

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPULVEDA G.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA TERAPIA ANTI-TNF SOBRE LA RESISTENCIA A
LA INSULINA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

T E S I S

PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

R E U M A T O L O G I A

DR. RUBÉN ASCENCIO HERNÁNDEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. MIGUEL ÁNGEL VÁZQUEZ ZARAGOZA
DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL
DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
DRA. LEONOR A. BARILE FABRIS

MÉXICO, D.F. FEBRERO DE 2009



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPULVEDA G.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA TERAPIA ANTI-TNF SOBRE LA
RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”**

TESIS

PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

REUMATOLOGÍA

DR. RUBÉN ASCENCIO HERNÁNDEZ

ASESORES DE TESIS

DR. MIGUEL ÁNGEL VÁZQUEZ ZARAGOZA
DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL
DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
DRA. LEONOR A. BARILE FABRIS

MÉXICO, D.F. FEBRERO DE 2009

Dra. Diana G. Menez Díaz
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dra. Leonor A. Barile Fabris
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Miguel Ángel Vázquez Zaragoza
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Mario Pérez Cristobal
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Adolfo Camargo Coronel
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos

A todos los doctores de Reumatología

En especial a Blanca y Axel

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
JUSTIFICACIÓN, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVO	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	22

Introducción. Las enfermedades autoinmunes conllevan a un aumento en la resistencia a la insulina incluyendo a la artritis reumatoide donde se ha observado la influencia del factor de necrosis tumoral en el desarrollo de esta alteración metabólica, con base en esto, se puede esperar que la neutralización de esta citocina resulte en la disminución del riesgo cardiovascular.

Objetivo. Evaluar el efecto de la terapia anti-TNF sobre la resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide (AR) comparado con pacientes con AR en tratamiento con FARME no biológicos.

Métodos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR (criterios del ACR) inactivos (DAS 28 <2.6), en tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (casos) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos (controles), sin factores de riesgo para resistencia a la insulina como: consumo de esteroides, índice de masa corporal >25kg/m², diabetes mellitus o uso de fármacos hipoglucemiantes, hipertensión arterial sistémica o uso de fármacos antihipertensivos, triglicéridos >150mg/dl, hipercolesterolemia >200mg/dl, lipoproteínas de alta densidad <40mg/dl en hombres y <50mg/dl en mujeres o con hipolipemiantes, diámetro de cintura >88 cm. en mujeres y >102 cm. en hombres). Por medio de HOMA (Homeostasis Model Assessment) se determinó la resistencia a la insulina en ambos grupos, definiendo como HOMA >1 y sensibilidad a la insulina por medio de QUICKI (Insulin Sensitivity Check Index) considerándose normal ≥ 0.38 . Para el análisis estadístico se utilizó U de Mann Whitney.

Resultados. Un total de 28 pacientes, 15 en tratamiento con FARME no biológicos y 13 con terapia anti-TNF, el 89% fueron mujeres. Mediana de edad 43.5 años (rango 21-62), la mediana del índice de HOMA en el grupo de FARME no biológicos fue de 1.58 (rango 0.7-5.4) comparado con pacientes con anti-TNF de 1.18 (rango 0.2-4.3) (P=0.5). La mediana del índice de QUICKI fue de 0.36 (rango 0.30-0.42) en pacientes con FARME no biológicos comparado con 0.37 en pacientes con anti-TNF (rango 0.30-0.51) (P=0.8).

Conclusión. La resistencia a la insulina se presenta en pacientes con AR independientemente del tratamiento que reciban para el control de la enfermedad por lo que se debe vigilar la presencia de factores que condicionen síndrome metabólico.

La artritis reumatoide (AR) representa la forma más común de enfermedad articular inflamatoria crónica que provoca destrucción ósea. El proceso inflamatorio causa engrosamiento e hiperplasia de la sinovial la cual es infiltrada por numerosas células que producen citocinas proinflamatorias incluyendo IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) (1).

