



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina • División Postgrados



Instituto Nacional de  
Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

Prevalencia, incidencia y características del síndrome  
metabólico en una cohorte de pacientes mexicanos  
con artritis reumatoide temprana

Tesis de Posgrado  
para Obtener el grado de

## **Especialista en Medicina**

en

### **MEDICINA INTERNA** PRESENTA

**Dr. Federico Parra Salcedo**

TUTORES

Dra. Virginia Pascual Ramos

M.Cs. Irazú Contreras Yáñez

Dr. Iván Pérez Díaz

México D.F. Noviembre del 2014



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.



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
Médico, D.F.

## Autorización de Tesis

**Dra. Virginia Pascual Ramos**

Médico adscrito al departamento de reumatología e inmunología del INCMNSZ  
Responsable de la "Clínica de Artritis Reumatoide Temprana" del INCMNSZ

**M.Cs. Irazú Contreras Yáñez**

Trabajadora social de la "Clínica de Artritis Reumatoide Temprana" del INCMNSZ

**Dr. Iván Pérez Díaz**

Médico Internista--Endocrinólogo. adscrito a la subdirección médica del INCMNSZ

**Dr. Alfonso Guías Herrero**

Profesor titular del curso de Medicina Interna en el INCMNSZ

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**

Jefe de enseñanza del INCMNSZ



ÍNDICE	Pag
<b><u>Introducción</u></b> -----	3
<b><u>Artritis Reumatoide y SxMet</u></b> -----	3
<b><u>Material y métodos</u></b> -----	7
<b><u>Análisis estadístico</u></b> -----	11
<b><u>Resultados</u></b> -----	12
<u>Prevalencia del SxMet en AR y grupo control</u> -----	13
<u>Pacientes con AR con y sin SxMet</u> -----	14
<u>SxMet en el control de la enfermedad</u> -----	14
<u>Incidencia del SxMet e impacto en desenlaces</u> -----	15
<b><u>Discusión</u></b> -----	18
<b><u>Conclusiones</u></b> -----	21
<b><u>Bibliografía</u></b> -----	22



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en los pacientes con artritis reumatoide (AR)<sup>1-3</sup>. Existen varios factores riesgo que contribuyen al incremento de la incidencia de las enfermedades cardiovasculares; estos se pueden agrupar en factores modificables y no modificables. Dicha agrupación es de utilidad para enfocar acciones y cambiar el desenlace de los pacientes con riesgo cardiovascular elevado. La inflamación crónica y los múltiples procesos fisiopatológicos involucrados independientemente de la enfermedad que los ocasione, son factores de riesgo cardiovascular bien establecido<sup>4,5</sup>. Hasta la fecha son limitadas las posibles intervenciones para “modificar” el efecto de la inflamación crónica sobre el desarrollo de la aterosclerosis sistémica<sup>6,7</sup>. Con base en los estudios en población general las recomendaciones para los pacientes con AR son intervenir en los factores de riesgo cardiovasculares modificables y simultáneamente disminuir o cesar la actividad de la enfermedad mediante programas establecidos como “treat to target” (T2T)<sup>8</sup>; no solo para disminuir la discapacidad y daño articular que caracteriza la historia natural de la enfermedad, también con el objetivo de mejorar la calidad de vida<sup>9</sup> y posiblemente cambiar los desenlaces cardiovasculares bien conocidos de los pacientes con esta enfermedad<sup>10</sup>. Esto sería equivalente a clasificar a la inflamación crónica causada por AR como un factor cardiovascular modificable y establecer esquemas de tratamientos enfocados para disminuir discapacidad, actividad y mortalidad de los pacientes con AR, al igual de lo que se ha logrado con la morbilidad y mortalidad de la población general<sup>11</sup>.

## ARTRITIS REUMATOIDE Y SÍNDROME METABÓLICO

En los pacientes con AR la prevalencia de SxMet y la distribución de los componentes (DCSxMet) varían según las características de la población estudiada. Zonana-Nacach A y col<sup>25</sup>, reportan una prevalencia de 17.7% de SxMet en los pacientes con AR y enlistan características peculiares de los pacientes con AR y SxMet mexicanos; éstas son: edad, nivel de escolaridad, ingreso económico y tabaquismo. Destaca que la prevalencia reportada es menor a la que se reporta en la población general Mexicana<sup>26</sup>. La DCSxMet en los pacientes con AR es muy heterogénea. En los



estudios<sup>30,37,40</sup> en los cuales la reportan, las características de los pacientes y de la enfermedad (evolución, nivel de actividad, remisión de la enfermedad y tiempo en remisión) así como el tratamiento implementado, periodo en el que consumen antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y corticoesteroides es muy variado. Los factores antes mencionados tienen influencia directa en las comorbilidades que pueda presentar el paciente al momento de la evolución. En el paciente con AR y SxMet, la distinta DCSxMet, no sólo influye las alteraciones desencadenadas por las citocinas inflamatorias. La DCSxMet se puede modificar con el tratamiento que se administre (AINES, fármacos modificadores de la enfermedad [FARMES], esteroides)<sup>31,32</sup> y grado de actividad de la enfermedad<sup>33</sup> así como el tiempo de evolución de la AR<sup>34</sup>. El impacto del SxMet y la DCSxMet sobre el control de la actividad, discapacidad y calidad de vida en los pacientes con AR, que el efecto en los desenlaces cardiovasculares aún no están descritos.

Las diferentes prevalencias de la distribución de componentes del SxMet que se ha reportado en estudios previos, es multifactorial y existen alteraciones de los diferentes componentes del SxMet en donde la actividad de la enfermedad interviene de manera directa, por la cantidad de citocinas proinflamatorias y el periodo de tiempo en el cual el paciente permanece bajo sus efectos inflamatorios, e indirectamente debida a la incapacidad funcional y dolor que refieren los pacientes con intensa actividad.

Con respecto a la dislipidemia en los pacientes con AR estudios previos muestran que la actividad de la AR está asociada con perfil de lípidos anormal y éste mejora con tratamiento efectivo<sup>27,28</sup>. Las alteraciones en el perfil de lípidos se caracterizan por disminución de colesterol HDL (c-HDL), apolipoproteína A1 e incremento en el índice aterogénico (Colesterol total/c-HDL)<sup>33,35</sup>. El tratamiento con estatinas no solo ha demostrado efectos sobre el metabolismo de lípidos también se ha documentado efecto sobre algunas vías de inflamación. McCarey y col<sup>77</sup>, en los resultados del estudio TARA en donde evaluaron el cambio de DAS28 (Disease Activity Score) a 6 meses en los pacientes con AR a quienes se administra atorvastatina 40mg vs placebo, en el desenlace principal no hubo diferencias significativas, sin embargo destaca disminución en los niveles de PCR (log mg/L [-0.46 (-0.64 a -0.28) vs 0.12 (-0.09 a 0.34) p= <0.001] e IL-6 (pg/ml) [-6.6 (-13.2 a 0.01) vs 3.84 (-2.85 a 10.5) p= 0.028] así como reducción en el número de articulaciones inflamadas [-2.69 vs -0.53; una diferencia promedio de -2.16 (95%CI: -3.67 a -0.064, p=0.0058)] en los pacientes con administración de atorvastatina. Los grupos de pacientes incluyeron en este grupo son muy heterogéneos, las características de la enfermedad así como los FARMES que el paciente consumía y dosis de esteroides entre el grupo placebo y al que se le dio atorvastatina.



