

GMD

Facultad Cs. Médicas  
Biblioteca



TFEM2343



Trabajo Final Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica.

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

## **“Síndrome metabólico en pacientes con artritis reumatoidea en Hospital de tercer nivel”**

**Autora:** María Florencia Martínez.

**Tutores:** Mariana Lagrutta y Francisco Consiglio.

Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario

## **INDICE**

Índice.....	Página 2
Abreviaturas.....	Página 3
Introducción.....	Página 4-5
Objetivos.....	Página 6
Material y Métodos:	
1. Diseño.....	Página 7
2. Criterios de inclusión y exclusión.....	Página 7
3. Análisis estadístico.....	Página 8
4. Variables.....	Página 8
5. Definiciones.....	Página 9-11
Resultados.....	Página 12-22
Discusión.....	Página 23-29
Limitaciones.....	Página 30
Conclusión.....	Página 31
Referencias Bibliográficas.....	Página 32-37
Anexos.....	Página 38-40

## **ABREVIATURAS**

**SM:** Síndrome metabólico

**AR:** Artritis Reumatoidea

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**ACPA:** anticuerpos contra péptidos citrulinados

**FR:** factor reumatoide

**PCR:** proteína C reactiva

**VSG:** velocidad de sedimentación globular.

**IL-6:** interleucina 6

**TNF:** Factor de necrosis tumoral

**DAS:** Disease Activity Score

**HAQ:** Health Assessment Questionnaire.

**ECV:** Eventos Cardiovasculares.

**HTA:** Hipertensión Arterial.

**DM:** diabetes mellitus.

**PAS:** Presión arterial sistólica.

**PAD:** Presión arterial Diastólica.

**AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos.

**DARME:** medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

**IECA:** Inhibidor del enzima conversora de la angiotensina.

**ARA:** Antagonista del receptor de la angiotensina II.

**MTX:** Metrotexato.

**AIT:** Accidente Isquémico Transitorio.

**IAM:** Infarto agudo de miocardio.

## **INTRODUCCION**

El Síndrome metabólico (SM) es considerado en la actualidad como una importante forma de evaluar riesgo cardiovascular y diabetes. <sup>(1)</sup>Se ha tratado de unificar criterios para tener un consenso en su diagnóstico, de tal manera que el síndrome metabólico sea una herramienta útil y práctica. <sup>(2)</sup>

El extenso número de publicaciones a nivel mundial nos da una idea de la importancia del diagnóstico y practicidad en su aplicación. En América Latina la prevalencia general de SM es de 24,9 %; representa un problema mayor de salud pública que se incrementa en proporciones epidémicas y requiere especial atención <sup>(3)</sup>. De acuerdo a los datos de una revisión sistemática realizada en el año 2017 por la Sociedad Argentina de Hipertensión arterial sobre la prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años, la prevalencia de SM en adultos es del 27,5%. <sup>(4)</sup> Está claro que el síndrome metabólico no se trata de una simple definición, sino de un conjunto de anormalidades relacionadas que, por una combinación de factores genéticos y factores de riesgo como alteración de estilo de vida (la sobrealimentación y la inactividad o disminución de actividad física), favorecen el desarrollo de las alteraciones fisiológicas asociadas con el síndrome. <sup>(5)</sup>

La Artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico. La AR es una enfermedad de distribución universal, con una prevalencia mundial de entre el 0,2 y el 1,2%, y mayor frecuencia en mujeres que en varones (relación 3:1) y en áreas urbanas. <sup>(6)</sup> Afecta principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad. <sup>(7,8)</sup> La AR puede conducir a destrucción articular y a la invalidez progresiva. La afectación sistémica y las comorbilidades pueden disminuir la esperanza de vida. <sup>(9)</sup>

Su relación con la prevalencia de Síndrome metabólico aún no ha sido aclarada totalmente, por lo que es de suma importancia identificar cuáles son los factores de la AR involucrados en el desarrollo del SM. <sup>(10)</sup> Se ha sugerido una asociación entre la inflamación característica de la AR y el proceso de desarrollo del SM, al igual que una alta incidencia de SM en pacientes con la patología. <sup>(11)</sup>

La Proteína C reactiva (PCR) como la Eritrosedimentación (VSG) permiten evaluar la extensión, gravedad de la inflamación, el seguimiento y determinar el pronóstico de los pacientes con AR. <sup>(12)</sup> Sus niveles elevados se asocian con sinovitis precoz y erosiones que se detectan tempranamente mediante imágenes de ecografía o resonancia magnética, con activación osteoclástica y baja densidad mineral ósea. Además, los niveles de reactantes de

fase aguda se correlacionan con discapacidad laboral a largo plazo y similar a lo informado en la población general, con muerte por enfermedad cardiovascular.<sup>(13)</sup>

El compromiso Cardiovascular es considerado una manifestación extra articular de la AR y la principal causa de mortalidad. La prevalencia de enfermedad CV en América Latina es de 35,3%, porcentaje similar encontrado en Argentina, por ello la importancia de su abordaje en la consulta.<sup>(14)</sup> Los marcadores de severidad de la enfermedad, como los marcadores de inflamación sistémica parecen estar fuertemente asociados con aumento del riesgo CV<sup>(15)</sup> El riesgo cardiovascular absoluto en estos pacientes es semejante al que poseen los pacientes sin AR que tienen aproximadamente diez años más.<sup>(16-17)</sup> El sobrepeso y la obesidad son mediadores importantes de la hipertensión, en contexto de fumadores, y resistencia a la insulina, por lo tanto son relevantes de daño del órgano blanco en pacientes con AR<sup>(18-19)</sup>.

El impacto de la artritis sobre la vida del paciente y la sociedad en su conjunto es muy importante. Disminuye enormemente la calidad de vida de los pacientes, tanto en su área física como en la psicológica, lo que a su vez repercute en el plano familiar, social y laboral. Todo ello, además, genera un importante coste socio sanitario.<sup>(20)</sup> A su vez el síndrome metabólico es un verdadero problema de salud pública y resulta esencial identificar a la población afectada de manera precoz, ya que se relaciona con otras enfermedades que causan mayor morbimortalidad a nivel mundial.<sup>(21)</sup> La importancia de identificar la relación entre el síndrome metabólico y la artritis reumatoide ayudaría a determinar los factores de riesgo asociados en los pacientes. El diagnóstico y tratamiento de la enfermedad son esenciales para su control y mejoramiento en la calidad de vida del paciente<sup>(22)</sup>

### **OBJETIVOS**

#### Objetivo primario:

- Determinar la frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con artritis reumatoidea que son atendidos en el Hospital provincial del Centenario y describir sus características demográficas, clínicas, analíticas y evolutivas.

#### Objetivos secundarios:

- Evaluar si existe relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de síndrome metabólico en Artritis Reumatoidea.
- Evaluar si existe relación entre la dosis actual y mayor de corticoides en el último año y la presencia de síndrome metabólico en Artritis Reumatoidea.
- Determinar si existe alguna relación entre el daño acumulado por Artritis Reumatoidea, evaluado a través del cuestionario HAQ y el síndrome metabólico.
- Determinar si existe relación entre el síndrome metabólico y los eventos Cardiovasculares.
- Determinar si existe relación entre el HAQ, DAS 28 y los eventos Cardiovasculares.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo, de corte transversal, con inclusión prospectiva de los pacientes desde el 1 julio al 30 noviembre de 2018.

Se incluyeron en forma consecutiva a todos los pacientes que acudieron a los consultorios externos del Hospital Provincial de Centenario que cumplían los siguientes criterios:

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Diagnóstico clínico de artritis reumatoidea.
- Pacientes de género masculino y femenino.
- Pacientes adultos mayores o iguales a 18 años de edad.
- Firmen Consentimiento informado y deseen participar en el estudio

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con enfermedades tiroideas.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Pacientes con cáncer.
- Pacientes con otras enfermedades inflamatorias sistémicas.
- Pacientes que no pertenezcan al Hospital Centenario.

### **PROCEDIMIENTOS:**

- Se evaluaron en forma consecutiva todos los pacientes con AR atendidos en Consultorio Externo del Hospital Provincial de Centenario, y se tomaron los datos clínicos en la consulta y los de laboratorios solicitados en dicha consulta clínica.
- Una vez firmado el consentimiento, se procedió al llenado de la ficha de recolección de datos.
- Se midió la circunferencia de cintura con el paciente de pie, colocando una cinta métrica en un plano horizontal alrededor del abdomen, a nivel de la cresta iliaca al final de una expiración normal, los resultados se consignaron en centímetros (cm) en la ficha de recolección de datos.
- Se midió la presión arterial, con el paciente en reposo, los resultados se consignaron en milímetros de mercurio (mmhg), en la ficha de recolección de datos.
- Los exámenes de laboratorio fueron solicitados en el servicio de Bioquímica del Hospital Provincial de Centenario. Los resultados fueron consignados en miligramos-decililitro mg/dL. Los análisis solicitados fueron los requeridos para la atención

habitual del paciente, no habiéndose realizado análisis específicos para la realización del presente estudio.

- La actividad de la enfermedad se evaluó con la ayuda del cálculo DAS-28 <sup>(26,27)</sup>
- Las evaluaciones generales de salud se realizaron de acuerdo con el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ).<sup>(28)</sup>

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete de software SPSS 21
- Las variables cualitativas se expresarán como n (número de casos) y porcentajes.
- Las variables cuantitativas continuas se expresarán como media  $\pm$  desvío estándar.
- Las asociaciones entre variables cualitativas se evaluarán mediante la prueba de Chi cuadrado o test de fisher según el tamaño muestral, y las variables cuantitativas mediante test t de student. Se considerarán diferencias significativas si la p es menor a 0,05.

