



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN REUMATOLOGÍA

“Comparación del estado inflamatorio evaluado por clínica-ultrasonografía-biomarcadores en pacientes con artritis reumatoide con y sin obesidad en el HJM”

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. JUAN DE DIOS ZARATE TORRES

Residente de Reumatología

ASESOR DE TESIS

DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS

Ciudad Universitaria, CD.MX. Octubre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dra. Erika Gómez Zamora
Subdirectora de Enseñanza

Dr. Erik Efraín Sosa Duran
Jefe de Posgrado

Dr. Gustavo E. Lugo Zamudio
Profesor titular del curso de Reumatología

Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos
Profesor adjunto del curso de Reumatología

Número de Registro: HJM 051/21-R

DEDICATORIA

Dedico esta obra principalmente a Dios nuestro señor, quien a lo largo de mi vida ha sido el guía principal en mi camino y quien me ha dado fortaleza y claridad en los momentos pertinentes, sin su guía nada sería posible.

A mis padre, Dolly y Juan quienes son lo más importante de mi mundo y quienes tienen todo mi amor, admiración y respeto, sin ellos no sería quien soy, ni estaría en este punto de mi vida. Les agradeceré infinitamente siempre. Los amo.

A mi hermana, familiares y amigos que me han apoyado a lo largo de todo este camino, siempre presentes y pacientes.

Mencionar cada uno de mis profesores y maestros sería lo mejor, pero en forma especial, quiero agradecer a mis maestros de reumatología quienes a pesar de la adversidad de una pandemia nunca se rindieron en la loable labor de formarnos, guiarnos y tratar de sacar lo mejor de nosotros en cada momento de nuestra residencia.

A mis compañeros de residencia, en verdad los llevaré en el corazón siempre, creo que no pudimos hacer mejor equipo, después de esto los extrañare en mi día a día y siempre con el deseo de un reencuentro en breve.

INDICE

RESUMEN.....	5
1. Antecedentes.....	6
1.1 Artritis Reumatoide	6
1.2 Obesidad	8
1.3 Artritis Reumatoide, obesidad e inflamación.....	10
2. Planteamiento del problema	12
2.1 Justificación	12
2.2 Pregunta de investigación	12
2.3 Hipótesis.....	12
3. Metodología	13
3.1 Diseño de la investigación.....	13
3.2 Definición de la población.....	14
3.3 Definición de variables	15
3.4 Técnica, instrumentos y procedimientos de recolección de información	18
3.5 Análisis estadístico	21
3.6 Recursos	21
3.7 Aspectos éticos	21
3.8 Aspectos de bioseguridad	22
4. Resultados	22
5. Discusión.....	27
6. Conclusiones.....	29
7. Referencias bibliográficas	30

ANEXOS

RESUMEN

Título. Comparación del estado inflamatorio evaluado por clínica-ultrasonografía-biomarcadores en pacientes con artritis reumatoide con y sin obesidad en el HJM.

Introducción. La artritis reumatoide es un estado de carácter autoinmunitario, crónico y generalizado que se caracteriza por inflamación e hiperplasia de la membrana sinovial cuya prevalencia en nuestro país es del 1.6% aproximadamente, siendo la obesidad uno de sus factores agravantes, presentándose hasta en 30% de los pacientes. Siendo el factor de necrosis tumoral, interleucina 1 y 6 los principales mediadores en ambas patologías.

Objetivo. Comparar dos grupos de pacientes con AR, un grupo con AR y obesidad, y otro con AR sin obesidad y describir el estado inflamación evaluado por clínica, ultrasonografía y biomarcadores.

Metodología. Mediante un estudio observacional, transversal, prospectivo, comparativo se incluyó a pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide con y sin obesidad, incluyéndose variables clínicas, ultrasonográficas y bioquímicas que nos permitieran comparar el estado de inflamación en los grupos, para el análisis estadístico se realizó la descripción de las variables y su comparación entre los diferentes grupos, así como la determinación de correlaciones de Spearman y de Pearson.

Resultados. Se incluyó a 25 pacientes de los cuales estos fueron clasificados en grupos de acuerdo con su IMC, se encontró mayor actividad clínica en pacientes con sobrepeso y obesidad, una diferencia entre TNF en los grupos de peso normal y sobrepeso y obesidad, se encontró que las principales articulaciones afectadas eran rodilla y carpo y se encontró asociación entre la actividad por clínica (RADAI 5) y ultrasonido y los valores de IL-1, IL-6 y NFG.

Conclusión. En este estudio se estableció una mayor actividad clínica en pacientes con sobrepeso y obesidad, así como una relación entre diversas interleucinas proinflamatorias y los valores de RADAI 5 y ultrasonido.

Palabra claves. Artritis reumatoide. Obesidad. Inflamación.

1. Antecedentes

1.1 Artritis Reumatoide

Esta patología se define como un estado de carácter autoinmunitario, crónico y generalizado que se caracteriza por inflamación e hiperplasia de la membrana sinovial,(1) cuyo curso natural es hacia la disrupción estructural, la cual genera a su vez deformidad musculoesquelética, invalidez y disminución de la esperanza de vida, todas ellas correlacionadas con el nivel de inflamación.(2)

A nivel mundial, las tasas generales de prevalencia e incidencia estandarizadas por edad de Artritis reumatoide (AR) han aumentado desde 1990, en los Estados Unidos Americanos la AR afecta a más de 1,3 millones de adultos, lo que representa 0,6% – 1% de la población, la incidencia de AR muestra variabilidad temporal y geográfica, probablemente influenciado por factores genéticos y ambientales,(3) a pesar de las cifras estimadas de incidencia en diferentes poblaciones, la mayoría de los datos a nivel mundial reportan una prevalencia de entre el 0.3 y el 1.2% con mayor frecuencia en mujeres que en varones con una relación 3:1 y con mayor presentación en áreas urbanas. En cuanto a su distribución geográfica, los valores más elevados de prevalencia corresponden a algunas tribus de indios americanos y esquimales, mientras que los más bajos se observan en países africanos y asiáticos.(4) En México los datos arrojan que la prevalencia de AR es de 1.6% lo que coloca a nuestro país dentro de los sitios con alto porcentaje de esta patología(5) también con mayor prevalencia en mujeres siendo ellas las más afectadas en tres de cada cuatro casos y de ellas hasta el 75% se encuentran en edad productiva según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía.(6) En nuestro país la prevalencia es también muy variable reportándose en torno al 0.3% en la Ciudad de Mexico frente a 4.7% en una población indígena en Yucatán,(7) presuntamente en relación con la combinación de factores genéticos y ambientales.

La etiología de la AR no se conoce completamente, pero se sabe que, como en todas las enfermedades multifactoriales, su desarrollo está fuertemente influenciado por

factores genéticos, ambientales e intrínsecos, como la edad, género y el grupo étnico y además ciertos factores genéticos que en conjunto con diversos factores ambientales han sido involucrados en su patogénesis, la cual involucra varias cascadas de inflamación reguladas por distintas líneas celulares tales como los linfocitos B, linfocitos T y macrófagos además de diversas citocinas, quimiocinas y sus receptores. Una de las principales citocinas proinflamatorias involucradas en la patogénesis de la AR es el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)(8), en un modelo murino se demostró que la sobreexpresión de TNF- α es suficiente para inducir AR. Otro estudio mostró que el TNF- α puede inducir la expresión de otras citocinas proinflamatorias, tales como interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), las cuales tienen un papel fundamental en la gravedad y actividad de la AR.(9) Las personas y los animales obesos muestran un nivel más alto de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e IL-6 en suero, todos los cuales son producidos por macrófagos derivados del tejido adiposo. Estas citocinas proinflamatorias regulan la proliferación y apoptosis de los adipocitos, promueven la lipólisis, inhiben la síntesis de lípidos y disminuyen los lípidos en sangre a través de mecanismos autocrinos y paracrinos. Se han encontrado niveles elevados de TNF- α , IL-1 e IL-6 en el líquido sinovial, la membrana sinovial, el hueso subcondral y el cartílago de los pacientes con diversas artropatías inflamatorias.(10)