Otro componente del síndrome metabólico es la glucosa anormal en ayuno, misma que refleja alteración en el metabolismo de la glucosa en donde influye directamente la insulina. La resistencia a la insulina se define como respuesta subóptima en la disminución de la glucosa de la insulina exógena o endógena<sup>46</sup>. Los pacientes con glucosa alterada en ayuno se asocian con niveles mayores de insulina<sup>38</sup>. Dessein PH y col<sup>39</sup>, demostraron que los reactantes de fase aguda predicen resistencia a la insulina en los pacientes con AR. Las múltiples citocinas involucradas en la resistencia a la insulina están asociadas con la inflamación. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es uno de los principales mediadores de la resistencia a la insulina, este efecto es independiente del estímulo para su producción<sup>41,42</sup>. Los niveles séricos de TNF- $\alpha$  se encuentran elevados en pacientes con resistencia a la insulina<sup>43,44</sup>. Esta citocina es un mediador central de la inflamación y del control de la enfermedad en los pacientes con AR. Stavropoulos-Kalinoglou y col<sup>47</sup>, al igual que otros autores<sup>48,49,50</sup> demuestran que la resistencia a la insulina disminuye en los pacientes con AR a quienes se administró anti-TNF- $\alpha$ . Un resultado relevante es que la disminución en la resistencia a la insulina se observó solo en paciente sin obesidad, en los pacientes con obesidad y AR no fue posible disminuir la resistencia a la insulina con la administración de anti-TNF- $\alpha$ . Por el diseño del estudio que solo evaluó resultados a 6 meses, no fue posible determinar si la resistencia a la insulina en los pacientes obesos y con AR impactó en control de la actividad de la enfermedad a largo plazo. Otros resultados interesantes son los obtenidos en estudios realizados por Weisberg y col<sup>59</sup>, también por Xu H y col<sup>60</sup>, en donde se demuestran infiltración de macrófagos en el tejido adiposo independientemente de las comorbilidades de los pacientes con resistencia a la insulina, además tanto los adipocitos como los macrófagos activan cascada de la inflamación por la vía del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (Perixome Proliferator Activated Receptor Gamma)<sup>102</sup>. Las vías implicadas en la fisiopatología de la AR y síndrome metabólico están estrechamente relacionadas, perpetúan la inflamación a través de activación de distintas células por medio de la estimulación sobre el mismo receptor celular. Esto implica mismas rutas intracelulares activadas por receptores homólogos en distintas células (macrófagos y adipocitos) con diversos estímulos, originadas como respuesta al proceso autoinmune<sup>62</sup> y a la secreción de citocinas provenientes del tejido adiposo<sup>55,56,57</sup>. Dentro de la lista de fármacos disponibles para disminuir la resistencia a la insulina<sup>51,52</sup> que por su mecanismo de acción influyen directamente sobre las vías de la inflamación, solo se puede mencionar a las tiazolidinedionas (TZDs)<sup>54</sup>. Las TZDs aumenta la sensibilidad a la insulina por la acción en el tejido adiposo, músculo; en el hígado facilita la utilización de glucosa y disminuye la producción de esta misma<sup>51,52</sup>. Las TZDs se unen y activan a uno o más de los receptores nucleares



PPAR $\gamma$ <sup>68</sup>. Palma y col<sup>63</sup>, comprobaron que la expresión de PPAR $\gamma$  de los monocitos periféricos y los monocitos derivados de macrófagos de los pacientes con AR, tiene correlación inversa con actividad de la enfermedad, y el metotrexate y los corticoesteroides incrementan la expresión de PPAR $\gamma$ . En otras enfermedades autoinmunes se han realizado estudios con resultados prometedores con respecto a la actividad de la enfermedad y la resistencia a la insulina<sup>65,66</sup>. Ormseth y col<sup>64</sup> estudió el efecto de pioglitazona (una TZDs) en pacientes con AR, obtuvieron resultados significativos en la reducción de la proteína C reactiva en comparación con placebo al igual que con los valores séricos de IL-6. La pioglitazona no afectó los niveles séricos de TNF- $\alpha$ . Estos resultados fueron independientes al efecto sobre la resistencia a la insulina. Con base en los resultados de Stavropoulos-Kalinoglou y col<sup>47</sup> y Ormseth y col<sup>64</sup> sugieren que el tratamiento de la AR y la resistencia a la insulina, que interfieran directamente con las citocinas responsables de la activación de las múltiples vías de la inflamación, tiene efectos simultáneos en ambas enfermedades aunque la indicación terapéutica sea sólo una de ellas, que hasta el momento no se traducen en mejores desenlaces a corto o largo plazo.

El componente de hipertensión arterial sistémica como parte del SxMet en pacientes con AR lo reportan hasta 78%<sup>37</sup>, lo cual es mayor en pacientes con AR en comparación con la población general. Los múltiples factores de riesgo para que los pacientes desarrollen HAS se pueden modificar según el tiempo de evolución de AR y los fármacos utilizados previamente. En un metaanálisis realizado por Boyer y col<sup>72</sup> reportan una prevalencia de HAS igual a la de la población general, la HAS en pacientes con AR es más frecuente en los pacientes de mayor edad<sup>69,37,70</sup>. Algunos factores relacionados con el control de la hipertensión arterial sistémica incluyen actividad física, obesidad, uso de AINES, glucocorticoides y leflunomida<sup>71</sup>. Existen algunos estudios en donde concluyen que los pacientes con AR e HAS los IECAs y ARA-II se adjudican efectos sobre las moléculas que intervienen en la inflamación<sup>73,74,75</sup> por lo que lo sugieren como tratamiento de la HAS en estos pacientes<sup>76</sup>. Aún no hay estudios aleatorizados en donde se sustente dicha recomendación.



## MATERIAL Y METODOS

### **Población de estudio**

Se estudiaron los pacientes de La Clínica de Artritis Temprana del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se incluyeron para el análisis a todos los pacientes con menos de un año evolución de la artritis reumatoide en el momento de la evaluación basal. A los pacientes se les propone el plan de tratamiento dirigido en “treat-to target”(T2T).

### **Diseño del estudio**

Para comparar la prevalencia de síndrome metabólico entre la población general se realizó estudio de casos y controles, retrospectivo, observacional. Para comparar los pacientes con AR que en algún momento en su seguimiento presentaron síndrome metabólico con los que no lo presentaron se diseñó estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles anidado en la cohorte de la clínica

### **Evaluaciones clínicas**

En la primera consulta se realizó historia clínica completa donde se obtuvieron las características sociodemográficas. Las muestras sanguíneas se obtuvieron 9 a 12 horas de ayuno, se determinó glucosa (GLU), colesterol total (COL), triglicéridos (TG), colesterol HDL (C-HDL), colesterol LDL (C-LDL), ácido úrico (AU), velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva(PCR), factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-PCC (APCC), también se realizó examen general de orina (EGO).

La evaluación basal así como evaluaciones consecutivas se incluyó, talla, peso, presión arterial, número de articulaciones afectadas dolorosas e inflamadas<sup>78,79</sup>, así como VSG y PCR, se calculó DAS 28<sup>80</sup>, eventos adversos (recolectados mediante interrogatorio con el paciente) y comorbilidades (recolectados durante el interrogatorio). Si la presión arterial era de  $\geq 130/90$  mmHg se midió en dos ocasiones a menos que el paciente ya tuviera el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica. La medición se realizó después de 5 minutos de un periodo de descanso. La medición de la altura y peso se realizó con el mismo equipo el cual es calibrado según las recomendaciones del proveedor.

Los pacientes fueron evaluados cada dos meses durante los primeros dos años del seguimiento y después cada 2, 4, 6 meses (con programación previa en todos los pacientes). Cada seis meses se



solicitaron mediciones de GLU, COL, TG, C-HDL, C-LDL, AU, VSG, PCR y EGO. Las evaluaciones médicas se realizaron por la misma reumatóloga y fueron registradas en formatos estandarizados.

Los registros del tratamiento de AR incluyen tratamientos previos (previo a ingresar a La Clínica) y tratamiento actual; en el que se incluye nombre, dosis, vía de administración, cuando inicia y cuando termina FARMES, corticoesteroides y AINES. Cualquier otro fármaco que esté consumiendo por cualquier otra comorbilidad también fue registrado; para el presente estudio se obtuvieron nombre, dosis, inició y suspensión de antihipertensivos, hipoglucemiantes e hipolipemientes.

Se obtuvieron radiografías de manos y pies (proyecciones anteroposterior y oblicuas) en la primera evaluación y después cada año. Los pacientes se clasificaron con AR erosiva (sí existía al menos un defecto cortical óseo) o no erosiva después de la evaluación minuciosa de la reumatóloga responsable de La Clínica<sup>81</sup>.