#### VARIABLES EVALUADAS:

- *Edad media/DS* Rango
- *Grupos de edad:* Años
- *Sexo:* masculino-femenino.
- *Peso y Talla.*
- *Presión arterial sistólica y diastólica.*
- *Uso de corticoides:* Dosis promedio el último año, actual y años de uso.
- *Uso de AINES:* tipo, frecuencia y dosis promedio.
- *Uso de Metrotexato:* dosis y años de consumo
- *Uso de Hidroxicloroquina:* dosis y años de consumo
- *Uso de leflunomida:* dosis y años de consumo
- *Otros:* dosis y años de consumo
- *Tratamiento antihipertensivo:* Tipo y dosis
- *Tratamiento hipolipemiente:* Tipo y dosis
- *Tiempo de evolución de la enfermedad en años.*
- *Factores de riesgo cardiovascular:* Fumador actual, Ex fumador, Hipertensión, Diabetes, IAM, Angina, Obstrucción coronaria, Revascularización coronaria, Estenosis de vasos de cuello, Revascularización carotidea, Ictus, Claudicación Intermitente, Antecedente de obstrucción arterial periférica, Antecedente de revascularización periférica y AIT.

VALORES DE LABORATORIO:

- *Glucosa* > 100 mg/dl valor
- *Microalbuminuria*.+ o – (por relación albumina creatinina) en orina aislada.
- *VES*: velocidad de eritrosedimentación en la primer hora (0-15 mm/ hora hombres, 0-20 mm/hora mujeres)
- *PCR*:proteína C reactiva (<10 mg/dl)
- *Triglicéridos* > 150 mg/dl valor
- *Colesterol HDL*: V < 40 mg/dl y M <50 mg/dl. Valor

DEFINICIONES:

Para la realización de este estudio incorporamos los siguientes términos:

- IMC:Kg/m<sup>2</sup>. Valores: < 18,5: bajo peso, 18,5-24,9: normopeso, 25-29,9: sobrepeso, ≥ 30: obesidad.<sup>(23)</sup>
- Obesidad Abdominal:La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece el valor máximo saludable del perímetro abdominal en 88 centímetros en la mujer, mientras que en el hombre el valor es de 102 centímetros.<sup>(24)</sup>
- Diagnóstico de síndrome metabólico: según las recomendaciones de las guías de Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) 2010:<sup>(25)</sup>
  - *Obesidad abdominal*: perímetro de cintura mayor o igual a 94 cm en varones y 88 cm en mujeres.
  - *Triglicéridos altos*: mayores a 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico).
  - *Colesterol HDL bajo*: menor de 40 mg% en hombres o menor de 50 mg% en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL).
  - *Presión arterial elevada*: presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 130 mmHg y/o PAD mayor o igual a 85 mmHg.
  - *Alteración en la regulación de glucosa*: glucosa anormal en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes.

El diagnóstico de síndrome metabólico se realiza si existe obesidad abdominal más dos de los cuatro componentes descritos.

- DAS 28: (Disease Activity Score), score de actividad derivado estadísticamente del recuento de articulaciones tumefactas y dolorosas, la VSG y la valoración global del paciente, y que ha sido modificado para ser usado con 28 articulaciones (DAS28). Se

considera remisión cuando el índice es < 2,6, actividad baja entre 2,6 y 3,2, actividad moderada entre 3,2 y 5,1 y actividad elevada cuando es > 5,1<sup>(26,27)</sup>

- HAQ: (Health Assessment Questionnaire) permite la valoración de la discapacidad funcional, cuestionarios autoaplicables por el paciente, incluye 20 preguntas agrupadas en 8 actividades de la vida diaria, que da una puntuación final de entre 0 (sin discapacidad) y 3 (máxima discapacidad).<sup>(28)</sup>
- Escala visual analógica del dolor: El paciente valora la intensidad del dolor en una escala que puntúa entre 0 (ausencia de dolor) y 100 mm (dolor máximo).<sup>(29)</sup>
- Rigidez matinal (en minutos): Enlentecimiento o dificultad de movimiento articular al levantarse o luego de permanecer en una posición por largo tiempo. Se valora su duración en minutos.<sup>(30)</sup>
- Diagnóstico de AR: Criterios ACR/EULAR<sup>(31)</sup>
  - Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
  - Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación y que considere la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.

#### Afectación articular

- 1 articulación grande afectada 0
- 2-10 articulaciones grandes afectadas 1
- 1-3 articulaciones pequeñas afectadas 2
- 4-10 articulaciones pequeñas afectadas 3
- > 10 articulaciones pequeñas afectadas 5

#### Serología

- FR y ACPA negativos 0
- FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN) 2
- FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN) 3

#### Reactantes de fase aguda

- VSG y PCR normales 0
- VSG y/o PCR elevadas 1

#### Duración

- <6 semanas 0
- ≥6 semanas 1

Referencias: ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

- *Fumador actual*: Paquetes/año fuma o fumó regularmente en los últimos 12 meses.
- *Ex –fumador*: dejó de fumar hace más de 12 meses
- *No fumador*: nunca fumó
- *Hipertensión Arterial(HTA)*: historia de HTA diagnosticada y/o tratada previamente con dieta y/o fármacos; o registros previos de PA mayores a 140/90 mmHg en pacientes sin antecedentes de diabetes o enfermedad renal crónica ó registros previos mayores de 130/80 en pacientes con antecedentes de diabetes o enfermedad renal crónica.<sup>(32)</sup>
- *Diabetes (DBT)*: historia de DBT diagnosticada y/o tratada con dieta y/o fármacos; dos registros de glucemia en ayunas iguales o mayores a 126 mg%; Hemoglobina glicosilada > 6,5%; Glucosa plasmática a las dos horas de la administración de una carga de glucosa anhidra de 75 gramos disuelta en agua (PTOG)  $\geq 200$  mg/dl; Síntomas claros de hiperglicemia o crisis hiperglicémica (polidipsia, poliuria, pérdida de peso) asociado a una concentración de glucosa plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dl.<sup>(33)</sup>
- *Dislipemia*: historia de dislipemia diagnosticada y/o tratada con dieta y/o fármacos; o registros previos o actuales de colesterol total > 200 mg% ó LDL  $\geq 130$  mg% ó HDL < 40 mg%<sup>(34)</sup>
- *Infarto agudo de miocardio (IAM)*: presencia de síntomas típicos de isquemia coronaria con alteración electrocardiográficas y/o elevación de enzimas cardíacas en sangre.<sup>(35)</sup>
- *Angina*: dolor torácico opresivo, o sus variantes clínicas, secundario a isquemia en el miocardio.<sup>(36)</sup>
- *Ictus*: trastorno circulatorio cerebral que ocasiona una alteración transitoria o definitiva de la función de una o varias partes del encéfalo.<sup>(37)</sup>
- *Claudicación Intermitente*: dolor muscular al caminar que aumenta con la distancia recorrida, con la velocidad y con la pendiente; y desaparece con el reposo. Es la manifestación más habitual de la enfermedad arterial periférica. Generalmente es causada por estenosis u oclusión arterial en uno o dos segmentos arteriales principales.<sup>(38)</sup>
- *Accidente Isquémico Transitorio (AIT)*: disfunción neurológica focal, la duración usual es de quince minutos a dos horas. Pueden darse en cualquier territorio arterial cerebral.<sup>(39)</sup>
- *Dosis actual de corticoides*: dosis que presenta al momento de la consulta.
- *Dosis mayor de corticoides el último año*: dosis máxima alcanzada en el último año.

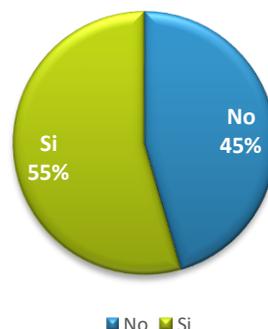
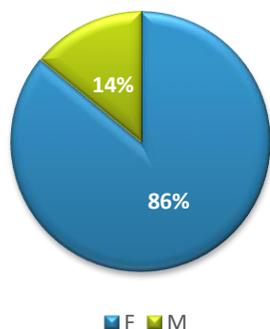
## Resultados

Con el objetivo de determinar la frecuencia de síndrome metabólico y describir características demográficas, clínicas, analíticas y evolutivas se recolectó información de 99 pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital provincial del Centenario. A partir de la información provista se realiza un análisis descriptivo resumiendo las características principales de los datos recolectados.

La edad promedio de los pacientes es 50,22 años  $\pm$ 11,59 años. El paciente con menor edad tiene 21 años, mientras que el de mayor edad tiene 76 años. La mayoría de los pacientes (85,9%) son mujeres (Grafico 1). Un total de 54 pacientes (54,5%) con artritis reumatoide que se incluyeron en el estudio presentan síndrome metabólico (Grafico 2)

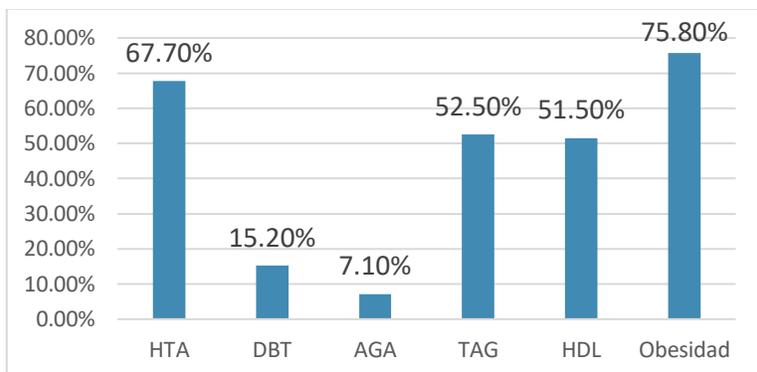
Grafico 1: División por sexo. (N=99)

Grafico 2: Presencia de Síndrome Metabólico (N=99)



En el (grafico 3) se observan las variables del síndrome metabólico. Un total de 75 pacientes (75,8%) presenta obesidad abdominal. 52 pacientes (52,5%) tienen triglicéridos elevados. En relación a la presencia de colesterol HDL bajo son 51 pacientes (51,5%), 46 mujeres y 5 hombres. 67 de los pacientes (67,7%) presentan presión arterial elevada según la definición de síndrome metabólico. Un total de 22 pacientes (22,2%) presentan alteración en la regulación de glucosa (el 7,1% del total de pacientes presenta glucosa anormal en ayuna, mientras que el 15,2% tiene diabetes. En el (grafico 4) se visualiza el porcentaje de pacientes que tienen presión arterial elevada teniendo en cuenta la definición de HTA según las variables generales, el cual es de 56,6%.

