los valores de DAS 28 (-0.42 , $p = 0.001$), HAQ (-0.42 , $p = 0.001$), CRP (-0.42 , $p = 0.001$), IL-6 (-0.31 , $p = 0.018$). La masa grasa tuvo correlación positiva con insulina (0.48 , $p < 0.001$). El IGFBP-1 tuvo correlación negativa tanto con masa muscular (-0.39 , $p = 0.003$) como con masa grasa (-0.45 , $p < 0.001$). El índice IGF-1 /IGFBP-1 tuvo correlación positiva tanto en masa muscular (0.35 $p = 0.009$) como en masa grasa (0.34 , $p = 0.012$); concluyendo que estos indicadores reflejan el disminución muscular, una condición no detectada por parámetros como el índice de masa corporal (15).

Elkan A y cols compararon técnicas de composición corporal en pacientes con AR y mencionan que la bioimpedancia eléctrica (BIA) es una técnica más accesible y menos costosa comparada con el análisis por DXA, aunque en este estudio se reportó que la BIA subestimó la cantidad de masa grasa ($r^2 = 0.94$) y sobrestimó la cantidad de masa libre de grasa ($r^2 = 0.92$). Además, se observó que hubo mayor cantidad de personas obesas medidas por DXA comparado con el cálculo del IMC. Se concluyó que los pacientes con AR pierden mayor cantidad de masa libre de grasa, son obesos y desarrollan caquexia reumatoide, inclusive cuando se tienen periodos donde la enfermedad está bien controlada, lo cual pone en riesgo a los pacientes con AR, no sólo de desarrollar problemas cardiovasculares o metabólicos, sino también fragilidad del músculo, infecciones y disminución de actividad física. También se observó que el cuestionario MNA (Mini Nutritional Assessment) no identificó la pérdida de masa libre de grasa. Los puntos de corte utilizados en este estudio para identificar caquexia fueron: IMLG, $P < 10$ e IMG, $P > 25$, con ello se determinó que 18% de mujeres y 21% de hombres presentó caquexia reumatoide (16).

Otro estudio de Elkan y cols sobre la asociación de la caquexia reumatoide con dislipidemia y el bajo nivel de ateroprotectores naturales, se observó que el promedio de los valores de IMC fue de 25 y 27 en mujeres y hombres respectivamente, además se encontró que un 57% de las mujeres y 89% de los hombres tuvieron obesidad androide. Los puntos de corte para identificar caquexia

reumatoide fueron: MLG, $P < 10$; MG, $P > 25$ y MLG, $P < 25$; MG, $P > 50$. Con el primer punto de corte se observó que el 18% en mujeres y 21% en hombres presentaron caquexia reumatoide y con el segundo punto de corte se obtuvo 18% en mujeres y 26% en hombres. Así mismo no se observaron diferencias significativas entre las concentraciones séricas de lípidos entre los diferentes tipos de dietas ingeridas por los pacientes (17).

En un estudio realizado por Puente L y cols en México donde se evaluó el estado nutricional de adultos con AR mediante bioimpedancia eléctrica e IMC se encontró que por IMC el 65% tenía sobrepeso u obesidad y por bioimpedancia el 94% tenía un incremento de grasa. Por otra parte, se observó que el 48% de los pacientes presentaron depleción de masa magra, medido por BIA (26).

En el estudio de casos y controles de Walsmith y cols. donde el objetivo fue establecer la relación entre la producción de citocinas inflamatorias y la reducción de masa corporal celular (MCC) en mujeres con AR estables y medicamente bien controlados. Se observó que los pacientes con AR tuvieron 14% menos de MCC comparado con el grupo control (81.7 vs 94.9 g de potasio total corporal, $p < 0.001$). Las pacientes que no utilizaban prednisona tuvieron 16% menos de MCC comparado con los controles (79.8 ± 10.1 vs 94.9 ± 11.6 g de potasio total corporal, $p < 0.001$). Las pacientes medidas con DXA tuvieron menor cantidad de MCC comparadas con los controles (35.0 ± 3.2 vs 39.0 ± 3.7 kg, $p < 0.001$). Existió una correlación de $r = 0.89$, $p = 0.0001$ entre las mediciones con DXA y la medición de la MCC. La MCC evaluada mediante potasio corporal tuvo una correlación negativa con la producción de TNF en pacientes con AR ($r = -0.51$, $p = 0.03$) (20).

Targonska et al. en 2011 realizaron un estudio con el objetivo de determinar la asociación entre los parámetros del estado nutricional y la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. Se encontró asociación entre el peso y CRP ($p = 0.04$) y hemoglobina (Hb) ($p = 0.001$); entre albúmina y número de articulaciones ($p = 0.02$), M-HAQ ($p = 0.003$) y Hb ($p = 0.01$). Colesterol total con articulaciones dolorosas ($p = 0.01$), conteo de articulaciones ($p = 0.006$) y CRP ($p = 0.0003$). La fuerza de mano y conteo de articulaciones ($p = 0.01$), M-HAQ ($p = 0.00001$) y Hb

($p=0.01$). Finalmente, el pliegue tricípital con conteo de articulaciones ($p=0.04$). Por otro parte, los valores de fuerza de mano ($p=0.007$) y albúmina ($p=0.001$) fueron estadísticamente mayores en los pacientes con DAS < 5.1 comparado con los que tuvieron valores de DAS >5.1 El estado nutricional de los pacientes está determinado por la intensidad del proceso inflamatorio derivado del curso natural de la enfermedad y la duración de la enfermedad (21).

En el estudio de Maradit y cols sobre la importancia pronóstica del IMC bajo en relación con la mortalidad cardiovascular en AR se encontró que pacientes con AR con bajo IMC en la medición basal tiene un incremento significativo del riesgo de muerte cardiovascular (HR 3.34, 95% IC 2.23-4.99) comparado con sujetos sin AR con IMC normal. En este estudio, también se analizaron los diferentes patrones de cambio en el IMC durante el seguimiento y se observó que los sujetos con IMC normal o alto en la medición basal tienen un riesgo alto de muerte cardiovascular cuando disminuyeron su IMC (<20 kg/m²) (HR 2.09, 95% IC 1.50-2.92) (27) .

En la revisión de Stavropoulos A. et-al, sobre obesidad en artritis reumatoide, se analiza la valoración nutricional mediante IMC y sugiere que se contemple a la bioimpedancia eléctrica, ya que mediante este último método se obtiene la medición de los componentes corporales. Además, menciona que es necesario establecer puntos de corte para diagnosticar obesidad en pacientes con AR. Concluye además que debido a que la obesidad siempre se relaciona con riesgo de enfermedades cardiovasculares los valores altos de IMC en AR también se relacionan con riesgo cardiovascular. Por otra parte, menciona que la presencia de adipoquinas como adiponectinas, resistinas y visafinas principalmente, tienen asociación con la actividad de la enfermedad, aunque es necesaria más evidencia sobre estas relaciones (28).

El estudio de Klaasen, et al sobre el efecto del IMC con la respuesta al tratamiento con infliximab, se encontró que los pacientes con los valores del IMC fueron más altos en el grupo sin respuesta comparados con los de buena respuesta ($p=0.03$ IC 0.39, 7.23). Los resultados mostraron que valores altos de

IMC están relacionados con pocas erosiones en mediciones basales por lo que se infiere que la obesidad podría tener un efecto protector al daño articular ($p=0.02$) (29).

En el estudio de Metsios et al no se encontró asociación entre la presencia de caquexia (definida con los criterios establecidos por Engvall et-al, IMLG Percentil <10 e IMG Percentil >25; basados en los puntos de corte para caucásicos (30) y riesgo de enfermedad cardiovascular. La medición de la composición corporal se realizó mediante un equipo de bioimpedancia marca Tanita. Los autores sugieren realizar un estudio longitudinal prospectivo y la necesidad de un consenso para el diagnóstico de caquexia (31).

En el estudio de Book et al, se realizó el análisis de la composición corporal mediante DXA en un seguimiento de dos años comparando a 63 pacientes con AR y 63 controles. Se encontró que no hubo correlación entre la composición corporal de los pacientes y los valores de DAS28 (masa muscular, mujeres: $rS = -0.01$, $p = 0.961$, hombres: $rS = -0.172$, $p = 0.494$, masa grasa, mujeres: $rS = 0.09$, $p = 0.552$, hombres: $rS = 0.10$, $p = 0.705$, distribución de grasa en tronco, mujeres: $rS = -0.17$, $p = 0.275$, hombres: $rS = 0.15$, $p = 0.553$) y HAQ (masa muscular en brazos y piernas, mujeres: $rS = 0.02$, $p = 0.893$, Hombres: $rS = -0.08$, $p = 0.740$, masa grasa, mujeres: $rS = 0.16$, $p = 0.311$, hombres: $rS = -0.16$, $p = 0.524$, distribución de grasa en tronco, mujeres: $rS = -0.21$, $p = 0.171$, hombres: $rS = 0.18$, $p = 0.469$) Además, se observó que la masa muscular disminuyó poco entre los pacientes con AR comparado con sus controles, después de los dos años de seguimiento, tanto en mujeres (-0.29 vs -1.48, $p= 0.002$) como en hombres (0.09 vs -2.94, $p=0.002$) (9).

En el estudio de Lombard L.A, et al. donde se midió la composición corporal de pacientes con AR en Sudáfrica mediante antropometría (peso, estatura, circunferencia de cintura, pliegues cutáneos). Se identificó 10.3% a pacientes con caquexia reumatoide determinada mediante IMC. Se identificó a 29.1% de pacientes con valores bajos de IMLG menor al P25 y 21% menores a P10 (32).

Artritis reumatoide y las enfermedades cardiovasculares

La participación de los procesos inflamatorios de manera crónica, favorece la activación de mediadores que ejercen efectos sobre la composición corporal, principalmente con efectos en la disminución y calidad de fibra muscular, y se refleja en otras manifestaciones como disfunción endotelial (10).

Existen pocos estudios epidemiológicos sobre la relación entre las enfermedades cardiovasculares y la AR. En Estados Unidos en 2013 se estima que la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR es de 10% aproximadamente (33), la cual está reportada como la causa más frecuente de muerte en pacientes con AR. Esto puede explicarse debido a que la inflamación que ocurre en la AR podría incrementar la presencia de arterosclerosis, esta relación no es clara pero se sabe que los mediadores de inflamación son vertidos en el sistema circulatorio, donde son fáciles de interactuar con las células endoteliales (34).

Comparado con la población en general, los eventos cardiovasculares ocurren aproximadamente una década antes en los pacientes con AR y los resultados de estos eventos pueden ser peores (13).