Hasta marzo del 2014, se revisaron los datos de 162 pacientes con AR temprana. Enfocados en reportar la prevalencia así como las características del SxMet en los pacientes con AR temprana solo se incluyeron a los pacientes que en su evaluación basal se registró los datos de presión arterial, peso, talla, mediciones en suero de TG, C-HDL y GLU(se excluyeron dos pacientes). Para investigar el síndrome metabólico como factor de riesgo para lograr (o no) la primera remisión mantenida, se analizaron a los pacientes con al menos 24 meses de seguimiento (n= 133). Este periodo de tiempo se eligió con base en los reportes previos de nuestra cohorte en los que el promedio de tiempo en el cual los pacientes logran remisión mantenida es de 13.6 ( $\pm$  8.8) meses<sup>82</sup>

### **Población control**

Para cada caso, se seleccionó un control de una base de datos en la que se incluyeron más de 10,000 adultos mexicanos sin alguna enfermedad conocida o tratamiento administrado, de quienes se obtuvieron muestras sanguíneas para investigar la prevalencia de SxMet en México. Los controles fueron pareados según la edad ( $\pm$  5 años), género, hábito tabáquico, años de educación, menopausia, hipertensión, diabetes y residencia urbana.

Para el análisis de casos y controles anidado en una cohorte: los casos se consideraron a los pacientes con AR quienes en algún momento del seguimiento desarrollan SxMet y los pacientes control se consideraron a los pacientes que nunca desarrollaron SxMet. Los controles fueron pareados según edad, género, menopausia, fecha de diagnóstico del SxMet (fecha de detección) y



la fecha correspondiente a la visita equivalente en el seguimiento, FR, APCC y duración total del seguimiento.

### **Variables**

El Índice de masa corporal (IMC) fue calculado con peso (kg)/ talla (metro<sup>2</sup>). Paciente fumador fue registrado según el reporte de los pacientes, nunca, historia de tabaquismo (al menos un cigarrillo por día al menos en los últimos 3 meses de su vida pero no tabaquismo actual) o tabaquismo actual (al menos un cigarrillo por día por al menos tres meses).

Mujer postmenopáusica se reportó durante la historia clínica y se definió como mujer  $\geq 48$  años de edad y que tienen un periodo de amenorrea de al menos dos años, o mujeres con ooforectomía bilateral  $\geq 55$  años<sup>83</sup>. Nivel de escolaridad reportada en años por el mismo paciente. Número de FARMES, consumo o no de AINES, grupo de fármacos antihipertensivos, hipoglucemiantes e hipolipemientes.

Las mediciones en suero de glucosa en ayuno, AU, COL, C-LDL, C-HDL y TG fueron reportadas en mg/dl. Remisión mantenida se definió con base en el puntaje DAS 28, sí fue  $< 2.6$ <sup>84</sup> y según los criterios de ACR/EULAR 2012<sup>85</sup> sí al menos se mantuvo por 6 meses.

Se consideró que un paciente tiene HAS sí se registró como comorbilidad en los formatos de registro de la clínica, o sí utiliza medicamentos antihipertensivos, o cuando se detectó presión diastólica  $\geq 90$ mmHg o presión sistólica  $\geq 140$ mmHg.

Se consideró que un paciente tiene diabetes mellitus sí el médico lo reportó como comorbilidad, o el paciente hipoglucemiantes o sí se detectó nivel de glucosa fue  $\geq 126$ mg/dl.

Síndrome metabólico (SxMet) fue definido acorde a tres criterios diagnósticos (Tabla 1),<sup>2186,87</sup> En todas las definiciones el IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> fue considerado como un subrogado de la circunferencia  $\geq 102$ cm en masculinos y  $\geq 88$ cm en mujeres.



Tabla 1.

**Criterios de SxMet según: ATP III • AHA/NHLBI • IDF**

<b>ATP III<sup>†</sup></b>	<b>AHA / NHLBI<sup>‡</sup></b>	<b>IDF<sup>‡</sup></b>
IMC $\geq$ 30 k/m <sup>2</sup>	IMC $\geq$ 30 k/m <sup>2</sup>	IMC $\geq$ 30 k/m <sup>2</sup>
TG $\geq$ 150 mg/dl	TG $\geq$ 150 mg/dl o tratamiento para hipertrigliceridemia	TG $\geq$ 150 mg/dl o tratamiento para hipertrigliceridemia
C-HDL $\leq$ 40mg/dl en hombres C-HDL $\leq$ 50mg/dl en mujeres	C-HDL $\leq$ 40mg/dl, en hombres C-HDL $\leq$ 50mg/dl en mujeres	C-HDL $\leq$ 40mg/dl en hombres C-HDL $\leq$ 50mg/dl en mujeres
Presión arterial $\geq$ 130/85 mmHg o diagnóstico previo de HAS	Presión arterial $\geq$ 130/85 mmHg o diagnóstico previo de HAS	Presión arterial $\geq$ 130/85 mmHg o diagnóstico previo de HAS
Glucosa en ayuno $>$ 110mg/dl o diagnóstico previo de DM tipo 2	Glucosa en ayuno $>$ 100mg/dl o diagnóstico previo de DM tipo 2	Glucosa en ayuno $>$ 100mg/dl o diagnóstico previo de DM tipo 2

†The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definition.  
‡The American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute.  
‡International Diabetes Federation (IDF) definition.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Según la distribución de las variables se utilizó prueba de t student y  $X^2$  para las variables de distribución normal y U de Mann-Whitney para las variables de con distribución anormal. En orden, resultados acumulado (actividad de la enfermedad, discapacidad) o variables (PCR y VSG), promedio corresponde a las evaluaciones obtenidas. Durante el seguimiento se perdió datos, en caso del IMC el 3% y en caso de la glucosa el 20%. Los valores faltantes se calcularon por método de imputación por regresión logística, considerado para cada uno patrón arbitrario.

La prevalencia del SxMet fue determinada con base a los diferentes criterios diagnósticos que se aplicaron a los dos meses de la primera evaluación. La prevalencia de SxMet fue comparada entre los pacientes con AR temprana y los controles con la prueba exacta de Fisher.

El modelo de regresión de Cox se utilizó para la evaluación del potencial riesgo de SxMet (definido al momento de la evaluación basal) para lograr remisión, el periodo de tiempo en el que lograron la remisión y el tiempo en el que se mantiene en remisión para cada paciente.

Las variables incluidas en el análisis fueron: edad, género, SxMet (y componentes), uso de corticoesteroides, antimálaricos y dosis acumuladas de FARMES. Se incluyeron variables con significancia estadística en el análisis bivariado ( $p \leq 0.3$ ).

Análisis de regresión de Cox también fue aplicado para identificar los predictores de SxMet incidental. Las variables incluidas fueron seleccionadas por la significancia estadística ( $p = <0.05$  en el análisis bivariado) entre las que se encuentran edad, IMC, DAS 28 acumulado, PCR acumulado, HAQ acumulado, presencia o ausencia de menopausia y según la relevancia clínica (género e hipertensión).

Por último, se realizó análisis de regresión multivariado para investigar si el desarrollar SxMet durante el seguimiento de los pacientes con AR es predictor de remisión. Las variables que se incluyeron en el modelo fueron género, edad, IMC (en la visita en la que se diagnosticó SxMet), el seguimiento, DAS 28 al ingreso a La Clínica y al SxMet incidental.

El análisis estadístico se realizó usando el programa SPSS/PC (v.17.0; Chicago IL).