Por otro lado, se ha demostrado que tanto el TNF- α como la IL-1 β y la IL-6 pueden inducir el desarrollo de AR. El TNF- α además puede inducir la expresión de genes que codifican para moléculas de adhesión intracelular (ICAM) y moléculas de adhesión vascular (VCAM) que son importantes en la comunicación entre células, y metaloproteasas de matriz, fundamentales en la destrucción del cartílago y la erosión del hueso, además de inducir la síntesis de autoanticuerpos, los cuales son un factor de gravedad y mal pronóstico en la AR.(11)(12)

El tratamiento de la AR, cuyo objetivo final es la remisión para evitar el daño articular y extraarticular, se establece de acuerdo con el nivel de actividad de la enfermedad (leve, moderada, severa, remisión). Para la evaluación de la actividad se utilizan diversas herramientas clínicas como el disease activity score con proteína C reactiva (DAS28-

PCR), el índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI) y el índice simplificado de actividad de la enfermedad (SDAI) así como también de imagen (radiografía convencional, ultrasonido musculoesquelético, resonancia magnética y otros (13)(14)(15) éstas han superado a la evaluación clínica para demostrar la progresión del daño y el monitoreo terapéutico en ausencia de síntomas, lo cual ha permitido alcanzar con mayor eficacia la meta del tratamiento, específicamente durante los últimos años el ultrasonido musculoesquelético ha cobrado gran importancia en términos de diagnóstico precoz, así como en el seguimiento de la actividad de la enfermedad, los cambios anatómicos provocados por la AR pueden detectarse y medirse eficazmente mediante ecografía detectando tempranamente cambios como sinovitis, tenosinovitis, y erosiones óseas que habitualmente no son detectables por radiografía convencional.(16)

1.2 Obesidad

Actualmente, de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se define como el anormal o excesivo almacenamiento de grasa, secundario a diferentes causas, incluyendo desbalance energético, fármacos y patología genética, la Federación Mundial de Obesidad (World Obesity Federation [WOF]) la ha definido como una enfermedad crónica, recurrente y progresiva, enfatizando en la necesidad de acción inmediata para la prevención y control de ésta.(17) Una de las herramientas que nos permiten identificar esta patología es el Índice de Masa Corporal, también llamado Índice de Quetelet, un indicador de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente- Este se calcula dividiendo el peso de la persona en kilos por el cuadrado de la talla en metros (Kg/m^2), un índice de masa corporal igual o superior a 25 determina sobrepeso y un índice de masa corporal superior a 30 determina obesidad.(18)

Durante los últimos 50 años, la prevalencia de la obesidad ha aumentado en todo el mundo a proporciones pandémicas, en el año 2008 alrededor de 1.500 millones de adultos tenían exceso de peso. Dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres

y cerca de 300 millones de mujeres eran obesas, por lo cual la OMS declaró a la obesidad y al sobrepeso pandemia. Las estimaciones sugieren que la prevalencia de obesidad severa en 2030 será del 11%. En México las estadísticas no son diferentes; en 2018-2019 ENSANUT reporta que el 75.2% de los mexicanos tienen un índice de masa corporal incrementado, de este subgrupo el 39.1% tienen sobrepeso y el 36.1% tienen obesidad y 81.6% adiposidad abdominal, esto haciendo referencia a un subgrupo de pacientes con porcentaje de grasa corporal abdominal incrementado, estos datos arrojaron una prevalencia más alta en mujeres que en hombres (40,2% vs 30,5%) y también mostraron que solo el 23,5% de la población adulta tenía un peso saludable ($IMC \leq 25 \text{ kg / m}^2$). (19) (20) En cuanto a mortalidad la OMS estima que, en el año 2010, el sobrepeso y la obesidad causaron 3,4 millones de muertes, siendo la obesidad el tercer lugar en las cargas sociales creadas por seres humanos después del tabaquismo y la violencia armada. (21)

Actualmente en México la obesidad es una de los condicionantes de riesgo para el desarrollo de factores de morbimortalidad incluidas las enfermedades cardiovasculares (20.1%), la diabetes tipo 2 (15.2%), los tumores malignos (10.8%) y las enfermedades hepáticas (7.6%) (20)

Entre los individuos con sobrepeso y obesidad se presenta una importante heterogeneidad de fenotipos, lo cual está directamente relacionado con la participación de moléculas, genes y células, además de factores ambientales, sociales y económicos, por ejemplo, en China, Rusia y Sudáfrica, la obesidad se asocia con hipertensión, angina, diabetes y artritis, mientras que en India, se asocia con hipertensión. (22) La obesidad también puede conducir a una amplia variedad de otras enfermedades y exacerbar las ya presentes, ejemplo de esto es que en la AR la obesidad y el sobrepeso se han asociado con peores resultados, incluida una menor probabilidad de lograr un buen control inflamatorio y del dolor y más deterioro funcional en la observación de diversos estudios. (23) En el ensayo SWEFOT se comprobó que la obesidad redujo considerablemente la posibilidad de remisión y que la asociación de un peor resultado con la obesidad era independiente del sexo femenino, el tabaquismo

y el peor deterioro funcional al inicio del estudio, siendo la obesidad el predictor independiente más fuerte de no remisión.(24)

La obesidad es una condición clínica que se manifiesta con el exceso de tejido adiposo cuya célula funcional y estructural es el adipocito de los cuales existen tres variedades: marrón, blanco y beige; los adipocitos marrones se encuentran en el cuello, las áreas interescapular y supraclavicular; los blancos se encuentran en las regiones subcutánea y visceral; mientras que los beige se encuentran en la región supraclavicular, el canal inguinal y cerca de la vaina carotídea y el músculo largo del cuello.(25)

En los estados de hiperadiposidad, los adipocitos presentan hipertrofia y un estado de activación caracterizado por la liberación de cantidades aumentadas de mediadores solubles proinflamatorios (adipocinas), los cuales resultan en la proliferación y diferenciación de las células del sistema fagocito mononuclear y en la activación de las células asesinas naturales, el resultado final de este proceso es la producción de una serie de citocinas proinflamatorias que incluyen adiponectina, leptina, resistina, IL-6, IL-1, IL-8, Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), TNF- α , resistina, aromatasa y proteína C reactiva. Estas citocinas también se encuentran relacionadas con otras enfermedades como hipertensión, aterosclerosis, diabetes, trombosis y estados proinflamatorios crónicos como AR.(26)

1.3 Artritis Reumatoide, obesidad e inflamación

Se ha demostrado que los adipocitos activados en los estados de hiperadiposidad son fuente de otras citocinas proinflamatorias y que las alteraciones en la composición corporal caracterizadas por el aumento de la masa grasa, además de aumentar la probabilidad de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neoplásicas, pueden participar en la modulación de ciertas enfermedades inflamatorias como la AR.(1)

La presencia de biomarcadores como citocinas proinflamatorias que participan en la fisiopatología de la AR y obesidad tiene un factor pronóstico importante en el desenlace clínico de estas patologías.

Un estudio de Alvarez-Nemegyei et al. en 2018 mostró un incremento de la actividad inflamatoria valorada únicamente por clínica en pacientes con AR correlacionando el IMC y el número de articulaciones inflamadas,(26) además se ha demostrado que la obesidad puede disminuir la respuesta a ciertas terapias farmacológicas(27) acelerándose el daño articular y en consecuencia aumentando la discapacidad.(28)(29)

En México la AR tiene una gran prevalencia, así como también la obesidad por lo que no es raro encontrar la coexistencia de ambas, estas patologías por sí solas generan gran impacto negativo en la calidad de vida de quienes las padecen, no pasando por alto los grandes costes en el sistema de salud que generan.