En las últimas décadas ha aumentado el interés por identificar los factores de riesgo del exceso de riesgo cardiovascular en enfermedades crónicas autoinmunes como la AR, lupus eritematoso sistémico, entre otras, y se ha identificado un riesgo de 1.5 - 2.0 de padecer enfermedad arterial coronaria y de 1.5 para muerte cardiovascular en pacientes con AR (35) Se ha observado que las prevalencias más altas de eventos cardiovasculares en pacientes con AR son infarto al miocardio, ataques fulminantes e insuficiencia cardiaca (13).

Un control agresivo de la inflamación sistémica en estas enfermedades puede conducir a reducir el riesgo de cardiopatía isquémica. Aunque el tratamiento agresivo de la enfermedad reumática primaria se ha asociado a una reducción de las tasas de mortalidad, no se han formulado directrices específicas para la

prevención de la cardiopatía isquémica en este grupo de pacientes y las recomendaciones actuales incluyen el control agresivo y el seguimiento de los factores de riesgo tradicionales (36).

No está totalmente explicada la relación entre la presencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con AR, sin embargo algunos estudios sugieren que la relación radica en el consumo de ciertos medicamentos y la presencia excesiva de citocinas en el organismo (37). Por otro lado se sugiere que la pérdida del músculo cardíaco que ocurre durante el desgaste muscular durante la caquexia, podría ser una de las causas en el incremento del riesgo de padecer IC (13).

Se ha demostrado que el proceso inflamatorio propio de la AR es clave en el desarrollo de aterosclerosis acelerada, y se relaciona tanto con disfunción endotelial como con factores inmunológicos, y algunos mecanismos implicados son la participación de citocinas como TNF- α , IL-1e IL-6, factores de crecimiento, proteína C reactiva (PCR), proteína de amiloide A, fibrinógeno, moléculas de adhesión, metaloproteinasas de matriz, infiltrados de células T y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, mismos a los que se ha atribuido al menos parte de la génesis de la insuficiencia cardíaca en pacientes con AR (por el mismo mecanismo de aterosclerosis acelerada). En dicha aterosclerosis acelerada existe rigidez arterial y un aumento de la resistencia vascular que afecta de forma severa tanto a las arterias coronarias como a los vasos periféricos. En un estudio realizado por Gabriel (2007) se demostró por medio de examen histológico, mayor inflamación arterial coronaria en un grupo de 41 pacientes con AR con autopsias contra 82 controles sin AR ajustando para edad y sexo ($p=0.005$ y $p=0.024$, en la circunfleja izquierda y en la descendente anterior izquierda, respectivamente) (38).

La relación entre la presencia de caquexia y daño endotelial en pacientes con AR no ha sido estudiada, sin embargo, se sabe que ambos se desarrollan a partir del proceso inflamatorio propio de la enfermedad.

Por otra parte, estudios recientes, investigan la relación entre el papel que desempeñan las adipocitocinas, secretadas por los adipocitos y el tejido blanco

adiposo, en el incremento de riesgo cardiovascular, independientemente de los factores de riesgo comunes como el tabaquismo, hipertensión, diabetes, etc (39).

Por lo tanto, el rol de las adipocitocinas: leptina y adiponectina, principalmente, pueden ser el vínculo entre la caquexia y el daño endotelial. Debido a que estas hormonas están presentes tanto en el proceso inflamatorio de la AR, en el tejido adiposo incrementado en la caquexia reumatoide y en el proceso aterogénico del daño endotelial.

FUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio es una capa fina de células que recubren la superficie interna de los vasos sanguíneos. Su comportamiento es similar a una glándula autocrina, paracrina y endocrina (40). Es indispensable para el mantenimiento de la homeostasis vascular (41).

Existen diversos elementos como las uniones intercelulares, proteínas, cargas eléctricas de la membrana endotelial que regulan la integridad y permeabilidad del endotelio.

El endotelio vascular tiene varias funciones:

- Regular la perfusión tisular y el tono vascular,
- Producción de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.
- Prevenir la adhesión de leucocitos y plaquetas a las paredes de los vasos.
- Inhibir la proliferación de células musculares.
- Favorecer la fibrinólisis.
- Evitar la coagulación sanguínea
- Mantener una barrera de permeabilidad para el recambio y el transporte

El endotelio es capaz de producir y reaccionar a mediadores activos producidos localmente, de los cuales los más importantes son el óxido nítrico (ON), prostaciclina, angiotensina II, endotelina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio (41). Algunos de ellos con propiedades de vasodilatación o vasoconstricción.

La función endotelial constituye un índice integrado tanto de la carga total de riesgo cardiovascular como de la suma de factores de protección vascular en un determinado individuo (40).

Disfunción endotelial

Se define como la pérdida de la capacidad vasodilatadora y ateroprotectiva del endotelio por disminución de su principal mediador, el ON. También existen diversas características típicas de inflamación, como expresión de numerosas moléculas de adhesión tales como VCAM-1 (molécula de adhesión de la célula vascular), ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular), y E-selectina y también la liberación de citocinas proinflamatorias. Además, se produce menos ON, menos inhibidores plaquetarios y leucocitarios y hay más sustancias como endotelina y angiotensina. La liberación de estas sustancias inflamatorias estimula a los monocitos para que se adhieran al endotelio y migren dentro de la íntima vascular, donde se convierten en macrófagos; ahí estos captan las lipoproteínas oxidizadas (ox-LDL), las retienen y se convierten en células espumosas que caracterizan el inicio de las lesiones ateroscleróticas.

La disfunción endotelial se asocia con pérdida en la formación o degradación acelerada del ON por radicales libres de oxígeno como el superóxido dismutasa y lipoproteínas oxidizadas; los radicales libres de oxígeno sirven como un segundo mensajero para la activación de múltiples señalizaciones en las células de la pared vascular. Además, la abundancia de especies de oxígeno reactivo y la excesiva generación de anión superóxido altera funciones como flujo

sanguíneo, coagulación, inflamación, crecimiento celular y participan en la patogénesis de la enfermedad vascular, la aterogénesis.

Fuster y colaboradores han propuesto tres tipos de daño endotelial:

Tipo I. Denudación endotelial,

Tipo II. Denudación endotelial con lesión en la íntima sin rebasar la lámina externa.

Tipo III. Cuando la lesión llega a la capa media.

El daño endotelial no es homogéneo en sus características ni en su distribución, estos aspectos varían dependiendo de la enfermedad en que se presente, así como el lecho vascular que esté afectado (42).

Debido al incremento de la mortalidad en pacientes con AR a causa de eventos cardiovasculares, la evaluación de la función endotelial puede ser una herramienta útil en la identificación y monitoreo del riesgo cardiovascular (43).

Estudios de función endotelial en enfermedades reumáticas presentan resultados contradictorios y la relevancia de la disfunción endotelial para la progresión de aterosclerosis en enfermedades reumáticas sigue siendo incierta. Aunque se sabe que las lesiones subclínicas vasculares se desarrollan antes de que la aterosclerosis sea clínicamente evidente y su progreso es más rápido en pacientes con lupus eritematoso y AR comparado con la población en general. El daño endotelial es considerado el primer paso en la patogénesis de la arterosclerosis. Dicho daño se asocia con la progresión y predicción de eventos cardiovasculares en la población en general (44).

En el estudio de Dessein et al donde se estudiaron los biomarcadores de disfunción endotelial, los factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis en artritis reumatoide se encontró que la IL-6 es un buen predictor de disfunción endotelial independientemente de los factores de riesgo cardiovascular

tradicionales. Los niveles de IL-1 y TNF- α no estuvieron asociados a disfunción endotelial (45).

En la revisión de Khan F se describen diferentes técnicas utilizadas en la práctica clínica, para medir la función endotelial en pacientes con AR; angiografía coronaria, ultrasonido, técnica Doppler, entre otros. Sin embargo existe otra técnica basada en la medición de la función vascular periférica: tonometría o fotopletismografía, la cual resulta muy útil para evaluar el riesgo cardiovascular (43).

La disfunción endotelial se utiliza como la evaluación de la habilidad del endotelio de producir óxido nítrico (46).

Fotopletismografía

En 1937, Alrick Hertzman desarrolló un instrumento, “pletismografía fotoeléctrica”, que aprovecha la ventaja de que la absorción de la luz por parte de un tejido varía de acuerdo a su contenido de sangre (40).

La fotopletismografía es un método diagnóstico basado en principios ópticos que puede ser usada para detectar los cambios de volumen que se producen en el territorio microvascular de los tejidos, actúa como medidor a distancia de la macrocirculación (47).

Con este método se puede obtener información de la forma de la onda pletismográfica para cuantificar el efecto vasodilatador a hiperemia reactiva, lo que permite incluir la comparación de la altura del pico reflejo relativo al pico sistólico o la cuantificación del grado de pulso máximo de amortiguación de la onda de pulso (47).

La morfología de la señal fotopletismográfica consta de un componente pulsátil (AC), atribuido a los cambios sincrónicos de volumen sanguíneo que se producen con la contracción y relajación cardiaca durante cada latido, sobreañadido a un

componente de muy lenta variación (DC) con diferentes patrones de bajas frecuencias atribuido a los cambios respiratorios, termorreguladores y de la actividad del sistema nervioso simpático (48).

Las condicionantes de la señal fotopleletismográfica que se registra en las extremidades son: la relación que se produce entre la contracción cardiaca y la correspondiente expulsión de sangre a alta velocidad, y por ende, cargada de mucha energía, en la circulación arterial, la elasticidad del árbol arterial normal, y el movimiento pendular de la sangre, como consecuencia del cierre de la válvula aórtica, que trae como consecuencia que sólo estructuras arteriales con elasticidad conservada y sin obstrucciones importantes en su interior (fundamentalmente, placas de ateromas), sean capaces de transmitir, de forma adecuada, los elementos morfológicos que caracterizan a la señal fotopleletismográfica en la periferia. Un volumen de pulso observable sin mucha dificultad en los dedos presupone la existencia de un adecuado volumen sistólico y de, al menos, un nivel de elasticidad y ausencia de obstrucción en el árbol arterial que garantice una buena transmisión hasta la periferia (48).

Es posible medir la función endotelial a través de ultrasonido, sin embargo, requiere entrenamiento especial y tiene un alto costo, por lo tanto, la fotopleletismografía ha sido propuesta para realizar las evaluaciones,

El índice de hiperemia PAT está disminuido en sujetos con función endotelial alterada, relacionado con una baja dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, y éste es más alto en sujetos con respuesta FMD de la arteria braquial mayor, lo que es consistente con una función endotelial preservada (48).

