



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Mayo 2019

Artritis de inicio tardío

Expresión clínica y alteraciones metabólicas relacionadas

Melania Martínez Morillo

Directora de Tesis

Dra. Lourdes Mateo Soria

Tutor de Tesis

Dr. Robert Muga Bustamante

“Hazlo o no lo hagas, pero no lo intentes”

Yoda (El imperio contraataca, 1980)

Prólogo

Siempre he sentido una debilidad por aquellos llamados “gente mayor”. No sé si nace de ese amor incondicional que se tiene por los abuelos propios y se incrementa cuando ya no están presentes. Quizá nace de todas las historias de otros tiempos que me contaban y que yo escuchaba con la boca abierta cuando era pequeña. El caso es que ya de estudiante mis prácticas de Medicina Interna me llevaron a la sección de geriatría. Eso sólo hizo reforzar mi admiración por cómo se afronta la enfermedad en esa etapa de la vida y como se agradece cualquier esfuerzo por mejorar una situación que se sabe de sobras caduca. Por otro lado me gustan los retos y tomar decisiones que mezclen guías de práctica clínica con sentido común y con el *primum non nocere*. Esa parte casi mágica y artesanal de la medicina. La fragilidad y las comorbilidades de los ancianos tienen mucho de eso.

De esa semilla, y de un viaje a Chicago con mi gurú de la reumatología, nace la idea de iniciar una consulta monográfica de reumatismos del anciano, base clínica que sustenta mi tesis. Consulta que he visto crecer y consolidarse, y que sólo me ha aportado cosas buenas profesional y personalmente.

A todos mis abuelos adoptivos de la consulta va dedicado este proyecto. Por su colaboración desinteresada, su paciencia, sus regalos surrealistas, sus achuchones cuando ya podían subir los brazos. A los que están y a los que ya no. Gracias por dejarme acompañaros.

“El joven conoce las reglas, pero el viejo las excepciones.”

Olliver Wendell Holmes (médico y escritor)

*“Envejecer es como escalar una gran montaña;
mientras se sube las fuerzas disminuyen,
pero la mirada es más libre, la vista más amplia y serena.”*

Ingmar Bergman (director de cine)

Agradecimientos

A mis padres y abuelos por empaparame de la humildad y el esfuerzo con el que intento trabajar. Vais a ser unos *iaios* magníficos. Os quiero más que a nada.

A Miguel por ser mi todo, por crecer conmigo desde hace 19 años y por acompañarme en esta nueva aventura. Ahora no te podrás enfadar cuando alguien me llame doctora (sin serlo). Malditos médicos.

A Lorena por ser mi media mandarina desde hace más de media vida, así como a Sole, Raúl y Fer, por ser la familia que uno elige y que acude como la sangre, antes de que se la llame.

A los amigos de la carrera (el lado oscuro) por mantener la llama encendida aún. ¡¡Can Ruti rules!!

A Arantza Sanvisens por la estadística para *dummies* a las cuatro de la tarde después de haber visto 20 pacientes. Gracias por la paciencia y el buen *taranná*. He aprendido muchísimo contigo. Prometo que por las mañanas soy algo más lista. A Muga por empezar enseñándome que era un crepitante en tercero de medicina y acabar tutorizándome le tesis.

A todas las enfermeras, en especial a Lourdes, Isabel y Lola, por la colaboración desinteresada cuando aparecía “UNO de mis abuelos”. A David y Edu, los técnicos del densitómetro, por enamorar a “TODAS mis abuelas” y responder desde el principio a la llamada del ¡¡¡AIA!!!. A Mayte Pizarro, por mimarme como a una hija, por conocerte a todos mis abuelillos tanto que traían regalos por duplicado, por enviarme muestras por el temido tubo.

A todos los médicos de atención primaria por responder a mi llamada de una forma desinteresada.

A mis dos jefes, Tena y Olivé, y a los jefes de los jefes, por creer en mí en época de vacas flacas. Por una apuesta mutua, ilusionante y crédula, que salió mucho más que bien. Me habéis hecho sentir muy valorada.

A los resis y a las becarias por el entusiasmo contagioso, por dejaros arrastrar, por la amargas coberturas del polivalente, porque sin vosotros somos un servicio cojo. En especial a Anahy por regalarme este Marzo y a Rafiki, pero sobre todo, por Covadonga.

A todas las rockeras excanrutianas porque una se siente como en casa allá donde va siempre que esté alguna de vosotras. En especial a Sonia Mínguez, que me enseñó a caminar por la pista por la que ahora troto.

A Águeda, a la que casi mato de congelación al rescate de las muestras, por ayudarme tanto personal y profesionalmente, creyendo ser ella la ayudada. Quiero jubilarme dentro de muchos años en Can Ruti contigo por aquí, eres imprescindible.

A mi secta reumática, Dolors, Anne y Bea. Mis incondicionales del whatsapp, mi única red social. Espero que estéis la mitad de orgullosas de mí de lo que yo lo estoy de vosotras. Os quiero mucho.

A Marisa Granada por la eficiencia máxima, por la confianza casi maternal. A Luis del Río por el sí directo, sin condiciones, sin conocerme de nada.

A los inmunólogos y técnicos de inmunología y del citómetro, por recibir a una estúpida clínica en su regazo, y ensañarle que los microlitros existen aunque no los veas, por el orden, meticulosidad y la sistemática que en ocasiones echo de menos en la vorágine de la consulta. Gracias por dejarme una poyata propia, con mi foto de enanito de Blancanieves picando piedra labrándose un futuro. Mención especial para Aina y Amanda, siempre dispuestas a ayudar y enseñar: “¡El vortex, Melania, el vortex!”.

A Susana por el apoyo incondicional y tu sentido del humor, porque casi se hunde el servicio con tu baja, por los consejos... que yo, sí que sigo. A Jerónima por las terapéuticas conversaciones de parking subterráneo y por la seguridad ganada en uno mismo, a veces con más trabas de la cuenta. A Laia por su estímulo investigador y su ayuda, por convencerme (a ratos) que hacer la tesis era “*beautiful*”. A Anne porque el mismo sueño seguido con valentía que te trajo desde Paraguay a Barcelona, te ha devuelto a Can Ruti y estamos encantados. A María, por llevar 20 años en el equipo y hacer que todo parezca fácil; esa sonrisa perenne no tiene precio (¡SE PUEDE CARACOLA!). A Mónica Gumà por la pasión con la que realizas tu trabajo y por hacer viajar mis sueños, y a mis abuelos.

Pero sobre todo a Lourdes, mi gurú de la reumatología, por aguantar con fuerza la linterna casi sin pilas al final del túnel. Por creer en mí siempre. Porque es un lujo crecer a tu sombra.

Abreviaturas

Algunas abreviaturas se usarán en su forma inglesa dado que no existe una versión en castellano aceptada internacionalmente.

ACPA	Anticuerpos antipéptidos citrulinados
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ALT	Alanina-aminotransferasa
ANA	Anticuerpos antinucleares
AR	Artritis reumatoide
AST	Aspartato-aminotransferasa
CDAI	<i>Clinical disease activity index</i>
CK	Creatinquinidasas
CMO	Contenido mineral óseo
CV	Coefficiente interensayo
DAS	<i>Disease activity score</i>
DM	Diabetes mellitus
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	<i>Dual X-ray absorptiometry</i>
ENA	Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	Escala visual analógica
FAME	Fármacos modificadores de la enfermedad
FR	Factor reumatoide
GGT	Gamma-glutamilttransferasa
HAQ	<i>Health Assesment Questionnaire</i>
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HOMA-IR o RI	<i>Homeostatic Model Assessment Insuline Resistance</i>
HUGTiP	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
IFP	Interfalángicas proximales

IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de masa corporal
k	Índice kappa
LDH	Lactato deshidrogenasa
LES	Lupus eritematoso sistémico
MTCF	Metacarpofalángicas
NAD	Número de articulaciones tumefactas
NAT	Número de articulaciones dolorosas
OMERACT	<i>Outcome measures in rheumatology</i>
PCR	Proteína C reactiva
PET	Tomografía por emisión de positrones
PMR	Polimialgia reumática
PRO	<i>Patient reported outcomes</i>
RDCI	<i>Rheumatic disease comorbidity index</i>
RI	Resistencia insulínica
RIQ	Rango intercuartil
RMN	Resonancia magnética nuclear
RS3PE	<i>Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema</i>
SDAI	<i>Simplified disease activity index</i>
T2T	<i>Treat to target</i>
TC	Tomografía computarizada
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
VSG	Velocidad de sedimentación globular
σ	Desviación estándar

Resumen

La artritis reumatoide de inicio tardío es aquella que empieza por encima de los 60 años y sus características clínicas difieren de la que se inicia a una edad temprana. Su prevalencia está en aumento, de forma paralela al progresivo envejecimiento de la población. Asimismo, el grupo de población anciana presenta mayor deterioro funcional, y un número mayor de comorbilidades que alteran el perfil de seguridad y de eficacia del tratamiento farmacológico. También es primordial poder monitorizar la actividad inflamatoria de estos pacientes de una forma homogénea y objetiva, si bien no está claro qué índice de actividad debemos usar para la evaluación de la artritis reumatoide en esta franja de edad, ni si todos los índices clasifican igual a los pacientes de este grupo. Por último la artritis reumatoide se ha descrito como un factor de riesgo cardiovascular independiente, a expensas, entre otros, del aumento de la resistencia insulínica. Por ello, el buen control de la inflamación en estos pacientes podrá disminuir la prevalencia de las enfermedades asociadas a dicho riesgo, patologías especialmente frecuentes en este grupo de edad.

En esta tesis doctoral se presentan distintos análisis relacionados con la expresión clínica y la respuesta terapéutica de la artritis de inicio tardío. Ambos aspectos difieren de la artritis de inicio en el adulto joven y de otros reumatismos inflamatorios del anciano, por lo que es importante profundizar en el conocimiento de una patología prevalente en un grupo de edad que cada vez es mayor, pero que está menos estudiado. La tesis incluye una revisión de la literatura sobre la artritis reumatoide del anciano y otros reumatismos inflamatorios con los que se puede confundir, un resumen sobre los diferentes índices de actividad en artritis reumatoide y sus características en esta franja de edad, así como una recopilación de la evidencia sobre resistencia insulínica en esta patología. La investigación de la tesis se divide en tres apartados diferenciados. Un primer trabajo de descripción clínica centrada en los aspectos diferenciales entre la artritis reumatoide de inicio tardío y la polimialgia reumática. Una segunda parte donde se comparan los índices de actividad en artritis reumatoide de inicio tardío y en la que se analizan los factores asociados a una mala respuesta al tratamiento. Y una última sección en las que se evalúa el aumento de la resistencia insulínica en la artritis reumatoide del anciano y los factores de riesgo que determinan dicho incremento. Algunos de los resultados mostrados pueden tener una aplicabilidad en práctica clínica, como es la utilización de los índices de evaluación de la actividad de la enfermedad más adecuados para esta edad. Por otro lado en esta tesis se ha avanzado en el conocimiento de relación de la inflamación con el incremento de la resistencia insulínica y puede contribuir a mejorar el riesgo cardiovascular de estos enfermos.

Summary

Elderly-onset rheumatoid arthritis is defined as a disease beginning after the age of 60 years. It is known that the clinical manifestations differ from those with a younger onset. Its prevalence is increasing, induced by the progressive aging of the population. Likewise, the elderly population group shows a greater functional deterioration, as well as a greater number of comorbidities that alter the safety profile and efficacy of pharmacological treatment. It is essential to monitor the inflammatory activity of these patients in a homogeneous and objective way. It is neither clear which activity index should we use for the evaluation of rheumatoid arthritis in this age group, nor if all the indexes are equivalent. Finally, rheumatoid arthritis has been described as an independent cardiovascular risk factor, because of the increase in insulin resistance among others. Therefore, a good control of inflammation in these patients may reduce the prevalence of diseases associated with this risk, diseases that are especially prevalent in elderly people.

In the present work we focus in elderly-onset rheumatoid arthritis, namely the clinical patterns and the therapeutic response. Both aspects differ from young-onset rheumatoid arthritis and from other inflammatory arthropathies with tropism to the elderly. This is the main reason why it is important to go in depth in the knowledge of a prevalent disease in a group of age that is increasing and it is not fully studied. The thesis includes a review of the literature on rheumatoid arthritis in the elderly and other inflammatory arthropathies which can be confused, a summary of the different activity indexes in rheumatoid arthritis and their pattern in this age group, and lastly a compilation of the evidence on insulin resistance in this disease. The present work is divided into three different phases. At first, clinical description focused on the differential aspects between elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica are evaluated. Secondly all activity indexes in elderly-onset rheumatoid arthritis are compared, and those factors associated with poor response to treatment are analysed. And last, an evaluation of the increase in insulin resistance in late-onset rheumatoid arthritis and the risk factors that determine this increase are described. The results of the present work may have an applicability in clinical practice, such as the use of the most appropriate activity indexes for this age. On the other hand, this thesis has advanced in the knowledge of the relationship of inflammation and insulin resistance, and might contribute to improve the cardiovascular risk of these patients.