## RESULTADOS

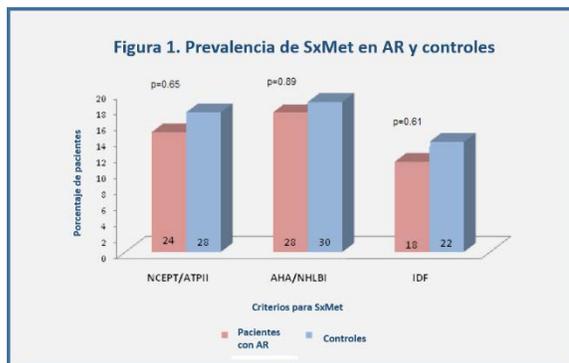
En la medición basal se analizaron 160 pacientes. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (142) con una edad promedio de 38.1 años  $\pm$  12.8, e IMC de 25.9 kg/m<sup>2</sup> (rango 18.1-46.8). La población estudiada tienen FR, APCC, gran actividad de la enfermedad y moderada discapacidad. La minoría de los pacientes tuvieron enfermedad erosiva (9.4%). Las comorbilidades se presentaron en 82 pacientes (51.3%), entre las que se encontraron obesidad 35 (21.9%), hipertensión en 13 (8.1%) y DM en 6 pacientes (3.8%). Pocos pacientes recibían FARMES (27.5%) y corticoesteroides por vía oral (36.9%) cuando fueron referidos a La Clínica (Tabla 2).

<b>Tabla 2.</b>				
<b>Características basales de los pacientes de la cohorte y comparación entre los que tienen y no SxMet (definición de AHA/NHLBI)</b>				
	<b>Total N=160</b>	<b>Pacientes con SxMet N=28</b>	<b>Pacientes sin SxMet N=132</b>	<b>p</b>
<b>Características sociodemográficas</b>				
Genero femenino, N° (%)	142 (88.8)	22 (78.6)	120 (90.9)	0.09
Edad, media $\pm$ DE, (años)	38.1 $\pm$ 12.8	43.1 $\pm$ 10.5	37 $\pm$ 13	0.02
Escolaridad en años, media $\pm$ DE	10.9 $\pm$ 3.8	10.8 $\pm$ 3.5	11 $\pm$ 3.8	0.87
Tabaquismo, N° (%)	16 (10)	2 (7.1)	14 (10.6)	0.74
N° de mujeres en menopausia, (%)	14 (9.9)	3 (13.6)	11 (9.2)	0.46
Índice de Masa Corporal (rango)	25.9 (18.1-46.8)	30.2 (23.1-46.8)	24.8 (18.1-41.7)	0
<b>Características de la enfermedad</b>				
Duración de la enfermedad en meses, media(rango)	5.3 (0.47-11.5)	4.3 (1.4-10.5)	5.3 (0.5-12.5)	0.13
Pacientes con FR, N° (%)	130 (81.3)	25 (89.3)	105 (79.5)	0.29
Pacientes con anti-CCP, N° (%)	134 (83.8)	26 (92.9)	108 (81.8)	0.26
DAS 28, media (rango)	6 (2-8.7)	6.1 (3-8.6)	6 (2-8.7)	0.94
VSG, media (rango), mm/Hr	23 (2-102)	22 (3-77)	23 (2-102)	0.86
PCR, media (rango), mg/dL	0.73 (0-14.7)	0.76 (0.1-8.5)	0.73 (0-14.7)	0.95
HAQ, media (rango)	1.4 (0-3)	1.4 (0-3)	1.5 (0.3)	0.39
Pacientes con erosions óseas, N° (%)	15 (9.4)	6 (21.4)	9 (6.8)	0.03
<b>Comorbilidades</b>				
Pacientes con $\geq$ de 1 comorbilidad, N° (%)	82 (51.3)	22 (78.6)	60 (45.5)	0.001
Pacientes con diabetes, N° (%)	6 (3.8)	5 (17.9)	1 (0.8)	0.001
Pacientes con HAS, N° (%)	13 (8.1)	9 (32.1)	4 (3)	0
Pacientes con IMC $\geq$ 30, N° (%)	35 (21.9)	18 (75)	17 (12.5)	0
<b>Tratamiento</b>				
Pacientes con FARMES, N° (%)	44 (27.5)	9 (32.1)	35 (26.5)	0.64
Pacientes con corticoesteroides, N° (%)	59 (36.9)	11 (39.3)	48 (36.4)	0.83
Pacientes con antimalaricos, N° (%)	26 (16.3)	5 (17.9)	21 (15.9)	0.78
Pacientes con otros fármacos, N° (%)	83 (51.9)	14 (50)	69 (52.3)	0.84

FR= Factor reumatoide. Anti-CCP= anticuerpos contra peptido ciclico citrulinado. VSG= Velocidad de sedimentación globular. HAS=Hipertensión arterial sistémica. IMC= Índice de Masa Corporal. PCR= Proteína C reactiva. HAS= Hipertensión Arterial Sistémica



## CARACTERÍSTICAS Y PREVALENCIA DEL SxMet EN LOS PACIENTES CON AR COMPARADOS CON EL GRUPO CONTROL.



En los pacientes con AR, la prevalencia de síndrome metabólico varió de 11.3% a 17.5%(según los tres grupo de criterios); en los controles sanos, la prevalencia de síndrome metabólico fue similar del 13.8% a 18.8%, como se muestra en la figura 1 (p=0.61 – p= 0.86).

La tabla 3 muestra la distribución de los componentes de síndrome metabólico en los pacientes con AR aplicando los tres grupos de criterios (IDF, AHA y NCEP).

La incidencia del IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> fue de 64.3% a 100%; en la de triglicéridos es de 92.9% a 95.8%; la de C- HDL va de 94.4% a 96.4%. La incidencia de la presión arterial  $\geq 130/85$ mmHg (o diagnóstico previo de hipertensión) de 20.8% a 22.2% y glucosa en ayuno  $\geq 110$ mg/dl (o diagnóstico previo de DM) de 27.8% a 53.6%.

	ATP III/NCEP	AHA/NH LBI	IDF
<b>Número (%) de pacientes con SxMet y AR</b>	N° (%)	N° (%)	N° (%)
	24 (15)	28(17.5)	18 (11.3)
<b>DCSxMet en los pacientes con SxMet y AR</b>			
	N° (%)	N° (%)	N° (%)
<b>IMC</b>	18 (75)	18 (64.3)	18 (100)
<b>TG</b>	23 (95.8)	28 (92.9)	17 (97.4)
<b>C-HDL</b>	23 (95.8)	27 (96.4)	17 (94.4)
<b>HAS</b>	5 (20.8)	6 (21.4)	4 (22.2)
<b>Glucosa en ayuno</b>	11 (45.8)	15 (53.6)	5 (27.8)

SxMet = Síndrome Metabólico. AR= Artritis reumatoide. IMC = Índice de Masa Corporal. TG= Triglicéridos. C-HDL = Colesterol HDL. HAS= Hipertensión arterial sistémica.



## DIFERENCIAS BASALES ENTRE LOS PACIENTES CON Y SIN SxMET

La comparación de las características basales entre los pacientes con AR con y sin SxMet es esquematizada en la tabla 2. Los pacientes con SxMet según la definición AHA/NHLBI, tuvieron mayor edad, IMC, mayor enfermedad erosiva y con mayor tendencia en los hombres. Como se esperaba, la pacientes con AR temprana y SxMet tuvieron más DM, hipertensión y obesidad; en promedio otras comorbilidades fueron igual de frecuentes en los pacientes de La Clínica con o sin SxMet (7.1% vs 19.7 %,  $p=0.17$ ). Las variables relacionadas con la actividad de la enfermedad fueron similares en ambos grupos. En los pacientes con AR temprana y SxMet en la medición basal, exploramos la posibilidad de los componentes del SxMet y la actividad de la enfermedad. Sólo el IMC se relacionó con actividad, de tal forma que los pacientes con  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  tuvieron mayor PCR que el resto de los pacientes (1.03mg/dl [0.2-8.5] vs 0.65mg/dl [0-14.7],  $p=0.02$ ).