**Grafico 3:** Porcentajes de pacientes que tienen cada uno de las distintas características del Síndrome Metabólico.

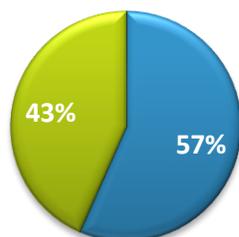


Referencia grafico 3: AGA: glucosa alterada en ayuno

**Grafico 4:** Presencia de HTA (n=99)

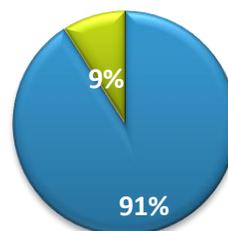
**Grafico 5:** Presencia de microalbuminuria. (n=99)

**HIPERTENSION ARTERIAL**



■ SI ■ NO

**MICROALBUMINURIA**



■ no ■ si

En la (tabla 1) se observa la media y desviación típica de las variables clínicas. La presión arterial sistólica promedio de este grupo de pacientes es igual a 128,38 mmHg  $\pm$ 16,33 mmHg, y la presión arterial diastólica promedio de los pacientes es igual a 82,75 mmHg  $\pm$ 11,40 mmHg. El IMC promedio de los pacientes es igual a 32,15 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  8,931 kg/m<sup>2</sup>.

Tabla 1: Se muestran los valores promedio de Presión arterial, talla, peso, IMC y circunferencia abdominal.

	Media	Desvió estándar
PAS	128,38	16,33
PAD	82,75	11,40
Talla	159,56	8,59
Peso	81,32	21,22
IMC	32,16	8,93
CA	98,36	13,39

Referencia Tabla 1: CA: Circunferencia Abdominal.

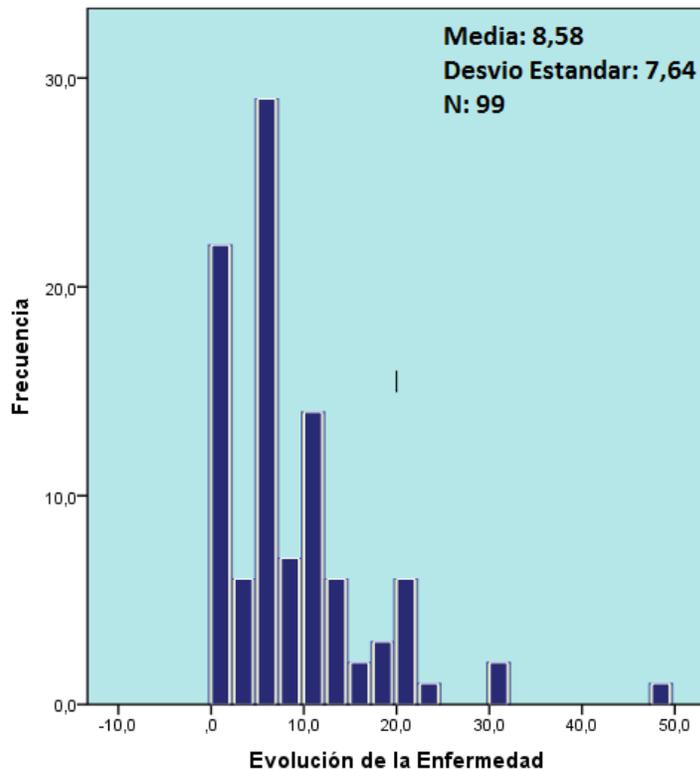
En la (tabla 2) se observan los resultados analíticos de los pacientes, la glucemia de 105,71 mg/dl  $\pm$  37,73 mg/dl. El nivel de triglicéridos de 151,36 mg/dl  $\pm$  54,96 mg/dl. El valor de colesterol HDL de los pacientes es igual a 49,43 mg/dl  $\pm$  11,345 mg/dl. El valor de VES es 26,59  $\pm$  22,33 y el de PCR es 9,96  $\pm$  19,74.

Tabla 2: Descripción de las características analíticas de los pacientes.

	Media	Desvió estándar
Glucemia	105,71	37,73
TAG	151,36	54,96
HDL	49,43	11,34
Col T	182,23	37,36
LDL	113,89	26,51
VES	26,59	22,33
PCR	9,97	19,74

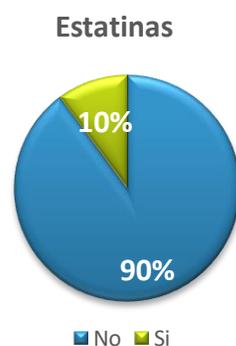
En el (grafico 6) se observa la media en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad. El 25% de los pacientes tiene artritis desde hace 3 años o menos, el 50% presenta esta enfermedad desde hace 7 años o menos y el 75%, desde hace 11 años o menos. Con una media de 8.58  $\pm$  7,64

Grafico 6: *Análisis del tiempo de evolución de la enfermedad en años*



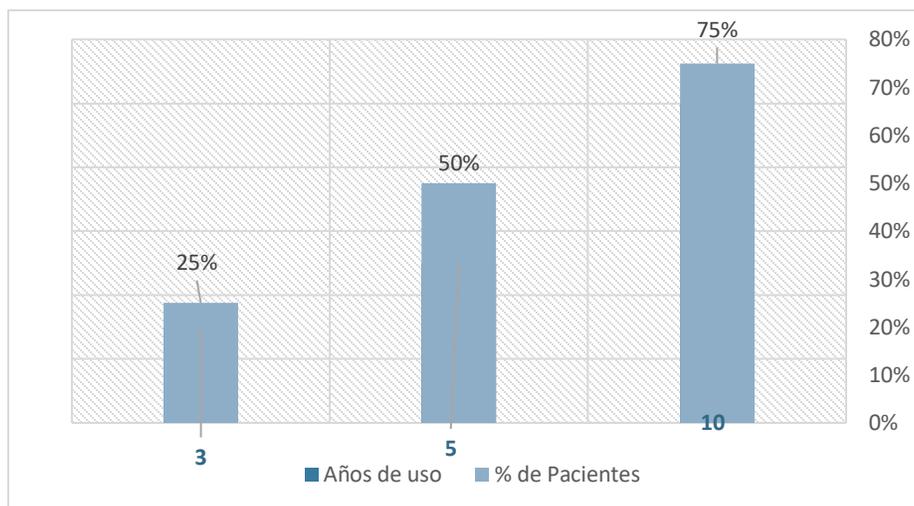
En el (grafico 7) se observa que el 10 % de los pacientes uso estatinas.

Grafico 7: *Uso de estatinas*



En el (Grafico 8) podemos visualizar el porcentaje en cuanto al uso de corticoides en años. El 25% de los pacientes usó corticoides 3 años o menos, el 50% los usó 5 años o menos y el 75%, 10 años o menos. El último año, 86% de los pacientes (85 de 99) tenían una dosis de corticoides igual a 5. En la consulta actual el 30% de los pacientes estaban sin corticoides, en el último año solo 3% no habían realizado corticoides. La gran mayoría se encontraba con dosis entre 2 y 5 mg. (Ver tabla 3)

**Grafico 8: Uso de corticoides**

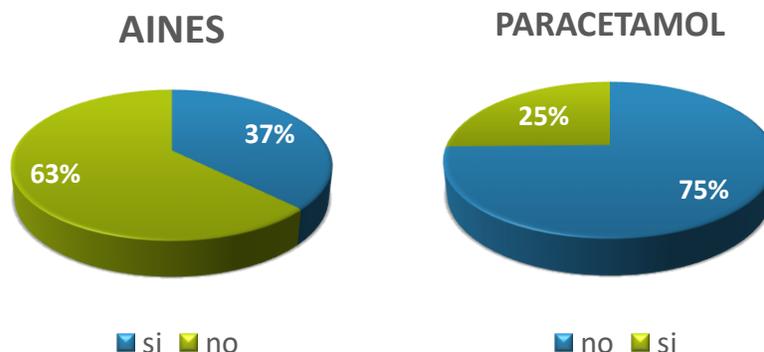


**Tabla 3: Dosis de corticoides en el ultimo año**

Dosis de corticoides	N	Porcentaje
0	3	3.0
2-5	90	90.9
6-9	3	3.0
10	3	3.0
Total	99	100