Índice

Prólogo.....	v
Agradecimientos.....	vii
Abreviaturas.....	ix
Resumen.....	xi
Summary.....	xii
Índice.....	xiii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Justificación del trabajo.....	3
1.2. Reumatismos inflamatorios del anciano.....	5
1.2.1. Población anciana con reumatismos inflamatorios.....	5
1.2.2. Artritis reumatoide del anciano.....	5
1.2.3. Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano.....	10
1.2.4. Diagnóstico diferencial con otros reumatismos inflamatorios.....	13
1.3. Índices de actividad en el anciano.....	25
1.3.1. Índices de actividad en artritis reumatoide.....	25
a. Estudios comparativos entre índices de actividad.....	28
b. Particularidades de su aplicabilidad en el anciano.....	30
1.3.2. Índices de actividad en polimialgia reumática.....	31
1.3.3. Otros índices en patología reumática del anciano.....	33
1.4. Resistencia insulínica y composición corporal.....	37
1.4.1. Alteraciones metabólicas en la artritis reumatoide.....	37
1.4.2. Resistencia insulínica.....	37
a. Definición y métodos de medida.....	37
b. Resistencia insulínica en artritis reumatoide.....	39
c. Resistencia insulínica en polimialgia reumática.....	43
1.4.3. Composición corporal y obesidad.....	44
a. Definición y técnica de determinación de la composición corporal.....	44
b. La obesidad como estado inflamatorio.....	46
c. Composición corporal y obesidad en artritis reumatoide.....	47
d. Composición corporal y obesidad en polimialgia reumática.....	52
2. HIPÓTESIS.....	53
3. OBJETIVOS.....	57
3.1. Objetivo general.....	59
3.2. Objetivos específicos.....	59
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	61
4.1. Diseño del estudio.....	63
4.2. Sujetos del estudio.....	63
4.3. Recogida de datos.....	65
4.3.1. Variables clínicas.....	66
4.3.2. Variables radiológicas.....	68

4.3.3.	Variables analíticas.....	68
4.3.4.	Variables de actividad, funcionalidad y comorbilidad.....	72
4.3.5.	Variables de resistencia insulínica y de composición corporal	73
4.4.	Análisis estadístico	74
5.	INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS.....	77
5.1.	Sección 1: Características clínico-analíticas de la artritis de inicio en el anciano.....	79
5.1.1.	Datos descriptivos basales de los pacientes	79
a.	Descripción clínica según el diagnóstico	83
b.	Datos analíticos basales comparados con el grupo control	86
5.1.2.	Datos descriptivos de seguimiento de los pacientes	88
a.	Datos evolutivos analíticos.....	88
b.	Datos evolutivos de tratamiento.....	89
c.	Datos evolutivos de funcionalidad	90
d.	Datos evolutivos de comorbilidad.....	90
5.1.3.	Datos comparativos entre AR de inicio tardío y PMR	91
a.	Datos basales	91
b.	Datos de seguimiento	93
5.1.4.	Resumen de los resultados de la sección 1	96
5.2.	Sección 2: Índices de actividad en AR de inicio tardío.....	98
5.2.1.	Descripción de los índices de actividad.....	98
5.2.2.	Análisis de correlación entre índices de actividad	103
5.2.3.	Análisis de concordancia entre índices de actividad.....	103
5.2.4.	Correlaciones clínicas con los índices de actividad a los 12 meses.....	106
a.	Correlación entre índices de actividad y dosis acumulada de glucocorticoides	106
b.	Correlación entre índices de actividad y funcionalidad	107
5.2.5.	Factores asociados con buena respuesta.....	108
5.2.6.	Resumen de los resultados de la sección 2	110
5.3.	Sección 3: Resistencia insulínica y composición corporal en la AR de inicio tardío	111
5.3.1.	Resistencia insulínica en AR de inicio tardío y en PMR	111
5.3.2.	Variables relacionadas con resistencia insulínica en AR de inicio tardío	115
a.	Composición corporal por DXA y resistencia insulínica en AR	117
5.3.3.	Resumen de los resultados de la sección 3	120
6.	DISCUSIÓN	121
7.	CONCLUSIONES.....	137
8.	LÍNEAS DE FUTURO	141
9.	ANEXOS.....	145
9.1.	Relación de figuras	147
9.2.	Relación de tablas	148
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	151

1. Introducción

1.1. Justificación del trabajo

Las enfermedades reumáticas engloban más de un centenar de patologías que tienen un relevante impacto en la calidad de vida de los pacientes y son la principal causa de discapacidad. También son objeto de una parte muy importante de la actividad médica, pues una de cada seis consultas en atención primaria pertenece a este grupo de enfermedades.

Es bien sabido que la patología musculoesquelética es una de las principales preocupaciones en el paciente anciano. En primer lugar, porque un gran número de enfermedades reumáticas aparecen característicamente con el envejecimiento: la artrosis, la enfermedad ósea de Paget, la osteoporosis o la polimialgia reumática (PMR), entre otras. Por otro lado, otras patologías crónicas, como la artritis reumatoide (AR), son acarreadas desde las edades medias de la vida hasta los últimos años. Así mismo, enfermedades cuya prevalencia está asociada a la comorbilidad, como las artropatías por microcristales o las patologías reumáticas asociadas a neoplasias, aumentan exponencialmente con la edad. Además, el envejecimiento progresivo de la población, consecuencia de una mayor longevidad, nos indica que el impacto y la prevalencia de estas patologías reumáticas del anciano aumentarán drásticamente en las próximas décadas.

A todos estos datos de prevalencia, se añade la idiosincrasia particular de los reumatismos del anciano, que hace que existan datos controvertidos en el diagnóstico o en el tratamiento de estas manifestaciones. Por ejemplo, las alteraciones en la homeostasis y regulación de las células B que se producen en el anciano, hacen que parte de esta población sana presente positividad para el factor reumatoide (FR) o los anticuerpos antinucleares (ANA). De la misma forma, la velocidad de sedimentación globular (VSG) que se utiliza para el seguimiento de los pacientes con enfermedades reumáticas como marcador de inflamación, debería tener un rango de normalidad superior en población geriátrica, ya que suele estar más elevada, y por lo tanto afecta a su utilidad en el seguimiento y diagnóstico de dichas enfermedades.

Un dato no aclarado es qué índice de actividad debemos usar en AR para esta franja de edad, o si todos los índices clasifican igual a los pacientes de este grupo. El uso de la VSG en el DAS28 está ampliamente extendido, pero es bien conocido que la VSG puede aumentar con la edad, la anemia o la insuficiencia renal, entre otras, sobreestimando así la actividad. Cabría, por tanto, explorar otras opciones en índices menos artefactados por estas circunstancias.

Paralelamente, aunque existen criterios diagnósticos bien establecidos para la mayoría de las enfermedades reumáticas, estos han sido definidos en base a población joven mayoritariamente,

por lo que pueden resultar imprecisos cuando se aplican a población anciana. Así, en los mayores, el diagnóstico diferencial suele ser más amplio y complejo, pero además se añaden comorbilidades que dificultan el diagnóstico o incluso presentan coexistencia de varias enfermedades reumáticas en el tiempo. Sin embargo, intentar establecer en estos pacientes ancianos uno o varios diagnósticos concretos es fundamental, ya que serán la piedra angular de un tratamiento eficaz. Dos de las enfermedades inflamatorias crónicas más frecuentes en la población geriátrica son la PMR y la AR de inicio tardío, con similitudes clínicas que dificultan su diagnóstico diferencial, pues son además compartidas en la forma de inicio de otros reumatismos inflamatorios del anciano.

Por si todas estas complicaciones fuesen pocas, las consideraciones terapéuticas en los ancianos también pueden suponer un reto. Aspectos como la polimedicación o las comorbilidades, que afectan a la farmacocinética o la farmacodinamia de los fármacos, deben ser considerados para hacer un correcto abordaje terapéutico en los ancianos. Estos mismos factores condicionarán además una mayor toxicidad de muchos fármacos (antiinflamatorios, mórficos, inmunosupresores...) en esta población. Los aspectos de seguridad de los fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis en población anciana, no quedan bien reflejados en los ensayos clínicos, ya que habitualmente excluyen a personas con comorbilidades y la representación de pacientes mayores es minoritaria.

Uno de los aspectos de mayor impacto en el terreno de la comorbilidad en los pacientes con AR es el aumento del riesgo cardiovascular, que en buena parte está inducido por el aumento de la resistencia insulínica (RI) que aparece en estos pacientes. Los reumatólogos deberíamos hacer un esfuerzo en intentar incidir sobre ella, particularmente en los pacientes de mayor edad.

Por último, la discapacidad que generan las enfermedades reumáticas tiene un impacto todavía mayor en población geriátrica, que además es extensible a sus cuidadores. Todo ello puede contribuir a generar una depresión, que ya es más frecuente en las últimas décadas de la vida. Por lo tanto, junto con el diagnóstico preciso y el tratamiento ajustado, será imprescindible una valoración funcional y un alivio sintomático en el cuidado de los pacientes.

En definitiva, el previsible incremento en el impacto de las enfermedades reumáticas en una población cada vez más envejecida, junto a las peculiaridades de su expresión clínica y del perfil terapéutico, justifican la importancia de progresar en su conocimiento. Sólo así seremos capaces de abordar con éxito el diagnóstico y el tratamiento de un grupo de población tradicionalmente olvidado.

1.2. Reumatismos inflamatorios del anciano

1.2.1. Población anciana con reumatismos inflamatorios

1.2.2. Artritis reumatoide del anciano

1.2.3. Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano

1.2.4. Diagnóstico diferencial con otros reumatismos inflamatorios

- a. Polimialgia reumática
- b. Artropatías por depósito de microcristales
- c. Síndrome RS3PE
- d. Espondiloartritis de inicio tardío
- e. Conectivopatías de inicio tardío
- f. Artritis paraneoplásicas

1.2. Reumatismos inflamatorios del anciano

1.2.1. Población anciana con reumatismos inflamatorios

La reumatología geriátrica es el campo de la ciencia que estudia las enfermedades reumáticas que afectan a las personas de edad avanzada. Los cambios metabólicos y del sistema inmune que se producen en la senectud pueden ser el motivo de que frecuentemente las enfermedades reumáticas se manifiesten de forma diferente en los pacientes mayores. En los últimos años se ha descrito que las enfermedades autoinmunes reumáticas, que típicamente predominan en la juventud, afectan cada vez a un número mayor de ancianos^[1]. Uno de los reumatismos inflamatorios crónicos más frecuentes en este grupo de población es la AR, por lo que se ha tomado como tema central de estudio de esta tesis doctoral, junto con otros reumatismos inflamatorios del anciano.

1.2.2. Artritis reumatoide del anciano

La AR es una enfermedad autoinmune crónica de causa desconocida y carácter multisistémico caracterizada por el desarrollo de una sinovitis destructiva. Puede afectar a todas las articulaciones diartrodiales, pero predomina en las pequeñas articulaciones de manos y pies, con tendencia a la simetría. Con la evolución, los pacientes con AR presentan un empeoramiento funcional y de la calidad de vida, así como un aumento de la morbimortalidad. Los criterios diagnósticos de clasificación se resumen en la Tabla 1. En la Figura 1 se muestran algunas de las deformidades características de la AR.



Figura 1. Manos de dos pacientes con AR de larga evolución. En ambas se observa desviación cubital, atrofia de interóseos, hipertrofia de articulaciones metacarpofalángicas y pulgar en Z.

	Puntuación
A. Afectación articular	
1 articulación grande afecta	1
2-10 articulaciones grandes afectas	2
1-3 articulaciones pequeñas afectas	3
4-10 articulaciones pequeñas afectas	4
>10 articulaciones pequeñas afectas	5
B. Inmunología	
FR negativo y ACPA negativo	0
Títulos bajos de FR o ACPA	2
Títulos elevados de FR o ACPA	3
C. Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normal	0
VSG o PCR elevadas	1
D. Duración de los síntomas	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Tabla 1. Criterios diagnósticos de AR del American College of Rheumatology (ACR) 2010. Estos criterios sólo se podrán aplicar a pacientes que al menos tengan una articulación con sinovitis, y que ésta no sea explicada por otra enfermedad. Un paciente será clasificado como AR si la suma es de 6 o más.^[2] Factor reumatoide (FR), anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG).

La AR puede iniciarse en todas las edades, pero lo más frecuente es que comience entre los 30 y los 50 años, si bien la media de edad al inicio ha aumentado hasta 10 años en las últimas décadas^[3]. La AR de inicio tardío o del anciano, que supone un tercio de los pacientes con AR, se define de forma arbitraria como la que se inicia por encima de los 60 o 65 años, y muchos autores

han propuesto que puede ser distinguida de la AR de inicio temprano o del joven. La **incidencia** de AR de inicio tardío en España por 100.000 habitantes-año es de 9.1 en hombres y 14.5 en mujeres^[4]. El número de personas que la desarrollarán se está incrementando de forma paralela al aumento de la esperanza de vida observado en los países desarrollados. La relación de la incidencia entre mujeres/hombres está reducida en el caso de la AR de inicio tardío (2:1) con respecto a la de inicio temprano (4:1).

Desde la primera descripción en 1941 de la “Infección reumática del anciano”^[5], ha habido un creciente interés en la AR de inicio tardío como un subtipo de AR. Algunas de las **características** que clásicamente se han descrito como distintivas son: una distribución entre géneros equivalente, inicio más agudo con mayores índices de actividad al comienzo, más afectación de grandes articulaciones proximales (especialmente los hombros) y menor frecuencia de seropositividad. A continuación se revisarán más detenidamente algunas de las características diferenciales entre la AR de inicio tardío y la de inicio temprano descritas en la literatura.^[6]

La AR se desarrolla en personas con una predisposición **genética**. La asociación genética más conocida es el HLA DRB1, también conocido como el epítipo compartido^[7]. Ser portador de dicho epítipo aumenta el riesgo de desarrollar AR y se ha asociado a un inicio temprano, al desarrollo de erosiones radiológicas y de manifestaciones extra-articulares^[8]. Aunque los resultados de los estudios que investigan la genética de la AR de inicio tardío son controvertidos, en general los hallazgos sugieren que los alelos más comunes del epítipo compartido se detectan menos frecuentemente en esta franja de edad que en los pacientes jóvenes, y que el impacto de estos genes en la susceptibilidad a la AR de inicio tardío es menor^[9-11]. Algún estudio además sugiere que las formas seronegativas de AR del anciano genéticamente comparten alelos con la PMR, y en cambio menos frecuentemente con la AR tardía seropositiva^[1,12].

Las diferencias en la **patogénesis** entre la AR de inicio tardío y la AR de inicio temprano no se conocen exactamente, pero se cree que los cambios inmunológicos y metabólicos que se producen en la población geriátrica podrían estar implicados. La inmunosenectud es un estado fisiológico que se caracteriza por una reducción de la proliferación de células T, una respuesta disminuida de anticuerpos a las vacunas, la elevación de citocinas proinflamatorias y el aumento

de la reacción a autoantígenos por cambios en la inmunotolerancia por involución tímica^[13]. Estos cambios podrían explicar las diferentes manifestaciones clínicas de la AR según su edad de inicio.