## SÍNDROME METABÓLICO AL INICIO DEL SEGUIMIENTO Y EL RIESGO DE LOGRAR REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

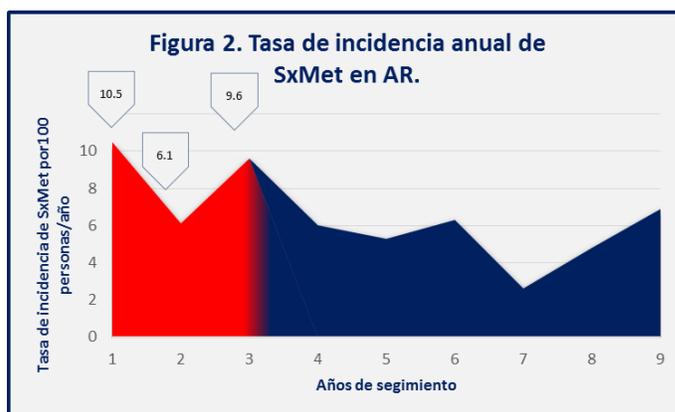
Como se mencionó, 133 pacientes tuvieron al menos 24 meses de seguimiento. Entre estos pacientes solo 108 (81%) tuvieron al menos un periodo de remisión mantenida según los criterios de ACR/EULAR. El tiempo promedio en que los pacientes lograron la remisión de la enfermedad fue de 14 meses [4-80]; se mantuvieron en remisión durante 16 meses [6-104]. De los 108 pacientes que mantuvieron remisión de la AR, el 20.4% (22) se diagnosticó con SxMet (criterios de la AHA/NHLB). No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que lograron la remisión, el tiempo promedio en el que se alcanzó la remisión, ni el periodo en el que mantuvieron entre los pacientes con y sin SxMet.

Se obtuvieron resultados similares cuando se definió remisión de la enfermedad acorde a DAS 28.

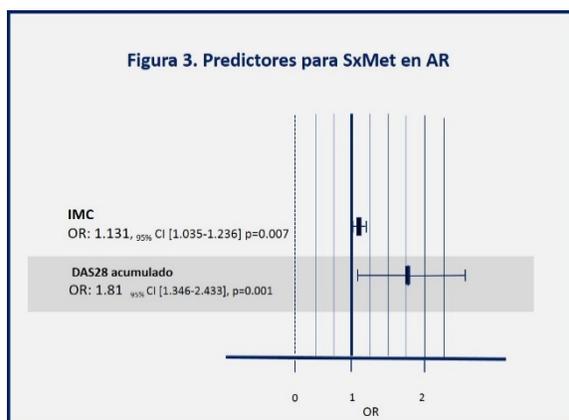


## INCIDENCIA DE SxMET EN LOS PACIENTES CON AR E IMPACTO EN DESENLACES

Con intención de investigar la relación que existe entre el SxMet y la actividad de la enfermedad, detectamos los pacientes que desarrollaron SxMet en el seguimiento (SxMet incidental). Según los criterios de la AHA/NHLBI, 39 pacientes de los 113 que en la medición basal se encontraron libres del síndrome metabólico (34.5%) desarrollaron síndrome metabólico. La tasa de incidencia anual del SxMet fue de 8 por 100 personas-año (figura 2).



Las características basales y del seguimiento hasta la fecha en la que desarrollaron SxMet incidental (fecha índice) se compararon entre los pacientes con AR, con y sin síndrome metabólico se presentan en la tabla 4.



Los pacientes con artritis reumatoide con SxMet incidental tuvieron mayor edad, menos nivel de educación y con más frecuencia fueron postmenopáusicas; tuvieron IMC más altos, mayor actividad acumulada de la enfermedad y discapacidad previa la fecha índice. También fue más frecuente que desarrollaran enfermedad erosiva que sus homólogos.



**Tabla 4**  
**Características de los pacientes con AR temprana hasta la fecha índice<sup>‡</sup>**  
**Comparación entre los que desarrollan SxMet y quienes no lo hacen**

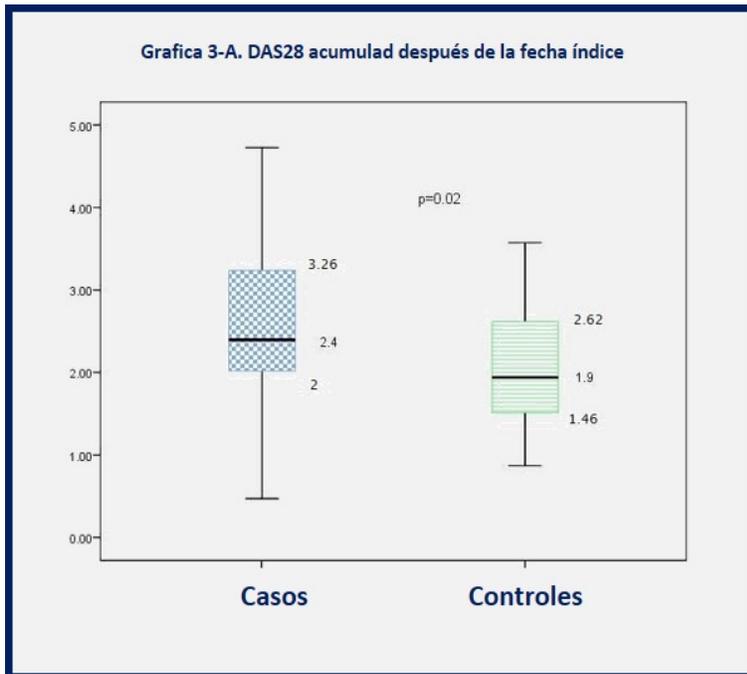
	Pacientes sin SxMet N=74	Pacientes con SxMet incidental N=39	p
<b>Características sociodemográficas</b>			
Género femenino, N° (%)	68 (91.9)	35 (89.7)	0.74
Edad en años, media ±DE	33.6±11.9	42.7±13.8	0
Escolaridad en años, media ±DE	11.6±3.6	10±4.2	0.04
Tabaquismo actual, N° (%)	10 (13.5)	2 (5.1)	0.21
N° de pacientes con menopausia (142 ♀)	4 (4.4)	7 (20)	0.03
Índice de Masa Corporal, media (rango)	23.9 (21.5-26.6)	26.8 (24.5-29.8)	0
<b>Características de la enfermedad</b>			
Evolución de la enfermedad en meses, media (rango)	5.4 (3.9-7)	5.3 (2.9-7.3)	0.38
Pacientes con Factor Reumatoide, N° (%)	59 (79.7)	29 (74.4)	0.63
Pacientes con anti-CCP, N° (%)	63 (85.1)	29 (74.4)	0.21
DAS28 acumulado*, media(rango)	2.4 (2.1-3.05)	3.3 (2.7-5.8)	0
VSG acumulado*, media(rango), mm/H	12.5 (8.6-18.2)	21 (10.2-35)	0.008
PCR acumulado*, median (rango), mg/dL	0.28 (0.15-0.58)	0.52 (0.26-1.21)	0.007
HAQ acumulado*, media (rango)	0.2 (0.12-0.43)	0.38 (0.25-1.13)	0.001
Pacientes con erosiones <sup>‡</sup> , N° (%)	27 (34.5)	23 (59)	0.03
Tiempo de seguimiento en meses, meses (rango)	72 (42-94.5)	90 (70-108)	0.003
<b>Comorbilidades</b>			
Pacientes con $\geq 1$ comorbilidad, N° (%)	35 (47.3)	20 (51.3)	0.67
Pacientes con diabetes, N° (%)	0	1 (2.6)	0.35
Pacientes con hipertensión, N° (%)	1 (1.4)	3 (7.7)	0.12
Pacientes con IMC $\geq 30$ , N° (%)	3 (4.1)	10 (25.6)	0.001
<b>Tratamiento **</b>			
Pacientes con FARMES, N° (%)	17 (23)	15 (38.5)	0.12
Pacientes con corticoesteroides, N° (%)	26 (35.1)	12 (30.8)	0.68
Pacientes con antimaláricos, N° (%)	12 (16.2)	8 (20.5)	0.61
Pacientes con otros fármacos, N° (%)	37 (50)	22 (56.4)	0.56

Fecha índice= Fecha en que se diagnóstica síndrome metabólico incidental. IMC = Índice de Masa Corporal. FARMES= Farmacos Antireumáticos Modificadores de la Enfermedad. ‡ Considerado hasta la fecha índice \* Considerado hasta antes de la fecha índice. \*\* Hasta la última visita de seguimiento