En la actualidad se ha reportado que hay una correlación de AR y obesidad de 30%(30), la presentación de ambas en un mismo paciente puede resultar catastrófico ya que refiriéndonos específicamente a la AR, se han estimado tasas del 30% en ausentismo o incapacidad laboral dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico, se genera un gasto de hasta 7,432 millones de pesos y con respecto a la obesidad, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2018 hasta un 8.9% del gasto anual en salud se destina a la atención de esta, con lo anterior, se pone de manifiesto que la coexistencia de AR y obesidad generan un alto costo económico y social.(31)

2. Planteamiento del problema

2.1 Justificación

En la actualidad se ha establecido la relación de la obesidad con AR, esto basado en estudios que describen que los pacientes obesos tienen escalas de puntuación de actividad de la enfermedad, hallazgos ultrasonográficos y niveles bioquímicos más altos que los pacientes con IMC normal.

En México la prevalencia de obesidad en pacientes con AR no es despreciable, sin embargo, no hay un estudio que evalúe la relación entre la actividad inflamatoria de la AR y la obesidad.

En este estudio se pretende comparar dos grupos de pacientes con AR, un grupo con obesidad y otro sin obesidad y describir el estado inflamatorio por clínica, ultrasonografía y biomarcadores en ambos grupos.

Este estudio sería de gran utilidad ya que será el primero en describir el estado de inflamación clínico, ultrasonográfico y bioquímico en pacientes con AR con y sin obesidad.

2.2 Pregunta de investigación

¿Existe diferencia en el estado de inflamación evaluado por hallazgos clínicos, ultrasonográficos y biomarcadores inflamatorios entre pacientes con artritis reumatoide con y sin obesidad en el hospital Juárez de México?

2.3 Hipótesis

Los pacientes con AR y obesidad son portadores de un estado de inflamación severo mediado por citoquinas, lo que conlleva a incremento de los niveles de inflamación clínica, por ultrasonografía y biomarcadores.

2.4 Objetivos

Objetivo primario

- Se compararon dos grupos de pacientes con AR, un grupo con AR y obesidad, y otro con AR sin obesidad y describir el estado inflamación evaluado por clínica, ultrasonografía y biomarcadores.

Objetivo secundario

- Se describieron las características sociodemográficas de los dos grupos estudiados.
- Se describieron las comorbilidades de los grupos estudiados.
- Se determinaron las puntuaciones las escalas de actividad de AR en los dos grupos de pacientes estudiados.
- Establecer la correlación entre hallazgos en US12 y 6º compartimento extensor del carpo de los dos grupos estudiados.

3. Metodología

3.1 Diseño de la investigación

Observacional, transversal, prospespectivo, comparativo.

3.2 Definición de la población

Mujeres mayores de 18 años, con AR diagnosticada por criterios ACR/EULAR 2010 y obesidad diagnosticada por IMC mayor o igual a 30 Kg/m², y mujeres con AR diagnosticada por criterios ACR/EULAR 2010 sin obesidad con un IMC \leq 25 kg/m² que acudan a la consulta externa de reumatología del Hospital Juárez de México.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con el diagnóstico de AR de acuerdo con criterios ACR/EULAR 2010 (Anexo 1 y 2) y con IMC normal
- Pacientes con el diagnóstico de AR de acuerdo con criterios ACR/EULAR 2010 y con IMC mayor de 25

Criterios de eliminación.

- Pacientes que retiren su consentimiento para participar en la investigación

Criterios de exclusión.

- Pacientes con artritis reumatoide que tengan un IMC < o igual a 18 kg/m²
- Pacientes con artritis reumatoide y con obesidad que estén tomando medicamentos para el control de peso.
- Pacientes con artritis reumatoide y con obesidad que estén utilizando glucocorticoides.
- Pacientes con artritis reumatoide y sin obesidad que estén utilizando glucocorticoides.
- Pacientes con artritis reumatoide y con obesidad tengan antecedentes de aplicación intraarticular o muscular de 6 semanas previas a la fecha de inclusión.
- Pacientes con artritis reumatoide sin obesidad tengan antecedentes de aplicación intraarticular o muscular de 6 semanas previas a la fecha de inclusión.

- Pacientes con arteritis reumatoide y con obesidad que estén en proceso de cirugía bariátrica.
- Pacientes con artritis reumatoide y con obesidad que estén en proceso infeccioso agudo.
- Pacientes con artritis reumatoide sin obesidad que estén en proceso infeccioso agudo

3.3 Definición de variables

Variable	Definición	Unidad de medida	Escala de medición	Prueba estadística
VARIABLES DE EVALUACIÓN CLÍNICA				
SDAI	<p>Incluye la cuenta de 28 articulaciones inflamadas (SJC), 28 articulaciones dolorosas (TJC), la evaluación global de la enfermedad por el paciente basado en una escala visual análoga de 10 cm, la evaluación global del examinador basado en una escala visual análoga de 10 cm, y los niveles de proteína C reactiva (PCR) en mg/dl.</p> <p>Fórmula: $SDAI = 28SJC + 28TJC + PrGA + PtGA + CRP$</p>	<p>Cálculo de SDAI de acuerdo a fórmula. Puntaje menor 0, mayor 86</p> <p>Puntaje de evaluación: Remisión ≤ 3.3 Actividad baja $3.3 \leq 11$ Actividad moderada $11 \leq 26$ Actividad alta >26</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Media Porcentaje Prueba de cambio de McNemar</p>
CDAI	<p>Incluye la cuenta de 28 articulaciones inflamadas (SJC), 28 articulaciones dolorosas (TJC), la evaluación global de la enfermedad por el paciente basado en una escala visual análoga de 10 cm, la evaluación global del examinador basado en una escala visual análoga de 10 cm.</p> <p>Fórmula: $CDAI = 28SJC + 28TJC + PrGA + PtGA$</p>	<p>Cálculo de CDAI de acuerdo con fórmula.</p> <p>Puntaje de evaluación: Remisión ≤ 2.8 Actividad baja $2.8 \leq 10$ Actividad moderada $10 \leq 22$ Actividad alta >22</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Media Porcentaje Prueba de cambio de McNemar</p>

Disease Activity Score (DAS) con conteo de 28 articulaciones y 3 variables de análisis (DAS28)-3	Incluye la cuenta de 28 articulaciones inflamadas (SJC), 28 articulaciones dolorosas (TJC), velocidad de sedimentación globular (ESR) en mm o el nivel de proteína C reactiva (PCR) en mg/dl. (ANEXO 4) Fórmula: -DAS28(3) = $[0.56 \times \sqrt{(28TJC)} + 0.28 \times \sqrt{(28SJC)} + 0.70 \times \ln(ESR)] \times 1.08 + 0.16$ -DAS28-CRP(3) = $[0.56 \times \sqrt{(28TJC)} + 0.28 \times \sqrt{(28SJC)} + 0.36 \times \ln(CRP+1)] \times 1.10 + 1.15$	Cálculo de DAS 28 de acuerdo con fórmula. Puntaje de evaluación: Remisión ≤ 2.6 Actividad baja $2.6 \leq 3.2$ Actividad moderada $3.2 \leq 5.1$ Actividad alta >5.1	Cuantitativa continua	Media Porcentaje Prueba de cambio de McNemar
RADAI-5	Cuestionario autoaplicable para el paciente (Anexo 5) Fórmula: Promedio de la suma de los cinco ítems (valor de cada ítem 0-10)	Cálculo de RADAI Puntuación: Remisión 0.0 – 1.4 Actividad leve 1.6 – 3.0 Actividad moderada 3.2 – 5.4 Actividad alta 5.6 – 10.0	Cuantitativa continua	Media Porcentaje Prueba de cambio de McNemar
VARIABLE DE LABORATORIO Y CITOCINAS SÉRICAS				
IL1	Citocina producida por macrófagos activados como proproteína,	Unidad de medida pg/ml	Cuantitativa continua	Media
IL6	Citocina proinflamatoria, induce la expresión de proteínas responsables de la inflamación aguda y, desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de las células en humanos	Unidad de medida pg/ml	Cuantitativa continua	Media
TNF alfa	Citocina proinflamatoria producida por monocitos activados, macrófagos y linfocitos T; promueve respuesta inflamatoria en la patogénesis de AR	Unidad de medida pg/ml	Cuantitativa continua	Media
NGF	Citocina involucrada en la embriogénesis, organogénesis, cicatrización de heridas y reparación de tejidos; se expresa principalmente por las células del	Unidad de medida pg/ml	Cuantitativa continua	Media