Las **manifestaciones clínicas** de la AR de inicio tardío son heterogéneas. Existen dos posibles explicaciones. O bien la es la misma enfermedad que la AR de inicio temprano pero se manifiesta de forma diferente por el efecto modificador de la edad, o la poliartritis del anciano es una enfermedad o un grupo de enfermedades heterogéneo, especialmente en su forma seronegativa. Existen fundamentalmente 3 formas de inicio. Una que cursa con una forma similar a la AR del joven y a la AR clásica, con una poliartritis simétrica que afecta a pequeñas articulaciones de las manos, que con frecuencia es erosiva y seropositiva. Esta forma de inicio se observa en el 70% de los pacientes. Otra, que, si bien puede cursar con artritis periférica, se comporta de forma similar a la PMR, con afectación de cintura escapular y pélvica, que es con frecuencia seronegativa y tiene un curso más benigno, y que supone un 25% de las formas de inicio. Y una última forma, que cursa de forma explosiva y con edema de manos similar al síndrome RS3PE (del inglés, *Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema*), con el que también comparte su curso moderado o benigno^[14,15]. Como se puede deducir de esta descripción, el diagnóstico diferencial de las formas de la AR seronegativa de inicio tardío con la PMR o con el RS3PE en ocasiones será complejo, dadas sus similitudes clínicas y puesto que la línea que divide unas de las otras, es en ocasiones borrosa. Incluso hay autores que proponen que forman un espectro de presentaciones de la misma patología geriátrica. Todo esto hace que la prevalencia de las formas clínicas dentro de la AR de inicio tardío sea controvertida. La presencia de FR o anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA) positivos, y la afectación de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, nos hará pensar más en la AR de inicio tardío que en la PMR o el síndrome RS3PE^[6]. Ver Tabla 2.

	AR tardía	PMR	RS3PE
Articulaciones periféricas	+++	-	+++
Articulaciones proximales	+	+++	-
Tenosinovitis periférica	+	-	+++
Edema	+	-	+++
FR y/o ACPA	+/-	-	-
VSG	+	++	+

Tabla 2. Resumen de las características clínico-analíticas que ayudan a diferenciar AR de inicio tardío, PMR y RS3PE. Adaptado de Yazici et al^[15]. – infrecuente; + ocasional; ++ frecuente; +++ muy frecuente.

Existen varios estudios que comparan las **características de la AR de inicio tardío con la del joven**. En la AR de inicio tardío la afectación de grandes articulaciones, especialmente de los hombros, es particularmente frecuente al inicio de la enfermedad, por lo que puede simular una PMR. La presencia de FR o ACPA positivos es inferior en la AR del anciano (50% y 60%, respectivamente), pero también en este perfil el curso es más agresivo. Por otro lado, la elevación de los reactantes de fase aguda como la VSG y PCR es habitualmente superior en los ancianos. Otras de las características descritas en la AR de inicio tardío es que, a diferencia de la del joven, incluyen un inicio más agudo y explosivo con un mayor síndrome constitucional y rigidez, más presencia de anemia, mayores índices de actividad al inicio, más tendencia a la remisión -especialmente en formas seronegativas- y un mayor deterioro del *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)¹. La duración de la enfermedad hasta la primera consulta parece ser más corta que en los pacientes jóvenes, quizá por lo agudo de la sintomatología. La prevalencia de manifestaciones extra-articulares es controvertida, pero se ha descrito una menor tasa respecto a la AR de inicio temprano, exceptuando el síndrome de Sjögren secundario, del que hay datos contradictorios^[1]. En cuanto al daño radiológico los datos también son controvertidos. La mayoría de estudios describen una presencia de erosiones similar o incluso superior, pero existen datos que sugieren lo contrario^[16-20]. Quizá el tratamiento menos agresivo que se realiza con frecuencia en este grupo de población, o la presencia de artrosis, influya en la variabilidad de estos hallazgos radiológicos. Otro dato de interés es que en los pacientes con AR de inicio tardío se ha descrito un mayor aumento de la interleucina 6 (IL-6), y en menor medida del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), especialmente en aquellos que tienen clínica pseudopolimiálgica ^[11,16-18,21-26].

No existen suficientes datos en la literatura para poder definir el **pronóstico** de los pacientes con AR del anciano. Algunos estudios más antiguos describen un pronóstico mejor que en el joven^[21,23], especialmente en formas seronegativas, mientras que estudios actuales demuestran un pronóstico similar o peor^[16,17,27,28]. No está aclarado si las diferencias en el pronóstico se deben a la edad, a la diferente incidencia de seropositividad o son consecuencia de un abordaje terapéutico menos agresivo en estos pacientes. Lo que sí que está claro es que la seropositividad, en mayor medida que en los pacientes jóvenes, se asociará a más cronicidad, daño radiológico y mortalidad^[27]. Por otra parte, la mayoría de estudios señalan una peor funcionalidad evolutiva de los pacientes con AR de inicio tardío^[27]. Kram et al analizaron la cohorte ESPOIR de 681 pacientes a los tres años de evolución, y observaron que el grupo con AR de inicio tardío tenía mayor

¹ Se hablará del HAQ de forma extendida en el apartado de índices de actividad en AR

progresión radiológica, menores tasas de remisión y un peor índice HAQ^[29]. La edad también se ha descrito como marcador independiente de mal pronóstico funcional en otras cohortes^[17,30,31]. Por otro lado, la presencia de edema con fóvea en el curso de la poliartritis se ha relacionado con un mejor pronóstico y una menor tasa de erosiones^[32]. En cuanto a la **mortalidad**, parece estar aumentada en las formas seropositivas frente a la población sana, mientras que en las formas seronegativas este hecho no está confirmado^[6]. Como se puede deducir de estos datos, en términos de pronóstico, más que la edad en sí misma, es la seropositividad la que condiciona una peor evolución.

1.2.3. Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano

Los ensayos clínicos con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) en AR incluyen pocos pacientes por encima de 60 años y los efectos adversos que condicionan su retirada de los estudios son más frecuentes en este subgrupo de población. Por ello, la información aportada por los ensayos clínicos en pacientes geriátricos es escasa. Sin embargo, los datos de registros de pacientes, que suelen incluir poblaciones más parecidas a la realidad de la práctica clínica, reflejan mejor la respuesta terapéutica en este grupo de enfermos.^[33]

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos para la AR que han revolucionado el tratamiento de los pacientes con artropatías inflamatorias. El diagnóstico precoz, el inicio temprano del tratamiento con FAME y las estrategias dirigidas a conseguir un objetivo terapéutico (T2T, del inglés *treat to target*), han sido capaces de prevenir la progresión radiológica, disminuir la morbimortalidad, y aumentar la capacidad funcional^[34]. El objetivo terapéutico de la AR de inicio tardío no debería ser diferente del de la AR del joven: conseguir la remisión completa o la baja actividad inflamatoria siguiendo las estrategias T2T. Los FAME usados en la AR de inicio temprano pueden ser usados de forma segura en la población geriátrica, si bien el perfil farmacocinético y farmacodinámico en los ancianos es diferente, así como la incidencia de comorbilidades, por lo que los potenciales efectos adversos deberán ser monitorizados de forma cercana y el riesgo de los fármacos debe ser sopesado con el beneficio que pueden producir^[33]. Además, no debemos olvidar que los errores terapéuticos y la baja adherencia al tratamiento son más frecuentes en la población anciana^[35]. Algunos estudios estiman la adherencia al tratamiento en los ancianos entre el 26% y el 59%^[36], y hasta el 50% cometen errores en su administración^[37]. Estos problemas suponen un aumento de la morbimortalidad y del gasto sanitario, y además, la falta de adherencia se ha relacionado con tasas de remisión en AR más bajas^[38,39].

Aunque los datos en AR de inicio tardío son controvertidos, en general, la mayoría de los estudios coinciden en que los pacientes ancianos reciben **tratamientos de una forma menos intensiva** que los jóvenes^[40]. Varios estudios demuestran que los pacientes con AR de inicio tardío, a pesar de tener una similar duración de la enfermedad, actividad y/o gravedad, reciben terapia combinada con FAME sintéticos o fármacos biológicos con menor frecuencia, especialmente las formas seronegativas. De igual forma, reciben una dosis menor de metotrexato, que además se inicia más tarde, junto a una dosis superior de glucocorticoides, usados con mucha más frecuencia en monoterapia^[18,29-31,41,42]. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por el contrario se usan con más precaución y menos frecuencia en ancianos, ya que los efectos adversos en la población geriátrica no son despreciables. Como conclusión, podríamos decir que la edad al inicio de la AR condiciona la elección del tratamiento para los clínicos y puede influir en el desarrollo de complicaciones. Los reumatólogos son más reacios a intensificar los fármacos antirreumáticos en los pacientes ancianos por la comorbilidad, la fragilidad y la polimedicación. Quizá otro de los motivos para este menor uso de inmunosupresores en el anciano sea el temor al desarrollo de infecciones graves en este grupo de población. Si bien diversos estudios recientes demuestran que el riesgo es bajo y similar entre FAME sintéticos y biológicos, y que el uso de corticoides en monoterapia también incrementa el riesgo de infecciones graves y oportunistas^[18,40,41,43,44]. El riesgo de infección en el curso del tratamiento biológico se ve incrementado de forma exponencial cuando se suman factores como la edad mayor de 60 años, los glucocorticoides, la insuficiencia renal crónica o la enfermedad pulmonar, como se ha establecido en el RABBIT Risk Score^[45,46]. En cuanto a los fármacos biológicos, los anti-TNF han demostrado ser igual de eficaces que en pacientes jóvenes, disminuyendo de forma similar los índices de actividad, aunque con una disminución más discreta del HAQ especialmente en pacientes por encima de 75 años^[47-49]. No obstante, un estudio realizado con datos nacionales del registro BIOBADASER, describía que la edad era un factor de riesgo para retirar los fármacos por toxicidad^[50]. Los datos en población geriátrica con otros fármacos biológicos son limitados^[51,52].

En **resumen** podríamos decir que la AR del anciano es una enfermedad heterogénea, con una forma seropositiva que se parece a la AR clásica y una forma seronegativa de curso más indolente. Su inicio es más agudo, con una mayor afectación de hombros y más elevación de los reactantes de fase aguda. El pronóstico es similar al de la AR del joven, pero la pérdida de funcionalidad será superior. El tratamiento deberá ser adaptado a las comorbilidades y a la polimedicación. En la Tabla 3 se resumen las principales diferencias descritas entre la AR de inicio anciano y del joven.

Características	AR anciano	AR joven
Epidemiología		
Ratio mujer/hombre	2/1	4/1
Epítipo compartido	Menos significativo	Más significativo
Manifestaciones clínicas		
	AR clásica	
Formas clínicas	Pseudopolimialgia	AR clásica
	Forma RS3PE	
Clínica sistémica	+++	+
Afectación hombros	++	+
Afectación pies	+	++
Hallazgos de laboratorio		
FR o ACPA positivo	+	++
VSG y PCR elevada	+++	+
Tratamiento		
AINE	+	++
Corticoides	+++	+
FAME sintéticos	+	+++
FAME biológicos	+	+++
Efectos adversos	+++	+
Comorbilidad	+++	+
Pronóstico	Similar	Similar
Funcionalidad (HAQ)	Peor	Mejor

Tabla 3. Resumen de las diferencias descritas en la literatura entre la AR del anciano y AR del joven. Adaptado de Kobak et al.^[1] + ocasional; ++ frecuente; +++ muy frecuente.

1.2.4. Diagnóstico diferencial con otros reumatismos inflamatorios

El diagnóstico diferencial de la AR de inicio tardío debe ser realizado con enfermedades reumáticas inflamatorias y no inflamatorias que se ven con frecuencia en este grupo de edad, como se muestra en la Tabla 4. A continuación se describen de forma más detallada los reumatismos inflamatorios con los que es más frecuente confundir la AR de inicio tardío^[1].

Diagnóstico diferencial de la AR de inicio tardío

- Artrosis
- Ruptura del manguito rotador
- Enfermedad de Parkinson
- Polimialgia reumática
- Artropatías microcristalinas
- RS3PE
- Espondiloartritis
- Enfermedades del tejido conectivo
- Vasculitis sistémica
- Síndromes paraneoplásicos
- Sarcoidosis
- Artritis infecciosa (viral o bacteriana)

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la AR de inicio tardío. Resumen de las enfermedades reumáticas con las que más frecuentemente se puede confundir la AR de inicio tardío.

a. Polimialgia reumática

La PMR es una enfermedad inflamatoria frecuente y exclusiva de la población geriátrica. Se presenta en pacientes mayores de 50 años como un cuadro consistente en dolor y rigidez matutina de inicio generalmente agudo que afecta a las cinturas cervical, escapular y pélvica. La duración de la rigidez es característicamente superior a 30 minutos. La mayoría de los pacientes refiere dolor en los hombros, mientras que las cinturas cervical y pélvica están implicadas con menos frecuencia (50-90% de los casos). El dolor se irradia generalmente a la musculatura proximal de las extremidades superiores e inferiores y, si bien puede ser inicialmente unilateral, tiende a hacerse bilateral rápidamente. Se trata de un dolor de curso inflamatorio, que persiste en reposo y que llega a interferir con el descanso nocturno. Los movimientos activos, en especial la abducción de las extremidades superiores, agravan el cuadro hasta tal punto que frecuentemente limitan actividades cotidianas como vestirse, peinarse o levantarse de una silla. Manifestaciones constitucionales como febrícula, astenia, hiporexia o pérdida de peso están presentes hasta en el 40% de los pacientes.^[53]

Su incidencia aproximada es de 700 personas por cada 100000 habitantes, y predomina en mujeres 3:1. Dado que se trata de una enfermedad sin un marcador diagnóstico específico, seguida por varios especialistas y cuyo diagnóstico en ocasiones es incierto, existe gran variabilidad en su manejo en práctica clínica. Muchos médicos consideran la respuesta a glucocorticoides como diagnóstica. Sin embargo, otras enfermedades tales como la AR del anciano, el RS3PE o incluso las artritis por microcristales también pueden responder de forma rápida a las dosis bajas de glucocorticoides, mientras que algunos pacientes con PMR son resistentes a las mismas. Del mismo modo, el dolor de cintura escapular es también inespecífico y puede aparecer en otras artropatías inflamatorias y no inflamatorias. González-Gay et al^[54] publicaron un estudio retrospectivo en el que estudiaban 208 pacientes diagnosticados de PMR, 23 de los cuales fueron diagnosticados posteriormente de otras enfermedades (AR, neoplasia, lupus, espondilitis, polimiositis, hipotiroidismo o enfermedad de Parkinson). Pease et al^[55] también obtuvieron las mismas conclusiones en un estudio prospectivo realizado en 349 pacientes con clínica inicial de PMR, AR de inicio tardío o arteritis de células gigantes, en el que algunos pacientes con el seguimiento también eran reclasificados. Otro estudio con un número menor de pacientes obtuvo datos similares^[56]. En la Tabla 5 se resumen las diversas enfermedades que pueden simular una PMR y que se deben tener en cuenta en su diagnóstico diferencial^[53,57-59].