Al tiempo o la velocidad de ascenso de la curva se le reconocen relaciones importantes con la elasticidad arterial y se encuentran fuertemente vinculados a la asimetría de la señal fotopleletismográfica. Un volumen de pulso observable sin mucha dificultad en los dedos presupone la existencia de un adecuado volumen sistólico y de, al menos, un nivel de elasticidad y ausencia de obstrucción en el árbol arterial que garantice una buena transmisión hasta la periferia (47).

Se han explorado diferentes características del pulso como el tiempo de ascenso, características de la frecuencia, relación anchura-altura, amplitud y forma, entre otras (48).

La disfunción endotelial coronaria suele evaluarse por métodos invasivos, no obstante, dado que es un proceso sistémico se acepta que los métodos no invasivos, son representativos de la función vascular coronaria (40).

Se ha descrito que las anomalías en la amplitud de onda medidas en vasos periféricos de pacientes con aterosclerosis, pueden ser marcadores independientes de eventos cardíacos futuros (49). La baja amplitud de las ondas de pulso se asocia con la aterosclerosis y sirven para pronosticar la presencia de cardiopatía isquémica y muerte. (Índice de tono arterial periférico por hiperemia reactiva menor a 1.35) (42).

Se sugiere que la amplitud de onda de pulso de las pequeñas arterias del dedo están influenciadas por la función endotelial en magnitud y dirección similares a las arterias largas (49).

La amplitud del componente pulsátil está influenciado por la respiración, el sistema nervioso simpático y otros factores que influyen en la perfusión local (50).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades reumáticas se agrupan en alrededor de 200 padecimientos que afectan diversos órganos y sistemas, siendo el sistema músculo esquelético de los más relevantes. La importancia del estudio de estas enfermedades radica en la incidencia y prevalencia con que ocurren, la morbilidad y mortalidad asociadas, y el grado de discapacidad temporal o permanente que producen. Dentro de estas, la artritis reumatoide y osteoartritis son las más comunes (51).

De acuerdo a los datos de un estudio realizado en 5 regiones de la República Mexicana con una muestra total de 19,213 individuos se obtuvo que la prevalencia cruda de AR fue de 1.60% con un IC(1.43-1.78)(4).

El impacto económico de los pacientes con AR se ve incrementado por el alto nivel de discapacidad que provoca en quienes la padecen, lo que disminuye la funcionalidad en todos los ámbitos. Desde el punto de vista laboral, el 50-70% de los pacientes menores de 65 años de edad que trabajaban al momento del diagnóstico tienen afectada su productividad.

Por otra parte, la AR está asociada a un conjunto de consecuencias y riesgo del incremento de comorbilidades, en particular a enfermedades cardiovasculares (52), estas últimas consideradas principales causas de muerte en México.

Durante el desarrollo de esta enfermedad, los pacientes presentan modificaciones en la composición corporal y ello puede contribuir al incremento de la morbilidad y mortalidad. Uno de los principales cambios es la caquexia reumatoide asociada a mayores concentraciones de citocinas. Las enfermedades cardiovasculares se encuentran dentro de las principales causas de muerte en este tipo de pacientes y también están relacionadas con inflamación crónica provocando daño en el endotelio vascular, aterosclerosis e insuficiencia cardiaca, principalmente. Sin

embargo, no existen estudios en donde se asocie la presencia de caquexia con la incidencia de disfunción endotelial.

Dentro de las recomendaciones para el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con AR de la EULAR no se consideran parámetros referentes a la composición corporal, sin embargo una de sus metas es proveer de recomendaciones para el monitoreo, manejo y tratamiento de los desórdenes musculo esqueléticos en pacientes con AR (53), por ello es de gran utilidad el estudio sobre la composición corporal de estos pacientes y la asociación de complicaciones clínicas con ésta para establecer nuevas formas de evaluación con técnicas no invasivas, simples y precisas, así mismo determinar métodos que ayuden al diagnóstico para incorporar en el práctica clínica como estudios de rutina.

OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

a) Objetivo general

Evaluación de caquexia mediante análisis vectorial de bioimpedancia eléctrica y su asociación con daño endotelial en pacientes con artritis reumatoide.

b) Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de caquexia reumatoide evaluada por BIVA.
- Determinar la incidencia de daño endotelial.
- Identificar la asociación entre la presencia de caquexia reumatoide y el daño endotelial.

HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

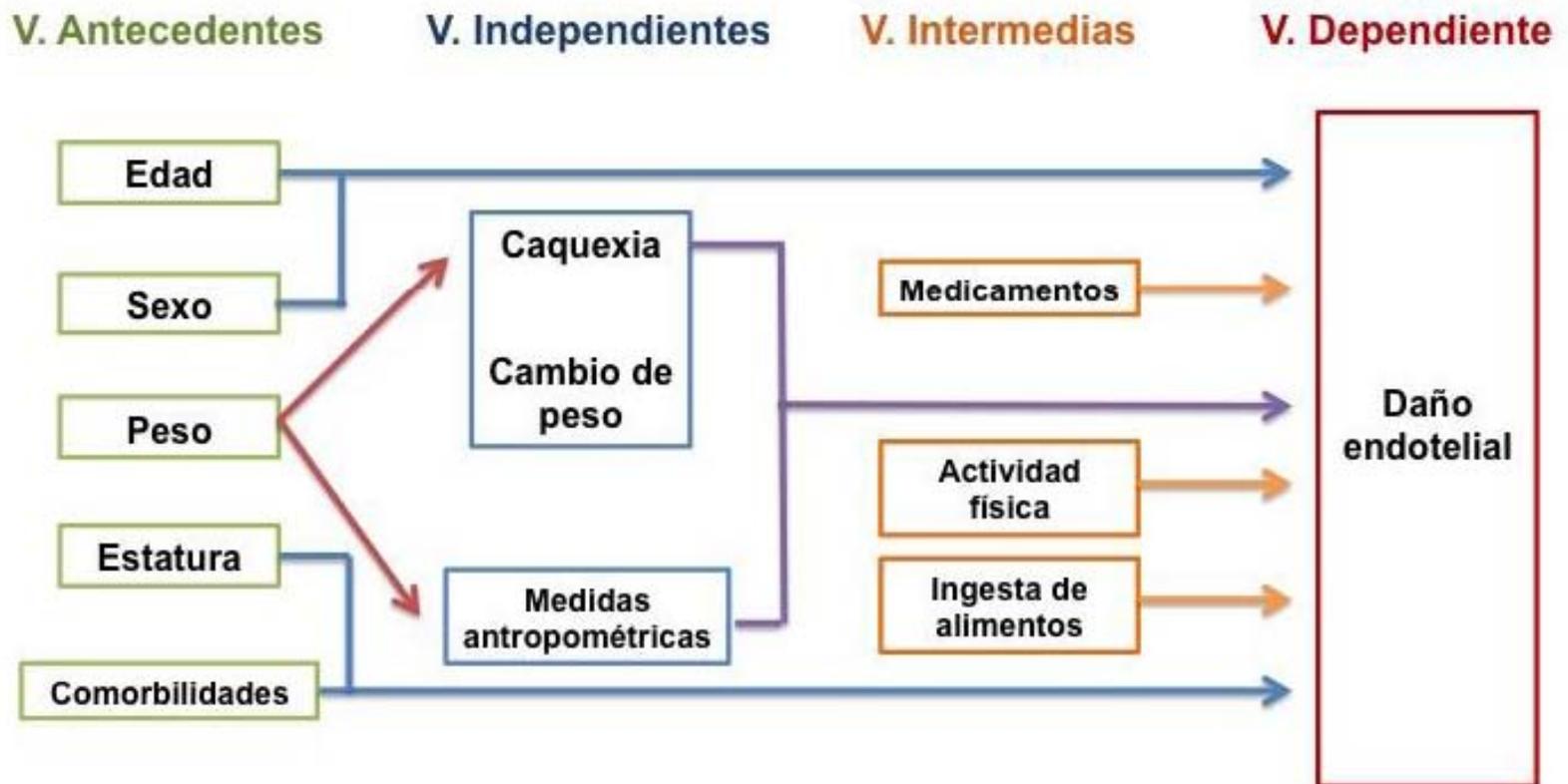
Los pacientes con artritis reumatoide que presentan caquexia, diagnosticados mediante análisis vectorial de bioimpedancia eléctrica, tienen mayor probabilidad de presentar daño endotelial comparados con los que no presenten caquexia.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.	Años de vida cumplidos hasta el momento de la medición basal.
Sexo	Cualitativa nominal, categórica dicotómica	Condición orgánica de los seres vivos que divide las funciones de la reproducción entre machos y hembras.	0.- Mujer 1.- Hombre
Peso	Cuantitativa continua	Indicador de masa corporal (suma de los tejidos óseos, musculares y adiposos de órganos y líquidos del cuerpo).	Medición la cantidad de masa corporal del paciente
Estatura	Cuantitativa continua	Distancia máxima entre la región plantar y el vértex, en un plano sagital. Indicador del crecimiento lineal.	Medición de la estatura del paciente
Circunferencia media de brazo	Cuantitativa continua	Perímetro máximo a nivel medio del brazo, en un punto intermedio entre el olecranon y el acromio (punto mesobraquial) con el codo extendido.	Perímetro a nivel medio de brazo en cm
Circunferencia de cintura	Cuantitativa continua	Perímetro mínimo localizado entre la parte más baja de la caja torácica y la cresta ilíaca. Corresponde a lo que comúnmente se conoce como cintura natural.	Perímetro en cm
Circunferencia de cadera	Cuantitativa continua	Perímetro localizado a nivel de la máxima protuberancia posterior de los glúteos.	Perímetro en cm
Masa libre de grasa	Cuantitativa	Consiste principalmente de proteína y agua. El tejido de los músculos esqueléticos son los principales componentes de ésta.	Dato obtenido por la Bioimpedancia

Agua Corporal Total	Cuantitativa	Diferencia en el componente que presenta aproximadamente el 60% del peso corporal total en un adulto promedio y el 40% restante de materiales de peso seco.	Medición de la cantidad de agua corporal total por Impedancia bioeléctrica. En porcentajes y litros.
Agua extracelular	Cuantitativa	Cantidad de agua corporal que se encuentra fuera del espacio de las células.	Medición de la cantidad de agua extracelular por Impedancia bioeléctrica. En porcentajes y litros.
Ángulo de fase	Cuantitativa	El ángulo que forma la resultante de la suma vectorial de la reactancia y resistencia en la impedancia bioeléctrica.	Grados
Caquexia	Cualitativa	Pérdida involuntaria de masa muscular, con o sin aumento de masa grasa, con o sin pérdida de peso, en presencia de una enfermedad inflamatoria.	1.- Si 0.- No
Actividad física	Cualitativa	Conjunto de movimientos del cuerpo obteniendo como resultado un gasto de energía mayor a la tasa de metabolismo basal	1.- Si 0.- No
Medicamentos	Cualitativa	Fármacos utilizados en el tratamiento de AR para proporcionar un alivio a los síntomas y signos	1.- Si 0.- No
Comorbilidades	Cualitativa	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	1.- Si 0.- No
Daño endotelial	Cualitativa	Fotopletismografía	1.- Si 0.- No