Esta inflamación juega un rol importante en la patogénesis de la aterosclerosis y contribuye a la morbi-mortalidad cardiovascular encontrada en pacientes con AR (2). Estas enfermedades cardiovasculares ocurren hasta dos veces más en este grupo de pacientes en comparación con la población general (3).

El aumento en la resistencia a la insulina es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (4). Pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo tienen resistencia a la insulina incrementada (5). La resistencia a la insulina se ha reportado previamente en pacientes con AR (6). En un estudio de casos y controles realizado en Italia se encontró que en pacientes con AR la resistencia a la insulina se presentó en el 88.9% comparado con solo el 6.2% de los controles los cuales consistieron de pacientes con enfermedades de tejidos blandos encontrando además una asociación significativa con aterosclerosis subclínica evaluada por medio del engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida (7).

El TNF es una citocina pleiotropica con un papel pivote en desencadenar la respuesta del huésped contra microorganismos; además, es un componente importante de la vía inflamatoria y es sobreexpresado en tejido sinovial y en suero en pacientes con AR y en la placa aterosclerótica (3,8). Se ha observado que contribuye a la aterogénesis por medio de una serie de mecanismos: promoviendo la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, reclutando y activando células inflamatorias dentro de la pared arterial (9).

Varios estudios han sugerido que el TNF pudiera ser un mediador importante en la resistencia a la insulina en modelos animales (10,11). Además, existe evidencia que en pacientes resistentes a la insulina la sobreexpresión ocurre en el tejido adiposo y músculo-esquelético (12,13). La pérdida de peso en sujetos obesos resistentes a la insulina conlleva una reducción sustancial en la expresión y secreción del TNF en asociación con disminución en los niveles séricos de TNF, así como restauración de la sensibilidad a la insulina (14).

Dado los efectos sobre la inflamación y el metabolismo se puede esperar que la neutralización del TNF conduzca a disminuir la resistencia a la insulina y a su vez disminuya el riesgo cardiovascular (15).

Kiortsis et al. No demostraron diferencias significativas en pacientes con AR y espondilitis anquilosante tratados con infliximab por 6 meses en los índices de HOMA y QUICKI (métodos de determinación de resistencia a la insulina y sensibilidad a la insulina respectivamente) pre y postratamiento, aunque se encontraron con tratamiento esteroideo a lo largo del estudio; solo se encontró diferencia significativa pre y post anti-TNF en el grupo que presentó mayores índices en el HOMA y QUICKI a la determinación basal (16). Se reportó en un estudio de 27 pacientes con AR (21 mujeres y 6 hombres, edad promedio 57.1 años y DAS 28 promedio de 4.43) reducción en los niveles séricos de insulina e índice de HOMA tras infusión de infliximab (17). Sin embargo, los pacientes que participaron fueron resistentes a FARME no biológicos y al momento de la infusión del biológico permanecían activos de la enfermedad además que también se encontraban utilizando esteroides. Hasta la fecha existe controversia del papel que tiene el bloqueo anti-TNF sobre la resistencia a la insulina.

JUSTIFICACIÓN

La Artritis Reumatoide se asocia a un incremento en la morbi-mortalidad cardiovascular. Dentro de los factores de riesgo, la resistencia a la insulina tiene gran prevalencia en pacientes con AR. El determinar el efecto de la terapia anti-TNF sobre la resistencia a la insulina nos permitirá conocer su impacto sobre el riesgo cardiovascular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes con AR es la enfermedad cardiovascular desencadenada -entre otros- por el efecto inflamatorio de la enfermedad subyacente. Uno de los factores que contribuyen al riesgo cardiovascular en AR es la resistencia a la insulina en donde se ha observado que el TNF juega un papel importante.

HIPOTESIS

La terapia anti-TNF disminuye la resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide.

OBJETIVO

Evaluar el efecto de la terapia anti-TNF sobre la resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide comparado con pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con FARME no biológicos.