Diagnóstico diferencial de la PMR

Enfermedades inflamatorias

- AR de inicio tardío
- Espondiloartritis de inicio tardío
- Síndrome RS3PE
- Conectivopatías y vasculitis de inicio tardío
- Artropatía por pirofosfato cálcico

Enfermedades no inflamatorias

- Artrosis
- Tendinopatía del manguito rotador
- Infecciones: virales, endocarditis, tuberculosis
- Neoplasias sólidas y hematológicas
- Parkinsonismo
- Fibromialgia
- Osteomalacia
- Enfermedades del tiroides y paratiroides

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de la PMR. Principales enfermedades que pueden simular un síndrome polimiálgico en su forma de inicio.

Existen dos grupos de **criterios de clasificación** antiguos, que están ampliamente aceptados, pero que como queda patente en su definición, son poco específicos. Son los criterios de Chuang y Hunder, y los criterios de Healey (Tabla 6)^[53].

Criterios de clasificación de PMR
Criterios de clasificación de Chuang y Hunder
<ul style="list-style-type: none"> · Pacientes mayores de 50 años · Dolor y rigidez de más de un mes de evolución que afecta a 2 de las 3 siguientes áreas: región cervical, hombros o región proximal de brazos, caderas o muslos · VSG de más de 40 mm/hora · Exclusión de otros diagnósticos excepto arteritis de células gigantes
Criterios de clasificación de Healey
<ul style="list-style-type: none"> · Pacientes mayores de 50 años · Dolor de al menos 1 mes de evolución en 2 de las de las 3 áreas siguientes: Cintura pélvica, hombros o región cervical · VSG de más de 40 mm/hora · Exclusión de otras enfermedades causantes de dolor osteomuscular · Rápida respuesta a prednisona (dosis ≤ 20 mg día) · Rigidez matutina de duración ≥ 1 hora

Tabla 6. Criterios de clasificación de PMR de Chuang y Hunder, y de Healey. Se deben cumplir todos los criterios para establecer el diagnóstico de PMR.

Más recientemente, los criterios ACR/EULAR (*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*) propuestos en el 2012, han intentado unificar el diagnóstico de la PMR (Tabla 7)^[60]. Estos criterios son aplicables a personas de más de 50 años, que presenten una omalgia bilateral de reciente instauración y con una VSG o PCR elevada. Los hallazgos ecográficos no son imprescindibles, pero aumentan la especificidad de los criterios y son especialmente útiles en la diferenciación de la patología mecánica del hombro, tal como se muestran en la Figura 2.

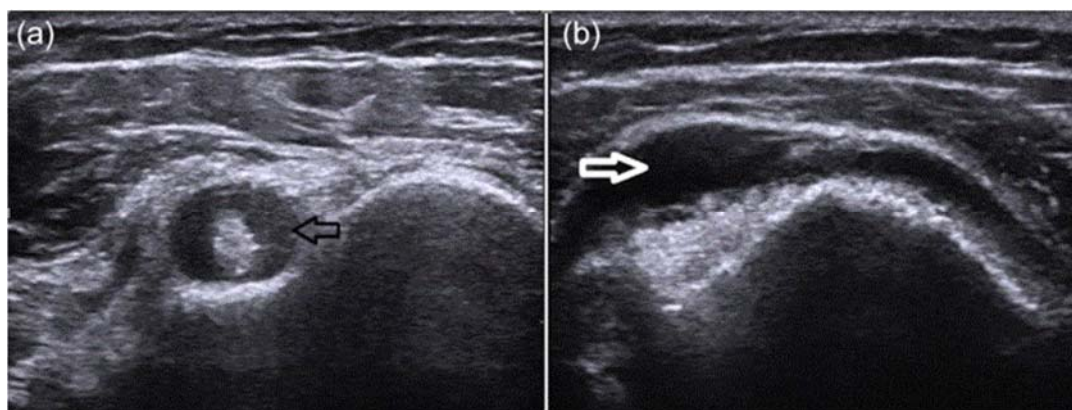


Figura 2. Imágenes ecográficas de un paciente con PMR. En la imagen (a) se observa un halo hipoeico alrededor del tendón bicipital. En la imagen (b) se observa una bursitis subdeltoidea.

	Puntuación sin ecografía (0-6)	Puntuación con ecografía (0-8)
Rigidez matutina > 45 minutos	2	2
Dolor/limitación de la movilidad de cadera de reciente aparición	1	1
FR o ACPA negativo	2	2
Ausencia de afectación articular a otros niveles	1	1
Bursitis subdeltoidea y/o tenosinovitis bicipital y/o sinovitis glenohumeral unilateral + bursitis trocantérea y/o sinovitis coxofemoral unilateral	-	1
Bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bicipital o sinovitis glenohumeral bilateral	-	1

Tabla 7. Criterios de clasificación de PMR ACR/EULAR 2012. Estos criterios son aplicables a personas de más de 50 años, que presenten una omalgia bilateral de reciente instauración (menos de 12 semanas de evolución), con una VSG o PCR elevada y exclusión de otras patologías. Se considera PMR en caso de puntuación ≥ 5 en el algoritmo sin ecografía (sensibilidad 68%, especificidad 78%) o ≥ 4 en el algoritmo con ecografía (sensibilidad 66%, especificidad 81%).^[60]

La respuesta a glucocorticoides no fue incluida en estos criterios, por lo inespecífico de la misma. Y en las recomendaciones EULAR/ACR del 2015 sobre el tratamiento de la PMR, se insistía en la importancia de excluir enfermedades que simulen una PMR mediante la adecuada anamnesis, una correcta exploración física y las pruebas de imagen y de laboratorio que se requieran en función del diagnóstico alternativo.^[61]

La dificultad para **distinguir la PMR de la AR del anciano** es conocida desde 1963, cuando Bagratuni describió un grupo de pacientes que presentaban un síndrome reumático no artrítico^[62], y fue alimentada por Healey en los 90 con su artículo *“Polymyalgia rheumatica and seronegative rheumatoid arthritis may be the same entity”*^[63]. Como se ha comentado anteriormente un 35% de las AR del anciano son seronegativas, sin ningún marcador inmunológico que permita diferenciarlas de la PMR^[64,65]. Asimismo, la AR de inicio tardío seronegativa presenta con más frecuencia clínica de cinturas pseudopolimialgíca que la seropositiva, lo que provoca que su forma de inicio sea indistinguible de la PMR. Además, no es infrecuente en práctica clínica que un paciente con AR del anciano seronegativa en ocasiones presente brotes de artritis periférica y en otras ocasiones de pseudopolimialgia. La dificultad de distinguir la PMR de la AR de inicio tardío seronegativa queda implícita en el hecho de que el 20% de los pacientes con AR del anciano inicialmente se diagnostican de PMR, ya que su forma de presentación clínica incluye dolor en cintura escapular^[56,66,67]. Por otro lado, se describe que entre el 10% y 25% de los pacientes con PMR presentarán sinovitis periférica, y sin embargo no todos los autores coinciden en reclasificar estos pacientes como AR seronegativa, incluso cumpliendo criterios de clasificación de AR. La artritis periférica que presentan los pacientes con PMR suele ser oligoarticular, indolente y no erosiva, y no recuerda a la AR clásica^[54,67-70]. Estos datos dejan patente la línea borrosa que separa estas dos enfermedades. Incluso hay autores que sugieren que la PMR y la AR del anciano seronegativa puedan ser la misma entidad. No sólo comparten manifestaciones clínicas, sino también patrones similares de genes HLADR^[12]. Sin embargo, diversos estudios señalan aspectos inmunológicos, de imagen y de laboratorio que pueden ayudar a diferenciar estas dos entidades^[64,67]. En los pacientes con PMR se ha descrito un mayor aumento de la IL-6 y una respuesta más rápida a los glucocorticoides. Por otro lado, se ha descrito una producción disminuida de hormonas adrenales, como el cortisol en pacientes con PMR. Esta relativa insuficiencia suprarrenal también se ha descrito en pacientes con AR de inicio tardío, especialmente en aquellos con clínica de pseudopolimialgia, aunque de una forma menos frecuente^[71]. Las pruebas de imagen también han mostrado algunos datos diferenciales. La resonancia magnética (RMN) y la ecografía en la PMR muestran un predominio de la afectación tenosinovial y extra-articular sobre la sinovitis articular, siendo esta menos proliferativa^[72-74]. Por otro lado, aunque existen escasos datos, la tomografía por emisión de positrones (PET) parece evidenciar una presencia mayor de entesitis en la PMR respecto a la AR^[75]. Los datos diferenciales más importantes entre PMR y AR de inicio tardío se resumen en la Tabla 8.

² Traducido al castellano “La polimialgia reumática y la artritis seronegativa pueden ser la misma entidad”.

Características	PMR	AR inicio tardío
Epidemiología		
Incidencia	20/100000 habitantes Aumenta en hemisferio norte	100/100000 habitantes
Ratio mujer/hombre	3/1	2/1
Epítipo compartido	Menos significativo	Más significativo
Manifestaciones clínicas		
Cintura escapular	+++	+
Cintura pélvica*	++	+/-
Sinovitis periférica*	25%	100%
	No erosiva Oligoarticular	Puede erosionar Poliarticular
MTCF, IFP y carpos*	-/+	+++
Síndrome constitucional	++	+
Hallazgos de laboratorio		
FR*	-/+	++
ACPA*	-	++
VSG y PCR elevada	++	+
IL-6 elevada	++	+
Insuficiencia suprarrenal	++	+
Pruebas de imagen		
Ecografía y RMN	Afectación extra-articular	Sinovitis más proliferativa* Afectación articular*
PET	Más entesitis	Menos entesitis
Tratamiento		
Corticoides	Sí	Sí
FAME	Poco frecuente	Frecuente
Pronóstico	Benigno	Variable
Funcionalidad (HAQ)	Menor deterioro	Mayor deterioro

Tabla 8. Principales diferencias entre PMR y AR de inicio tardío. Se marcan con un asterisco las más relevantes desde un punto de vista clínico según la revisión de los datos publicados en la literatura. MTCF: metacarpofalángicas, IFP: interfalángicas proximales; - infrecuente; + ocasional; ++ frecuente; +++ muy frecuente.

El **tratamiento de la PMR** se debería realizar con corticoides en monoterapia. Se recomienda que la dosis sea diaria y matutina. Esta posología se adecua más al ritmo circadiano del cortisol, aunque está basada en recomendaciones de expertos y no en resultados de estudios controlados^[61]. La dosis de inicio oscila entre 10 y 20 mg/día. Existe un único estudio controlado aleatorizado que demuestra que una dosis inicial de 20 mg/día se asocia con un número menor de brotes a corto plazo, si se compara con una dosis de 10 mg/día. No obstante, con la dosis de 20 mg se describía un mayor número de efectos adversos^[76]. También existen series retrospectivas en las que se comparan diversas dosis de inicio^[77-80]. Estos estudios describen resultados contradictorios en cuanto a la relación de la dosis inicial con la eficacia y el número de brotes, pero todos ellos asocian dosis mayores a un número más elevado de efectos adversos. Otro estudio demuestra una eficacia similar con dosis de inicio intramusculares y orales de corticoides, con una menor ganancia de peso en el grupo de tratamiento intramuscular, sin diferencias entre otros efectos adversos^[81].

Tras la inducción de la remisión con corticoides se recomienda realizar un descenso progresivo de estos, aunque no existe una pauta universalmente aceptada. Un único estudio retrospectivo demuestra que los descensos rápidos de corticoides se asocian a más brotes de PMR que los descensos lentos^[77]. La duración del tratamiento también es variable. Existen pacientes en los que se puede retirar completamente el tratamiento tras 1 o 2 años, y sin embargo existen otros que necesitan tratamiento crónico con dosis bajas de corticoides^[82].

La mayoría de los pacientes responden bien a corticoides en monoterapia, pero un escaso número de enfermos van a requerir fármacos inmunomoduladores para disminuir la dosis de corticoides o para controlar la enfermedad. Los estudios con estos fármacos en PMR son todavía más escasos. Hay pocos datos publicados con metotrexato como fármaco ahorrador de corticoides en estos pacientes, pero algunos estudios han demostrado que puede ser útil en determinados casos^[83-85], si bien la dosis recomendada tampoco está establecida. Por otra parte, los fármacos anti-TNF no han demostrado eficacia en estos pacientes, pero hay datos prometedores de series de casos y estudios retrospectivos con fármacos que bloquean la acción de la IL-6. No obstante, se requieren ensayos controlados para confirmar su eficacia^[86].

En cuanto a los factores pronóstico, el sexo femenino, la mayor elevación de la VSG y la presencia de artritis periférica, se han asociado a un peor pronóstico y un mayor número de recaídas^[61,82].

b. Artropatías por depósito de microcristales

La enfermedad por depósito de urato (gota) y la secundaria al depósito de pirofosfato cálcico, se comportan típicamente como una monoartritis intermitente aguda de duración limitada. Sin embargo, pueden presentar ataques poliarticulares, artritis crónica o erosiones en cartílago y hueso. Este tipo de presentaciones atípicas son más frecuentes en ancianos y pueden ser confundidas con AR de inicio tardío o PMR.

El diagnóstico de la **gota** aguda es habitualmente sencillo. Sin embargo, en pacientes ancianos, con frecuencia se presenta con una poliartritis aditiva de los dedos de manos y pies, en ocasiones con tofos que pueden recordar a los nódulos reumatoides, como se muestra en la Figura 3. Los tofos suelen aparecer en las mismas localizaciones que los nódulos reumatoides. Aunque los pacientes con AR raramente desarrollan gota, será imprescindible para el diagnóstico diferencial una aspiración del líquido articular o de material tofáceo para demostrar la presencia de cristales de urato. Los cambios radiológicos de la gota también pueden imitar a los de AR, pero en la gota no hay osteoporosis yuxtaarticular y las erosiones están localizadas cerca, aunque fuera de la articulación, y típicamente presentan márgenes esclerosos. Otro factor de confusión es que el FR está presente hasta en el 30% de los pacientes con gota tofácea por el propio envejecimiento^[87].