	estroma y se une al receptor-tirosina quinasa c-MET			
IL8	Citocina activadora de neutrófilos, liberada por fagocitos relacionados con la actividad inflamatoria. Principal quimioatrayentes derivados de tejidos para neutrófilos.	Unidad de medida pg/ml	Cuantitativa continua	Media
Resistina	Proteína rica en cisteína derivada de adipocitos expresada en niveles bajos en adipocitos, tejido pulmonar, células endoteliales en reposo y en placenta. La expresión de resistina se incrementa por los niveles más altos de citocinas proinflamatorias y los efectos de la resistina están mediados por la vía de señalización de NF-κB.	Unidad de medida pg/dL	Cuantitativa continua	Media
Leptina	Secretada principalmente por los adipocitos y está presente en suero en proporción directa a la cantidad de tejido adiposo, su función principal es la de proporcionar al sistema nervioso una señal que permite que el cerebro realice los ajustes necesarios para equilibrar la ingesta y el gasto de energía	Unidad de medida ng/mL	Cuantitativa continua	Media
Adiponectina	Proteína plasmática producida principalmente por adipocitos / macrófagos, que funciona como un agente antiinflamatorio. La adiponectina inhibe las citocinas proinflamatorias como el TNFα, IL6 y moléculas de adhesión.	Unidad de medida ng/mL	Cuantitativa continua	Media
VARIABLES DE MÉTODOS DE IMAGEN				
Ultrasonido musculoesquelético. Conteo articular, score US12	Realización de ultrasonido musculoesquelético en 12 articulaciones. Evalúa recesos del carpo, codo, rodilla y tibioastragalino; 2 y 3 MCF, en forma bilateral. Adicionalmente presencia de tenosinovitis y erosiones en escala de grises y presencia de señal doppler.	Puntuación total: Sinovitis de acuerdo con el grado: Grado 0, 1, 2, 3 Tenosinovitis = presencia 1, ausencia 0 Erosiones escala de grises = presencia 1, ausencia 0	Cualitativa nominal Cuantitativa continua	T pareada Rangos de Wilcoxon Media Porcentaje Prueba de cambio de McNemar

		Señal Doppler de acuerdo con grado: 0, 1, 2, 3		
Tenosinovitis del 6º compartimento extensor del carpo	Tejido engrosado hipoeoico o anecoico con o sin líquido dentro de la vaina del tendón, que se observa en 2 planos perpendiculares y que pueden exhibir señal doppler	Ausencia = 0 Presencia = 1	Cualitativa nominal	Media Porcentaje Prueba de cambio de McNemar
Señal Doppler poder	Representa la potencia o intensidad del espectro del flujo sanguíneo	0 = sin señal 1= de 1 a 3 señales en toda el área evaluada 2= menos del 50% del área estudiada con señal 3 = más del 50% del área estudiada con señal.	Cuantitativa continua	Media Porcentaje Prueba de cambio de McNemar
Erosiones	Discontinuidad intraarticular de la superficie ósea que es visible en 2 planos perpendiculares.	Ausencia= 0 Presencia= 1	Cualitativa nominal	Media Porcentaje Prueba de cambio de McNemar

3.4 Técnica, instrumentos y procedimientos de recolección de información

- 1- Durante los días de consulta en la clínica de artritis reumatoide del Hospital Juárez de México se identificaron a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y se invitaron a participar en este protocolo de estudio, se firmaron los consentimientos informados.
- 2- Posterior a la atención médica reumatológica habitual correspondiente a la patología, se registraron datos generales, SDAI, CDAI y DAS28-PCR (Anexo 3 y 4) en “hoja de recolección de datos y citocinas” (Anexo 5) y se aplicó al paciente el cuestionario RADAI 5 (Anexo 6).

- 3- Se realizó ultrasonido musculoesquelético en 12 articulaciones + 6º compartimento extensor del carpo y se registrará la información en “hoja de recolección de datos ultrasonido musculoesquelético” (Anexo 7).
- 4- Se rotuló 1 tubo BD Vacutainer® con EDTA (violeta) y dos microtubos de 0.5 ml con el número de identificación de cada paciente y la fecha de obtención de la muestra, después se realizó venopunción para obtener 4 ml de sangre en el tubo violeta, inversión del tubo de 8 a 10 veces para homogenizar el tejido sanguíneo y el anticoagulante (EDTA), y centrifugación del tejido sanguíneo durante 10 min a 1000 g a 4°C en un intervalo no mayor a 30 min después de la recolección de la sangre, se separó el plasma de los componentes celulares.
- 5- Inmediatamente después de la centrifugación se obtuvo el plasma con la ayuda de una micropipeta de 1 ml (p1000), calculándose que por cada mililitro de tejido sanguíneo se obtienen 500 µl de plasma y se distribuirá el plasma obtenido 2 alícuotas de 250 µl en microtubos de 0.5 ml
- 6- Antes de iniciar con el procedimiento de inmunoensayo, se prepararon las perlas inmovilizadas con los anticuerpos, separando cada vial de anticuerpos con microesferas, y agitando las perlas mezcladas, además, de preparar los controles, el buffer de lavado y el estándar del panel de citocinas y adipocinas, reconstituyendo el estándar de citocinas y adipocinas humanas con 250 µL de agua desionizada, posteriormente preparar diluciones para su posterior uso.
- 7- El procedimiento del inmunoensayo consistió en agregar 200 µL de buffer en cada pozo de la placa, sellando y mezclando la solución durante 10 minutos a temperatura ambiente (20-25 ° C).
- 8- Decantar el buffer y eliminar la cantidad residual de todos los pozos invirtiendo la placa y golpeándola suavemente sobre toallas absorbentes, se agrega 25 µL de

cada estándar o control en los pozos correspondientes y el buffer se utilizará para el estándar de 0 pg / ml (fondo).

- 9- Se agregó 25 μ L de buffer a los pozos de fondo, estándares, control y muestra, además de 25 μ L de muestra (diluida 1: 400) en los pozos de muestra se agitó la botella mezcladora en vórtex con 25 μ L de perlas a cada pozo y se selló la placa y envolvió esta con papel de aluminio e incubación con agitación durante la noche a 4 ° C. Posteriormente, se retiró con cuidado el contenido de los pozos y se lavó la placa 3 veces.
- 10-Se agregó 50 μ L de anticuerpos de detección en cada pozo, sellaremos, cubriremos e incubaremos las placas durante 1 hora a temperatura ambiente, posteriormente se agregan 50 μ L de estreptavidina-ficoeritrina a cada pozo que contendrá 50 μ L de anticuerpos de detección´.
- 11-Después se selló y cubrió con papel de aluminio y se incubó con agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente (20-25 °C).
- 12-Se retiró con cuidado el contenido de los pozos, lavaremos la placa 3 veces y agregaremos 100 μ L de fluido de vaina a todos los pozos.
- 13-Se ejecuta la placa en Luminex® 200TM, HTS, FLEXMAP 3DTM o MAGPIX® con el software xPONENT.
- 14-Finalmente se guardaron y analizaron los datos de la intensidad de fluorescencia media (MFI) usando un método de ajuste de curva spline o logístico de 5 parámetros para calcular las concentraciones de analito en las muestras.