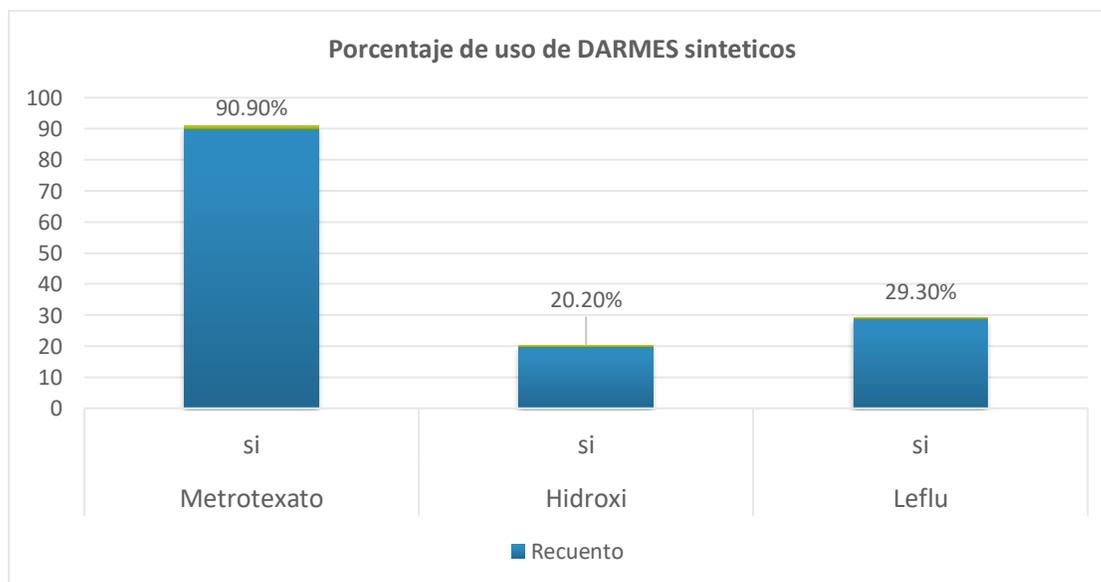
En el (Grafico 9) podemos visualizar que 37 pacientes (37,4%) usan AINES. En relación al uso, los pacientes que usan diclofenac, en mayor medida lo hacen con una dosis igual a 50 mg; 2, 3 o 4 veces a la semana, mientras que los que usan ibuprofeno, usan una dosis diaria igual a 400mg. En el (Grafico 10) se observa que 25 pacientes (25,3%) usan paracetamol.

Grafico 9: Análisis uso de AINES (n=99)    Grafico 10: Análisis uso de paracetamol (n=99)



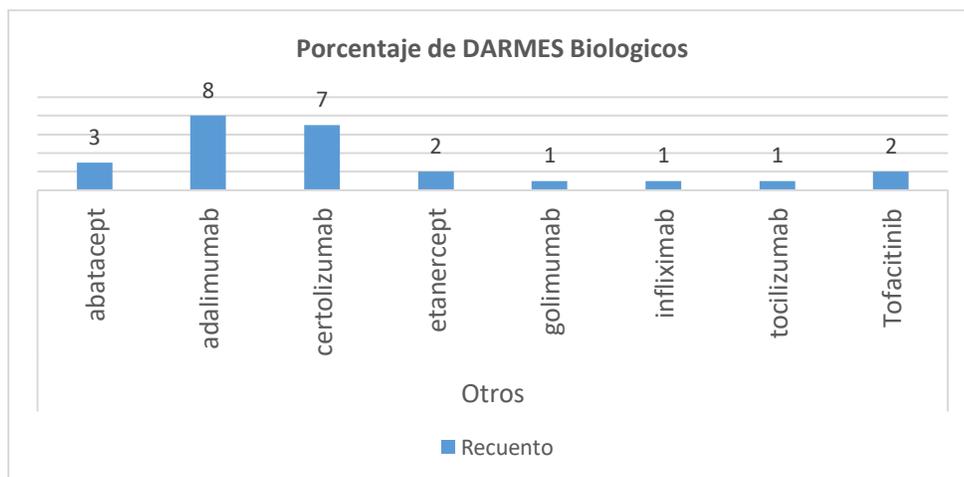
En el (grafico 11) se pueden ver el uso de porcentajes de pacientes que usan DARMES sintéticos, el más utilizado es el metrotexato con un 90,9% A su vez hay pacientes que utilizan como tratamiento DARMES biológicos, 25 pacientes lo tienen indicado, destacando que el 8% usa Adalimumab. (Grafico 12)

Grafico 11: Análisis uso de DARMES sintéticos.



Referencia Grafico 9: DARMES Drogas modificadoras de la enfermedad.

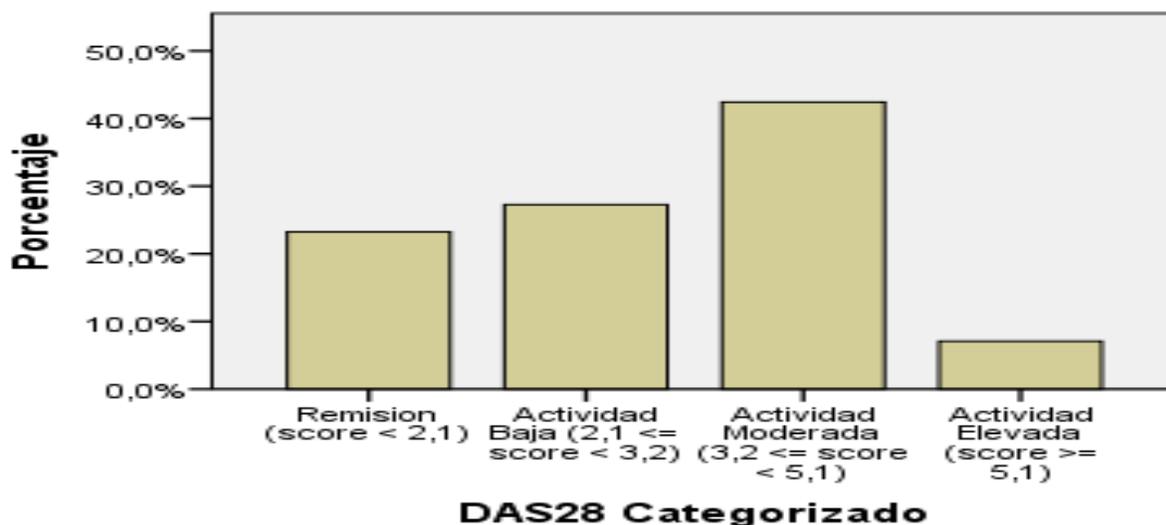
**Grafico 12:** Análisis uso de DARMES biológicos.



Referencia Grafico 11: DARMES Drogas modificadoras de la enfermedad.

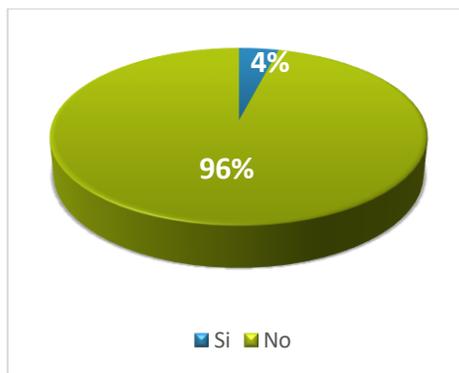
Como parámetros de discapacidad y evolución de la enfermedad utilizamos el HAQ y DAS28 respectivamente. El valor de la discapacidad funcional promedio de los pacientes es igual a  $1,27 \pm 0,73$ . El menor valor observado en los pacientes es 0,12 mientras que el mayor es 3. En el (grafico 13) podemos observar el análisis del DAS28, el promedio del score en los pacientes es igual a 3,30 con un desvío estándar igual a 1,20. El menor score observado es 1, mientras que el mayor es 6,90. En mayor medida, los pacientes presentan un score considerado como actividad moderada (42,4%), seguidos por aquellos con un score considerado actividad baja (27,3%) y en remisión (23,2%). Solo el 7,1% de los pacientes presenta un score considerado como actividad elevada. (Grafico 13).

**Grafico 13:** Valores de actividad de la enfermedad.



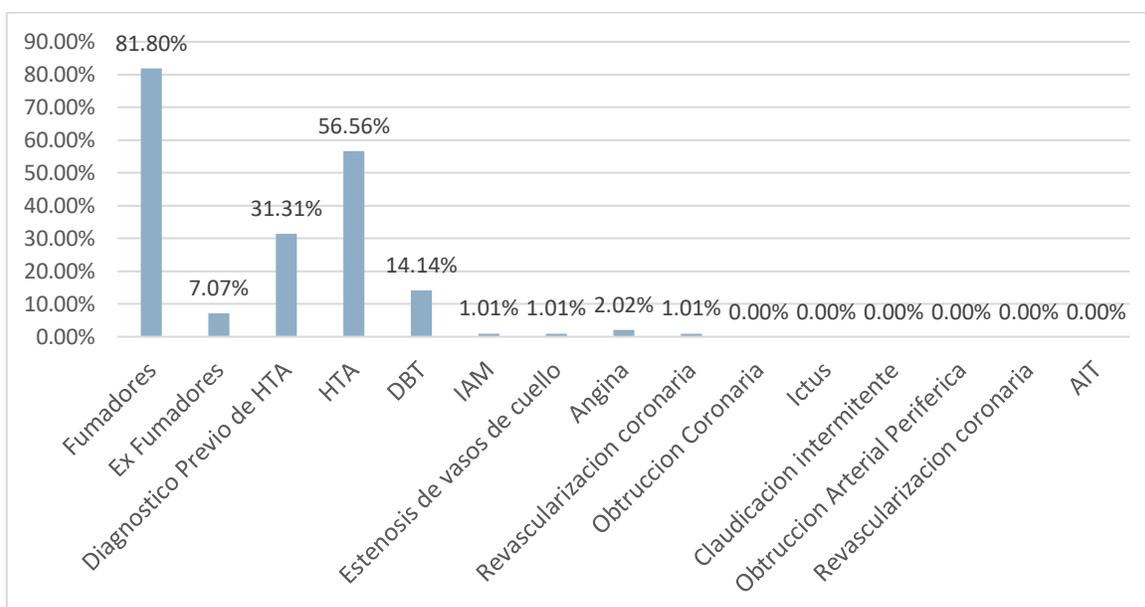
El valor de EVA promedio de los pacientes es igual a  $4,83 \pm 2,14$ . El menor valor de EVA observado es 1, mientras que el máximo es igual a 9. La mayoría de los pacientes (62,6%) no presentan rigidez matinal.