Figura 3. Manos con nódulos. En la imagen de la izquierda se observa una mano reumatoide con múltiples nódulos reumatoides. La imagen central y la de la derecha muestran pacientes con gota tofácea crónica.

La prevalencia de **depósitos de pirofosfato cálcico** en el cartílago aumenta con la edad hasta alcanzar el 30% en los mayores de 75 años, si bien muchos de ellos permanecen asintomáticos. Cuando produce síntomas, lo suele hacer en forma de oligoartritis aguda (pseudogota) pero en ocasiones cursa con una poliartritis crónica simétrica de predominio en carpos, MTCF y rodillas, similar a la AR, o bien como un cuadro inflamatorio de cintura escapular y pélvica indistinguible de la PMR. Dado que se trata de un cristal cálcico, su depósito se podrá ver en las radiografías simples, como se muestra en la Figura 4, aunque no siempre es así. Además pacientes con AR pueden presentar de forma asintomática depósito de pirofosfato en la radiografía. Como en el caso de la gota, será imprescindible para el diagnóstico diferencial la aspiración del líquido articular para objetivar cristales de pirofosfato cálcico^[88].

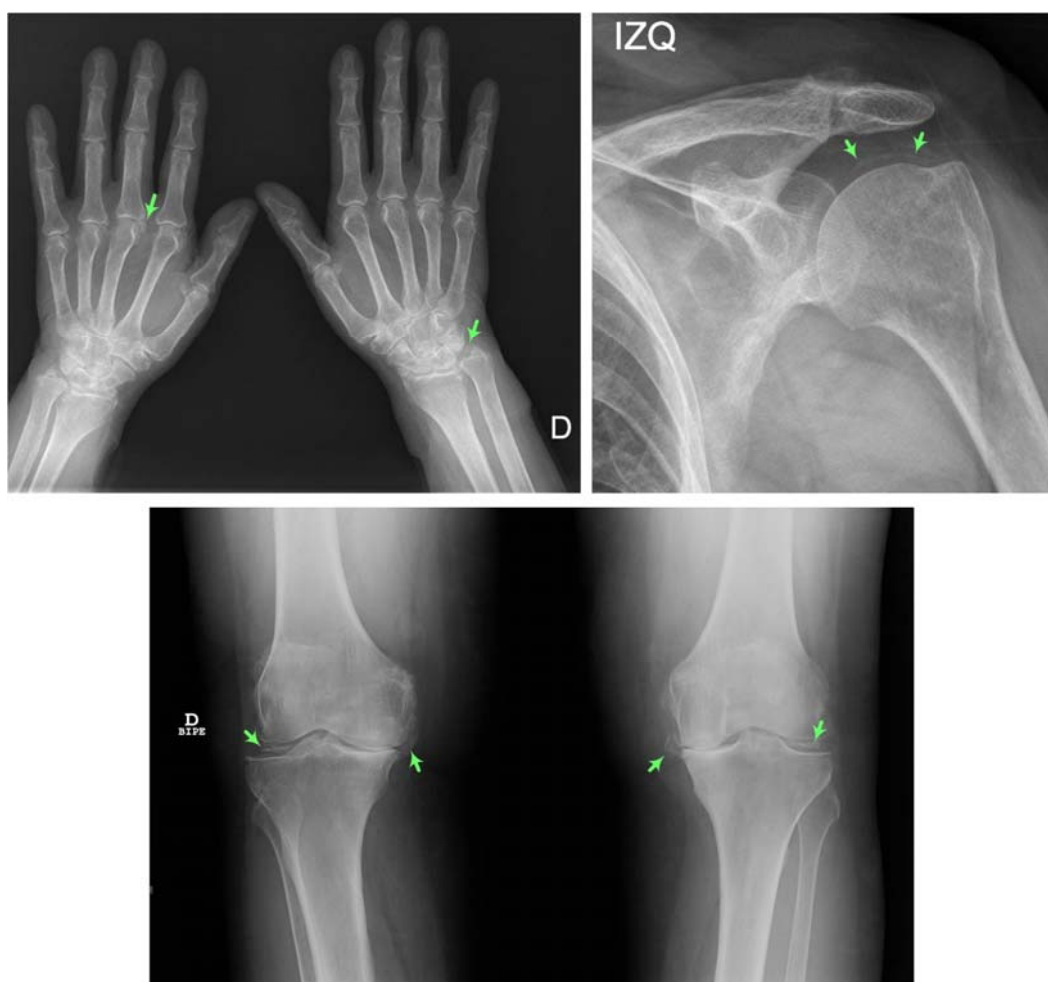


Figura 4. Radiografías de paciente con depósito de pirofosfato cálcico (marcado con flechas) en manos, hombro y rodillas. La forma clínica de inicio fue una poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones de las manos, rodillas y pseudopolimialgia reumática.

c. Síndrome RS3PE

El RS3PE (del inglés *remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema*) es un síndrome típico de pacientes ancianos, más frecuente en varones, que desarrollan de forma abrupta artritis simétrica con edema que interesa manos, muñecas, pies y tobillos, como se muestra en la Figura 5. La tenosinovitis de los extensores, visible por ecografía o RMN, es la lesión responsable de la tumefacción del dorso de manos y pies. Esta afectación extra-articular la comparte con la PMR.

Los pacientes con este síndrome no desarrollan erosiones óseas y el estudio de FR y ACPA es negativo. Responden bien a los glucocorticoides a dosis bajas, el pronóstico suele ser excelente y no suele haber recurrencias. Este síndrome se ha descrito en pacientes con otras enfermedades: AR de inicio tardío, PMR, artritis paraneoplásicas o espondiloartritis del anciano. El debate sobre si este síndrome es una enfermedad en si misma o forma parte del espectro de otros reumatismos inflamatorios del anciano, sigue estando abierto. En la Tabla 9 se muestran los criterios diagnósticos de Olivo et al, unos de los más aceptados^[89].



Figura 5. Mano de paciente con RS3PE en la que se observa el edema con fovea del dorso de la mano.

Criterios diagnósticos de RS3PE

- Edad \geq 65 años
- Polisinovitis simétrica que afecta a muñecas, MTCF, IFP y vainas de los extensores de las manos
- Edema en piel de naranja con fovea
- Rigidez matutina
- Rápida respuesta al tratamiento esteroideo
- Exclusión de otras enfermedades

Tabla 9. Criterios diagnósticos de RS3PE de Olivo et al^[89]. Se deben cumplir todos los criterios para establecer el diagnóstico.

d. Espondiloartritis de inicio tardío

Las espondiloartritis incluyen la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y la artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. Todas ellas son mucho más frecuentes en la juventud, pero también pueden tener un inicio tardío (4-8% de los casos). Cuando se presentan en el anciano es menos frecuente la afectación axial y por el contrario cursa con más artritis periférica, incluso con edema, con más síndrome constitucional y mayor elevación de los reactantes de fase aguda, incluso algunos de ellos pueden presentarse con clínica de PMR^[90]. Por todo ello, los pacientes pueden ser diagnosticados de forma errónea de AR de inicio tardío o PMR. Datos como la afectación axial, la respuesta parcial a corticoides, la asimetría de la artritis, el predominio por miembros inferiores, la entesitis o la dactilitis serán claves para diferenciarla de la AR del anciano.^[66,91,92] Ver Figura 6.

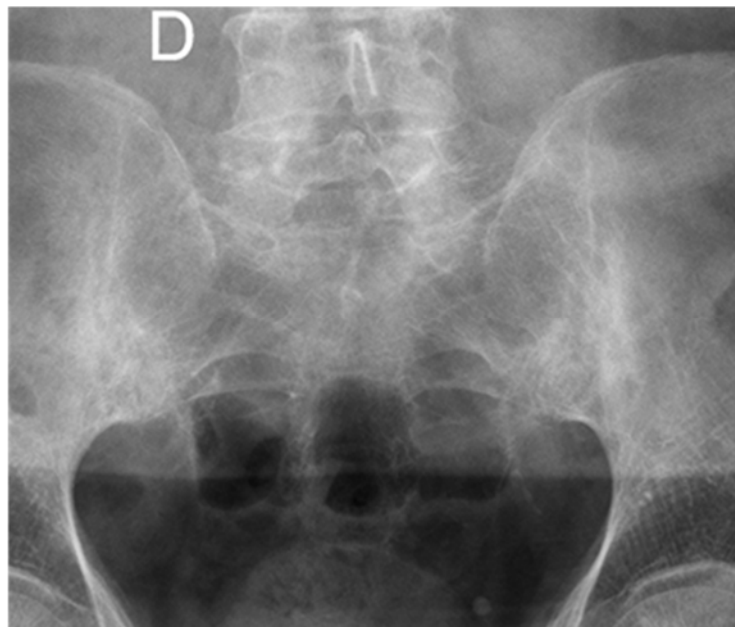


Figura 6. Imagen de sacroileítis de un paciente cuyo motivo de consulta era una pseudopolimialgia reumática y un dedo dactilítico.

e. Conectivopatías de inicio tardío

Las conectivopatías -especialmente el lupus eritematosos sistémico (LES)- suelen iniciarse en pacientes jóvenes y, cuando se presentan en ancianos, su comportamiento clínico es diferente.

El LES en el anciano suele ser más indolente que en el joven, y el predominio femenino no es tan marcado. En la forma de inicio presenta menos manifestaciones clínicas, y por lo tanto cumple un número menor de criterios diagnósticos de LES, con índices de actividad también inferiores. Todo esto dificulta su diagnóstico. En LES de inicio tardío la prevalencia de afectación cutánea, articular,

renal y de sistema nervioso central es más baja, sin embargo, presentan más serositis y síndrome seco secundario. Desde el punto de vista analítico los pacientes con LES del anciano tienen una menor prevalencia de anticuerpos anti-DNA, anti-Sm e hipocomplementemia. Estas diferencias implican que el pronóstico y la mortalidad relacionadas con LES sean mejores en la población geriátrica^[93].

Tanto en LES como en síndrome de Sjögren existen casos descritos en la literatura cuya forma de inicio ha sido un síndrome polimiálgico^[94,95]. En el caso de las miositis sin afectación cutánea, la debilidad proximal se puede confundir con clínica de cinturas sugestiva de PMR. En este caso la elevación de las creatininasas (CK) nos será de gran ayuda en el diagnóstico diferencial.

f. Artritis paraneoplásicas

La artritis paraneoplásica siempre entra en el diagnóstico diferencial de la oligoartritis o poliartritis del anciano. Su incidencia es incierta, teniendo en cuenta que la AR de inicio tardío puede ser seronegativa y que las neoplasias son más frecuentes en edades avanzadas de la vida, puede ser difícil discernir entre ambas. En los escasos estudios que hay al respecto se describe como una artritis explosiva, asimétrica, no erosiva y seronegativa, cuyo diagnóstico no se aleja más de 3 meses del de la neoplasia subyacente. También se ha descrito cierta resistencia al tratamiento con corticoides, así como un predominio por afectar a extremidades inferiores. Las neoplasias más comúnmente asociadas son las hematológicas, las de mama en mujeres y de próstata o pulmón en varones^[96].

1.3. Índices de actividad en el anciano

1.3.1. Índices de actividad en artritis reumatoide

- a. Estudios comparativos entre índices de actividad
- b. Particularidades de su aplicabilidad en el anciano

1.3.2. Índices de actividad en polimialgia reumática

1.3.3. Otros índices en patología reumática del anciano

1.3. Índices de actividad en el anciano

1.3.1. Índices de actividad en artritis reumatoide

Para poder establecer estrategias de tratamiento en AR que faciliten un mejor control de los enfermos, se han definido **índices de actividad** que permiten su cuantificación y la estratificación de los pacientes de acuerdo a ellos. Al contrario de lo que sucede en enfermedades como la hipertensión arterial (HTA) o la diabetes mellitus (DM), no podemos basar la valoración en una única determinación numérica, clínica o de laboratorio, por lo que será imprescindible el empleo de índices compuestos. Éstos reducen los errores de medida, son aplicables en práctica clínica y permiten evaluar la eficacia a tratamientos^[97].

En la actualidad existen múltiples herramientas de medida de actividad en AR, pero los tres índices más usados son el ***Disease Activity Score 28 (DAS28)***, ***Simplified Disease Activity Index (SDAI)*** y ***Clinical Disease Activity Index (CDAI)***. El primer índice compuesto que se desarrolló para la valoración de los pacientes con AR fue el DAS que se realiza sobre 44 articulaciones^[98]. Posteriormente, se introdujo una versión simplificada, **DAS28**, que se realiza sobre 28 articulaciones y es el índice más utilizado mundialmente^[99]; las articulaciones que se valoran se ilustran en la Figura 7. Su cálculo se puede realizar con VSG o bien con PCR. Aunque se trate de una versión simplificada, su cálculo se basa en la aplicación de ecuaciones, y su valoración requiere de un software de cálculo. Este hecho llevó al desarrollo de índices más simples, basándose en el mismo recuento articular: **SDAI** y su versión modificada, que prescinde de datos de laboratorio, **CDAI**^[100]. Las características fundamentales de estos índices se resumen en la Tabla 10.

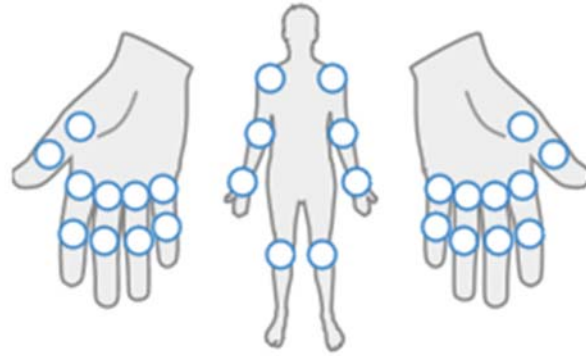


Figura 7. Articulaciones incluidas en el recuento articular de DAS28, SDAI y CDAI. Nótese que no se incluyen los pies.