3.5 Análisis estadístico

La creación de la base de datos se basó en los instrumentos de recolección. Se creó una plantilla de base de datos y cada ficha digitalizada en una base de datos en el programa SPSS versión 24 (IMB Statistic 2019).

Para el plan de tabulación, se realizó un análisis que corresponden a la calidad de las variables que se pretenden incluir. Los cuadros de salida y tablas de contingencia con porcentaje total y las pruebas de correlación y medidas de asociación que sean necesarias a realizar.

Para el plan estadístico se propone medidas de tendencia central, porcentajes, frecuencia media y mediana. Para comparar los dos grupos se utilizará chi cuadrada

3.6 Recursos

No se requirió financiamiento externo, el registro de datos, así como el análisis estadístico se realizó por el investigador principal y colaboradores.

3.7 Aspectos éticos

El presente protocolo se realizó de acuerdo con lo dispuesto en la ley general de salud, cuya última reforma fue publicada en el diario oficial de la federación el 18 de diciembre 2017, así como con el Reglamento de la ley general de Salud en Materia de Investigación de salud, cuya última reforma fue publicada en el diario oficial de la federación el 6 de enero de 1987. Además, el estudio se apega a los principios de la asamblea médica mundial para la investigación en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki en 1964 y sus diferentes revisiones, siendo la última la de Fortaleza, Brasil en 2014. El presente trabajo de acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud, título segundo sobre los aspectos éticos de

la investigación en seres humanos capítulo I, Art. 17, Sección I, se categorizo como una investigación con riesgo mínimo debido a que se realizará extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml.

3.8 Aspectos de bioseguridad

Esta investigación se categorizó con un riesgo mínimo debido a que se extraerá un volumen de sangre de 4-5 mililitros por punción venosa en adultos hemodinámicamente estables en una ocasión. Este estudio requiere consentimiento informado por escrito.

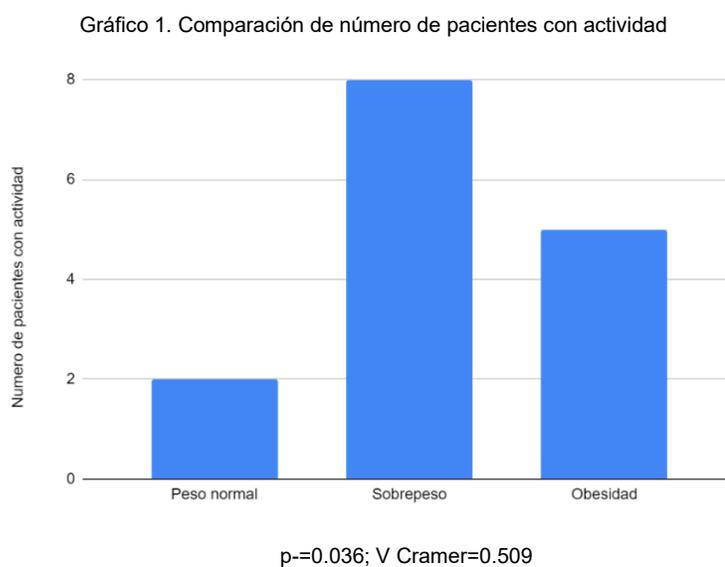
4. Resultados

Se incluyeron 25 pacientes, de los cuales el 100% fueron mujeres, se dividieron en grupos de acuerdo al índice de masa corporal, 2 pacientes (8%) con peso normal, 25 (72%) con sobrepeso y 5 pacientes (20%) con obesidad. El resto de las características demográficas, se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas

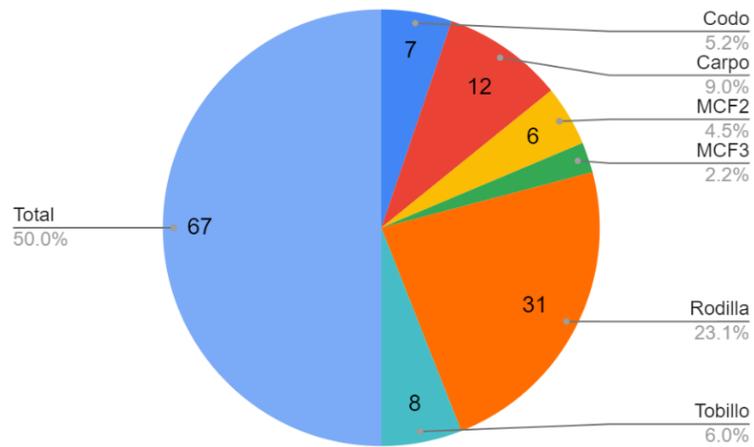
	Peso normal (n=2)	Sobrepeso (n=18)	Obesidad (n=5)	p-valor
Edad, media (DE)	57 (14.14)	52.11 (10.54)	52 (11.81)	0.833
Años de evolución, mediana (RI)	3.5 (3 - 4)	11 (7 - 16.75)	9 (6 - 18.5)	0.107
IMC, media (DE)	21.7 (4.38)	27.14 (1.38)	37.13 (3.64)	0.051
Factor reumatoide positivo, frecuencia (%)	2 (100)	15 (83.33)	5 (100)	0.667
FARME sintético, frecuencia (%)	1 (50)	14 (77.8)	4 (80)	0.665
FARME biológico, frecuencia (%)	0	0	0	
Comorbilidades				
Diabetes, frecuencia (%)	0	2(11.1)	1(20)	
Hipertensión arterial, frecuencia (%)	0	4 (22.2)	1 (20)	
Patología tiroidea, frecuencia (%)	0	4 (22.2)	2 (40)	

Respecto a la actividad de la enfermedad establecida por clinimetría, se encontró que 10 pacientes, es decir el 40% se encontraban en remisión clínica, todos dentro del grupo de sobrepeso y 15 pacientes (60%) presentaban algún grado de actividad, de estos el 72% se encontraban en el grupo de sobrepeso, 20% en el de obesidad y 8% en el grupo de peso normal. Se encontró una asociación moderada ($p= 0.036$, V Cramer=0.509) entre la actividad de la enfermedad y el grupo de IMC tal como se muestra en el gráfico 1.



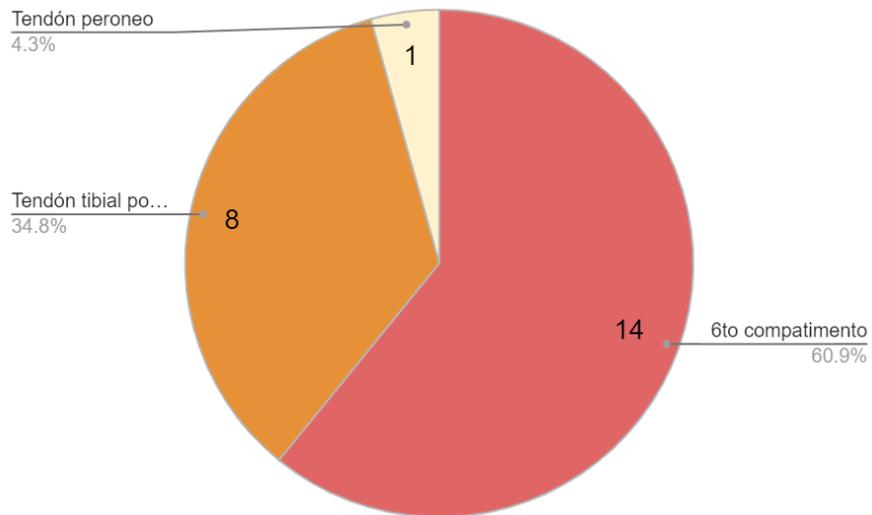
Se evaluaron por ultrasonografía 298 articulaciones de las cuales fueron: 50 codos, 50 carpos, 100 articulaciones metacarpofalángicas (segunda y tercera), 50 rodillas y 48 tobillos, de estas en 67 articulaciones se encontró actividad, siendo la rodilla la que presentaba actividad con mayor frecuencia seguido del carpo, como se muestra en el gráfico 2.