1. Diseño del estudio

Casos y controles

2. Universo del trabajo

Pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de artritis reumatoide y que cumplan con criterios de inclusión.

3. Descripción de las variables

Independiente

- Artritis Reumatoide con tratamiento anti-TNF o FARME

Dependiente

- Resistencia a la Insulina

De confusión

- Actividad de la enfermedad

Definición operativa de las variables

Casos, Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que se encuentren inactivos (DAS 28 <2.6) en tratamiento con anti-TNF que no tengan factores de riesgo para la resistencia a la insulina.

Controles, Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que se encuentren inactivos (DAS 28 <2.6) en tratamiento con FARME no biológicos que no tengan factores de riesgo para la resistencia a la insulina.

HOMA, Homeostasis Model Assessment. Índice para determinar la resistencia a la insulina en ambos grupos cuya fórmula es [insulina en ayuno en suero ($\mu\text{U/ml}$)-glucosa en suero (mmol/l)/22.5]

QUIKI, Insulin Sensitivity Check Index. Índice para medir la sensibilidad a la insulina en ambos grupos a través de la siguiente fórmula [$1/\log$ insulina ($\mu\text{U/ml}$) + \log glucosa (mg/dl)].

Artritis Reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que afecta generalmente de forma simétrica a las articulaciones diartrodiales. Cuenta con criterios para su clasificación.

Disease Activity Score 28 (DAS 28), escala que valora la actividad de la enfermedad, la cual relaciona el número de articulaciones dolorosas (NAD) e inflamadas (NAI), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la valoración de la enfermedad por parte del enfermo mediante una escala visual análoga (EVA). Este índice se calcula mediante la fórmula matemática:

$$\text{DAS 28} = 0.56 \text{ NAD} + 0.28 + \text{NAI} + 0.70 (\text{VSG}) + 0.014 * (\text{EVA})$$

Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), determina concentración de proteínas de fase aguda. Depende de la agregación de hematíes, que es mayor al aumentar la concentración de proteínas como el fibrinógeno o inmunoglobulinas.

Escala Visual Análoga (EVA), valoración de la enfermedad por parte del paciente, alcanzando valores que oscilan entre 0 y 10.

FARME, Fármacos modificadores de la enfermedad: grupo de medicamentos que demuestran cambiar la evolución natural de la enfermedad; algunos de ellos como metotrexate, sulfasalazina, cloroquina etc.

Infliximab, Anticuerpo quimérico resultado de la unión de proteínas humano-murino que se une a las formas solubles y transmembrana del FNT- α , haciendo inactiva a esta citocina.

Etanercept, Anticuerpo quimérico que fusiona el dominio de unión del receptor del factor de FNT-2 con el dominio Fc de la IgG1. El mecanismo de acción es la inhibición del FNT- α mediante la unión a su receptor.

Adalimumab, Anticuerpo monoclonal de la IgG1 con péptidos únicamente humanos. Su mecanismo de acción es mediante la unión específica al FNT- α neutralizando su función biológica al bloquear la interacción con los receptores de superficie celular p55 y p75.

4. Selección de la muestra

Se incluyeron como casos a pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G” del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR en tratamiento con terapia anti-TNF y sin datos de actividad (DAS 28 <2.6).

Los controles fueron pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en tratamiento con FARME no biológicos que no reciban o hayan recibido terapia anti-TNF y sin datos de actividad (DAS 28 <2.6).

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con criterios de clasificación del ACR para Artritis Reumatoide.

- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que se encuentren inactivos (DAS 28 <2.6) en tratamiento con anti-TNF y FARME no biológicos.

- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que no tengan factores de riesgo para la resistencia a la insulina.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide en los que no se tuvo seguimiento a través de la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Pacientes con AR activos o que tuvieran algún factor de riesgo para resistencia a la insulina.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que estuvieran en tratamiento con esteroides, que presentaran índice de masa corporal (IMC $>25\text{kg/m}^2$), diabetes mellitus o consumo de fármacos hipoglucemiantes, presión arterial sistémica $>130/85\text{mmHg}$ o uso de fármacos antihipertensivos, dislipidemia manifestada por triglicéridos $>150\text{mg/dl}$, hipercolesterolemia $>200\text{mg/dl}$, lipoproteínas de alta densidad (HDL $<40\text{mg/dl}$ en hombres y HDL $<50\text{mg/dl}$ en mujeres) o que se encontraran en tratamiento con terapia hipolipemiente, que presentaran un diámetro de cintura $>88\text{cms.}$ en mujeres y $>102\text{ cms.}$ en hombres.

5. Procedimientos

Se determinó el nivel de insulina por electroquimioluminiscencia y glucosa por prueba enzimática colorimétrica en ayuno, en suero de ambos grupos de estudio. Por medio de Homeostasis Model Assessment (HOMA) se determinó la resistencia a la insulina en ambos grupos, siendo normal <1 y la sensibilidad a la insulina por medio de Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) en ambos grupos, siendo normal igual o mayor a 0.38.

6. Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con U de Mann Whitney para comparar las diferencias en la resistencia y sensibilidad a la insulina entre los dos grupos estudiados.

Se utilizó el programa SPSS 15.0

Valor de $P < 0.05$ se consideró significativo

7. Recursos para el estudio

Humanos:

Médicos del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Personal del laboratorio central y análisis clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Materiales:

Computadora

Hoja de recolección de datos (Excel).

RESULTADOS

Un total de 28 pacientes fueron incluidos en el estudio, quince pacientes pertenecieron al grupo con FARME no biológicos (86.6% con metotrexato, 20% leflunomida, 26.6% sulfasalazina y el 20% con antimaláricos), trece pacientes se encontraron bajo tratamiento con terapia biológica anti-TNF (10 con etanercept, 2 con adalimumab y 1 con infliximab).

Del grupo total, solo 3 fueron hombres los cuales pertenecieron al grupo con anti-TNF y el 89.7% fueron mujeres.

La tabla 1 muestra las características basales de ambos grupos en la cual no hubo diferencias estadísticamente significativas.

	FARME N=15	ANTI-TNF N=13	P*
Edad **, años (rango)	44 (21-62)	43 (22-58)	0.69
Peso, kg (rango)	59 (44-68)	61 (48-70)	0.39
Talla, cms (rango)	156 (149-163)	160 (147-168)	0.13
IMC, kg/m ² (rango)	24.3 (16.9-25)	23.1 (20.7-24.8)	0.05
Tiempo de evolución, meses (rango)	6 (4-30)	6 (1-15)	0.43
Tiempo de inactividad, meses (rango)	5 (2-24)	7 (1-48)	0.23
Factor reumatoide, UI/ml (rango)	78.2 (9-553)	66.5 (5-632)	0.47
DAS 28 (rango)	2.30 (2-2.5)	2.3 (1.1-2.5)	0.83
Cintura, cms (rango)	85 (63-87)	83 (71-90)	0.74
Colesterol, mg/dl (rango)	162 (110-199)	151 (116-194)	0.42
Triglicéridos, mg/dl (rango)	92 (71-145)	95 (50-111)	0.41
HDL-colesterol, mg/dl (rango)	57 (50-80)	55 (40-76)	0.19

Mann-Whitney U

** Valores en medianas

En cuanto a la glucosa sérica en ayuno la mediana en el grupo con FARME no biológicos fue de 85mg/dl (rango 41-97) mientras que en el grupo con terapia anti-TNF fue de 80mg/dl (P=0.62), la mediana del nivel de insulina sérica en ayuno en el primer grupo fue de 9.1 μ IU/ml (4-25.6) comparado con 6 μ IU/ml (1.1-17.9) en el segundo grupo sin diferencia estadísticamente significativa (P=0.38).