	DAS28	SDAI	CDAI
Ítems que evalúan	Articulaciones tumefactas 28 Articulaciones dolorosas 28 EVA del paciente (0-100) VSG o PCR	Articulaciones tumefactas 28 Articulaciones dolorosas 28 EVA del paciente (0-10) EVA del médico (0-10) PCR	Articulaciones tumefactas 28 Articulaciones dolorosas 28 EVA del paciente (0-10) EVA del médico (0-10)
Fórmula	$0,56 * v(NAD) + 0,28 * v(NAT) + 0,70 * \ln(VSG) + 0,014 * EVA$	$NAT + NAD + EVAm + EVAp + PCR$	$NAT + NAD + EVAm + EVAp$
Valores	0.49 a 9.07	0.1 a 86	0 a 76
Clasificación	Remisión $\leq 2,6$ Baja actividad $\leq 3,2$ y $> 2,6$ Moderada actividad $\leq 5,1$ y $> 3,2$ Alta actividad $> 5,1$	Remisión $\leq 3,3$ Baja actividad ≤ 11 y $> 3,3$ Moderada actividad ≤ 26 y > 11 Alta actividad > 26	Remisión $\leq 2,8$ Baja actividad ≤ 10 y $> 2,8$ Moderada actividad ≤ 22 y > 10 Alta actividad > 22
Ventajas	Distribución normal Uso muy extendido Incluye reactantes	No requiere calculadora Incluye opinión del médico Incluye reactantes	No datos de laboratorio No requiere calculadora Incluye opinión del médico
Desventajas	Requiere datos laboratorio Gran importancia de VSG Requiere calculadora No incluye los pies No incluye opinión del médico	Distribución no normal Requiere datos laboratorio No incluye los pies	Distribución no normal No incluye reactantes No incluye los pies

Tabla 10. Características de los índices DAS28, SDAI y CDAI. NAT: número de articulaciones tumefactas; NAD: número de articulaciones dolorosas; EVAm: escala visual analógica según el médico; EVAp: escala visual analógica según el paciente. La fórmula de DAS28 se puede calcular con VSG, o bien con PCR.

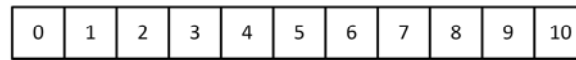
La definición de remisión propuesta por **ACR/EULAR**, considera que un paciente está en remisión si se cumplen cuatro premisas: $NAD \leq 1$, $NAT \leq 1$, EVA del paciente \leq de 10 sobre 100 y $PCR \leq 10$ mg/L. Estos criterios deberán cumplirse al menos en 2 ocasiones en los últimos 6 meses para considerar la remisión, lo que hace que sea más restrictiva que la definida por otros índices y que únicamente un 10-15% de los pacientes con AR la alcancen^[101]. Por ello se ha definido un estado de “práctica remisión” en el que ésta no se alcanza únicamente por la EVA del paciente. Con esta modificación los pacientes en remisión aumentan al 25-30%. Siguiendo las recomendaciones actuales, si el paciente no está en remisión, se debería intensificar el tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, esta no sería la mejor opción si el motivo de no cumplir los criterios de remisión es un dolor no inflamatorio o alteración funcional o emocional. En estos casos una optimización de la analgesia o los psicofármacos sería más aconsejable^[102].

En la práctica clínica es habitual tomar decisiones terapéuticas considerando, además de los índices de actividad, las particularidades del paciente y su opinión. Ésta toma de decisiones compartida ha hecho que se considere cada vez más importante la inclusión de los **PROs (Patient Reported Outcomes)** en la valoración de los enfermos con AR. Son cuestionarios cumplimentados por el propio paciente y que aportan su perspectiva; ayudan a valorar el dolor, el deterioro funcional o la calidad de vida. Los PROs ahorran tiempo al clínico y no necesitan de ningún entrenamiento o prueba de laboratorio, pero ignoran la exploración física y los marcadores de inflamación. Estos cuestionarios de actividad, si se utilizan de forma aislada, añaden subjetividad a la valoración de los pacientes, por lo que su uso como única herramienta de seguimiento es controvertido. El PRO más usado es la escala **EVA del paciente** (ver Figura 8), que está incluida en los índices de actividad más usados (DAS28, SDAI y CDAI), junto a otros datos más objetivos; por ello, la EVA tendrá un papel importante para que los pacientes cumplan criterios de remisión.

Escala de rostros Wong-Baker



Escala numérica



Escala visual analógica



Figura 8. Diferentes ejemplos de escalas para valorar el dolor de los pacientes.

Otro de los PROs de actividad más conocidos es el **RAPID-3**. Es un índice compuesto autocompletable que incluye un HAQ modificado, una EVA y una escala del dolor atribuible a la artritis. Este índice ha demostrado una correlación aceptable con DAS28, SDAI y CDAI^[103,104], e incluso se han descrito como factor predictor de discapacidad funcional o progresión radiológica en algunos estudios^[105,106]. No obstante, se ha observado que este tipo de cuestionarios tienden a sobreestimar la actividad de la enfermedad y son además poco específicos, al asociarse con otros aspectos de la salud como el estado psicológico o las comorbilidades, entre otros factores de confusión. Por ejemplo, un estudio reciente sugiere que los pacientes con artrosis pueden tener puntuaciones igual de elevadas de RAPID3 que pacientes con AR^[107]. Por ello, su implementación debe ser como herramienta complementaria a los índices de actividad tradicionales para intentar mejorar la percepción de la enfermedad del paciente.

a. Estudios comparativos entre índices de actividad

Es difícil establecer qué índices deben usarse en la práctica clínica o en los ensayos. En los últimos años la iniciativa denominada OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) se ha convertido en una plataforma fundamental en la validación de los diferentes instrumentos empleados en la evaluación de la actividad de las enfermedades reumáticas^[108]. Este sistema comprueba que las

medidas empleadas en un índice determinado sean verdaderas, reproducibles y que tengan poder discriminativo. Los índices compuestos DAS, SDAI y CDAI cumplen los criterios del filtro OMERACT^[109]. No obstante, es importante poder establecer una comparación entre ellos, en base a diversas características:

- La **reproducibilidad** intra e interobservador se define respectivamente como la coincidencia de una misma medida entre el mismo observador en diferente momento y diferentes observadores en el mismo momento. Los escasos estudios que comparan la reproducibilidad de DAS28, CDAI y SDAI hallan coeficientes de correlación comparables (rango 0,85-0,89)^[110,111].
- La **concordancia** es la capacidad de diferentes índices de clasificar a pacientes de la misma manera. En primer lugar, la correlación entre DAS28, SDAI y CDAI ha sido valorada en diversos estudios y ha resultado muy buena, con coeficientes de correlación entre 0.8 y 0.93. En segundo lugar, la concordancia entre índices es aceptable pero no excelente, ya que DAS28, SDAI y CDAI clasifican igual hasta al 80% de los pacientes. Sin embargo, en los pacientes en baja actividad o remisión, existen diferencias. DAS28 es menos restrictivo en la definición de remisión que los otros índices y tiende a clasificar a un mayor porcentaje de pacientes en esta categoría; éste hecho es aún más relevante cuando en su cálculo se emplea la PCR, pues puede infraestimar la actividad^[112-116]. Por este motivo, algunos autores proponen bajar el punto de corte de remisión de DAS28 y otros incluso consideran que es un índice demasiado permisivo con la actividad de la enfermedad y que no se debería usar para definir remisión^[117]. Los criterios de remisión de CDAI y SDAI son más exigentes que DAS28, y permiten definir como remisión a pacientes con una menor actividad residual, por lo que en la actualidad ACR y EULAR recomiendan su uso. Por último, aunque existan menos estudios comparativos, los criterios de remisión ACR/EULAR serían los más exigentes. Las tasas de remisión de cohortes con AR según los diferentes índices son aproximadamente de 45% según DAS, 30% según SDAI/CDAI y 10% según ACR/EULAR^[118-127]. Esta exigencia con la remisión es importante ya que DAS28 puede clasificar como remisión a pacientes con varias articulaciones tumefactas, cuando esto se ha relacionado con progresión radiológica^[125,128,129]. Estas diferencias se pueden explicar por el peso mayor de los reactantes de fase aguda en la fórmula de DAS28 respecto a los otros índices, y por la menor importancia relativa de la EVA del paciente.
- La **validez de constructo** se alcanza cuando los índices demuestran medir realmente lo que el observador objetiva, pudiendo ser comparado con otra medida para el mismo fenómeno. DAS28, SDAI y CDAI han demostrado tener una buena correlación con el HAQ

y con el daño estructural, pero una correlación más irregular con marcadores ecográficos de actividad^[118,126].

- La **discriminación** es la capacidad para diferenciar a los pacientes con diversos grados de actividad y la **sensibilidad al cambio** es la capacidad del índice para demostrar un cambio tras una intervención. Se ha descrito que todos los índices presentan una buena discriminación y sensibilidad de respuesta al tratamiento y de remisión. Los estudios parecen sugerir que DAS28 discrimina algo peor y que CDAI es el más sensible al cambio^[118,121,130].

Todos estos índices son herramientas útiles para determinar la actividad de la enfermedad en los pacientes con AR. Todos tienen ventajas y desventajas y, aunque muestran una buena correlación, no son directamente intercambiables, ni siquiera DAS28-PCR por DAS28-VSG. Existen escasos estudios comparativos, y en los pacientes en remisión los datos son menos concordantes. Esto implica que, si usamos estrategias T2T para el seguimiento de los pacientes con AR, la actitud puede cambiar según el índice que sea utilizado para definir remisión. Por otro lado, como todos estos cuestionarios incluyen PROs determinados por los pacientes, pueden verse influidos por su contexto sociocultural. Por todo ello, se requieren estudios longitudinales de pacientes individuales para confirmar estos resultados.

b. Particularidades de su aplicabilidad en el anciano

Los criterios de respuesta EULAR se desarrollaron con población menor a 55 años de media, por lo que estos índices se podrían comportar de forma diferente en la población geriátrica. El uso de la VSG en el DAS28 está ampliamente extendido, pero también es bien conocido que la VSG se puede alterar según la etnia, la obesidad, la presencia de anemia, el género, las proteínas circulantes y, de forma importante, **por la edad**. La fiabilidad del DAS28-VSG para monitorizar el curso de la AR de inicio tardío se ha cuestionado porque los pacientes de edad avanzada tienen una **VSG más elevada**, y ello podría sobreestimar la actividad. Este hecho podría explicar en parte que estudios que comparan AR del joven con la del anciano demuestran que, pese a tener el mismo tiempo de evolución, los pacientes con AR de inicio tardío presentan un **DAS28 superior**^[131]. En un estudio prospectivo de 553 pacientes con AR se evaluó la influencia de la edad y el género sobre el DAS28. Se dividió a los pacientes en menores de 45 años, 45 a 65 años y mayores de 65. La media de la VSG fue mayor en mujeres que en hombres, pero se observó un incremento de la VSG con la edad más marcado en hombres que en mujeres. Por ello, la

contribución de la VSG al DAS28 con la edad sólo se evidenció en hombres con baja actividad (DAS28 por debajo de 3.2)^[132]. Por lo tanto el DAS28 es un buen marcador, salvo en estos pacientes, en los que se puede sobrestimar la remisión. Por ello aunque el DAS28 original fuera calculado con VSG, la PCR es más sensible al cambio a corto plazo y no se altera por la edad, por lo que en pacientes ancianos DAS28-PCR o SDAI, que usan PCR, o CDAI que no usa datos analíticos, serían alternativas más adecuadas, especialmente en pacientes con baja actividad o en remisión.

Otros factores a tener en cuenta en los pacientes ancianos es que es mucho más frecuente que sufran dolor articular por otras causas, especialmente por artrosis, así como una mayor sarcopenia. Por ello los **PROs** relacionados con el dolor percibido por la artritis que se incluyen en los índices de actividad de AR o los test de calidad de vida pueden ser **difíciles de interpretar**, y pueden estar alterados por las comorbilidades. Por otro lado, las alteraciones sensitivas como la disminución de la audición o de la agudeza visual, o bien la analfabetización, que son más prevalentes en la población geriátrica, pueden suponer barreras para la correcta implementación de cuestionarios autocompletables.

1.3.2. Índices de actividad en polimialgia reumática

Existe una gran variabilidad desde el punto de vista clínico para la monitorización de la PMR, y no existen unos criterios claros que permitan definir remisión o brote. Esto probablemente sea debido a la incertidumbre diagnóstica, la heterogeneidad en los especialistas que se encargan de su seguimiento y al curso impredecible. Los dos factores más importantes que hacen que se siga trabajando en la elaboración de herramientas diagnósticas y terapéuticas en PMR son la falta de unos criterios de clasificación aceptados internacionalmente que permitan incluir pacientes en ensayos clínicos de una forma homogénea y la ausencia de medidas de desenlace sensibles, reproducibles y validadas. Estos hechos implican que sea difícil en muchas ocasiones distinguirla de otras enfermedades y que además sea complicada la comparación de la eficacia de diferentes aproximaciones terapéuticas.

En un estudio multicéntrico realizado en 2012 por un grupo de expertos en el tema se concluyó que las **variables de desenlace más importantes** a considerar en la valoración de los pacientes con PMR deberían ser: EVA global del paciente, dolor en cintura pélvica, rigidez matutina, capacidad funcional, alteración cognitiva y reactantes de fase aguda. Estas variables deben

mejorar en las primeras 4 semanas de tratamiento y servirían para elaborar un índice compuesto de criterios de actividad y remisión. Se ha observado que las alteraciones ecográficas también mejoran de forma precoz tras el inicio del tratamiento, por lo que se contempla incorporarlas también a los índices de actividad y remisión^[133]. En 2014 se realizó un estudio que analizaba qué variables eran más importantes para los pacientes con PMR. Este estudio reveló que el HAQ valoraba la mayoría de las limitaciones de la vida diaria que preocupan a los enfermos y que la EVA global era la variable de desenlace más importante para ellos; por lo tanto, estos dos ítems se deberían incorporar en las medidas de valoración^[134]. En la actualidad la propuesta de nuevos índices está en desarrollo.

Aunque en los estudios se han usado diversas variables de desenlace, no existe consenso en los índices a utilizar para valorar la respuesta al tratamiento. En 2003-2004 se propusieron unos criterios de respuesta al tratamiento y un índice compuesto que se evaluó en 2 cohortes de pacientes^[135,136]. En las Tabla 11 y Tabla 12 se resumen estos criterios de repuesta al tratamiento y el índice de actividad propuestos^[135-139].

EVA de dolor del paciente (obligatorio)
PCR o VSG
Rigidez matutina
Elevación de extremidades superiores (0-3) ¹
EVA valoración global del médico

¹ 0 nula; 1 por debajo del hombro; 2 hasta el hombro; 3 por encima del hombro

Tabla 11. Criterios de respuesta de EULAR para PMR. Adaptado de Leeb et al ^[135]. Para considerar buena respuesta debe mejorar la EVA del paciente y al menos 3 de los otros 4 criterios. La mejoría se valorará como 20, 50, 70 o 90% respecto a la observación basal.