Gráfico 2. Numero de articulaciones con actividad



Se evaluaron también por ultrasonografía 146 tendones, encontrando 23 tendones con algún grado de actividad, siendo el sexto compartimento el que presentaba actividad más frecuentemente (Gráfico 3).

Gráfico 3. Número de tendones con actividad



Se detectó actividad de la enfermedad por ultrasonografía en 21 de los 25 pacientes (84%), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos establecidos de acuerdo con el índice de masa corporal. ($p= 0.677$) (Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros de actividad por ultrasonido

	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad	p-valor
Actividad por ultrasonido, frecuencia (%)	2 (100)	14 (77.8)	5 (100)	0.677
Número de articulaciones activas, mediana (RI)	4 (1 - 4)	2 (0.75 - 3)	2 (2 - 4.5)	0.462
Número de tendones con actividad, mediana (RI)	1.5 (1 - 2)	1 (0 - 2)	0	0.055

Se realizó la determinación de interleucinas y la comparación de sus medidas de tendencia central entre los grupos de peso normal, sobrepeso y obesidad (tabla 3); teniendo como hallazgo que el valor de TNF fue diferente con significancia estadística entre los grupos de peso normal frente a los grupos de sobrepeso y obesidad ($p= 0.008$ y $p=0.029$ respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de Interleucinas

	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad	p-valor
Adiponectina, media (DE)	120945.38 (24463.69)	82334.76 (42168.01)	55183.57 (37152.84)	0.197
IL-1, mediana (RI)	41.76 (7.79 - 75.73)	3.22 (0.69 - 9.84)	2.93 (1.85 - 8.12)	0.303
IL-6, mediana (RI)	73.74 (51.07 - 96.41)	18.32 (9.36 - 45.57)	14.18 (12.54 - 49.46)	0.323
Leptina, media (DE)	529.45 (485.66)	1071.13 (454.03)	1547.21 (667.17)	0.056
TNF, media (DE)	19.93 (1.98)	10.48 (3.94)	11.2 (3.25)	0.01
Resistina, media (DE)	70726.71 (67658.67)	9925.75 (5592.3)	15731.96 (23468.96)	0.573
NFG, media (DE)	843.98 (599.21)	638.56 (410.2)	1042.88 (582.88)	0.225
IL-8, mediana (RI)	38.04 (20.59 - 55.49)	8.54 (5.21 - 19.75)	10.72 (7.01 - 17.13)	0.288

Al obtener los coeficientes de Pearson y Spearman, según correspondiera, no se encontró correlación entre los niveles de las interleucinas y el nivel de actividad medido por DAS 28 PCR (Tabla 4).

Tabla 4 Correlación de interleucinas con DAS28 PCR

Interleucina	Coefficiente de correlación	p-valor
Adiponectina	0.049	0.843
IL-1	0.331	0.106
IL-6	0.233	0.274
Leptina	-0.178	0.394
TNF	0.324	0.122
Resistina	0.107	0.653
NFG	0.096	0.648
IL-8	0.1	0.65

En cuanto a la correlación entre las interleucinas y la actividad determinada por RADAI 5, se encontró una correlación moderada entre IL-1 y TNF con el puntaje RADAI 5, lo que indica que existe un mayor valor de IL-1 y TNF en los pacientes con mayor puntaje de RADAI 5 (Tabla 5).

Tabla 5. Correlación de interleucinas con RADAI

Interleucina	Coefficiente de correlación	p-valor
Adiponectina	0.069	0.78
IL-1	0.588	0.002
IL-6	0.376	0.7
Leptina	-0.351	0.086
TNF	0.401	0.052
Resistina	0.019	0.938
NFG	0.155	0.466
IL-8	0.105	0.634

Interpretación de correlación: 1= perfecta; 0.8-1: muy fuerte; 0.6-0.8= fuerte; 0.4-0.6= moderada; 0.2-0.4= baja; 0 -0.2 muy baja. El color amarillo representa correlación moderada, se considera significativo p-valor <0.05.

Finalmente, al correlacionar los niveles de interleucinas con el número de articulaciones y tendones con actividad por ultrasonografía, se encontró una relación moderada entre el número de articulaciones y los niveles de IL-6, IL-8 y TNF, así como entre el número de tendones y la IL-8. También se encontró una correlación alta entre el número de articulaciones con actividad y el NFG (Tabla 6).

Tabla 6 Correlación de interleucinas con tendones y articulaciones con actividad por ultrasonido

Interleucina	Articulaciones		Tendones	
	Coefficiente de correlación	p-valor	Coefficiente de correlación	p-valor
Adiponectina	-0.008	0.974	0.297	0.217
IL-1	0.061	0.773	0.264	0.202
IL-6	0.493	0.014	0.274	0.195
Leptina	0.087	0.68	-0.332	0.104
TNF	0.457	0.025	0.157	0.465
Resistina	0.352	0.128	0.083	0.727
NFG	0.684	0.000165	-0.029	0.892
IL-8	0.421	0.045	0.462	0.027

Interpretación de correlación: 1= perfecta; 0.8-1: muy fuerte; 0.6-0.8= fuerte; 0.4-0.6= moderada; 0.2-0.4= baja; 0 -0.2 muy baja. El color amarillo representa correlación moderada y el color verde correlación fuerte, se considera significativo p-valor <0.05.

5. Discusión

Las principales limitaciones de este estudio fueron el reducido tamaño de muestra y la disparidad en los grupos que no permitieron separar a nuestra muestra en dos grupos como se tenía planeado inicialmente, además debido a la pandemia actual se redujo el tiempo de reclutamiento de pacientes.

En este estudio comparativo se encontró que el 72% de los pacientes tenían sobrepeso y el 20% obesidad, datos concordantes con lo reportado por Alvarez-Nemegyei en su artículo del 2018 en donde reporta 30% de prevalencia de obesidad en pacientes con artritis reumatoide. En nuestros resultados pudimos observar un mayor número de pacientes activos de acuerdo con el puntaje DAS28 PCR en los grupos de sobrepeso

y obesidad hallazgos también encontrados por el mismo autor el cual mostró un incremento de la actividad inflamatoria valorada únicamente por clínica en pacientes con AR correlacionando el IMC y el número de articulaciones inflamadas.

En la evaluación de la actividad por ultrasonido en nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, a diferencia de lo reportado por Goossens J et al, en el que compararon pacientes con IMC que los clasificaban dentro de peso normal, sobrepeso y obesidad, encontrando un mayor número de articulaciones activas por ultrasonografía en el grupo de sobrepeso y obesidad respecto al grupo de peso normal, con diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.001$ para sobrepeso y $p= 0.049$ para obesidad) (33). Lo cual puede guardar relación debido al tamaño de la muestra y la disparidad de los grupos evaluados en nuestro estudio.

Similar a lo encontrado en la literatura, en nuestro estudio se evidenció una diferencia significativa entre el valor del TNF entre el grupo de pacientes con peso normal y los de sobrepeso y obesidad, Wang en 2018 mencionó que las personas y animales obesos muestran un nivel más alto de factor de necrosis tumoral, interleucina 1 e interleucina 6 todos los cuales son producidos por macrófagos derivados del tejido adiposo. Por otro lado, en nuestro estudio se estableció una relación moderada entre el puntaje de RADAI 5 y los valores de TNF e IL-1, guardando relación con lo reportado por Keffer y colaboradores en un modelo murino en el que encontraron que la sobreexposición de TNF induce la expresión de IL1 e IL6, las cuales tienen un papel fundamental en la gravedad y actividad de la AR (9).

En la revisión de la literatura no se encontraron estudios que exploraran la relación de la actividad medida por ultrasonografía y las interleucinas proinflamatorias, en este estudio los principales resultados fueron una relación fuerte entre NFG y una relación moderada con IL6, TNF con la actividad medida por ultrasonido, lo anterior guarda relación con las asociaciones establecidas por clinimetría.