**Grafico 14:** *Presencia de Eventos Cardiovasculares (n=99)*



El 4,04% de los pacientes presentaron eventos cardiovasculares (Gráfico 14) Predominando el tabaquismo 81,81%, de ellos son ex fumadores el 7,07%. El 31,31% de los pacientes tienen diagnóstico previo de hipertensión arterial y el 56,56% de pacientes cumplen criterios de HTA en la evaluación. Un total de 44,78% (30) de los pacientes con registros hipertensivos en la evaluación, no presentaban diagnóstico previo de HTA. El 14,14% de los pacientes tienen diabetes. (Gráfico 15)

**Grafico 15:** *Eventos cardiovasculares.*



A continuación se comparan las características demográficas, clínicas, analíticas y evolutivas de este tipo de pacientes con aquellos que presentan síndrome metabólico. No encontramos asociación entre el sexo y la presencia de síndrome metabólico ( $p=0,171$ ) tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de edad para estos dos grupos ( $p=0,07$ ) (Tabla 4).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de VES ( $p=0,976$ ) o PCR ( $p=0,948$ ) para estos dos grupos. (Tabla 5) Como tampoco relación entre la presencia de microalbuminuria y la presencia de síndrome metabólico (test exacto de Fisher  $p=0,176$ ).

Tabla 4: *Análisis entre la edad y la presencia de Síndrome Metabólico.*

	Diagnóstico Síndrome Metabólico	N	Media	Desvío estándar
Edad	Si	54	52,09	10,73
	No	45	47,98	12,29

Tabla 5: *Análisis de marcadores analíticos de la enfermedad y Síndrome Metabólico.*

	Diagnóstico Síndrome Metabólico	N	Media	Desvío estándar
VES	Si	54	26,52	23,77
	No	45	26,66	20,75
PCR	Si	54	9,85	12,58
	No	45	10,11	26,03

No encontramos asociación entre la RM y la presencia de síndrome metabólico ( $p=0,940$ ), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de tiempo de evolución de la enfermedad ( $p=0,096$ ) el valor de la discapacidad funcional (HAQ) ( $p=0,423$ ), DAS28 ( $p=0,403$ ) o valor de EVA ( $p=0,327$ ) para estos dos grupos de pacientes. (Tabla 6)

Tabla 6: *Análisis de evolución, marcadores de la enfermedad y Síndrome Metabólico.*

	Diagnóstico Síndrome Metabólico	N	Media	Desvío estándar
Evolución de Enfermedad	Si	54	7,35	5,35
	No	45	10,05	9,55
HAQ	Si	54	1,33	,71
	No	45	1,21	,76
DAS 28	Si	54	3,39	1,22
	No	45	3,18	1,18
EVA	Si	52	4,63	2,07
	No	43	5,07	2,21

E. ENF: evolución de la enfermedad. DAS 28: *Disease Activity Score*, HAQ: *Health Assessment Questionnaire*. EVA: *Escala visual analógica del dolor*

No encontramos diferencias significativas entre los promedios de dosis actual de corticoides entre los pacientes con y sin síndrome metabólico ( $p=0,944$ ). Tampoco encontramos diferencias significativas al comparar la frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con y sin uso de corticoides en el último año ( $p=1$ ); o en el momento de la consulta ( $p=0.661$ ). En cambio, al evaluar los pacientes que recibían en el último año dosis mayores a 10 mg/día versus dosis menores, observamos que los 3 pacientes que recibieron 10 mg/día de prednisona en el último año cumplían criterio de síndrome metabólico versus 53% de los que recibían dosis diarias menores a 10 mg, si bien la diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p=0.249$ ).

En cuanto al tratamiento para el control del dolor, tanto para paracetamol como AINES no hubo asociación entre los mismos y el síndrome metabólico ( $p=0,866$ ); tampoco entre el uso de hidroxiclороquina y la presencia de síndrome metabólico ( $p=0,583$ ). Si existe asociación entre el uso de metrotexato y la presencia de síndrome metabólico (test exacto de Fisher  $p=0,037$ ). Existe una relación inversa entre el metrotexato y el síndrome metabólico.

En la (tabla 7) observamos la presencia de enfermedad cardiovascular en 3 de 54 pacientes con síndrome metabólico versus 1 de 45 pacientes sin síndrome metabólico, si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística (test exacto de Fisher  $p=0,624$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar medias de DAS28 y HAQ según eventos cardiovasculares.

*Tabla 7: Asociación entre Eventos cardiovasculares y síndrome Metabólico*

Eventos cardiovasculares	Diagnóstico Síndrome Metabólico			
	No		Si	
	Pac	%	Pac	%
	44	46,3%	51	53,7%
	1	25,0%	3	75,0%
Total	45	45,5%	54	54,5%

### **DISCUSION:**

El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por una agrupación de alteraciones metabólicas como la adiposidad central, dislipidemia, hiperglucemia y presión arterial elevada. Actualmente es considerado como un factor de riesgo para stroke, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular <sup>(40)</sup>. La prevalencia del mismo en AR varía de acuerdo a los cinco criterios de diagnóstico que existen; sin embargo, se ha reportado que la presencia de SM ha sido más elevada en pacientes con AR que en pacientes sanos. El 54,5% de los pacientes con artritis reumatoide que se incluyeron en el estudio presentan síndrome metabólico lo que coincide con la literatura revisada <sup>(41)</sup>, y duplicando al encontrado en la población adulta general en Argentina <sup>(4)</sup>.

En nuestro país, se han realizado dos estudios sobre prevalencia de artritis reumatoidea (AR). En uno de ellos, Spindler y col. analizaron la prevalencia de la enfermedad en Tucumán siendo de 1.97 por 1000 (IC95% 1.8-2) 0.6 para varones y de 3.2 para mujeres. <sup>(42)</sup> Datos similares fueron observados por Soriano y col. en el Hospital Italiano de Buenos Aires. <sup>(43)</sup> El 85,9 % de los pacientes con AR son mujeres, similar a la prevalencia encontrada en nuestro país. Esto podría deberse a factores hormonales como el estrógeno que afecta la función de los linfocitos T. <sup>(44)</sup>

La resistencia a la insulina y la obesidad central desempeñan un papel determinante en el desarrollo del SM. En relación a nuestro trabajo, el 75% de los pacientes presentaban obesidad central, resultado que coincide con la alta prevalencia de la misma en pacientes con AR; <sup>(45)</sup> de esta manera podríamos considerar que el desarrollo de SM en pacientes con AR se debe a la alteración de la grasa corporal. Se ha asociado el SM con estados de inflamación crónica, como la AR, dado que las citocinas inflamatorias como la IL-6 y la TNF  $\alpha$  pueden inducir resistencia a la insulina en los tejidos adiposos y musculares; promoviendo la hiperglucemia, la hiperinsulinemia compensatoria y la dislipidemia. En los pacientes obesos, el tejido adiposo produce citocinas en exceso <sup>(46)</sup>. A su vez las citoquinas proinflamatorias también participan de forma independiente en la patogenia de la aterosclerosis. <sup>(47)</sup>

En nuestro estudio el 67,7% de los pacientes tiene presión arterial elevada, teniendo en cuenta que la presencia de hipertensión es uno de los criterios para diagnóstico del SM, y en los pacientes con AR son múltiples los factores que pueden influenciar sobre el adecuado control de la tensión arterial: inactividad física, obesidad, polimorfismos genéticos específicos y la medicación utilizada para el tratamiento de la AR como los antiinflamatorios no esteroides selectivos y no selectivos, corticoides y algunos DARME como la leflunomida, <sup>(48)</sup> El sobrepeso y la obesidad presente en los pacientes de este estudio son mediadores

importantes de la hipertensión, en contexto de fumadores, y resistencia a la insulina. En la AR, la carga inflamatoria crónica puede llevar a un aumento de la rigidez arterial, una de las causas físicas del aumento de la PAS, lo que proporciona un vínculo potencial entre la inflamación y la HTA en esta enfermedad. La asociación significativa encontrada en dicho trabajo entre HTA y el uso de dosis media de 7,5 mg / día de prednisona oral, podría deberse a los posibles efectos hipertensivos de los esteroides o a la selección de pacientes con alta carga inflamatoria que requieren esteroides para el control de la enfermedad. <sup>(49)</sup> Destacamos en nuestro estudio la alta prevalencia de pacientes con HTA, y en particular la alta frecuencia de los pacientes encontrados hipertensos sin diagnóstico previo de dicha patología, lo cual refuerza la importancia de su control frecuente en los pacientes con artritis reumatoide.

En el presente estudio 52,5% de los pacientes tiene triglicéridos altos y el 51,5% de los pacientes presenta colesterol HDL bajo, esto se justifica en base a la relación entre la AR y anormalidades en el perfil de lípidos, la cual ha sido observada en las últimas décadas. Los pacientes con AR son más propensos a tener niveles disminuidos de colesterol HDL comparados con población sana, dando como resultado negativo una elevación de colesterol total y LDL. <sup>(50)</sup> La interpretación tradicional de los perfiles lipídicos para predecir el riesgo CV en la población general puede ser confundida por la actividad de la enfermedad en los pacientes con AR. <sup>(51)</sup> El mecanismo por el cual el proceso inflamatorio puede conducir cambios en los lípidos no se conoce exactamente, pero puede incluir la supresión del sistema retículo endotelial y reducción de la síntesis de LDL. Es posible que bajo inflamación alta, la producción excesiva de proteína C reactiva (PCR) pueda impedir el transporte de colesterol en hígado o su producción normal. <sup>(52)</sup> Por otra parte, las alteraciones de los TAG y el colesterol HDL, se podría justificar por ser componentes de la dislipidemia del síndrome metabólico, presente en 54,5 % de los pacientes de nuestro estudio. A su vez solo el 10 % recibió tratamiento con estatinas, otro posible factor de dicha alteración lipídica.