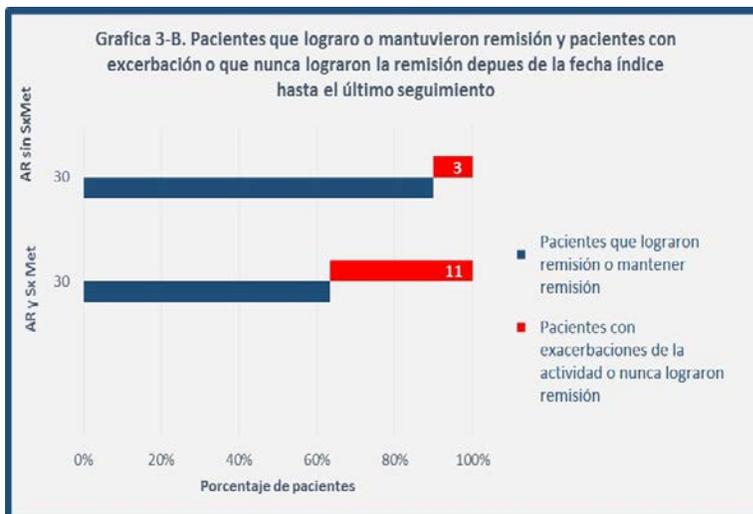
Se realizaron varios modelos de regresión de Cox con características antropométricas y demográficas así como con la actividad de la enfermedad. Con resultados similares en los distintos modelos de regresión, se encontró que los únicos predictores del SxMet al seguimiento de los pacientes fueron DAS 28 acumulado (OR: 1.81 [95% IC : 1.346-2.433] p= 0.001) y IMC a inicio del seguimiento (OR: 1.131 [95% IC: 1.035-1.236] p= 0.007) (figura 3).

Para analizar el impacto del SxMet incidental sobre la actividad de la enfermedad, se diseñó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte; de los 39 pacientes con SxMet incidental, 30 fueron pareados con controles. Se parearon por género, edad, menopausia, FR, APCC y seguimiento. Como se esperaba, las características de paramiento fueron similares (genero, edad, presencia de menopausia, factor reumatoide, APCC y el seguimiento) y fue evidente la diferencia en el IMC de los pacientes con y sin SxMet incidental.

Los pacientes con SxMet incidental tuvieron mayor IMC que los controles (IMC: 30.1 kg/m<sup>2</sup> [26.3-31.4] vs 24 kg/m<sup>2</sup> [20.7-27.7], p= 0.001)



Se realizó análisis con regresión logística con el objetivo de identificar factores predictores para remisión de la AR después de SxMet incidental. Los únicos datos predictores para alcanzar y lograr mantener la remisión después de la fecha índice fueron: MetS incidental (OR: 0.2, 95%CI: 0.01-0.99,  $p=0.05$ ) and DAS28 al inicio del seguimiento (OR: 0.7, 95%CI: 0.2-0.9,  $p=0.02$ ) (figura 4).

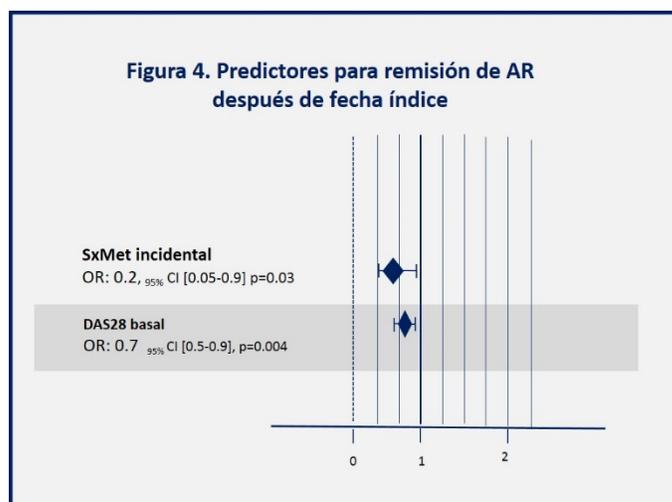


Se compararon los desenlaces acumulados relacionados a la actividad de la enfermedad posterior al desarrollo de SxMet entre los casos y controles, los resultados que se obtuvieron se resumen en las gráficas 3-A y 3-B. Se puede sintetizar en que los pacientes con SxMet incidental acumulan mayor DAS28 y de este

grupo de pacientes, un porcentaje menor de pacientes alcanzan la remisión de la enfermedad o mantienen la remisión y hay mayor número de pacientes tuvieron recaída a pesar de que el tratamiento pre y post fecha índice fue similar al grupo control.



Con los resultados obtenidos en nuestro estudio fue posible identificar características de los pacientes con AR que predicen respuesta del tratamiento en relación a la actividad de la enfermedad (figura 4).



## DISCUSIÓN

La prevalencia de SxMet en los pacientes con AR temprana fue de 11 a 18%, la cual es similar a la del grupo control. La distribución de los componentes del SxMet es similar en los pacientes con AR y grupo control, a excepción de mayor frecuencia del componente de C-HDL en los pacientes con AR temprana. Los pacientes con AR que en el transcurso del seguimiento desarrollan SxMet tuvieron mayor edad, IMC, daño radiográfico que los pacientes con AR sin SxMet incidental.

En el 2008, Chung y col<sup>34</sup> concluyen que la prevalencia del SxMet fue mayor que el grupo control que en los pacientes con AR y que esta relación es independiente de la edad, raza, género e IMC, otro resultado importante en este estudio fue que los pacientes con mayor tiempo de evolución de la AR la prevalencia de SxMet fue mayor. La discrepancia de nuestros resultados con este estudio tal vez se deba a que los pacientes que se incluyeron en nuestro estudio fueron más jóvenes y con menos tiempo de evolución de la AR. En el estudio de Chung y col<sup>34</sup> incluyeron pacientes con mínimo tenían 2 años de evolución con AR y la edad de sus pacientes fue de 43 a 67 años; con base la fisiopatología y la historia natural de la AR se puede inferir que se tuvo poco tiempo dentro del periodo de ventana terapéutico para modificar los efectos de la inflamación sistémica característicos de la enfermedad a nivel cardiovascular, resistencia de la insulina y el metabolismo de lípidos. También es bien conocido que a mayor edad aumenta la prevalencia de enfermedades crónicas como hipertensión arterial sistémica y se presentan alteraciones en el metabolismo de los



lípidos propias del climaterio independientemente de las comorbilidades; esto en relación con el promedio de edad de los pacientes de nuestro estudio que fue de 38.1 [ $\pm$  12.8] años y la menor prevalencia de SxMet en los pacientes con AR de nuestro estudio; la prevalencia de nuestro estudio fue similar a la reportada por Zonana-Nacach y col<sup>22</sup>, su estudio se realizó en población mexicana con AR, en la cual la edad de presentación de la AR es más joven con respecto al resto del mundo. En un metaanálisis realizado por Zhang y col, evidencian que la mayor prevalencia del SxMet en los pacientes con AR. A la fecha ningún metaanálisis ha incluido pacientes mexicanos. En revisiones del tema AR y SxMet<sup>88,89</sup> concluyen que el SxMet no es infrecuente en los pacientes con AR, basados en publicaciones en donde reportan una gran prevalencia del SxMet.<sup>90,91,92,93</sup> Mok y col<sup>94</sup> reporta que la prevalencia de SxMet en paciente AR con menos de dos años de evolución es del 20%. En la mayoría de los estudios los controles se parean por a sexo, edad y algunos casos la raza. En nuestro estudio se pareo a los controles por edad, género, tabaquismo, menopausia, hipertensión, diabetes y medio ecológico en el que habitan (rural o urbano). El pareamiento estricto de las variables antes enlistadas además del estrecho seguimiento de los pacientes y que sean pacientes con AR temprana, son características únicas de este estudio y justifica los hallazgos.