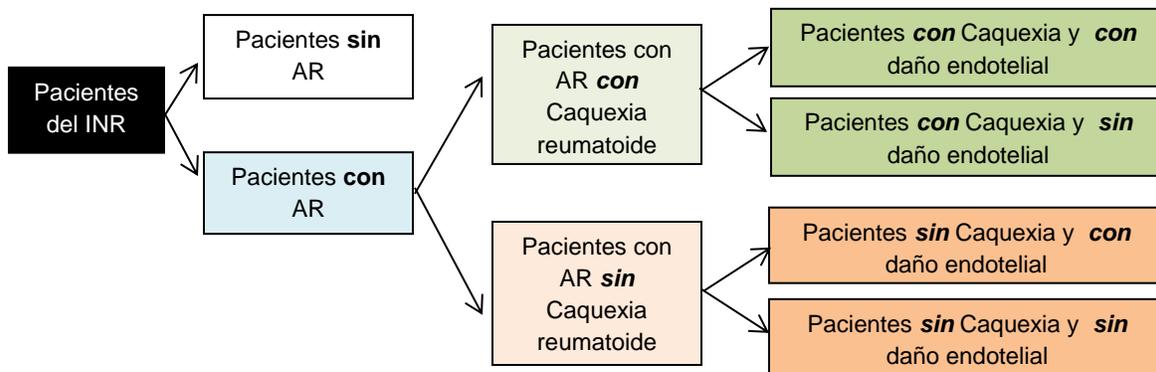
MODELO CONCEPTUAL



DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Cohorte longitudinal prospectiva



Modelo conceptual para un estudio de cohorte. Kleinbaum 1982(54)

Población de estudio

Pacientes con artritis reumatoide que acuden a consulta externa en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Tamaño de muestra

Fórmula: Diferencia de dos proporciones

$$n = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{2 [P Q]} + Z_{\beta} \sqrt{[(P_1 Q_1) + (P_2 Q_2)}]}{(P_1 - P_2)^2}$$

Z_{α} = error α = 1.96

Z_{β} = error β = 0.842

P_1 = proporción esperada grupo de referencia = 30 % (Con caquexia)

P_2 = proporción esperada grupo experimento = 10% (Con caquexia + Daño Endotelial)

P = promedio de P_1 y P_2

n = en cada grupo = 62 + 20% por pérdidas = **77 pacientes** en cada grupo

CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de AR
- Pacientes que acepten participar en el estudio

b) Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad cardiovascular.
- Pacientes con enfermedad renal
- Pacientes con enfermedad hepática
- Pacientes con neoplasia
- Pacientes con VIH-SIDA.
- Pacientes con artroplastia

c) Criterios de eliminación

- Pacientes que tengan mediciones incompletas
- Pacientes que abandonen el estudio

PROCEDIMIENTO

Se realizó un estudio de cohorte en el departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Rehabilitación, donde se reclutaron de forma consecutiva a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección. A los participantes del estudio se les pidió la firma de un consentimiento informado, después de explicados los objetivos y las actividades que se realizarían a lo largo de la investigación. El seguimiento se realizó durante 1.5 años y cada paciente fue medido 4 veces.

El diagnóstico de artritis reumatoide estuvo a cargo de un reumatólogo.

En cada visita se realizaron medidas antropométricas como peso, estatura, circunferencia de cintura y circunferencia media de brazo. La evaluación de caquexia se realizó mediante análisis vectorial de bioimpedancia eléctrica con un equipo de bioimpedancia de una sola frecuencia (RJL Quantum X), donde se localizaron los cuadrantes de composición corporal (delgado, obeso, caquético, atlético), así mismo se obtuvieron datos como los porcentajes de masa grasa, masa libre de grasa, agua corporal total y agua extracelular, las mediciones estuvieron a cargo de la investigadora principal de este estudio y los pasantes de nutrición.

La evaluación del daño endotelial se realizó mediante fotopletismografía, donde se registró una onda digital fotopletismográfica basal durante 30 segundos; posteriormente se realizó la compresión del brazalete con el baumanómetro durante 5 minutos manteniéndolo 30 mmHg por arriba de la tensión arterial registrada (fase de isquemia), a continuación se liberó la compresión del brazalete y se registró la onda digital fotopletismográfica durante 120 segundos. Se analizaron por intervalos de 30 segundos, para comparar los cambios con los valores basales. De la onda digital fotopletismográfica obtenida de cada intervalo, se seleccionaron aquellas más representativas del intervalo en cuestión y se midió el tiempo de amplitud máxima de la onda y el tiempo total de la misma, para calcular un índice entre dichos tiempos. Se tomó como normal un valor menor a 30(42).

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se capturaron en una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel y se analizaron con el programa estadístico STATA (Versión 13).

Los resultados descriptivos se presentaron como promedio y desviación estándar cuando las variables fueron continuas y con distribución normal semejante a la curva normal (determinada por la prueba Kolmogorov-Smirnov), como mediana y percentiles 25 y 75, cuando presentaron una distribución no normal. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes.

Para la comparación entre los grupos de estudio (sujetos que presentaron daño endotelial y sin daño endotelial) se utilizó t-Student en el caso de las variables continuas con distribución normal y χ^2 de Pearson o Fisher para la comparación de las variables categóricas, dependiendo el tamaño de muestra esperado para cada grupo.

Se realizaron modelos de regresión de Cox, análisis de medidas repetidas y curvas de supervivencia para determinar asociación, diferencias y probabilidad de desarrollar daño endotelial entre las variables dependiente e independientes, previamente descritas.

Se consideraron valores estadísticamente significativos con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

En la Figura 5 se presenta el diagrama de flujo de la selección y reclutamiento de los sujetos de estudio, obteniendo un total de 87 pacientes para la medición basal. Al final del estudio se obtuvieron 13 pacientes con caquexia y daño endotelial.

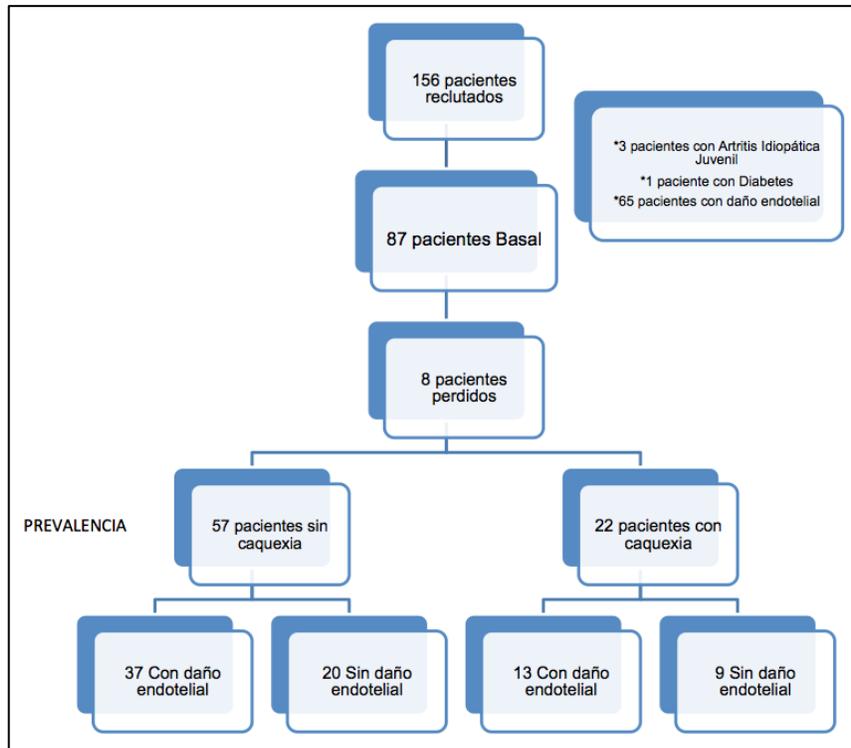


Figura 5. Diagrama de flujo pacientes incluidos

En la Tabla 6 se observan las características generales de la medición basal de los pacientes seleccionados. La mayor proporción de la muestra perteneció al sexo femenino con un 93.1%. La edad promedio fue de 48.54 ± 14.25 años. El 19.5% de los pacientes presentaron gastritis como la principal comorbilidad o enfermedad adyacente dentro de la muestra. Los medicamentos utilizados por los pacientes con mayor proporción fueron metotrexate (84.9%), sulfasalazina (58.1%) y paracetamol (27.9%).

Tabla 6. Características generales basales de la población de estudio.

Variable	n = 87
Mujeres/Hombres, n (%)	81 (93.1) / 6(6.9)
Edad (años)	48.54 ± 14.25
Evolución de la enfermedad (años)	8.5 (4-14)
TAS (mm Hg)	114.05 ± 13.75
TAD (mm Hg)	74.1 ± 9.3
VSG (mm/h)	31.4 ± 11.7
Proteína C Reactiva (mg/l)	6.90 (3.9-15.5)
Glucosa	94.22 ± 17.5
COMORBILIDADES	
Gastritis, n (%)	17 (19.5)
Hipertensión Arterial, n (%)	13 (14.9)
Síndrome de Sjorgen, n (%)	5 (5.7)
Osteoartritis, n (%)	2 (2.3)
Fibromialgia, n (%)	1 (1.15)
MEDICAMENTOS	
Metotrexate, n (%)	74 (84.9)
Ácido fólico, n (%)	69 (80.2)
Sulfasalazina, n (%)	51 (58.1)
Paracetamol, n (%)	25 (27.9)
Diclofenaco, n (%)	23 (25.6)
Prednisona, n (%)	19 (20.9)
Hidroxicloroquina, n (%)	22 (24.4)
Leflunomida, n (%)	17 (18.6)
Cloroquina, n (%)	13 (14)
Otros, n (%)	62 (70.9)

Los datos se presentan como n (%), promedio ± D.E. o mediana (intervalo intercuartilar)

En la Tabla 7 se muestran los valores de las mediciones antropométricas y de composición corporal basal. El peso basal fue de 63.07 ±12.42 kg, la fuerza tuvo una media de 12.44 ± 6.24 kg. Los valores tanto de resistencia como reactancia ajustadas a la estatura fueron 395.71 ± 70.69 ohms/m y 38.61 ± 8 ohms/m, respectivamente.