De manera global en ambos grupos de pacientes se observó aumento en la resistencia a la insulina evidenciado por el índice de HOMA mayor a 1, además disminución en la sensibilidad a la insulina, siendo menor a 0.38.

A pesar de encontrarse en remisión de la enfermedad en el grupo de pacientes con FARME no biológicos la mayoría de ellos (66.6%) presentaron un índice de HOMA mayor a 1 y el 53% un índice de QUICKI menor a 0.38. En el de pacientes con terapia anti-TNF el 53.8% de los pacientes presentó un índice de HOMA mayor a 1 y finalmente en este grupo de pacientes el 61.5% presentó un QUICKI menor a 0.38.

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la resistencia a la insulina, siendo la mediana del índice de HOMA de 1.58 (0.7-0.54) en el grupo con FARME no biológicos vs 1.18 (0.2-4.3) en el grupo con terapia anti-TNF (P=0.53). (**fig. 1**)

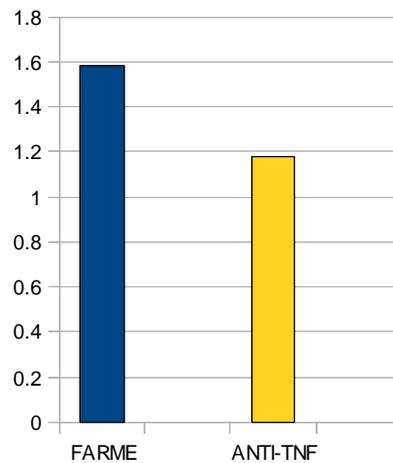


Figura 1. Índice de HOMA

De manera similar, en el grupo de pacientes con FARME no biológicos la mediana del índice de QUICKI fue de 0.36 (0.30-0.42) comparado con 0.37 (0.30-0.51) en el grupo con terapia anti-TNF (P=0.83) sin diferencia estadísticamente significativa. (fig. 2)

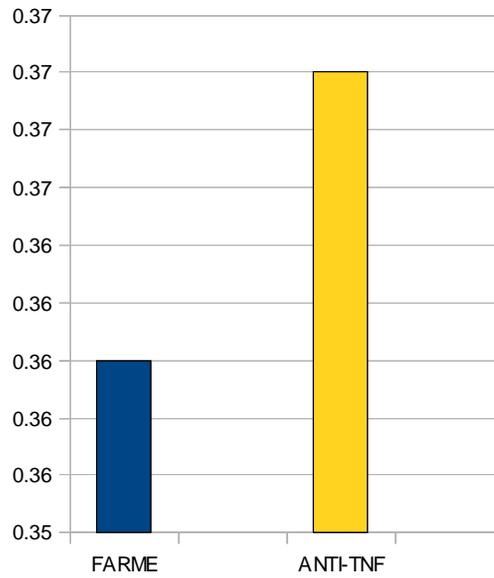


Fig. 2 Índice de QUICKI

DISCUSION

En el presente trabajo se seleccionaron dos grupos de pacientes con artritis reumatoide los cuales no tuvieron algún factor de riesgo ni factor predisponente al desarrollo de resistencia a la insulina como por ejemplo, actividad de la enfermedad ya que se ha observado en algunos estudios una relación directamente proporcional entre actividad de la enfermedad y resistencia a la insulina [16], destacando en nuestros resultados que a pesar de encontrarse en remisión de la enfermedad ambos grupos de pacientes en un mayor porcentaje presentaron aumento en la resistencia de insulina y disminución de la sensibilidad a la insulina.