Si bien solo el 22,2% de los pacientes presenta alteración en la regulación de glucosa (el 7,1% del total de pacientes presenta glucosa anormal en ayuna, mientras que el 15,2% del total de pacientes tiene diagnóstico de diabetes) no podemos dejar de destacar que los pacientes con AR tienen más probabilidades de tener un síndrome metabólico (SM) o diabetes mellitus (DM). La obesidad abdominal, el uso de medicación antihipertensiva, la actividad de la AR y el uso de corticoides pueden afectar el metabolismo glucídico. <sup>(53)</sup> La DM es un predictor clave de mortalidad en pacientes con AR. Los pacientes con AR tienen un riesgo de 1.40 más posibilidades de presentar DM que los que no presentan la enfermedad. El control de la inflamación podría disminuir la resistencia a la insulina y prevenir la aparición de una DM <sup>(54)</sup> Por otra parte un 2,2% de los pacientes diabéticos presentan AR.

Los pacientes diabéticos con AR asociada presentan mayores probabilidades de tener una ECV (un 17% más de tener una insuficiencia cardíaca congestiva), complicaciones de la DM (un 19% más insuficiencia renal), úlceras en miembros inferiores (un 77% más) y enfermedad vascular periférica (32% más). Estos pacientes suelen presentar títulos más bajos de hemoglobina glicosilada y mejores niveles de lípidos séricos.<sup>(55)</sup>

En nuestro trabajo la obesidad abdominal predomina en relación al resto de los componentes del SM, siendo acorde a la tendencia mundial. La aparición global de la obesidad aumenta el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos crónicos. En los últimos años, se ha demostrado que la obesidad está asociada con la inflamación sistémica crónica, este estado está condicionado por la activación del sistema inmune en el tejido adiposo que promueve un aumento en la producción y liberación de citoquinas pro inflamatorias que contribuyen al desencadenamiento de la respuesta sistémica de fase aguda que se caracteriza por la elevación de los niveles de proteína de fase aguda.<sup>(56)</sup>

Con respecto a los marcadores analíticos de enfermedad, el tiempo de evolución, la rigidez matinal y la evaluación de la actividad no fueron estadísticamente significativos en los pacientes con SM en AR en nuestro estudio, reforzando los datos publicados en un trabajo de la ciudad de Córdoba<sup>(57)</sup>. Probablemente atribuido al bajo número de pacientes incluidos, y a la característica transversal del diseño, lo cual dificulta la evaluación precisa de la acumulación del daño y la actividad. En un trabajo de caso y controles realizado en el Departamento de Medicina Física y Rehabilitación de la universidad de Medica de Diyarbakir, Turquía<sup>(58)</sup>; no se observó ninguna relación entre la presencia de SM en AR, con marcadores analíticos ni con el HAQ. Con respecto a la duración de la enfermedad y la actividad en relación al SM, no está bien definido, actualmente los resultados se vuelven divergentes y esto podría deberse a diferencias en la actividad de la enfermedad, cambio de la medicación, en particular GC, la ingesta dietética y la actividad física. Por lo tanto, los estudios futuros deberían examinar adecuadamente estos posibles factores de confusión para llegar a conclusiones válidas.<sup>(59)</sup>

Si bien encontramos una tendencia no significativa a mayor frecuencia de síndrome metabólico en los pacientes con dosis de prednisona de 10 mg/d, ya que todos los pacientes que utilizaron dicha dosis presentaban síndrome metabólico (3/3;  $p= 0,249$ ). Tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto a la dosis actual de corticoides y a la presencia de síndrome metabólico. Esto se podría justificar por el bajo número de pacientes incluidos. Sin embargo el efecto cardiovascular de los corticoides en la artritis reumatoide puede tener repercusiones en diferentes sentidos. Es conocido que el consumo de GC puede traer beneficios sobre el control de la inflamación reumatoide. La presencia de dislipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hipertensión y obesidad central son

algunos de los efectos secundarios de los GC que pueden acelerar el desarrollo del SM y de la aterosclerosis. Los GC se utilizan en pacientes con AR y pueden influir en las enfermedades CV de dos maneras contrarias: por un lado, los GC podrían aumentar el riesgo de padecer enfermedades CV por sus efectos potencialmente nocivos sobre los lípidos, la tolerancia a la glucosa, la producción de insulina y la resistencia, la presión arterial y la obesidad, por el otro lado, su consumo podría disminuir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y enfermedades CV mediante la supresión de la inflamación. Por lo tanto los GC puede disminuir el riesgo de síndrome metabólico y ECV al suprimir la inflamación, esto podría justificar la menor prevalencia de SM en pacientes con AR, teniendo en cuenta que gran mayoría de los pacientes realiza tratamiento con los mismos <sup>(60)</sup>.

Dada la importancia de la inflamación en el desarrollo de ECV, las terapias dirigidas a reducir la actividad de la enfermedad en la AR también pueden tener un impacto positivo en el riesgo de ECV al reducir la carga de la inflamación sistémica como son drogas modificadoras de la actividad reumatoidea (DMARs)<sup>(61)</sup>. En México se realizó un estudio transversal donde se evaluaron 85 mujeres con diagnóstico de artritis reumatoide y se identificaron las características demográficas, clínicas, bioquímicas y antropométricas. En línea con nuestros resultados, en dicho estudio no se observó una relación entre la dosis acumulada de corticosteroides y un mayor porcentaje de masa grasa corporal en pacientes con AR. Los autores concluyen que en comparación con otras enfermedades reumáticas y sistémicas, en la AR se utiliza un promedio bajo de dosis de corticosteroides por día; sin embargo, estos resultados dan importancia al buen control del uso como tratamiento a largo plazo. <sup>(62)</sup>Se consideran dosis bajas de corticoides las iguales o inferiores a 7,5 mg/día de prednisona o su equivalente. Los corticoides en combinación con los DARMES ayudan a controlar la actividad de la enfermedad e inhibir la progresión radiográfica, especialmente en el corto-medio plazo y en las AR de inicio. <sup>(63)</sup>Destacamos que la gran mayoría de nuestros pacientes se encontraban con dosis bajas de corticoides, menores o iguales a 5 mg/día. Estos resultados van en línea con las recientes recomendaciones de EULAR respecto al uso de prolongado corticoides en pacientes con artritis reumatoidea, en las cuales consideran, en base a extensa revisión de la evidencia actual, que con el uso de dosis menores o iguales 5 mg por día de prednisona o equivalentes, el beneficio respecto al control de la enfermedad supera los riesgos para la mayoría de los pacientes. <sup>(64)</sup>

Si bien el 37,4% de los pacientes uso AINES y no hubo una asociación entre el uso de los mismos y la presencia de síndrome metabólico; Estos resultados no son coincidentes con lo publicado en la literatura, posiblemente atribuido al bajo número de pacientes incluidos, y a las características transversal del diseño, lo cual dificulta la evaluación precisa de la acumulación del daño asociado a este tipo de medicamentos. Está bien descrito en que

los AINES en general aumentan el riesgo relativo para sufrir IAM en consumidores habituales o nuevos, siendo mayor en pacientes añosos, con HTA, ECV, IAM previo, enfermedad renal, y AR. Habría un aumento del riesgo CV del 22% comparado con un aumento del 51% de los que no tienen AR. El ibuprofeno también lleva un aumento en el riesgo CV dependiente de la dosis, aunque podría reducir el riesgo de muerte coronaria a bajas dosis, en el caso de nuestro trabajo, los pacientes usaron ibuprofeno a una dosis diaria de 400 mg. El uso de naproxeno muestra el riesgo CV más bajo de todos los AINES, con un aumento del riesgo CV también dosis dependiente. Por otra parte el riesgo para sufrir un primer IAM puede aumentar por varias semanas después de la suspensión del uso de AINES especialmente en pacientes con AR y LES. <sup>(65)</sup> Los resultados de estudios experimentales y observacionales indican que tanto los inhibidores selectivos como los no selectivos de la COX-2 incrementan el riesgo cardiovascular. Además, a mayor dosis y duración del tratamiento mayor riesgo, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular <sup>(66)</sup> La implicación de la selectividad hacia la COX-2 en el riesgo cardiovascular parece debida a un desequilibrio entre la producción de prostaciclina y de tromboxano. <sup>(67)</sup>

En nuestro estudio el 90,9% de los pacientes usa metotrexato (MTX), existiendo asociación inversa entre el mismo y la presencia de síndrome metabólico ( $p=0,037$ ). El uso de MTX se ha asociado con menor incidencia de síndrome metabólico. Una revisión sistemática de la literatura sugiere que el uso de MTX en la AR se asocia con un menor riesgo de morbilidad y mortalidad clínica por ECV. Con la excepción de un estudio, todos los estudios demostraron una reducción significativa o una tendencia hacia una reducción de los eventos de ECV en pacientes tratados con MTX. El uso de MTX muy temprano en el curso de la enfermedad no solo puede retrasar la aparición de la AR, sino que también puede reducir el riesgo de daño colateral como la aterosclerosis. <sup>(68)</sup> En un estudio, utilizaron un registro prospectivo de veteranos de EE. UU. con AR para estudiar el tiempo para desarrollar un evento CV. Después de ajustar las medidas demográficas de pacientes múltiples y la gravedad de la AR, se llegó a la conclusión que el uso de MTX se asoció con un menor riesgo de ECV. <sup>(69)</sup> Varios estudios mostraron reducciones en los ECV después de controlar las medidas de inflamación sistémica y actividad de la enfermedad, lo que sugiere un beneficio adicional del uso de MTX. A su vez el tratamiento con MTX mejora la función física y la movilidad, lo que puede aumentar posteriormente los niveles de ejercicio y reducir el riesgo de ECV; a su vez pueden disminuir el uso de AINE y glucocorticoides, lo que produce un impacto positivo en su riesgo de ECV <sup>(70)</sup>