La mayoría de los pacientes tenían una actividad de la enfermedad en remisión o leve (37,5% y 28.6%), respetivamente.

Tabla 7. Datos antropométricos y de composición corporal en los pacientes con artritis reumatoide incluidos en el estudio.

Variable	n = 87
Estatura	1.53 ± 0.07
Peso (kg)	63.07 ± 12.42
Peso habitual (kg)	63.6 ± 11.88
IMC (kg/m ²)	26.8 ± 5.
Fuerza muscular (kg)	12.44 ± 6.24
Circunferencia de cintura (cm)	86.93 ± 12.64
Circunferencia de cadera (cm)	99.54 ± 10.5
Circunferencia media de brazo (cm)	28.64 ± 4.13
Ángulo de fase (°)	5.67 ± 1.19
R/H (ohms/m)	395.71 ± 70.69
Xc/H (ohms/m)	38.61 ± 8
Ingesta (kcal)	1573.14 ± 582.651
Actividad de la Enfermedad (CDAI)	
Remisión (%)	35.7
Leve (%)	28.6
Moderada (%)	27.4
Severa (%)	8.3

Los datos se presentan como n (%), promedio ± D.E. o mediana (intervalo intercuartilar)

En las figuras 6 y 7 se observan las distribuciones basales de las categorías de composición corporal en los gráficos de análisis vectorial, de hombres y mujeres respectivamente. La categoría señalada es el cuadrante de caquexia.

Figura 6. Gráfico de análisis vectorial, (Hombres)

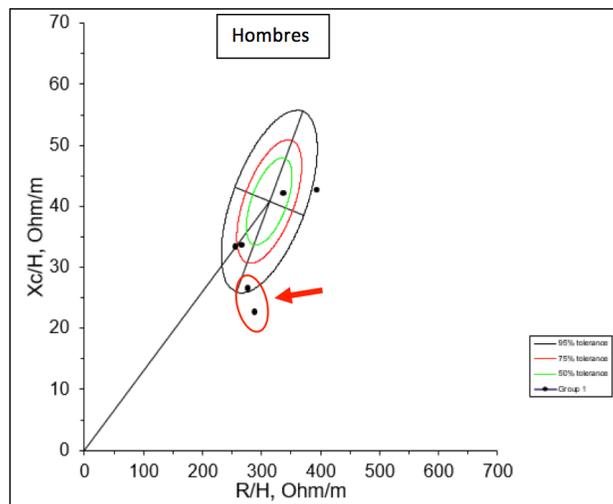
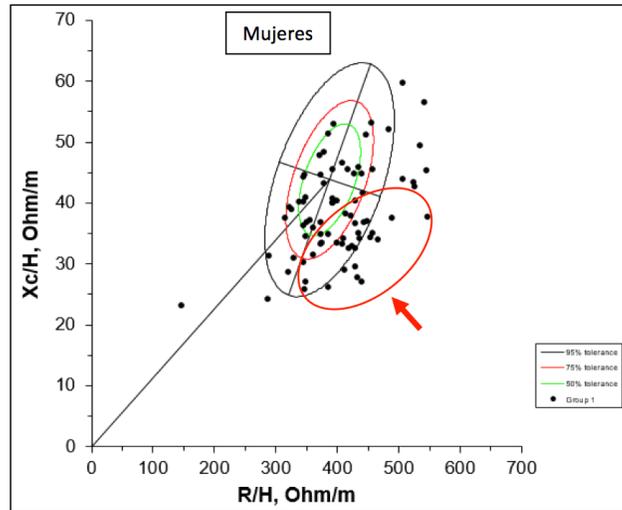
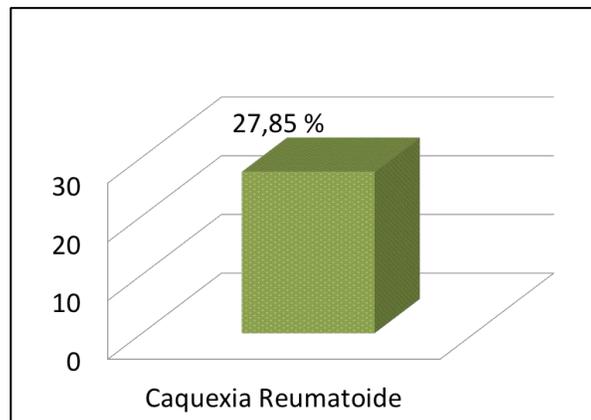


Figura 7. Gráfico de análisis vectorial, (Mujeres)



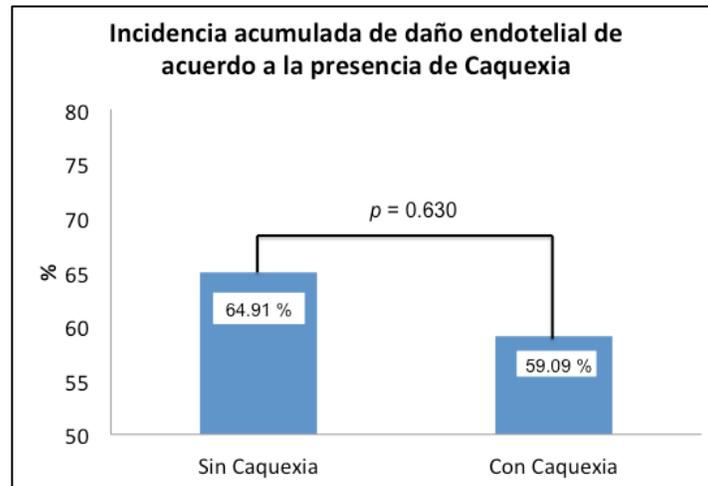
En la figura 8 se presenta el valor de la prevalencia de caquexia reumatoide obtenida al final del seguimiento de los pacientes 27.85% (n=22).

Figura 8. Prevalencia de Caquexia Reumatoide



La incidencia acumulada de daño endotelial al final del periodo de seguimiento fue de 63.29% (n=50). En la figura 9 se presenta el valor de la relación entre la incidencia de daño endotelial de acuerdo con la presencia o no de caquexia, $p=0.630$.

Figura 9. Incidencia de Daño Endotelial de acuerdo con la presencia de caquexia.



En la figura 10 se presenta una representación gráfica de los valores de las diferentes mediciones en la amplitud de onda entre los pacientes con y sin caquexia.

Figura 10. Mediciones de amplitud de onda basales en pacientes con y sin caquexia.

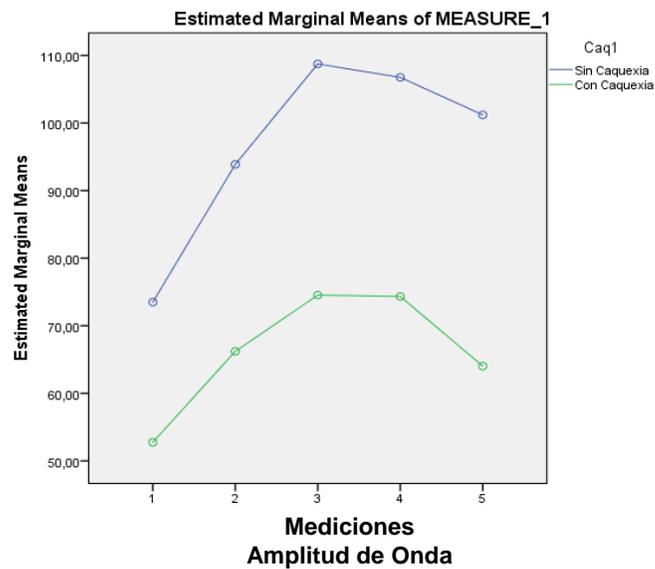


Tabla 8. Diferencias en las características clínicas y de composición corporal entre pacientes que desarrollaron daño endotelial comparados con los que no lo desarrollaron.

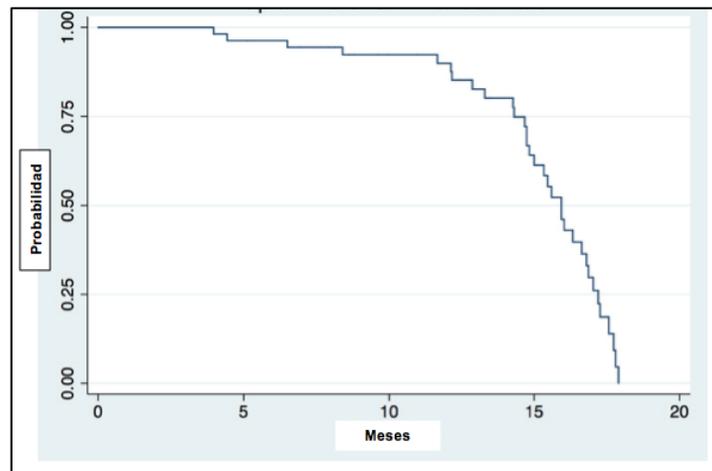
Variable	Daño Endotelial	Sin Daño Endotelial	p
	n = 50	n = 29	
Mujeres, n (%) / Hombres n, (%)	46(92) / 4(8)	28(96.55) / 1(3.45)	0.641
Edad (años)	49.14 ± 14.38	47.17 ± 14.37	0.55
Peso (kg)	63.66 ± 13.32	61.55 ± 12.47	0.48
IMC (kg/m ²)	26.84 ± 4.80	26.08 ± 5.71	0.528
Fuerza muscular (kg)	13.85 ± 6.61	10.97 ± 5.51	0.055
Circunferencia de cintura (cm)	88.35 ± 13.03	83.81 ± 12.77	0.137
Circunferencia de cadera (cm)	98.88 ± 10.60	99.66 ± 11.28	0.759
Circunferencia media de brazo (cm)	28.62 ± 3.90	28.63 ± 4.92	0.79
R/H (ohms/m)	387.798 ± 75.51	408.99 ± 65.42	0.212
Xc/H (ohms/m)	37.53 ± 7.37	39.99 ± 8.33	0.179
Ingesta (kcal)	1557.66 ± 547.167	1617.55 ± 466.08	0.623
Gastritis, n (%)	10(20)	6(20.69)	0.941
Hipertensión Arterial, n (%)	5(10)	7(24.14)	0.091
Síndrome de Sjorgen, n (%)	3(6)	2(6.9)	0.875
Osteoartritis, n (%)	1(2)	1(3.45)	0.693
Fibromialgia, n (%)	1(2)	0	0.443
Metotrexate, n (%)	43(86)	24(82.76)	0.699
Ácido fólico, n (%)	41(82)	22(75.86)	0.513
Sulfasalazina, n (%)	25(50)	20(68.97)	0.101
Paracetamol, n (%)	14(28)	8(27.59)	0.968
Diclofenaco, n (%)	9(18)	10(34.48)	0.098
Prednisona, n (%)	7(14)	9(31.03)	0.069
Hidroxicloroquina, n (%)	13(26)	6(20.69)	0.595
Leflunomida, n (%)	12(24)	3(10.34)	0.136
Cloroquina, n (%)	5(10)	6(20.69)	0.186
Otros, n (%)	38(76)	18(62.07)	0.189
Actividad de la Enfermedad			
Remisión (%)	36.73	35.71	
Leve (%)	28.57	28.57	
Moderada (%)	28.57	25	
Severa (%)	6.12	10.71	0.903
HAQ			
Incapacidad Ligera (%)	87.5	86.21	
Incapacidad Moderada (%)	12.5	10.34	
Incapacidad Grave (%)		3.45	0.421

Los datos se presentan como n (%), promedio ± D.E. o mediana (intervalo intercuartilar)

En la tabla 8 se presentan los resultados de las diferencias clínicas y de composición corporal entre los individuos que desarrollaron daño endotelial durante el estudio y aquellos quienes no lo desarrollaron. Ninguno de las diferencias fue estadísticamente significativa, sin embargo, se observa que los pacientes con daño endotelial tiene mayor porcentaje de comorbilidades, valores de edad, peso y circunferencia de peso, entre otros, más altos.