Las características de la cohorte de pacientes incluidos en La Clínica de Artritis Temprana<sup>78,81,82</sup>, hace posible evaluar la incidencia de SxMet y ser el único estudio donde se establece la relación causa-efecto entre la actividad de la AR y SxMet incidental. Es la primera vez que se describe la tasa de incidencia del SxMet en los pacientes con AR, esta es de 8 por 100 personas año. La tasa de incidencia disminuye después del tercer año; esto se puede explicar por la gran actividad de la AR al diagnóstico además de la búsqueda intencionada de las comorbilidades en los pacientes que se ingresan por primera vez en La Clínica. No se encontró relación entre la prevalencia de SxMet y diferentes resultados relacionados con remisión de AR (el tiempo en el que se logra remisión de enfermedad y el tiempo en el que mantienen la remisión de la enfermedad), otros estudios reportan resultados similares en donde la prevalencia del SxMet no estuvo asociada con la actividad de la AR<sup>90,91</sup>. No obstante en nuestro estudio el  $IMC \geq 30\text{k/m}^2$  al inició del seguimiento tuvo una relación directamente proporcional con mayor actividad de la enfermedad (mayor PCR) desde la primera evolución clínica. Además como parte del vínculo entre las vías de la inflamación entre el SxMet y AR, el  $IMC \geq 30\text{k/m}^2$  también resultó uno de los dos predictores para SxMet incidental; el segundo fue el DAS 28 acumulado previo a la fecha índice.



En nuestros resultados la prevalencia de SxMet se asoció con mayor enfermedad erosiva. Con respecto a las erosiones óseas en los pacientes con AR está bien documentado que a mayor actividad de la AR mayor riesgo de tener enfermedad erosiva. En nuestra cohorte los pacientes con más actividad de la enfermedad fueron aquellos con SxMet incidental, esto debido a que los pacientes con SxMet incidental se asociaron con mayor número de recaídas o simplemente no lograron remisión de la AR en comparación con los pacientes sin SxMet y AR. Gremese y col<sup>37</sup> describen pacientes con AR de larga evolución con actividad de la enfermedad y que se trataron con ant-TNF; los pacientes con AR y SxMet tienen menor probabilidad de lograr respuesta adecuada. Los datos obtenidos en de esté al igual que los nuestros, apoyan que los pacientes con SxMet tienen un estado de inflamación crónica que favorece el que los pacientes con AR no alcance control de la enfermedad, además de que contribuye a la respuesta inadecuada al tratamiento de la AR.

Los hallazgos más relevantes fueron que el SxMet incidental y la actividad con la que comenzaron el seguimiento dentro de la cohorte, resultaron los únicos predictores para mantener o lograr remisión de la actividad de la enfermedad hasta la última fecha del seguimiento. De tal forma que el tener obesidad (uno de los componentes del SxMet más frecuente en nuestros pacientes y un estado de inflamación crónica) previo a las manifestaciones articulares de la AR, condiciona que tengan mayor actividad en el momento que se presentan los primeros datos de sinovitis en comparación con los pacientes con  $IMC \leq 30\text{kg/m}^2$ . Esto es la traducción clínica del suministro sistémico de las citocinas proinflamatorias originada por la sinovitis, extra a las ya existentes derivadas de los adipocitos. Con el objetivo de mantener un periodo de remisión prolongado quizás se deban realizar estudios controlados en que se administren fármacos que disminuyen vías alternas de inflamación en los pacientes con AR, además de los FARMES y el plan de tratamiento T2T. Sustentado con los resultados de estudios de Stavropoulos-Kalinoglou y col<sup>47</sup>, y Ormseth y col<sup>64</sup> entre otros<sup>103,104</sup>, se debe indagar sobre distintos desenlaces que se tendrían en los pacientes con AR a quienes desde la primera evaluación clínica se plantean bloquear diferentes vías de inflamación, sin subestimar los cambios en niveles séricos de reactantes de fase aguda, los cuales Solomon y col. han reportado la relación entre la elevación de marcadores bioquímicos de inflamación y los desenlaces cardiovasculares de los pacientes con AR en comparación con población sana <sup>1</sup>. Lo anterior permite realizar dos categorías en la evaluación del riesgo cardiovascular de los pacientes con AR temprana: 1. Los pacientes con AR y SxMet, 2. Pacientes con AR sin SxMet; esto con objeto de individualizar el arsenal terapéutico que se puede utilizar para modificar los factores de riesgo CV entre estos dos grupos. De acuerdo con Massarotti E.M y



Solomon D<sup>105</sup>, es posible decir que el tratamiento “completo” de los pacientes con AR deberá cumplir con la eliminación o al menos el control de la inflamación crónica independientemente del origen. Esto quizás obliga a agregar un requisito a la lista de las recomendaciones de T2T que incluya búsqueda intencionada de SxMet así como tratamiento del mismo ya que no sólo representa mayor riesgo de afección cardiovascular, si no también influye en los desenlaces relacionados con la actividad de la AR.

Las limitaciones del estudio son el tamaño de la muestra, en especial los hombres que se incluyeron. El que más del 50% de los pacientes reciben esteroides, colorquina y/o metotrexate un mes antes de ingresar a la cohorte; estos fármacos puede alterar la prevalencia del SxMet por la afección en el perfil de lípidos, el peso y la glucosa<sup>38,39</sup>. El que la Clínica este establecida en un centro de referencia, lo que alterar la selección de pacientes. Otra limitación importante es que la cohorte de pacientes incluye únicamente a pacientes mexicanos con particularidades genéticas, por lo que los resultados no pueden ser generalizados.

## CONCLUSIÓN

La prevalencia de SxMet en los pacientes mexicanos con AR temprana es variable según los criterios que se apliquen, pero no mayor que el grupo control.

La incidencia de SxMet en los pacientes con AR temprana es de 34.5% a los 9 años de seguimiento. Los pacientes con AR que tienen mayor IMC y más actividad acumulada (DAS28 acumulado) se pueden predecir el desarrollo de SxMet durante el seguimiento. Por otra parte mayor actividad basal y el SxMet incidental predicen peor respuesta al tratamiento.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3444-3449.
2. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haga M, Kleinheksel SM, Cathey MA. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:481-94.
3. Wållberg-Jonsson Söhman-ML, Rantapää Dahlqvist S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 34:445-451.
4. Soubier M, Barber ChN, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014.
5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
6. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–1177.
7. Landewe RBM, van den Borne BE, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000;355:1616 –1617.
8. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Smolen JS, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7
9. Bakker M. F et al. Low-Dose Prednisone Inclusion in a Methotrexate-Based, Tight Control Strategy for Early Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):329-339.
10. Friedewald et al. “AJC Editor’s Consensus: Rheumatoid Arthritis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease” *Am J Cardiol* 2010;106:442-447.
11. National Heart Lung, and Blood Institute. *Morbidity and Mortality: 2009 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases.* Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health.



#### Artritis reumatoide

20. Peters MJL, Vokko P et al. Does Rheumatoid Arthritis Equal Diabetes Mellitus as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease? A Prospective Study. *Arthritis and Rheumatism* 2009;61(11):1571-79.
21. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.
22. Zhang J, Fu L, Shi J, Chen X, Li Y, Ma B, Zhang Y. The risk of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Plos One* 2013; 8(10):e78151.
23. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella d, Mennillo GA, Arciello a et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Resp* 2007; 4(2):130-5.
24. Ridker PM. The time for cardiovascular inflammation reduction trials has arrived: how low to go for hsCRP? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1222-1224

#### Artritis reumatoide y síndrome metabólico

25. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *JCR* 2008; 14:74-77.
26. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res.* 2004;35:76–81
27. Park YB, Choi HK, Kim MY, et al. Effect of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med.* 2002;113:188 –193.
28. Choi HK, Seeger JD. Lipid profile among US elderly with untreated rheumatoid arthritis: The third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol.* 2005;32:2311–2316.
29. Toms T, Panoulas V, John H et al Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009, 11:R110.
30. Santos MJ, Fonseca JE. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis-the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port* 2009;34(4):590-8.



31. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2002;4:R5.
32. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:842-845.
33. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:372-381.
34. Chung PC, Oesera A, Solus FJ et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196(2):756-763.
35. Park YB, Lee SK, Lee WK et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701-1704.
36. Seriol B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in patient with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheumatol* 2008;32(2):355-7.
37. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, et al. Metabolic syndrome is common among middle to older age Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:28 –33
38. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal k, Chu J at el. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139 (10):802-9.
39. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix A, et al. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2006;29:462– 466.
40. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM 3er et al. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome Associated with Rheumatoid Arthritis in Patients Without Clinical Cardiovascular Disease. *J Rheumatol* 2011. 38 (1):29-35.



41. Moller DE: Potential Role of TNF-[alpha] in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. Trends in Endocrinology and Metabolism 2000, 11:212-217.
42. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A: Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends in Immunology 2004, 25:4-7.
43. Hotamisligil GS: Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999, 107:119-125.
44. 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, 97:1111-1116
45. Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. 2002, 2:364-371.
46. Moller DE, Flier JS: Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med. 1991;325(13):938
47. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF et al: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2012 Jul 5;14(4):R160.
48. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Llorca J: Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF $\alpha$ ; therapy. Annals of the New York Academy of Sciences 2010;1193:153-159.
49. 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.
50. Serio B, Paolino S, Ferrone C, Cutolo M: Effects of etanercept or infliximab treatment on lipid profile and insulin resistance in patients with refractory rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007, 26:1799-1800.



51. 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, 26:1495-1498.
52. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1188
53. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1106
54. Esterson YB, Zhang K, Koppaka S et al. Insulin sensitizing and anti-inflammatory effects of thiazolidineones are heightened in obese patients. *J Investig Med* 2013;61(8):1152-60.
55. Mauer J, Bhagirath C, Goldau J. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nature Immunology* 2014;15:423-430.
56. Wellen K.E, Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785-88.
57. Kanneganti TD and Deep Dixt. Immunological complications of obesity. *Nature Immunology* 2012;13:707-712.
58. Andersson CX, Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U: Inflamed adipose tissue, insulin resistance and vascular injury. *Diabetes Metab Res Rev* 2008, 24:595-603.
59. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796 –1808, 2003
60. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112:1821–1830, 2003
61. Kim SG, Ryu OH, Kim HY, Lee KW, Seo JA, Kim NH, Choi KM, Lee J, Baik SH, Choi DS: Effect of rosiglitazone on plasma adiponectin levels and arterial stiffness in subjects with prediabetes or non-diabetic metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006, 154:433–440



62. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB: Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957–2963
63. Palma A, Sainaghi PP, Amoruso A, Fresu LG, Avanzi G, Pirisi M, Brunelleschi S: Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  expression in monocytes/ macrophages from rheumatoid arthritis patients: relation to disease activity and therapy efficacy—a pilot study. *Rheumatology* 2012, 51:1942–1952.
64. Ormseth M, Oeser AM, Cunningham A et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist effect on rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:R110
65. Bongartz T, Coras B, Vogt T, Schölmerich J, Müller-Ladner U: Treatment of active psoriatic arthritis with the PPAR $\gamma$  ligand pioglitazone: an openlabel pilot study. *Rheumatology* 2005, 44:126–129.
66. Rojas JG, Urrutia AX, Galarza E et al. Pioglitazone improves the cardiovascular profile in patients with uncomplicated systemic lupus erythematosus: a double-blind randomized clinical trial. *Lupus* 2012, 21:27–35.
67. Shahin D, Toraby EE, Abdel-Malek et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist (pioglitazone) and methotrexate on disease activity in rheumatoid arthritis (experimental and clinical study). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2011, 4:1–10.
68. Hernández Jiménez S, Aguilar Salinas C.A, Gómez Pérez F.J. Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002;10(2):69-76
69. Manavathongchai S, Bian A, Hee Rho Y, et al. Inflammation and Hypertension in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(11):1806-11.
70. Solomon D.H, Karlson E. W, Rimm E.B et al .Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women Diagnosed With Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-07.



71. Soubrier M, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* (2014), doi:10.1016/j.jbspin.2014.01.009
72. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011;78:179–83.
73. Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:2095–101.
74. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008;117:2262–9.
75. Dagenais NJ, Jamali F. Protective effects of angiotensin II interruption: evidence for antiinflammatory actions. *Pharmacotherapy* 2005;25:1213–29.
76. Peters 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;69:325-331.
77. McCarey D.W, McInnes I.B et al. Trial of Arotvastatina in Reumatoid Arthritis (TARA) double-blind, randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.
78. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Villa-Moreno AR, Cabiedes Conteras J†, Rull-Gabayet M. Medication persistence over two-years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factor and relationship with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(1):R26.
79. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992; status and review. *Arthritis Care Res* 1992; 5:119-129.
80. Kosinski M, Keller SD, Ware JE Jr, Hatoum HT, Kong SX. The SF-36 Health Survey as a generic outcome measure in clinical trials of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Relative validity of scales in relation to clinical measures of arthritis severity. *Med Care* 1999; 37:MS23-29.
81. Contreras-Yáñez I, Ponce de León S, Cabiedes J†, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients who achieved remission with disease modifying anti-rheumatic drugs. *Am J Med Sc* 2010; 340 (4):282-90.



82. Contreras-Yáñez I., Rull-Gabayet M., Pascual-Ramos V. Early disease activity suppression and younger age predict excellent outcome of recent-onset rheumatoid arthritis patients with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:402-408.
83. Vázquez Martínez de Velasco E, Morfín Martín J, Motta Martínez E. Guías de práctica clínica. Estudio de climaterio y menopausia. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(9):S253-S276.
84. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriated tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1410-1413.
85. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, Aletaha D et al. American College of Rheumatology/European League against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3):573-86.
86. Expert panel on detection, evaluation and treatment on high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
87. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62.
88. da Cunha VR, Viegas Brenol C, Tavares Brenol JC, Machado Xavier R. Rheumatoid arthritis and metabolic síndrome. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(3):260-8.
89. Ferraz-Amaro I, González-Juanatey C, López-Mejías r, Riancho-Zarrabeitia L, González-Gay MA. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation* 2013; Article ID 71028, 11 pages.
90. Karimi M, Mazloomzadeh S, Kafan S, Amirmoghdami H. The frequency of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and in controls. *International J of Rheum Dis* 2011; 14(3):248-54.
91. Sahebari M, Goshayeshi L, Mirfeizi et al. Investigation of the association of metabolic syndrome and disease activity in rheumatoid arthritis. *The Scientific World Journal* 2011; 11:1195-1205.
92. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: associations with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010; 62(11):3173-82.



93. Mok C C, Choi Ko GT, Yin Ho L, Lung Yu K, To Chan P, Hung To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the Metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (2):195-202.
94. Rostom S, Mengat M, Lahlou R, Hari A, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Metabolic Syndrome in rheumatoid arthritis: a case control study. *BMC* 2013; 14:147.
95. Crowson CS, Myasoedova E, Davis III JM, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, Fitz-Gibbon P, Rodeheffer RJ, Gabriel SE. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2011; 38(1):29-35.
96. Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KM, Kitis GD. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4):R110.
97. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IMF, Machado CA, DE Castro H, Chaves JR, Xavier RM. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scan J Rheumatol* 2012; 41 (3):186-91.
98. Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risks. *Autoimmunity reviews* 2011; 10:582-89.
99. Blazar BR, Whitley CB, Kitabchi AE, Tsai MY, Santiago J, White N, Stentz FB, Brown DM. In vivo chloroquine-induced inhibition of insulin degradation in a diabetic patients with severe insulin resistance. *Diabetes* 1984; 33:1133-37.
100. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796 –1808, 2003
101. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112:1821–1830, 2003



102. Hotamisligil Gökhan S. Role of Endoplasmic Reticulum Stress and c-Jun NH2-Terminal Kinase Pathways in Inflammation and Origin of Obesity and Diabetes

103. 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, 26:1495-1498.

104. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, et al: Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006, 24:83-86

105. Massarotti and Solomon. The potential role of “non-rheumatic” therapies in rheumatic disease. Arthritis Research & Therapy 2013, 15:124