6. Conclusiones

En nuestro estudio se encontró una mayor actividad clínica en los pacientes con sobrepeso y obesidad, tal como lo reportado en diversos estudios en los que se realiza esta comparativa, bioquímicamente se encontró una diferencia entre los valores de TNF de los pacientes con sobrepeso y obesidad y los de peso normal, así como una relación entre la actividad por RADAI 5 y ultrasonido con algunas interleucinas como IL1, IL6, TNF y NFG, por lo que se concluye la relevancia de nuestro estudio en el que se logró establecer diferencia de actividad de la enfermedad, entre los pacientes en peso normal, sobrepeso y obesidad.

De acuerdo con los hallazgos clínicos, ultrasonográficos y de laboratorio sería interesante realizar mas estudios que exploren estas variables en relación al IMC con muestras mas grandes y sin discrepancia significativa entre cada grupo.

7. Referencias bibliográficas

1. Monteiro, Rosario; Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediat Inflamm*. 2010;1–10.
2. JoséAlvarez-Nemegyeia, EldaPacheco-Pantojab,*, MelinaGonzález-Salazarc, RicardoFranciscoLópez-Villanuevad, SherlinMay-Kime L-V-G. Asociación entre sobrepeso/obesidad y estado clínico en artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2018;16(6):462–7.
3. Myasoedova, Elena; Davis JMECCS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:440–4.
4. García de Yébenes MJ; LE. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. *Reumatol Clin*. 2018;14(2):3–6.
5. PELÁEZ-BALLESTAS I et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *J Rheumatol*. 2011;86:3–8.
6. INEGI. Reporte sobre artritis reumatoide en México. www.inegi.org.mx. 2017.
7. Morales Romero J, González Lopez LI, Gamez Nava JI, Vazquez Villegas ML. Enfermedades reumáticas y Salud Pública: Artículo de revisión acerca del XXXVIII Congreso Mexicano de Reumatología. *Altepepaktli salud la comunidad*. 2010;6(11):42–53.
8. Fragoso, Jose Manuel; Vargas Alarcon Gilberto; Jimenez Morales, Silvia; Reyes Hernandez, Octavio Daniel; Ramirez Bello J. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética. *Gac Med Mex*. 2014;150:334–44.
9. Al KJPLCH et. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *Embo J*. 1991;10(13):4025–31.
10. Wang T HC. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;44:38–50.
11. Brennan, Fionola; Chantry, David; Jackson, Andrew; Maini, Ravinder; Feldmann M.

- Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989;2(8657):244–7.
12. Ferraccioli G, Bracci-Laudiero L, Alivernini S, Gremese E, Toluoso B DBF. Interleukin-1 β and interleukin-6 in arthritis animal models: role in the early phase of transition from acute to chronic inflammation and relevance for human rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2010;16(11–12):552–7.
 13. Fritz J. Magnetic resonance imaging versus ultrasonography for the diagnosis of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018;5:5–7.
 14. Møller-Bisgaard, S., Hørslev-Petersen, K., Ejbjerg, B. J., Boesen, M., Hetland, M. L., Christensen, R., ... Østergaard M. Impact of a magnetic resonance imaging-guided treat-to-target strategy on disease activity and progression in patients with rheumatoid arthritis (the IMAGINE-RA trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;17(1):178.
 15. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J SM. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1043–50.
 16. Filippucci, E., Cipolletta, E., Mashadi Mirza R et al. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Radiol med*. 2019;124:1087–100.
 17. Aguilera C et al. Obesidad: ¿Factor de riesgo o enfermedad? *Rev Med Chil*. 2019;147:470–4.
 18. Blucher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev*. 2019;15(5):288–98.
 19. Lazcano E. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19 en México, indicador de inequidad en salud y de incremento progresivo de exposiciones no saludables. *Salud Publica México*. 2020;62:611–3.
 20. Barqueraa S RJ. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):746–7.
 21. Andolfi, C., & Fisichella PM. Epidemiology of Obesity and Associated Comorbidities. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2018;28(8):919–24.

22. Shukla, A., Kumar, K., & Singh A. Association between Obesity and Selected Morbidities: A Study of BRICS Countries. *PLoS One*. 2014;9(4):1–9.
23. Vidal C, Barnetche T, Morel J, Combe B DC. Association of Body Mass Index Categories with Disease Activity and Radiographic Joint Damage in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2261–9.
24. Levitsky A, Brismar K HI y col. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *RMD Open*. 2017;3(2):e000458.
25. Campos Mayoral, Laura; Mayoral Andrade, Gabriel; Perez Campos Mayoral, Eduardo; Hernandez Huerta T. Obesity Subtypes, Related Biomarkers, and Heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020;151(1):11–21.
26. Alvarez Nemegyei, Jose; Pacheco-Pantoja, Elda; González Salazar M, López Villanueva, Ricardo Francisco; May Kim, Sherlyn; Martínez Vargas Liliane; Quintal Gutiérrez D. Asociación entre sobrepeso/obesidad y estado clínico en artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2018;
27. Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B BC. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):157–65.
28. Poudel, D., George, M. D., & Baker JF. The Impact of Obesity on Disease Activity and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(56):1–9.
29. Sharma A, Kumar A, Jha A, Agarwal A MA. The impact of obesity on inflammatory markers used in the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis - a cross-sectional study. *Reumatologia*. 2020;58(1):9–14.
30. Chung, C. P., Oeser, A., Solus, J. F., Avalos, I., Gebretsadik, T., Shintani, A., ... Stein CM. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196:756–63.
31. Álvarez-Hernández, E., Peláez-Ballestas, I., Boonen, A., Vázquez-Mellado, J., Hernández-Garduño, A., Rivera, F. C., ... Burgos-Vargas R. Catastrophic health expenses and impoverishment of households of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2012;8(4):168–73.

32. Dávila-Torres J G-IJB-CA. Panorama de la obesidad en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53(2):240–9.
33. Goossens J. CBPE. Overweight and obesity affect clinical assessment of synovitis in rheumatoid arthritis: comparison of ultrasonography and clinical exam. Clin Exp Rheumatol . 2019;37(1):49–54.

ANEXOS

ANEXO 1: CRITERIOS ACR/EULAR 2010 AR

Se considera a un sujeto con AR si tiene una suma total igual o superior a 6 puntos

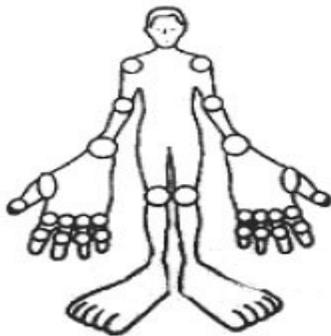
Parámetro	puntaje
Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
>10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (<3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (>3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
>6 semanas	1

ANEXO 2: Criterios de remisión clínica ACR/EULAR 2011

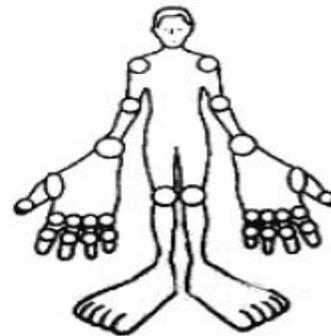
Se deben cumplir al menos 5 de los 6 criterios durante 2 meses consecutivos

1. Rigidez matutina ausente o no mayor a 15 minutos
2. Ausencia de cansancio
3. Ausencia de dolor articular en la anamnesis
4. Ausencia de dolor articular a la presión o a la movilidad
5. Ausencia de tumefacción sinovial o tenosinovial
6. Velocidad de sedimentación < 30 mm en mujeres y < 20 en varones