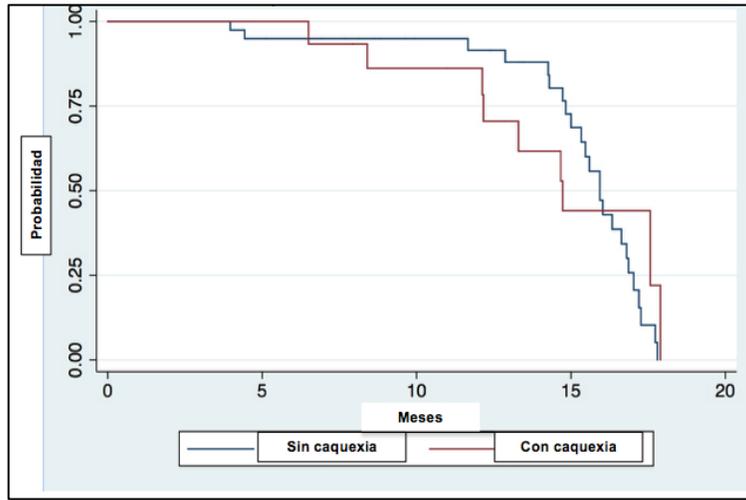
En la figura 11 se observa la probabilidad de desarrollar daño endotelial a lo largo del seguimiento. Se observa que alrededor de los 10 meses de seguimiento se presentaron los casos nuevos.

Figura 10. Probabilidad de desarrollar daño endotelial en la población total.



En la figura 12 se observa la probabilidad de desarrollar daño endotelial dividido por grupo (aquellos que tenían caquexia vs los que no tenían caquexia).

Figura 11. Probabilidad de desarrollar daño endotelial de acuerdo a la presencia o no de caquexia.



En la tabla 9 se presentan los valores del modelo de regresión de Cox, teniendo como variable dependiente el desarrollo de daño endotelial.

Tabla 9. Regresión de Cox: Variables asociadas a desarrollo de daño endotelial.

Variables	Hazard Ratio	z	Intervalo de Confianza 95%	p
Edad	1.03	2.45	1.006, 1.05	0.014
Hipertensión	0.29	-2.21	0.094, 0.87	0.027

En la tabla 10 se presentan los resultados de la comparación de pacientes que tenían daño endotelial al inicio del estudio, quienes fueron excluidos del análisis y quienes en la medición basal aún no desarrollaban daño endotelial. Se observa que la mayoría de las variables antropométricas, así como la edad fueron estadísticamente diferentes. Los valores más altos se observan en el grupo de los pacientes con daño endotelial.

Tabla 10. Diferencias entre pacientes con y sin daño endotelial en la medición basal (n=144).

Variable	Daño Endotelial n = 65	Sin Daño Endotelial n = 79	p
Edad	53.55± 10.6	48.6±14.6	0.02
Peso (kg)	69.24 ± 12.8	63.39 ± 12.9	0.007
IMC (kg/m ²)	29.27 ± 5.35	26 ± 5.18	0.005
Fuerza muscular (kg)	15.58 ± 8.4	12.54±6.22	0.015
Circunferencia de cintura (cm)	93.99 ± 11.97	87.16 ± 13.02	0.0015
Circunferencia de cadera (cm)	104.29 ± 10.49	99.65 ± 10.84	0.01
Circunferencia media de brazo (cm)	31.07 ± 3.48	28.80 ± 4.26	0.0008
Ingesta (kcal)	1446.92 ± 540.196	1544.39 ± 577.47	0.30
Gastritis, n (%)	13(20)	15(19.23)	0.908
Hipertensión Arterial, n (%)	17(26.15)	11(14.1)	0.071
Síndrome de Sjorgen, n (%)	3(4.62)	4(5.13)	0.887
Osteoartritis, n (%)	4(6.15)	1(1.28)	0.114
Fibromialgia, n (%)	3(4.62)	1(1.28)	0.229
Metotrexate, n (%)	52(80)	65(84.42)	0.491
Ácido fólico, n (%)	50(76.92)	63(81.82)	0.471
Sulfasalazina, n (%)	30(46.15)	45(58.44)	0.144
Paracetamol, n (%)	22(33.85)	22(28.57)	0.498
Diclofenaco, n (%)	14(21.54)	19(24.68)	0.659
Prednisona, n (%)	16(24.62)	15(19.48)	0.461
Hidroxicloroquina, n (%)	12(18.46)	20(25.97)	0.286
Leflunomida, n (%)	19(29.23)	15(19.48)	0.175
Cloroquina, n (%)	7(10.77)	9(11.69)	0.863
Otros, n (%)	47(72.31)	56(72.73)	0.955
Proteína C Reactiva (mg/L)	8.3 (4.7,19.2)	6.9 (3.85,16.05)	0.569
Actividad de la Enfermedad			
Remisión (%)	43.08	32	
Leve (%)	41.54	30.67	0.036
Moderada (%)	10.77	28	
Severa (%)	4.62	9.33	
HAQ			
Incapacidad Ligera (%)	81	86.84	
Incapacidad Moderada (%)	16	13.16	0.255
Incapacidad Grave (%)	3	0	

Los datos

se presentan como n (%), promedio ± D.E. o mediana (intervalo intercuartilar)

DISCUSION

Los primeros estudios sobre caquexia reumatoide establecen que dos tercios de los pacientes con AR padecen esta alteración nutricional (2). Por otra parte, revisiones como la de Hurtado y cols, establecen que la prevalencia de alteraciones nutricionales en pacientes con AR, incluida la caquexia, oscila entre 26 a 52% (10). En el presente estudio se encontró que la prevalencia de caquexia reumatoide evaluada mediante análisis vectorial de bioimpedancia eléctrica fue de 27.85%, hallazgos similares a los obtenidos por Elkan et al, quienes utilizaron dos puntos de corte: el primero, establecido por Engvall, et al, índice de masa libre de grasa (IMLG) por debajo del percentil 10 y el índice de masa grasa (IMG) por arriba del percentil 25) con una prevalencia de 18% en mujeres y 21% en hombres; y el segundo (IMLG por debajo del percentil 25 e IMG por arriba del percentil 50) con 18% en mujeres y 26% en hombres de una muestra de 80 pacientes (15,17,30). Estos puntos de corte no están consensuados, sin embargo son los más utilizados actualmente (55).

Por otra parte, la incidencia de daño endotelial en pacientes con AR no está bien establecida y también depende del método que se utilice para su evaluación, en esta investigación se obtuvo una incidencia acumulada de 63.29%. Resultado muy diferente al obtenido en el estudio de Santos MJ, et.al en donde compararon las alteraciones vasculares entre pacientes con AR y lupus eritematoso sistémico. El porcentaje de rigidez arterial en pacientes con AR fue de 11% (44).

Tanto la caquexia como las enfermedades cardiovasculares están fuertemente relacionadas con la AR y ligadas a través de un proceso inflamatorio, Summers et al., establecen que la caquexia reumatoide representa “lo peor de los dos mundos”, debido a las características fisiológicas de esta alteración, sin embargo, sus efectos en las enfermedades cardiovasculares es controversial hasta que exista un consenso en su diagnóstico (13). No encontramos asociación entre la presencia de caquexia reumatoide y el desarrollo de daño endotelial, sin embargo, se encontró relación de algunos parámetros antropométricos aumentados, como la

circunferencia de cintura y cadera en aquellos pacientes con daño endotelial. Este hallazgo se sustenta en las investigaciones donde se establece que el aumento de masa grasa está relacionada con el aumento en el riesgo cardiovascular en pacientes con AR, como en la revisión de Dessein P et-al, donde se establece que el riesgo cardiovascular está relacionado con el aumento en la grasa abdominal (56). El IMC fue mayor en los pacientes con daño endotelial, resultado diferente a lo reportado en la literatura, ya que se ha asociado a los valores bajos de este índice con enfermedades cardiovasculares y un aumento de la mortalidad, fenómeno denominado paradoja de la obesidad (13,57,58). A pesar de ser la medida más común para determinar la masa grasa, el IMC no es preciso para los pacientes con AR porque el aumento de la masa grasa podría enmascarar la disminución de la masa muscular. En el estudio de Konijn, et al, concluyeron que la composición corporal anormal en pacientes con AR permanece sin ser detectada por la medición sólo mediante IMC y que la utilización de la bioimpedancia eléctrica parece ser esencial en estos pacientes (59).

En el estudio de Sarli B et al., en el cual determinaron los predictores de disfunción endotelial en pacientes con AR, encontraron que la proteína C reactiva, DAS28, duración de la enfermedad y VSG estuvieron inversamente correlacionados con la disfunción endotelial (60). De estas variables, en el presente estudio sólo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre aquellos pacientes con daño endotelial vs sin daño endotelial con la actividad de la enfermedad, a pesar de que ésta fue determinada mediante CDAI, ($p= 0.036$). Hallazgo similar a los resultados encontrados en el estudio de Nelson SS, en el cual encontraron una relación significativa entre daño endotelial y parámetros de la actividad de la enfermedad como DAS28 y proteína C reactiva (61).