Kiortsis et al. [16] estudiaron el efecto de la terapia anti-TNF (exclusivamente infliximab) en 28 pacientes con artritis reumatoide los cuales se encontraron activos de la enfermedad, es decir, fueron refractarios a tratamiento con FARME no biológicos y que además se encontraron en tratamiento con prednisona a dosis de 5mg al día, ellos no observaron cambios significativos en el índice de HOMA y QUICKI a pesar de la terapia anti-TNF. Cabe destacar la diferencia en nuestro estudio en cuanto a la selección de los pacientes ya que se excluyeron aquellos con esteroide y que se encontraron activos pero observamos de igual manera ausencia de diferencia significativa en el índice de HOMA y QUICKI en ambos grupos de tratamiento. Rosevinge et al. [17] de igual manera, no observaron disminución de la resistencia a la insulina aunque aquellos utilizaron adalimumab a diferencia de nuestro trabajo en el que la mayoría de los pacientes del grupo con terapia anti-TNF recibió etanercept.

Se han encontrado resultados distintos a los nuestros. En un trabajo realizado en Italia [18] se estudiaron 27 pacientes con AR activos con una DAS 28 promedio de 4.43, ellos encontraron reducción de los niveles séricos de insulina e índice de HOMA tras infusión de infliximab. Un grupo turco encabezado por Oguz [19] incluyó siete pacientes con AR tratados con infliximab detectando disminución en los niveles séricos de insulina así como resistencia a la insulina por medio de HOMA con diferencia estadísticamente significativa. Resultados a favor de la disminución significativa de la resistencia a la insulina también fueron obtenidos en un grupo de pacientes con actividad de la enfermedad en China con el uso de infliximab [20].

Lo destacado de nuestro trabajo radica en comparar directamente el efecto de la terapia anti-TNF vs FARME no biológicos eliminando factores de confusión que definitivamente tienen que ver en la resistencia a la insulina; a diferencia de los demás estudios que se han encargado de evaluar tal fenómeno –ya que ha incluido pacientes obesos, activos de la enfermedad, usuarios de esteroides, con dislipidemia etc. – La única diferencia en nuestros dos grupos de pacientes es la terapia anti-TNF.

Definitivamente la limitación de nuestro trabajo es el número de pacientes y esto puede explicar la ausencia de efecto significativo como resultado, por lo tanto se requieren estudios con mayor número de pacientes que proporcionen datos capaces de de terminar el verdadero impacto de esta modalidad de tratamiento.

CONCLUSIÓN

No encontramos diferencia estadísticamente significativa en la comparación de los dos grupos de tratamiento sobre a resistencia a la insulina.

A pesar de remisión de la enfermedad y de no tener factores para resistencia a la insulina los pacientes de ambos grupos presentaron aumento en la resistencia a la insulina.

1. Zwerina J, Redlinch K, Schett G, Smolen JS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: targeting cytokines. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051:716-29.
2. Van Doormum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis ? *Arthritis Rheum* 2002;862-73.
3. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, Maradit-Kremers H, O'Dell J, Pincus T. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum* 2004;50:1734-9.
4. Paolisso G, Valentini G, Guigliamo D, Mavrazzo G, Tirri R, Gallo M, et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism* 1991;40:902-7.
5. Svenson KLG, Pollare T, Lithell H, Hallgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1998;37:125-30.
6. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo G, Arciello A, Valentini G, Paolisso G. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007;4(2):130-135.
7. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7.
8. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis ZS. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25(Suppl 2):S9-S12.
9. Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 2005;32:430-4.
10. Mallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantappa Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease. *J Rheumatol* 1999;2562-71.
11. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.
12. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.

13. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:1111-16.
14. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
15. Saxne T, Plladino MA Jr, Heinegard D, Talla N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988;31:1041-5.
16. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765-766
17. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Jan-Feb;24(1):83-6
18. Rosenvinge A, Krogh-Madsen R, Baslund B, Pedersen BK. Insulin resistance in patient with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNF alpha therapy. *Scand J Rheumatol* 2007 Mar¹-Apr;36(2):91-96.
19. Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Clin Belg* 2007 Jul-Aug;62(4):218-222.
20. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li TK, Li EK. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007 Sep;26(9):1495-1498.