ANEXO 3. CONTEO DE ARTRALGIAS Y ARTRITIS



Número de articulaciones **Dolorosas**



Número de articulaciones **inflamadas**

ANEXO 4 DAS 28

Datos

VSG mm/hr

GH #

Tender Joint Count	
<input type="checkbox"/> Hombro	<input type="checkbox"/> Hombro
<input type="checkbox"/> Codo	<input type="checkbox"/> Codo
<input type="checkbox"/> Muñeca	<input type="checkbox"/> Muñeca
Mano derecha MCP 1-5 IP 1, PIP 2-5	Mano izquierda MCP 1-5 IP 1, PIP 2-5
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Rodilla	<input type="checkbox"/> Rodilla
TJC <input type="text"/>	<input type="button" value="Select All"/> <input type="button" value="Clear All"/>

Swollen Joint Count	
<input type="checkbox"/> Hombro	<input type="checkbox"/> Hombro
<input type="checkbox"/> Codo	<input type="checkbox"/> Codo
<input type="checkbox"/> Muñeca	<input type="checkbox"/> Muñeca
Mano derecha MCP 1-5 IP 1, PIP 2-5	Mano izquierda MCP 1-5 IP 1, PIP 2-5
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Rodilla	<input type="checkbox"/> Rodilla
SJC <input type="text"/>	<input type="button" value="Select All"/> <input type="button" value="Clear All"/>

ANEXO 5: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS CLINICOS Y CITOCINAS

Folio de registro: _____

Fecha de inclusión: _____

Nombre: _____

Iniciales del sujeto: _____

Control () AR/Obesidad () AR /No obeso ()

Edad: _____ Teléfono: _____ Celular: _____

Correo electrónico: _____

Antecedentes clínicos:

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

VSG: _____ Fecha: _____ PCR: _____ Fecha: _____

SDAI: _____

Tratamiento para AR _____

Tiempo: _____

Glucocorticoide: ___ SI ___ No Tiempo: _____

Comorbilidades:

1. _____ En tratamiento con:

_____ (Tiempo) _____

2. _____ En tratamiento con:

_____ (Tiempo) _____

3. _____ En tratamiento con:

_____ (Tiempo) _____

4. _____ En tratamiento con:

_____ (Tiempo) _____

Medición por laboratorio:

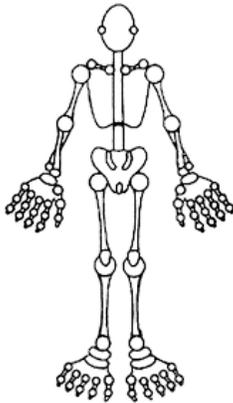
IL1 β : _____ FNT α : _____ FHC: _____ IL8: _____

Resistina: _____

Leptina: _____ Adiponectina: _____

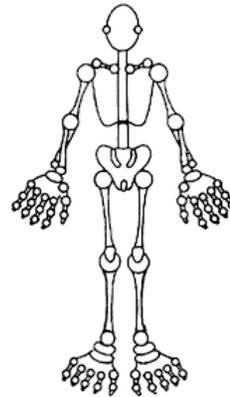
Inflamación articular

No. de articulaciones: _____



Dolor articular

No. de articulaciones: _____





ANEXO 6 RADAI 5

Puntúe de 0 a 10 las siguientes 3 preguntas, considerando que 0 es lo mejor y 10 lo peor:

1. ¿Qué actividad (intensidad) cree usted que ha tenido su artritis en los últimos seis meses?

0 = ninguna

10 = la peor

Su puntuación

2. En cuanto a dolor a la presión e hinchazón en sus articulaciones, ¿cómo está hoy su artritis?

0 = lo mejor

10 = lo peor

Su puntuación

3. ¿Cuánto dolor le produce hoy su artritis?

0 = lo mejor

10 = lo peor

Su puntuación

Rodee con un círculo lo que corresponda en la siguiente pregunta:

4. ¿Estaban sus articulaciones rígidas (entumecidas) cuando se levantó esta mañana?

SI

NO



Si la respuesta es **SI** ¿cuánto le duró la rigidez (entumecimiento)?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> <i>Menos de 30 minutos</i> | <input type="checkbox"/> <i>Entre 2 y 4 horas</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>De 30 minutos a 1 hora</i> | <input type="checkbox"/> <i>Mas de 4 horas</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>Entre 1 y 2 horas</i> | <input type="checkbox"/> <i>Todo el día</i> |

5. Por favor, puntúe entre 0 y 3 cuánto dolor tiene hoy en cada una de las articulaciones según la siguiente escala:

Sin dolor = 0; Dolor leve = 1; Dolor moderado = 2; Dolor intenso = 3

Hombro derecho	_____	Hombro izquierdo	_____
Codo derecho	_____	Codo izquierdo	_____
Muñeca derecha	_____	Muñeca izquierda	_____
Dedos mano derecha	_____	Dedos mano izquierda	_____
Cadera derecha	_____	Cadera izquierda	_____
Rodilla derecha	_____	Rodilla izquierda	_____
Tobillo derecho	_____	Tobillo izquierdo	_____
Dedos pie derecho	_____	Dedos pie izquierdo	_____



**ANEXO 7: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS ULTRASONIDO
MUSCULOESQUELÉTICO**

Fecha: _____ **Iniciales sujeto:** _____
Realizo: _____ **Folio:** _____
inclusión: _____

Estructura	Sinovitis	DP	Tenosinovitis	DP	Erosiones	DP	Observaciones
2MCF palmar derecha							
2MCF dorsal derecha							
2MCF palmar izquierda							
2MCF dorsal izquierda							
3MCF palmar derecha							
3MCF dorsal derecha							
3MCF palmar izquierda							
3MCF dorsal izquierda							
6 compartimento extensor derecho							
6 compartimento extensor izquierdo							
Receso anterior codo derecho							
Receso posterior de codo derecho							
Receso anterior de codo izquierdo							
Receso posterior de codo izquierdo							
Receso lateral rodilla derecha							
Receso lateral rodilla izquierda							
Receso tibioastragalino derecho							
Receso tibioastragalino izquierdo							
Tendón tibial posterior derecho							
Tendón tibial posterior izquierdo							



Ciudad de México, 19 de agosto de 2021.

No. De Oficio: CI/201/2021.

Asunto: Carta de Aceptación.

Dr. Juan De Dios Zarate Torres
Medico Residente
Presente

Me permito informar a usted que el Subcomité para Protocolos de Tesis de Especialidades Medicas del Hospital Juárez de México, evaluó y consideró solicitar modificaciones al proyecto de tesis titulado:

"Comparación del estado inflamatorio evaluado por clínica-ultrasonografía-biomarcadores en pacientes con artritis reumatoide con y sin obesidad en el HJM"

Después de realizar y entregar las modificaciones solicitadas el día 12/08/2021, el Subcomité para Protocolos de Tesis de Especialidades Medicas, dictamina su aceptación, con número de registro **HJM 051/21-R** bajo la dirección de la Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos.

A partir de esta fecha se podrá dar inicio al proyecto.

Le informo también que los pacientes que ingresen al estudio, solamente serán responsables de los costos de los estudios necesarios y habituales para su padecimiento, por lo que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto deberá contar con los recursos necesarios para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

No omito mencionarle que cualquier enmienda o prorroga deberá ser justificada y solicitada oportunamente ante el Comité de Investigación.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Juan Manuel Belló-Lopez
Presidente del Comité de Investigación
Hospital Juárez de México

C.c.p. Dirección de Investigación y Enseñanza, HJM.- Archivo

JMBL/smc





19-08-2021

Protocolo de Tesis 051/21-R “Comparación del estado inflamatorio evaluado por clínica-ultrasonografía-biomarcadores en pacientes con artritis reumatoide con y sin obesidad en el HJM”.

Responsables del protocolo:

Dra Rosa Elda Barbosa Cobos, Dr. Juan de Dios Zarate Torres

Protocolo Aceptado después de modificaciones

APRECIACIÓN GLOBAL DEL PROTOCOLO

- En general, cumplió con las modificaciones solicitadas.