EVA de dolor del paciente (0-10) +
PCR (mg/dL) +
EVA del médico global (0-10) +
Rigidez matutina en minutos*0,1 +
Elevación de extremidades superiores (0-3) ¹ =

¹ 0 nula; 1 por debajo del hombro; 2 hasta el hombro; 3 por encima del hombro

Tabla 12. Índice de actividad de PMR. Adaptado de Leeb et al ^[136]. Se considerará: <7 baja actividad, 7-17 moderada actividad y >17 elevada actividad.

Sin embargo, los criterios de inclusión en estos estudios eran confusos, así como la selección de pacientes y las variables evaluadas en el seguimiento. Una de las principales críticas que han recibido estos índices es la dificultad para los pacientes y los clínicos de distinguir entre dolor y rigidez matutina como dos variables independientes, junto a la gran importancia proporcional que se le otorgaba a la EVA del paciente. Además, no se incluía una valoración de la capacidad funcional. Este índice no ha tenido relevancia internacional, ni se aplica en la actualidad en práctica clínica.

La definición de **brote** también es controvertida. En general se considera brote la recurrencia de síntomas de PMR que obliguen a aumentar la dosis de corticoides. Una de las principales complicaciones para establecer un índice de brote/actividad es que en ocasiones hay brotes de PMR que cursan con escasa o nula elevación de los reactantes de fase aguda, o que otras veces el dolor de cinturas en pacientes con PMR no es secundario a un brote de la enfermedad y se puede deber a un proceso mecánico o degenerativo. Además, la mayor elevación de la VSG en pacientes ancianos también dificulta la definición.

A la espera de la definición y validación de unos nuevos criterios, la **EVA global del paciente, el HAQ y la mejoría de los síntomas y de los reactantes de fase aguda** se usan en la práctica clínica y en los ensayos para valorar la respuesta, pero de una forma no estandarizada.

1.3.3. Otros índices en patología reumática del anciano

Uno de los parámetros más importantes para los pacientes con reumatismos crónicos es su **capacidad funcional**. Uno de los PROs más utilizados para medirla es el **HAQ** que mide la capacidad funcional a través de varios dominios de discapacidad, dolor y salud global. Los dominios que contempla se resumen en la Tabla 13. Aunque no sea específico de AR, es muy sensible al cambio, se relaciona con el pronóstico, las comorbilidades, la mortalidad, las necesidades de recursos sanitarios y la pérdida de la productividad laboral^[140].

Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...	
Vestirse y asearse	Vestirse solo, incluyendo abrocharse y atarse los cordones? Enjabonarse la cabeza?
Levantarse	Levantarse de una silla sin brazos? Acostarse y levantarse de la cama?
Comer	Cortar un filete de carne? Abrir un cartón de leche nuevo? Servirse una bebida?
Caminar	Caminar fuera de casa por un terreno llano? Subir cinco escalones?
Higiene	Lavarse y secarse todo el cuerpo? Sentarse y levantarse del retrete? Ducharse?
Alcanzar	Coger un paquete de azúcar de una estantería alta? Agacharse y recoger ropa del suelo?
Prensión	Abrir la puerta del coche? Abrir tarros cerrados que se habían abierto antes? Abrir y cerrar grifos?
Otras	Hacer los recados y las compras? Entrar y salir de un coche? Hacer las tareas de casa como barrer o lavar los platos?

Tabla 13. Resumen de los dominios que se preguntan en el cuestionario HAQ. Versión Española del HAQ. Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española.

La **comorbilidad** se define como la existencia de cualquier entidad adicional durante el curso clínico de un paciente afecto de una enfermedad en estudio. Las comorbilidades influyen en el pronóstico, la actividad y el tratamiento de los pacientes con enfermedades reumáticas. Estas son mucho más frecuentes en el paciente anciano y se relacionan con la mortalidad, calidad de vida, gasto sanitario y capacidad funcional. La presencia de comorbilidades comportará un tratamiento menos agresivo en ocasiones, y por lo tanto una menor probabilidad de alcanzar la remisión. Además, más comorbilidades supondrán una peor valoración del estado global del paciente y mayores puntuaciones de EVA. Dado que la EVA forma parte de la mayoría de índices de actividad, estos estarán sobredimensionados por este motivo^[141].

Aunque existen múltiples índices para valorarlas, no existe un patrón oro. Uno de los más utilizados es el **índice de Charlson**^[142]; ver Tabla 14.

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Vasculopatía periférica	1
Enfermedad vascular cerebral	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Diabetes mellitus	1 si no tiene complicaciones 2 si tiene complicaciones
Moderada o severa insuficiencia renal crónica	2
Hemiplejia	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Tumor sólido	2 no metastásico 6 metastásico
Insuficiencia hepática	1 leve 3 moderada o severa
SIDA	6

Tabla 14. Índice de comorbilidad de Charlson. Adaptado de Charlson et al^[142].

Este índice no está diseñado específicamente para enfermedades reumáticas pero su uso para la valoración de las comorbilidades está muy extendido. Es un índice inicialmente diseñado para predecir la mortalidad a un año vista, pero que ha demostrado ser útil para evaluar el riesgo de ingreso hospitalario, el declive funcional y el uso de recursos sanitarios^[140]. Incluye 19 entidades (16 enfermedades, de las cuales 3 están estratificadas según la gravedad) que tienen diferente grado de importancia. El valor final puede variar entre 0 y 33. Dado que la edad es un factor independiente de mortalidad, una combinación de edad y comorbilidad ha sido validada para ajustar este índice, donde se sumará un punto por cada década a partir de los 50 años. Este índice en reumatología se ha usado fundamentalmente en AR y se ha relacionado con la discapacidad funcional de los pacientes y como factor independiente de mortalidad. Uno de los problemas de este índice es que ignora comorbilidades muy frecuentes en los pacientes con reumatismos inflamatorios como la osteoporosis o la obesidad, y que no valora variables psicológicas que también suponen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Para enmendar este error, se han diseñado índices enfocados a valorar las comorbilidades más frecuentes en

pacientes reumáticos. El más aceptado, aunque de uso mucho menos extendido que el índice Charlson, es el **Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI)**^[143], ver Tabla 15. Es un índice cuyos valores oscilan entre 0 y 9 y comprende 11 comorbilidades entre las que se incluyen la fractura o la depresión. Es un índice sencillo de administrar, pero su reciente descripción hace que existan escasos estudios comparativos.

Comorbilidades	
✓ Enfermedad pulmonar	✓ Fractura (cadera, pierna, columna)
✓ Infarto de miocardio	✓ Depresión
✓ Otras enfermedades cardiovasculares	✓ Cáncer
✓ Ictus	✓ Úlcera gastrointestinal
✓ Hipertensión	✓ Otros problemas intestinales
✓ Diabetes	

Fórmula
2 * enfermedad pulmonar + [2 * (infarto de miocardio, otras enfermedades cardiovasculares o ictus) o 1 * hipertensión] + fractura + depresión + diabetes + cáncer + úlceras u otros problemas intestinales

Tabla 15. RDCI o Rheumatic Disease Comorbidity Index. Adaptado de England et al^[143]. Este índice incluye las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con AR.

1.4. Resistencia insulínica y composición corporal

1.4.1. Alteraciones metabólicas en la artritis reumatoide

1.4.2. Resistencia insulínica

- a. Definición y métodos de medida
- b. Resistencia insulínica en artritis reumatoide
- c. Resistencia insulínica en polimialgia reumática

1.4.3. Composición corporal y obesidad

- a. Definición y técnica de determinación de la composición corporal
- b. La obesidad como estado inflamatorio
- c. Composición corporal y obesidad en artritis reumatoide
- d. Composición corporal y obesidad en polimialgia reumática

1.4. Resistencia insulínica y composición corporal

1.4.1. Alteraciones metabólicas en la artritis reumatoide

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con AR, en los que el aumento del riesgo cardiovascular está ampliamente documentado^[144–150]. Los mecanismos exactos por los que la inflamación aumenta el riesgo cardiovascular están en estudio. La inflamación puede aumentar la aterogénesis no sólo por su efecto directo, sino por su impacto negativo sobre los factores clásicos de riesgo cardiovascular. Así, los pacientes con AR tienen una elevada prevalencia de síndrome metabólico y de factores asociados: obesidad, disminución del colesterol HDL, hipertrigliceridemia, hipertensión y alteración del metabolismo de la glucosa. Este incremento en los factores de riesgo cardiovascular se ha observado incluso en fases preclínicas^[151–153]. En este trabajo nos centraremos en el estudio de la RI y la composición corporal en ancianos con artritis de inicio.

1.4.2. Resistencia insulínica

a. Definición y métodos de medida

La **insulina** es una hormona polipeptídica producida y segregada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas en forma de precursor inactivo llamado proinsulina. Interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo en el anabolismo de los carbohidratos,

y su acción metabólica es la de mantener la homeostasis de la glucosa así como promover una utilización eficiente de esta.

Una manera de definir la eficiencia pancreática es a través de la concentración de insulina necesaria para llevar a cabo la mitad de la respuesta máxima, lo que se define como **sensibilidad a la insulina**. Por el contrario, la **resistencia a la insulina** es un estado en el que una concentración alta de insulina se relaciona con una respuesta inadecuada de la glucosa con niveles normales o altos de glucemia. Es una situación patológica caracterizada por la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina endógena o exógena. El espectro clínico que acompaña a la RI es muy variado y viene dado por cómo actúa la insulina en diferentes tejidos diana. Dado que esta hormona promueve el uso de la glucosa en el músculo esquelético, la RI ocasiona que esta señal se produzca de forma defectuosa, ocasionando un descenso en la captación de glucosa por el músculo. En el hígado, la insulina, de forma fisiológica, inhibe la expresión de enzimas gluconeogénicas, por lo que en un estado de RI aumenta la síntesis hepática de glucosa. En el tejido adiposo, la insulina descende la actividad de determinadas lipasas, lo que ocasiona un descenso en la producción de ácidos grasos libres y determina un efecto antilipolítico. Por tanto, en un estado de RI tendrá lugar un aumento de ácidos grasos libres^[154]. Existe una relación entre RI y disfunción microvascular como manifestación precoz de **aterosclerosis**. Para algunos autores todas estas manifestaciones clínicas se agrupan en el síndrome metabólico, en el cual la RI sería un denominador común.

Existen varios **métodos** útiles para determinar la RI: métodos directos, indirectos e **índices simples de sustitución**. Estos últimos son los que poseen una mejor aplicabilidad en estudios epidemiológicos, ensayos y práctica clínica, ya que usan sólo los valores de glucemia e insulina plasmática, y los convierte en una herramienta menos costosa. En los índices simples de sustitución se asume que en ayunas, la glucosa y la insulina están en equilibrio homeostático y que expresan una secreción hepática de glucosa constante, es decir, la insulina secretada por la célula β determina un nivel de insulina relativamente constante que será mayor o menor de acuerdo con la resistencia/sensibilidad de esta, de tal manera que la producción hepática de glucosa concordará con el gasto global de glucosa en condiciones de ayuno. De los índices simples de sustitución, el más aceptado y usado en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos es el **test de HOMA-IR** (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*) y su versión modificada el HOMA2, que permite además calcular la sensibilidad insulínica. El test de HOMA fue descrito en

1985^[155] y es un modelo que usa la interacción dinámica entre glucosa e insulina para predecir la sensibilidad a la insulina o la producción de la célula β . En este modelo se asume que existe un bucle de retroalimentación positivo entre el hígado y la célula pancreática, de forma que, la concentración de glucosa está determinada por la producción hepática e inhibida por la insulina, mientras que la concentración plasmática de insulina (insulinemia) es reflejo de la respuesta de la célula β a la concentración de glucosa. Por lo tanto, la RI vendría dada por una respuesta disminuida de la producción hepática de glucosa al efecto inhibitor de la insulina. Posee una buena correlación con el método Clamp, que es el método de referencia directo para su determinación. Además el método HOMA es útil en pacientes con DM moderada y estados de insulinoresistencia asociados a otras enfermedades, aunque no es aplicable en pacientes con función pancreática muy dañada o nula.

$$\text{Fórmula HOMA-RI: } \text{glucosa (mg/dL)} * \text{insulina (mUI/L)} / 405^{[156]}$$

En general se acepta que un valor por debajo de 3 es una RI normal, de 3-5 moderado y >5 elevado. Sin embargo basándonos en datos nacionales que incluyen población española sana, se consideran valores por encima de 2.75 como indicativos de RI, cogiendo como punto de corte el percentil 90 de esta población^[157].

b. Resistencia insulínica en artritis reumatoide

Se ha observado una correlación entre los estados inflamatorios crónicos y la RI en los últimos años, así como una relación entre obesidad e inflamación. Esto convierte la RI en un complejo estado metabólico con diferentes etiologías en el cual queda por definir la etiopatogenia exacta.

La **inflamación en la AR**, independientemente de la obesidad, puede ocasionar **resistencia** a la acción de la insulina^[158]. Su relación con el daño cardiovascular se ha demostrado en varios estudios, si bien se ha debilitado en la última década por el mejor control de la inflamación en los pacientes con AR^[159]. Numerosos estudios han establecido que varios mediadores inflamatorios que están involucrados en la artritis, particularmente el TNF- α o la IL-6, están relacionados con la RI^[160,161]. Un estudio reciente, de Arias de la Rosa et al, propone un **modelo molecular** que explica la relación entre inflamación y RI en la AR, como se muestra en la Figura 9. El estudio fue llevado a cabo en 100 pacientes con AR y 50 controles sanos, y confirmado mediante experimentación animal con modelos de ratón con AR inducida^[162]. El estudio, que excluye pacientes obesos y con diabetes, demostró una importante relación entre el grado de inflamación sistémica y el

desarrollo de RI. Estos datos eran independientes del índice de masa corporal (IMC) y del tratamiento administrado, lo que sugiere que la inflamación en si misma sería determinante en la aparición de RI. Estos resultados se vieron reforzados por la observación en los modelos animales de alteraciones en el metabolismo de lípidos y glucosa en diferentes tejidos. El tejido adiposo se describió como el más susceptible a estos cambios y se cree que podría ser el estímulo inicial para el desarrollo de RI.