El 20,2% de los pacientes usa hidroxicloroquina (HCQ), si bien no hubo relación entre el uso de la misma y el síndrome metabólico, esto puede justificarse en base a que el tratamiento con antimaláricos mejora el perfil cardiometabólico, beneficio particularmente relevante

teniendo en cuenta la aterogénesis acelerada que la enfermedad determina. Mejoran el perfil lipídico y el metabolismo glucídico. En una revisión sistemática de un meta análisis, se muestra el efecto favorable de la Hidroxicloroquina en el colesterol LDL sérico y el colesterol total. Los efectos en la contribución de un perfil menos aterogénico han sido postulados a través de diferentes mecanismos. Se ha sugerido que la cloroquina afecta la ruta biosintética del colesterol fuera del acetilcoAitosólico. <sup>(71)</sup>El 29,3% de los pacientes usa leflunomida. Un estudio se realizó para evaluar cómo las terapias primarias para la AR pueden influir en los cambios en el índice de masa corporal (IMC) en pacientes con AR a partir de una gran base de datos administrativa. Se llegó a la conclusión de que la leflunomida se asocia con una pérdida de peso significativamente mayor, pero moderada, mientras que la prednisona se asocia con un mayor aumento de peso en comparación con otras terapias para la AR. <sup>(72)</sup>

Las enfermedades CV aumentan la carga inflamatoria de la AR y el proceso inflamatorio de ésta se encuentra directamente ligado en la patogenia del SM, ya que éste se considera un estado de inflamación. <sup>(73)</sup>La aterosclerosis es resultado de una inflamación crónica de la pared arterial desencadenada por factores de riesgos cardiovasculares. Muchos de los aspectos fisiopatológicos de la aterosclerosis son compartidos en la inflamación sinovial de la AR, por ende el control de la inflamación sinovial disminuye la progresión de la placa aterosclerótica.<sup>(73)</sup>Los pacientes con AR tienen un riesgo aumentado de morir prematuramente con respecto a la población general. La causa más común es la mortalidad CV. Los tratamientos antirreumáticos, efectivos para reducir la inflamación, aumentan los niveles de colesterol total y de LDL, podría justificar la falta de asociación entre eventos cardiovasculares y el SM. <sup>(74)</sup>El uso de DMARD biológicos se ha asociado con una mejor morfología y función arterial y mejores resultados de ECV en pacientes con AR. <sup>(74)</sup> En nuestro trabajo los EVC fueron escasos, debido a que el gran porcentaje de los pacientes están con tratamiento para control de la inflamación, ya sea a través de DMARD sintéticos, biológicos o corticoides; otra justificación sería que no disponemos de una n significativa para controlar esta variable.

Las recomendaciones de EULAR para el manejo de CV, basadas en una revisión sistemática de la literatura y la opinión de un grupo de trabajo interdisciplinario, recomienda la evaluación de riesgo cardiovascular en pacientes con AR utilizando las pautas nacionales o un modelo de SCORE si no existen directrices nacionales. Un aspecto que potencialmente contribuye a esta subestimación del riesgo es el uso de una duración de la enfermedad > 10 años como criterio para aumentar el riesgo CV, ya que la mayoría de las pruebas ahora respaldan un mayor riesgo de ECV en la enfermedad. El enfoque óptimo para la identificación de pacientes con mayor riesgo de CV aún no se ha establecido

completamente, pero es clave que todos los pacientes con AR sean evaluados y se realice el manejo adecuado para aquellos que tienen un alto riesgo.<sup>(75)</sup>

**LIMITACIONES:**

Las principales limitaciones de este estudio radican en el diseño de corte transversal que no permite analizar relaciones causales y la limitada cantidad de pacientes. El síndrome metabólico es resultado de un largo proceso en el cual intervienen diferentes factores que se acumulan en el tiempo, y que resultan difíciles de evaluar en un diseño transversal. El seguimiento de los pacientes post-alta con diferentes evoluciones hubiese enriquecido los datos. Por otro lado la falta de evaluación de datos asociados a la dieta y actividad física de los pacientes constituye también una limitación, así como el periodo limitado del tiempo de evaluación.

Otra limitante es que nuestro trabajo posiblemente sobreestima la prevalencia de SM ya que no incluye población de la comunidad en general, para poder extrapolar los hallazgos a la totalidad de la comunidad.

### **CONCLUSION**

En el presente estudio representa un avance pequeño, pero significativo en el esfuerzo por comprender la compleja interacción entre el SM y la AR. Más de la mitad de los pacientes presentaron SM, claramente mayor a la prevalencia del SM en la población general en Argentina, sin diferencias entre los grupos de estudio en relación a edad, condición de sexo y evolución de la enfermedad, siendo independiente en nuestro estudio de la presencia marcadores biológicos de actividad y el uso de corticoides.

En el momento de la evaluación, la gran mayoría de los pacientes estaban en tratamiento para la artritis reumatoide; el único DARME que se asoció con menor incidencia de síndrome metabólico fue el Metrotexato, lo que justifica que el control del proceso inflamatorio a través de un tratamiento adecuado en los pacientes con AR podría reducir el riesgo de SM. La falta de asociación con el uso de corticoides podría reflejar el efecto dual del mismo en cuanto a la reducción de la actividad inflamatoria por un lado, y sus efectos perjudiciales metabólicos por el otro.

Dada la alta prevalencia del síndrome metabólico encontrada en nuestra población de pacientes con artritis reumatoide, destacamos la importancia de su consideración en el manejo de todo pacientes con artritis reumatoide, con el fin de establecer pautas de prevención y tratamiento del mismo. Sugerimos en particular promover hábitos saludables en esta población de riesgo, detección y tratamiento de HTA, dislipemia, obesidad y cese del hábito tabáquico.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Lizarzaburu Robles, Juan Carlos. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An. Fac. med.* 2013, vol.74, n.4. pp.315-320
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of obesity. *Circulation.* 2009; 120 (16): 1640
3. F Marquez-Sandoval, G Macedo-Ojeda, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutrition.* April 2011; 14(10): 1702–1713.
4. A. Diaz, W. Espechea, C. Marcha, R. Flores a, R. Parodi, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales poblacionales. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2017; 327: P 6.
5. De Fronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance, A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14(3):173-94.
6. María Jesús García de Yébenes y Estíbaliz Loza. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio sanitario. *Reumatol Clin Supl.* 2018;14(2):3-6
7. Desanvicente-Celis Z, Caro-Moreno J, Enciso-Zuluaga M, Anaya J-M. Similar biotherapeutic products in Latin America. Regulation and opportunities for patients with autoimmune diseases. *Dovepress.* 2013; vol 2013:3 P 1-17
8. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ. Current therapies in rheumatoid arthritis: A Latin American perspective. *ReumatolClin.* 2013; 9(2):106-12.
9. Emery P. Pocket. Reference to early rheumatoid arthritis. London, *Springer Healthcare*, 2010; P 1-6
10. Ferraz AI, González JC. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: mediators of inflammation. *Hindawi.* 2013; 13: 3.
11. Cojocar M, Cojocar I, Silosi I, Vrabie C. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *A Journal of Clinical Medicine.* 2012; 7 (2): 1-3.
12. Luis Alonso González Naranjo, José Fernando Molina Restrepo. Laboratory evaluation of inflammation. *Asociación Colombiana de Reumatología.* Marzo 2010; vol. 17 No. 1, pp. 35-47 -2010,
13. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature Clinical Practice Rheumatology.* 2007; 12: 716-724

14. Sarmiento. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review in Latin America. *Arthritis*. Vol. 2012, 371909 p 17.
15. Choy E, Ganeshalingam K, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014; Vol. 53(12): pp2143-54.
16. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul; Vol. 11(7): pp 390-400
17. Gonzalez-Gay M, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders Y, et al. EULAR evidence-base recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2010; Vol. 69: pp325–331.
18. Ouchi N1, Kihara S. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 21-28; 100(25):2473-6.
19. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; Vol 46: pp 1477–1482.
20. María Jesús García de Yébenesa, Estíbaliz Lozaa. Rheumatoid arthritis: Epidemiology and societal and health care costs. *Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid*. Junio 2018; Vol. 14. Núm. S2.
21. Berta Bello Rodríguez. Metabolic syndrome: a health problem with many definitions. *Rev. Med. Electrón*. Abril 2012; vol.34 N 2
22. Humphreys J, Warner. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care-Research* 2014; Vol 66:1
23. Rodriguez H, Simental L, Rodriguez G, Reyes M. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors and markers of inflammation. *International Journal of Endocrinology*. 2013; 2013:678159.
24. Moreno M. Definition and classification of obesity. *Revista médica clínica los condes*. 2012; Vol 23 N2 pp 116-205
25. Rosas Guzmán A, González Chávez A. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Rev. Asoc. Latinoam. Diab*. 2010; 18(1):25-44.
26. Smolen JS, Breedveld FC. Simplified Disease Activity Index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003; Vol42: pp 244-57.

27. Aletaha D, Nell VPK. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; Vol 7: pp796-806.
28. Michaudn K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; Vol21: pp 885-906.
29. C. José Cid, B. Juan Pablo Acuña·Medical evaluation of the patient with pain Bonica's Management of pain. *Revista clinica las condes*.Vol 25 pp 267-278
30. Miguel Mendieta, E. Artrosis. Manifestaciones Clínicas, diagnóstico y pronóstico. Blanco Garcia F, editor Manuar SER de las enfermedades Reumáticas, 4 edición. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. Ed Panamericana. 2006
31. D Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; Vol 69:1580-8.
32. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the *European Society of Hypertension ESC/ESH*. October 2018 - Volume 36 - Issue 10 - p 1953–2041
33. Matthew C. Riddle, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes— American Diabetes Association 2018. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(Supplement 1): S13-S27
34. Chapman JM et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011
35. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*. 2018 Aug 23. P: S2211-8160(18)30138-8.
36. Lorenzo López Bescós, et at. Diagnóstico y estratificación de la angina estable. *Revista Española de Cardiología Supl*. 2012; Vol. 12 Núm. Supl. 9-14
37. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. *Barcelona: Prous Science, S.A.* 2006; No 3
38. J Vasc Surg. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) 2007 Jan; 45 Suppl S:S5-67.

39. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals the American Heart Association/*American Stroke Association. Stroke* 2013; 44: 2064–89.
40. GamiAS, WittBJ, HowardDE, ErwinPJ, GamiLA, SomersVK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular revent sanddeath: Asystematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *JAmCollCardiol.*2007;49:403-14.
41. Zhang J, Fu L, Shi J, Chen X. The risk of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *PlosOne.* 2013; 8: 1-3.
42. Spindler A, Bellomio V, Berman A, et al: Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. *J. Rheumatol* 2002;29: 1166-70.
43. Soriano ER. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in health management organization in Argentina. *Rheumatology.* 2003; 42 (Suppl1):130.
44. Ahmed A, Dauphinee MJ, Talal N: Effects of short term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *JImmunol* 1985; 134 (1): 204-210.
45. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol-ogy.* 2011; 50 (3): 450-462.
46. Manole Cojocar, et al. Metabolic Syndrome in Rheumatoid Arthritis. *A Journal of Clinical Medicine.* 2012; Volume 7 No.2
47. B. Siddhartha Kumar, et al. Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: clinical implications. *Journal of Clinical and Scientific Research.* February, 2013. Volume : 3. Issue : 2. Page : 97-105
48. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1477–1482.
49. Conde J, Scotece M, Gomez R et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors.* 2014; 9 (3): 106-115
50. Klocke R, Cockcroft JR. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 2003; 62: 414–8.
51. Ouchi N, Kihara S. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Osaka, Japan. *Circulation.* June 18, 2002 - Volume 105, Issue 24
52. Georgiadis AN, Papavasillou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R82 14.

53. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011; 50 (3): 450-462.
54. Rodriguez H, Simental L, Rodriguez G, and Reyes M. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors and markers of inflammation. *International Journal of Endocrinology*. 2013; 2013 3. 25.
55. Ferraz AI, Díaz GF, González JC, González GMA. Insulin resistance and rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica*. 2011; 7 (2): 124-129. 26.
56. Heriberto Rodríguez- Hernández. Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. *Int J Endocrinol*. 2013; 678159.
57. Guiñazú F, Gobbi C .Síndrome metabólico en Artritis Temprana. Unidad de Reumatología del Hospital Córdoba. *Revista de la Facultad de Ciencias Medica de Córdoba*. 2018; N:21333
58. Mehmet Karakoca, Ibrahim Batmaza. The Relationship of Metabolic Syndrome With Disease. Activity and the Functional Status in Patients With Rheumatoid Arthritis *J Clin Med Res*. 2012;4(4):279-285.
59. Manole C; Inimioara Mihaela C. Metabolic Syndrome in Rheumatoid Arthritis. *A Journal of Clinical Medicine*, Volume 7 No.2 2012.
60. Townsend HB, Saag KG. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks. *Clin Exp Rheumato*. 2004;22: S77-S82.
61. Paul M. Ridker and Thomas F. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *European Heart Journal Advance Acces*. Published May 26, 2014.
62. Melissa Ramírez-Villafaña, Alberto D Muñoz-Rocha. Asociación entre la dosis acumulada de corticosteroides y el porcentaje de masa y grasa corporal en los pacientes con artritis reumatoide. *Medigraphic*. Volumen 8, Número 2. p. 63-69
63. San martí R, et al. Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumato Clin*. 2017; 46(7) 323-325.
64. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6):952-7.
65. Steven E. Nissen, M.D., Neville. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *D.nengl j med*. December 29, 2016.375;26.
66. Friedewald V.E., Bennett J.S. Editor's consensus: Selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2010; 106 pp. 873-884.

67. Eladio Fernández-Liza, María Rosa Romero. Non-steroidal antiinflammatory drugs and cardiovascular risk: Implications for clinical practice. *Aten Primaria*. 2014 Aug-Sep;46(7):323-5
68. Davis LA, Cannon GW, Pointer LF, et al. Cardiovascular events are not associated with MTHFR polymorphisms, but are associated with methotrexate use and traditional risk factors in US veterans with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(6):809-17.
69. Sarah L. Westlake, Alexandra N. El efecto del metotrexato en la enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide: una revisión sistemática de la literatura, *Reumatología*, 1 de febrero de 2010, Volumen 49, Número 2, páginas 295–307
70. Van Halm V, Nurmohamed Monte. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se asocian con un riesgo reducido de enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide: un estudio de casos y controles, *Artritis Res Ther*, 2006, vol. 8 pg. R 151.
71. Álvaro danza, Diego Graña. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Revista Medica de Chile*. 2016; 144: 232-240
72. Baker JF1, Sauer BC2. Changes in Body Mass Related to the Initiation of Disease-Modifying Therapies in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(8):1818-27.
73. Jenny Amaya-Amaya, Juan Camilo Sarmiento-Monroy. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunologic Research*, 2013; No. 75C-90
74. Aikaterini Arida, Athanasios .Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities, *Rheumatology*, Volume 56, Issue 6, 1 June 2017, Pages 934–939
75. Choy E, Ganeshalingam K, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Dec; 53(12):2143-54.
76. Gonzalez-Gay M, Provan. EULAR evidence-base recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2010; 69:325–331.

**Anexo 1**

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Hospital Provincial de Centenario

**“Síndrome metabólico en pacientes con artritis reumatoide en Hospital de tercer nivel”**

Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo:

DNI: \_\_\_\_\_

Masculino

Femenino

Presión Arterial Sistólica	
Presión Arterial Diastólica	
Talla	
Peso	
IMC	
Circunferencia Abdominal	

Glucemia	
HbA1c (si disponible)	
Triglicéridos	
HDL	
Colesterol total	
LDL	
Microalbuminuria	
VES	
PCR	

Tiempo de evolución de la enfermedad: \_\_\_\_\_

Año de usos de corticoides: \_\_\_\_\_

Uso de AINES: Si/No

Dosis máxima el último año: \_\_\_\_\_

Tipo: \_\_\_\_\_

Dosis actual: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Uso de Metrotrexato: Si/no

Uso de Hidroxicloroquina: si/no

Dosis: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Años: \_\_\_\_\_

Años: \_\_\_\_\_

Uso de Leflunomida: si/no

Otros: si/no

Dosis: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Años: \_\_\_\_\_

Años: \_\_\_\_\_

**Evaluación de la actividad y evolución de la enfermedad:**

HAQ	
DAS 28	
Rigidez matutina (en minutos)	
Escala visual analógica del dolor	

**¿Presenta usted uno de los siguientes antecedentes/factores de riesgo cardiovasculares? Si/No**

Fumador actual	
Ex fumador	
Paquetes/año	
Hipertensión	
Diabetes	
IAM	
Angina	
Obstrucción coronaria	
Revascularización coronaria	
Estenosis de vasos de cuello	
Revascularización carotidea	
Ictus	
Claudicación Intermitente	
Antecedente de obstrucción arterial periférica	
Antecedente de revascularización periférica	
AIT	

**Tratamiento antihipertensivo: si/no. Indicar tipo y dosis.**

IECA:

ARA2:

Bloqueantes clásicos:

Betabloqueantes:

Otros

**Tratamiento hipolipemiente: si/no. Indicar tipo y dosis.**

Estatinas:

Fibratos:

Otros:

## **Anexo 2**

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Hospital Provincial de Centenario

### **“Síndrome metabólico en pacientes con artritis reumatoide en Hospital de tercer nivel”**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Expreso mi consentimiento para el uso de los datos de mi historia clínica con fines de investigación sobre síndrome metabólico en pacientes con artritis reumatoide, con el objetivo de determinar la frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con artritis reumatoide que son atendidos en el Hospital provincial del Centenario, preservando el anonimato de mi identidad.

Dejo constancia que he recibido toda la información necesaria de lo que implicará y que tuve la oportunidad de formular todas las preguntas necesarias para mi entendimiento, las cuales fueron respondidas con claridad, donde además se me explicó que los estudios a realizar no implican ningún tipo de intervención, salvo la toma de datos para fines médicos.

Los datos no serán utilizados en ulteriores investigaciones.

Entiendo que podré realizar consultas sobre el presente estudio a la Dra Ma. Florencia Martinez al teléfono 0343-154190018, o a la siguiente dirección de correo electrónico [flormartinez2428@gmail.com](mailto:flormartinez2428@gmail.com). Si usted tiene alguna pregunta sobre sus derechos como paciente en este estudio, puede comunicarse con un miembro del Comité de Ética en Investigación del Hospital Provincial del Centenario, Urquiza 3100 , Rosario, Stella Maris Pezzotto (presidente), Celular: (0341) 153-669-541, Horario de Atención: Lunes a Viernes 8 a 17 hs.

Dejo constancia que mi participación es voluntaria y que puedo dejar de participar en el momento que yo lo decida.

Yo,....., DNI N°..... enterado debidamente del contenido del presente formulario y comprendiendo toda la información precedente, acepto libremente participar en la investigación y firmo este documento.

Entiendo que me puedo retirar de este estudio de investigación en cualquier momento. Si me retiro del estudio de investigación, eso no afectará mi atención médica futura. Si decido retirarme de este estudio, acepto que la información reunida sobre mi persona hasta el momento de mi retiro puede continuar utilizándose.