La velocidad de onda de pulso, es utilizado en la práctica clínica para medir la rigidez arterial y tiene una fuerte correlación con eventos cardiovasculares principalmente en pacientes con AR (62). En el estudio de Kuvin J et-al, en el cual evaluaron la función endotelial vascular con el valor de la amplitud de onda de pulso se sugiere que la disminución de este valor correlaciona con la presencia de

enfermedad arterial coronaria (49), en los resultados obtenidos de nuestra investigación se observa que al comparar el grupo de pacientes con y sin caquexia y entre las distintas mediciones de la amplitud de onda, los primeros tienen valores menores de amplitud de onda, a pesar de no ser estadísticamente significativos.

Existen factores de riesgo conocidos como clásicos para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR, dentro de ellos se encuentra la presencia de hipertensión arterial y la edad, entre otros. Tras realizar el modelo de regresión se obtuvo que ambas variables están relacionadas con el desarrollo de daño endotelial, sin embargo, la hipertensión se comportó como factor protector. Dicho resultado puede explicarse por el uso de antihipertensivos, los cuales favorecen la protección para enfermedad cardiovascular (34,62,63).

CONCLUSION

La prevalencia de caquexia reumatoide evaluada mediante análisis vectorial de bioimpedancia eléctrica fue de 25.85%

La incidencia acumulada de daño endotelial medido por fotopleletismografía fue de 63.29%

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de caquexia y el desarrollo de daño endotelial.

A diferencia de la disminución de masa magra, el aumento de masa grasa está relacionada con la presencia de daño endotelial en pacientes con AR.

Dentro de las limitaciones del estudio está la ausencia de mediciones de perfil de lípidos, péptido anticuerpo anticitrulinado y determinación de marcadores de inflamación, entre otros.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
2. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* 2002;85(1):89–99.
3. Aliste Silva M, Castro Esparza I, Cuchacovich Turkeltaub M. Guías de Tratamiento de la Artritis Reumatoide. *Reumatología.* 2004;20(3):112–24.
4. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011;86:3–8.
5. Intercollegiate S. Management of early rheumatoid arthritis. *Guidel Netw.* 2011;123:1–27.
6. Kwoh KC, Anderson L, G GL. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002;46(2):328–46.
7. Barrera A, Beltrán JA, Blanco F. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto. México; 2009.
8. Smith JB, Haynes M. Rheumatoid Arthritis—A Molecular Understanding. *Ann Intern Med.* American College of Physicians; 2002;136(12):908–22.
9. Book C, Karlsson MK, Nilsson J-Å, Akesson K, Jacobsson LTH. Changes in body composition after 2 years with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2011;40(2):95–100.
10. Hurtado-torres GF, Larisa L, Abud-mendoza C. Caquexia reumatológica y otras alteraciones nutricionales en las enfermedades reumatológicas. *Reumatol Clínica.* 2015;11(5):316–21.
11. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr.* 2010;29(2):154–9.
12. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27(6):793–9.
13. Summers GD, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(8):445–51.
14. Morley JE, Thomas DR, Wilson M-M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(1):735–43.
15. Engvall I-L, Elkan a-C, Tengstrand B, Cederholm T, Brismar K, Hafstrom I.

- Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(5):321–8.
16. Elkan A-C, Engvall I-L, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr*. 2009;48(5):315–22.
 17. Elkan A-C, Håkansson N, Frostegård J, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R37.
 18. van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Konijn NPC, Bultink IEM, Lems WF, Earthman CP, van Tuyl LHD. Relevance of the new pre-cachexia and cachexia definitions for patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):1008–10.
 19. Rocha OM da, Batista A de AP, Maestá N, Burini RC, Laurindo IMM. Sarcopenia in rheumatoid cachexia: definition, mechanisms, clinical consequences and potential therapies. *Rev Bras Reumatol.Sociedade Brasileira de Reumatologia*; 2009;49(3):288–301.
 20. Walsmith J, Abad L, Kehayias J, Roubenoff R. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(1):23–9.
 21. Targońska Stępnia B, Majdan M. Associations between parameters of nutritional status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med WEWNĘTRZNEJ*. 2011;121(4).
 22. Gil Á. Análisis de la composición corporal. In: Panamericana M, editor. *Tratado de Nutrición Nutrición Humana en el Estado de Salud*. 2da ed. España; 2010. p. 100–32.
 23. Velásquez M P. Composición corporal. In: *Nutrición Enteral y Parenteral*. México: Mc Graw Hill; 2007. p. 81–98.
 24. Piccoli A, Rosell LDNJ. Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica. *NEFROLOGIA*. 2002;XXII:228–38.
 25. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, Maclellan WR, Woo MA, Dns C, et al. The Relationship Between Obesity and Mortality in Patients With Heart Failure. 2001;38(3).
 26. Puente L, Hurtado GF, Abud C, Bravo A. Evaluación del estado nutricional en una población mexicana de pacientes adultos con artritis reumatoide. *Nutr Hosp*. 2009;24(2):233–8.
 27. Maradit KH, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman K V, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3450–7.

28. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):450–62.
29. Klaasen R, Wijbrandts C a, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):359–64.
30. Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):953–60.
31. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Sandoo A, Toms TE, Nevill a M, et al. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):987–90.
32. Lombard L a, du Plessis LM, Visser J. Body composition of rheumatoid arthritis patients in the City of Cape Town, South Africa. *Clin Rheumatol*. 2013
33. Ong KL, Wu BJ, Cheung BMY, Barter PJ, Rye KA. Arthritis: Its prevalence, Risk factors, And association with cardiovascular diseases in the United States, 1999 to 2008. *Ann Epidemiol*. 2013;23(2):80–6.
34. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman K V, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):722–32.
35. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):11324–49.
36. Villa-Forte A, Mandell BF. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. *Rev española Cardiol*. 2011;64(9):809–17.
37. Francis ML. A failure of heart in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1541–3.
38. Navarro I, Orea A. Artritis Reumatoide y Riesgo Cardiovascular. In: *Enfermedad Cardiovascular Causas y Consecuencias*. México: Intersistemas; 2008. p. 71–82.
39. Scrivo R, Vasile M, Müller-Ladner U, Neumann E, Valesini G. Rheumatic diseases and obesity: adipocytokines as potential comorbidity biomarkers for cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:808125.
40. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. *Rev Española Cardiol*. 2012;65(1):80–90.
41. Narvárez R. Disfunción Endotelial en la Enfermedad Cardiovascular. In: *Enfermedad Cardiovascular Causas y Consecuencias*. México: Intersistemas; 2008. p. 35–43.
42. Hernández JC, Emiliano IM, Puig L, Pilar IID. Disfunción endotelial y diabetes mellitus Endothelial dysfunction and diabetes mellitus. 2012;23(2):166–85.

43. Khan F. Assessment of endothelial function as a marker of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(3):189–95.
44. Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canhão H, Canas da Silva J, Fonseca JE, Gil V. Early vascular alterations in SLE and RA patients--a step towards understanding the associated cardiovascular risk. *PLoS One.* 2012 Jan [cited 2014 J;7(9):e44668.
45. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R634–43.
46. Celermajer DS. Reliable endothelial function testing: At our fingertips? *Circulation.* 2008;117(19):2428–30.
47. Aldama A, Álvarez H, Rodríguez A, Reyes B. Evaluación cualitativa de la morfología de la señal fotopletomográfica en el diagnóstico de la insuficiencia arterial. Qualitative evaluation of the morphology of the photoplethysmographic signal in the diagnosis of arterial insufficiency. *Rev Cuba Invest Biomed.* 2008;27.
48. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas.* 2007;28(3):R1-39.
49. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003;146(1):168–74.
50. Millasseau SC, Ritter JM, Takazawa K, Chowienczyk PJ. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. *J Hypertens.* 2006;24:1449–56.
51. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J, Ventura-Ríos L, et al. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. *Gac Med Mex.* 2008;144(3):225–31.
52. Book C, Karlsson MK, Akesson K, Jacobsson LTH. Early rheumatoid arthritis and body composition. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1128–32.
53. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans B a C, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–31.
54. Kleinbaum D. Typology of Observational Study Designs. In: *Epidemiologic Research. Lifetime learning publications;* 1982. p. 165.
55. Masuko K. Rheumatoid Cachexia Revisited: A Metabolic Co-Morbidity in Rheumatoid Arthritis. *Front Nutr.* 2014;1:1–7.
56. Dessein PH, Solomon A, Hollan I. Metabolic abnormalities in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.;* 2016;30(5):901–15.

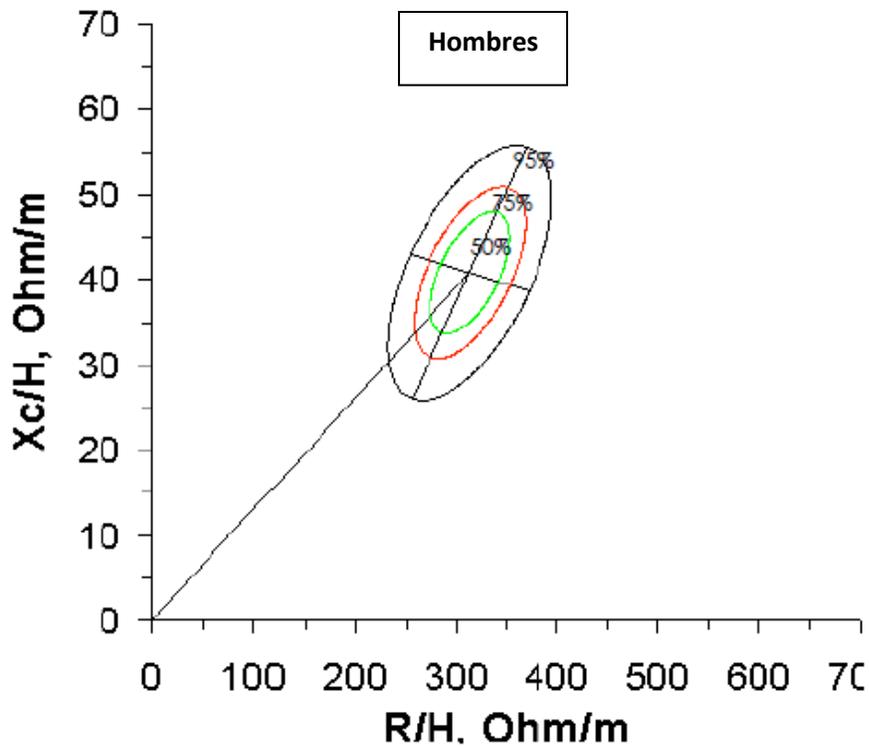
57. Munro R, Capell H, Royal G. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis : association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:326–9.
58. Baker Joshua F, Billig Erica, Michaud Kaleb, Ibrahim Said CL, W CG, Stokes A. Weight Loss, the Obesity Paradox, and the Risk of Death in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1711–7.
59. Konijn N, Tuyl L Van, Bultink I, Lems W, Earthman C, Schueren MAEVB Van Der. Making the invisible visible : bioelectrical impedance analysis demonstrates unfavourable body composition in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:273–8.
60. Sarli B, Baktir AO, Cebicci M, Dogan Y, Demirbas M, Kurtul S, et al. Predictors of Endothelial Dysfunction in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Angiology*. 2014;65(9):778–82.
61. Nelson SS, Khan AK. To Study Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2015;63:26–30.
62. López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C, Corrales A, Ferraz-amaro I, Genre F, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis : The relevance of clinical , genetic and serological markers. *Autoimmun Rev*; 2016;15:1013–30.
63. González-Gay MA, González-Juanatey C. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis . Importance and clinical management. *Reumatol Clínica*. 2009;5(3):95–7.

ANEXOS

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN				
DATOS GENERALES				
Fecha: / /			Dx:	
Nombre:			Folio:	
Fecha de Nacimiento:		Edad:	No de Registro:	
Sexo: (H=1) (M=0)		Ocupación:		
Lugar de Residencia:			Teléfono:	
Peso mínimo:		Peso máximo:	Peso habitual:	
Fuma:	Cantidad:	Bebidas alcohólicas:	Cantidad:	
Fecha de dx:		Ejercicio:		
DATOS CLINICOS				
Antecedentes personales patológicos				
() Osteoartritis		() Miopatias inflamatorias		() Enfermedad renal
() Diabetes		() Insuficiencia venosa		() Dislipidemia
() HTA		() Enfermedad hepática		() Obesidad
() Aterosclerosis		() Fibromialgia		() Osteoporosis
Cx:				
Actividad de la enfermedad:				
CONSUMO DE ALIMENTOS				
(1)(2)(3)(4) Inalterado				
Alterado:		Causas:		
(1)(2)(3)(4) Mayor de lo habitual		(1)(2)(3)(4) Falta de apetito		
(1)(2)(3)(4) Menor de lo habitual		(1)(2)(3)(4) Boca seca		
		(1)(2)(3)(4) Problemas dentales		
		(1)(2)(3)(4) Náuseas		
		(1)(2)(3)(4) Otros		
FOTOPLETISMOGRAFIA				
	1ra Visita	2da Visita	3ra Visita	4ta Visita
TAS:				
TAD:				
Tipo de Onda:				
Tiempo de isquemia:				
Dist incisura-fin onda:				
Dist inicio-incisura onda:				
Dist R-R				
Dist R-pico máx				
Dist pico máx-pico máx				
Dist R-inicio onda				
TAM Basal				
TT Basal				
Amplitud Basal				
TAM 30" Postisq				
TT 30" Postisq				
Amplitud 30" Postisq				
TAM 60" Postisq				
TT 60" Postisq				
Amplitud 60" Postisq				
TAM 90" Postisq				
TT 90" Postisq				
Amplitud 90" Postisq				

TAM 120" Postisq				
TT 120" Postisq				
Amplitud 120" Postisq				
MEDICAMENTOS				
	1ra Visita	2da Visita	3ra Visita	4ta Visita
Metotrexate				
Ac. fólico				
Sulfasalazina				
Prednisona				
Hidroxicloroquina				
Cloroquina				
Leflunomida				
Diclofenaco				
Paracetamol				
DATOS DE LABORATORIO				
	1ra Visita	2da Visita	3ra Visita	4ta Visita
Fecha				
F. Reumatoide				
VSG				
Prot. C Reactiva				
Col total				
HDL				
LDL				
Ácido úrico				
Creatinina				
Albúmina				
Glucosa				
INDICADORES ANTROPOMETRICOS Y DE BIOIMPEDANCIA ELECTRICA				
PCB				
PCT				
PCSE				
PCSI				
%MG				
%MLG				
		INBODY		
%MG				
%MLG				

INDICADORES ANTROPOMETRICOS Y DE BIOIMPEDANCIA ELECTRICA				
Fecha				
Peso (kg)				
Talla (m)				
IMC				
Dinamometría (kg)				
C. Cintura (cm)				
C. Cadera (cm)				
C. Brazo (cm)				
Resistencia (R)				
Reactancia (Xc)				
Ángulo de fase				
R/H				
Xc/H				
Cuadrante				
Hidratación				
Percentil				



Icono	Fecha

RECORDATORIO DE 24 HORAS

Fecha: _____

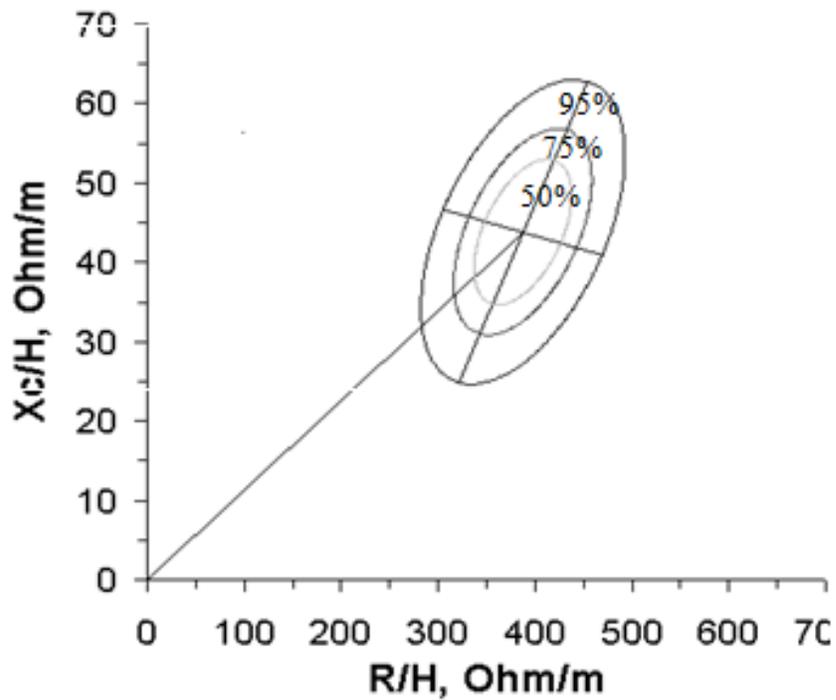
Health Assessment Questionnaire – HAQ-DI

Por favor marque con una X la opción que mejor describa su situación actual		Sin dificultad	Con dificultad	Con ayuda de otro	No puedo hacerlo
1. Vestirse y arreglarse	¿Puede sacar la ropa del closet (ropero) y de los cajones? ¿Vestirse solo (incluso abotonarse y usar cierre)?				
2. Levantarse	¿Puede levantarse de una silla recta sin apoyar los brazos?				
3. Comer	¿Puede cortar la carne? ¿Llevarse a la boca un vaso con líquido?				
4. Caminar	¿Puede caminar en terreno plano?				
5. Higiene	¿Puede lavarse y secarse el cuerpo? ¿Abrir y cerrar las llaves del agua? ¿Sentarse y levantarse del retrete?				
6. Alcance	¿Puede peinarse? ¿Alcanzar y bajar una bolsa de 2 Kg que esté por arriba de su cabeza?				
7. Agarrar	¿Puede abrir las puertas de un auto? ¿Destapar un frasco con rosca no muy apretada? ¿Escribir?				
8. Actividad	¿Puede manejar un auto o coser en máquina de pedales? ¿No puede salir de compras por causas ajenas a la artritis?				
9. Sexo	¿Puede tener relaciones sexuales? (No tengo pareja: ____)				

INDICADORES ANTROPOMETRICOS Y DE BIOIMPEDANCIA ELECTRICA				
Fecha				
Peso (kg)				
Talla (m)				
IMC				
Dinamometría (kg)				
C. Cintura (cm)				
C. Cadera (cm)				
C. Brazo (cm)				
Resistencia (R)				
Reactancia (Xc)				
Ángulo de fase				
R/H				
Xc/H				
Cuadrante				
Hidratación				
Percentil				

Mujeres

Icono	Fecha



RECOMENDACIONES GENERALES

- Establecer horarios de comidas.
- Preferir alimentos asados, horneados o empapelados.
- Consumir pescado de 1 a 2 veces por semana.
- Consumir de 1.5 a 2 litros de agua
- Realizar actividad física recomendada por su médico o fisioterapeuta.
- Control de peso.

*Completa, Equilibrada, Inocua, Suficiente,
Variada y Adecuada.*



“ Parte de la curación está en la voluntad de sanar ”.

Séneca

MC. Cira Santillán Díaz
PLN. Noemi Ramírez Sánchez



INSTITUTO NACIONAL
DE REHABILITACIÓN

REUMATOLOGÍA
NUTRICIÓN



ORIENTACION ALIMENTARIA
ARTRITIS REUMATOIDE

MENÚ EJEMPLO

Desayuno

Omelet (Espinacas, champiñones, jitomate, pimiento morrón)
 1 Taza de **papaya con avena**
 1 **tortilla**
 Té o café

Colación Matutina

1 taza de **melón con nueces**

Comida

1/2 taza de **arroz integral**
 Filete de **pescado** con cítricos (rodajas de limón, naranja y toronja)*
Ensalada fresca (Verdolagas, germen, jitomate, zanahoria, lechuga sangría)
 2 **tortillas**
 Agua de frutas
 10 **uvas**

Colación vespertina

Jícama, pepino, zanahoria picadas con yogurt natural

Cena

Té al gusto
 3 **galletas habaneras**
 Tallo de **apio** relleno de **atún**
 1 **manzana**

* Cocinar a la plancha con las rodajas de los cítricos sobre el pescado

Verduras y Frutas

Aumentar consumo de:	Moderar consumo de:
Verduras verdes (brócoli, espinacas, etc.), naranjas, frutos rojos y amarillos.	Jugos naturales e industrializados.



Otros alimentos

Moderar el consumo de:

Postres, refrescos, embutidos, crema y caldos.

Leguminosas y AOA

Aumentar consumo de:	Moderar consumo de:
Pescado (sierra, trucha, cazón, salmón), yogurt, bebidas con lactobacilos.	Frijoles, garbanzos, lentejas, habas, soya, huevo, carnes rojas, mariscos, vísceras.

Cereales

Aumentar consumo de:	Moderar consumo de:
Cereales y semillas integrales (avena, pan integral, arroz, tortilla de maíz, linaza)	Papa Galletas, pastas, bollillo, pan dulce, pan de caja blanco, etc.