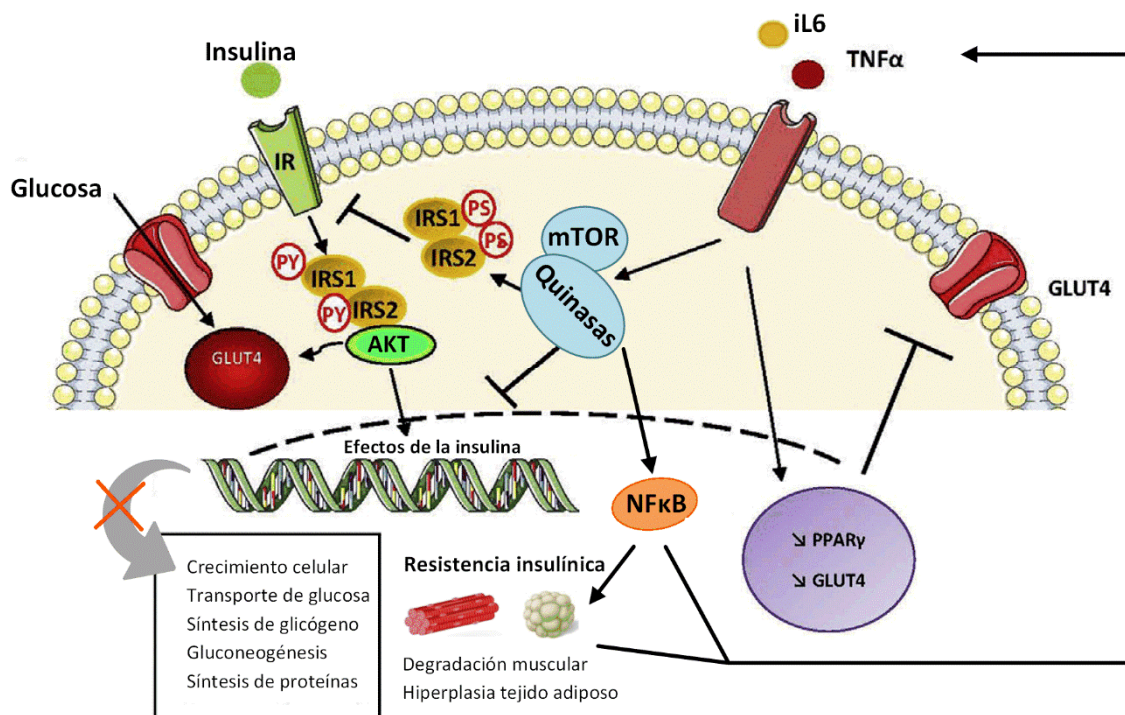


Figura 9. Modelo molecular que explica la relación entre inflamación y RI en la AR. En el inicio de la AR, mediadores inflamatorios como la IL-6 y el TNF- α podrían activar el complejo repertorio de vías de estimulación que incluyen mTOR y otras quinazas intracelulares (quinazas reguladas por señales extracelulares, quinazas c-JUN N-terminal y el factor activador de transcripción STAT3). Estas quinazas podrían inactivar el receptor de insulina (IRS) por fosforilación impidiendo el efecto de transducción de éste tras ser estimulado por la insulina, favoreciendo la resistencia a la misma. Por otro lado podrían activar el factor estimulador del NF-kappa B, un factor de transcripción relacionado con la inflamación, promoviendo la expresión de genes proinflamatorios y contribuyendo a una mayor inhibición del receptor de la insulina, agravando la RI en varios tejidos. También se conocen vías independientes del receptor de la insulina por los cuales el TNF induce RI, y que son fundamentales para la inhibición de genes como el transportador de glucosa GLUT4. Por otro lado el TNF inhibe el PPAR lambda (receptor gamma activado por los proliferadores peroxisomales) que juega un papel en la adipogénesis y por lo tanto en la sensibilidad insulínica. Todos estos hechos pueden aumentar la masa grasa a expensas de disminuir la magra, promoviendo la RI. La masa grasa, en concreto los macrófagos de los adipocitos, secretarían a su vez más citosinas inflamatorias cerrando una secuencia circular. Adaptado de Nicolau et al y Rosa et al^[162,163].

La RI en la AR ha sido valorada anteriormente en diversos **estudios clínicos** realizados en **AR establecida**. Dessein et al^[164] reclutaron 94 pacientes con AR en los que se estudió la RI mediante el índice HOMA-RI, aunque sin un grupo control. Se calculó que la RI se relacionaba con parámetros de inflamación y actividad de la enfermedad como la PCR, la VSG y el DAS28. Igualmente, la RI guardaba relación con el perímetro abdominal, la presencia de hipertensión arterial y el uso de diuréticos y beta-bloqueantes. En este mismo estudio, los análisis de regresión múltiple mostraron que el factor más relacionado del HOMA-RI era la obesidad abdominal, con un efecto superior al de la actividad de la enfermedad. De forma similar, Chung et al^[161], demostraron que los pacientes con AR tienen un índice HOMA-RI superior a los pacientes con lupus, y que éste se correlaciona con el peso ajustado por edad, sexo y uso de glucocorticoides, y de forma moderada con los valores de IL-6, TNF- α , PCR, VSG y grado de calcificación coronaria. Otros estudios también han demostrado una correlación positiva entre los niveles de PCR y el índice HOMA-RI en pacientes con AR^[154,165,166]. Así mismo, se ha demostrado una correlación entre la RI y la edad, el grosor de la íntima media de carótida, el índice HAQ, la disminución del colesterol HDL y el aumento de los triglicéridos. Incluso existe un estudio que correlaciona la RI con la seropositividad de la AR tras ajustar el resto de factores de riesgo cardiovascular^[152]. Otro estudio reciente publicado por Ferranz et al^[167] en 151 pacientes con AR apareados con 210 sujetos control, confirma la presencia de RI en AR establecida y propone que el mecanismo probablemente no sea el mismo que en la DM2, si no que los mecanismos de RI en los tejidos periféricos sean más importantes que la propia secreción pancreática. En la Tabla 16 se muestran las relaciones entre características de los pacientes con AR y datos de RI descritos en la literatura.

HOMA-RI
PCR
VSG
IL-6
TNF- α
Seropositividad
HDL bajo
Triglicéridos altos
DAS 28
HAQ
Perímetro abdominal
Hipertensión arterial
Calcificación coronaria
Índice íntima/media carótida

Tabla 16. Correlaciones entre características de los pacientes con AR y datos de RI descritos en la literatura.

En lo que concierne al **papel de diferentes tratamientos** sobre la RI varios estudios demuestran un efecto beneficioso de los fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad, de los biológicos anti-TNF y algunos no anti-TNF sobre la RI^[150,163,168-173]. No obstante, se trata de estudios observacionales, con escaso número de pacientes y muchos de ellos sin grupo control, por lo que son necesarios más estudios al respecto. No existen datos con rituximab o tofacitinib, y los datos con abatacept son contradictorios. Por otro lado, los glucocorticoides son causa de intolerancia a la glucosa y, dado su amplio uso en AR, cabría esperar que fueran responsables, al menos en parte, de la RI en estos pacientes. Sin embargo, varios estudios han encontrado una relación discreta o nula entre los corticoides a dosis bajas y la presencia de síndrome metabólico y RI en pacientes con AR^[161,174,175]. Estos datos sugieren que su acción sobre la inflamación contrarresta, al menos parcialmente, su efecto sobre la RI. No obstante, dado que la dosis acumulada se ha relacionado en algunos estudios con un aumento del riesgo de DM2, la guía de recomendaciones terapéuticas de la EULAR aconseja retirarlos si es posible^[176].

Aunque los datos de la literatura científica establezcan un aumento de la RI en la AR, la mayoría de los estudios están realizados con AR establecida de larga evolución, pero lo que sucede en fases precoces no está aclarado. Existen diversos estudios con **artritis de inicio precoz** sin tratamiento que emiten datos contradictorios. Un estudio realizado en nuestro país en 46 pacientes con artritis de inicio precoz no tratados que se comparaban con 46 controles sanos apareados, no encontró diferencias en la RI medida por HOMA basalmente y a los 6 meses de evolución de la enfermedad^[177]. Otro estudio realizado en 56 pacientes con AR de inicio, pero sin grupo control, mostró una tendencia a la disminución de la RI tras 3 meses de tratamiento, aunque sin alcanzar la significación estadística y usando como punto de corte de HOMA para RI 2.5^[169]. Por contra, en otros estudios en artritis de menos de un año de evolución se observa un aumento de la RI en fases iniciales de la enfermedad^[151,152,178]. No obstante, en uno de ellos, y pese a que los pacientes tenían una evolución de la enfermedad inferior a un año, ya habían recibido tratamiento con glucocorticoides y metotrexato, no se disponía de un grupo control y además se excluían los mayores de 65 años^[152]. Los otros dos estudios tenían puntos de corte para definir la RI más bajos que el establecido en el estudio español.

La **prevalencia y riesgo relativo de DM2** en los pacientes con AR y su relación con la dosis acumulada de corticoides o la actividad de la enfermedad también genera incertidumbre. En población general la RI implica un mayor riesgo de DM2, por lo que esperaríamos que la DM2

fuese más frecuente en pacientes con AR. Sin embargo, no en todas las cohortes poblacionales se ha demostrado esta relación, y cuando se ha encontrado no ha sido posible establecer temporalidad o causalidad^[150]. Por otro lado, en un metanálisis del 2015 realizado por Jiang et al^[179] seleccionando estudios tipo casos-controles o estudios de cohortes, sí se halló un riesgo relativo aumentado de DM en pacientes con AR. No obstante, por el diseño del estudio no fue posible llegar a concluir si este aumento del riesgo era por la dosis de glucocorticoides, o si se relacionaba con la actividad de la enfermedad. Estos datos enfatizan la necesidad de hacer estudios controlados con criterios diagnósticos bien definidos para AR y DM2, de carácter prospectivo, estratificados por la actividad de la AR, para establecer el efecto sistémico de esta carga inflamatoria crónica, así como el efecto del tratamiento.

c. Resistencia insulínica en polimialgia reumática

Como la PMR es una enfermedad inflamatoria crónica, cabría esperar que los hallazgos descritos en AR fueran extrapolables a este otro reumatismo. Dado que hemos destacado que la inflamación es un factor de riesgo independiente para la RI, y que dicha inflamación tanto en AR como en PMR comparte muchas vías proinflamatorias, tales como el TNF- α y la IL-6, se esperaría hallar datos en la literatura biomédica que demostrasen un aumento de la RI en estos pacientes. Sin embargo existen escasos estudios que intenten demostrar esta hipótesis^[180-182]. El estudio más amplio es el realizado en 2010 por Kreiner et al^[182] en únicamente 15 pacientes con PMR. Demostraba una disminución de la sensibilidad insulínica, que se normalizaba tras 15 días de tratamiento con glucocorticoides. En el artículo se relacionaban estos cambios con variaciones en las citocinas proinflamatorias, TNF- α o IL-6, como sucede en la AR. En otro artículo anterior, en 8 pacientes con arteritis de células gigantes asociada a PMR se observó también un aumento de la RI con test directos, que se normalizaba tras el tratamiento^[181]. Aunque los glucocorticoides a largo plazo han demostrado un empeoramiento de la RI por su efecto en el tejido graso, muscular y pancreático, consiguen a corto plazo por su acción antiinflamatoria, un efecto positivo glucorregulador en las enfermedades inflamatorias, que permitiría explicar estos hallazgos. Otra contradicción al respecto, es que en varios estudios retrospectivos con amplias cohortes poblacionales recientes que evalúan las causas de mortalidad en pacientes con PMR y arteritis de células gigantes no observan un incremento de la mortalidad cardiovascular, ni siquiera en aquellos con un mayor tiempo de evolución^[183-185]. Por todo ello la relación entre PMR y RI está por aclarar y resulta paradójico que en estos pacientes, con un estado inflamatorio crónico similar al de la AR, no se constata un mayor riesgo cardiovascular.

1.4.3. Composición corporal y obesidad

a. Definición y técnica de determinación de la composición corporal

Existen múltiples indicadores antropométricos para determinar el peso de nuestros pacientes. El **IMC** es uno de los más usados. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la altura en metros al cuadrado^[186]. El IMC es un indicador antropométrico diseñado para varones y mujeres adultas no embarazadas, pero que no distingue grasa de músculo, por lo que en personas que no cumplan unos estándares habituales de distribución de masa grasa/magra podrá sobrestimar o infraestimar el riesgo cardiovascular. Por ello es más fiable la determinación de la composición corporal.

Existen diversas técnicas para el estudio de la **composición y la cuantificación de la grasa corporal**, en su mayoría métodos antropométricos como el perímetro de la cintura, la relación cintura/cadera, y el pliegue cutáneo. Sin embargo, los estudios mediante técnicas de imagen son más precisos. Entre éstos destacan los estudios con tomografía computarizada (TC) para medición de la grasa visceral, aunque presentan varios inconvenientes, como la radiación y una menor disponibilidad. También se han usado técnicas como la bioimpedancia, la dilución de isótopos o la absorciometría con rayos X. Es en esta última en la que nos centraremos, por ser una de las más precisas y que mejor se correlaciona con los hallazgos de la TC^[187]. **La absorciometría con rayos X de doble energía**, también denominada densitometría, o, en inglés, *dual X-ray absorptiometry* (DXA), puede discriminar diferentes estructuras del organismo. Su modalidad más habitual en la práctica clínica es la densitometría ósea axial, centrada sobre la columna lumbar y la cadera. Esta técnica permite cuantificar la densidad mineral ósea (DMO). Por otra parte, la DXA de cuerpo entero, que es la modalidad menos conocida, permite analizar la composición corporal total mediante una estimación sencilla y rápida. Estima la grasa corporal y el tejido libre de grasa o masa magra, pero también, cuando es preciso, determina la DMO de todo el organismo^[188]. La precisión de la DXA es alta, con un margen de error del 2-6% para la composición corporal. Esta técnica aporta medidas de la composición corporal total y regional, lo que supone una ventaja respecto a los métodos antropométricos. Su aplicación clínica fundamentalmente se centra en trastornos alimenticios relacionados con el peso, o bien en trastornos hormonales o relacionados con el riesgo cardiovascular. La distribución de tejidos del organismo se expresa como porcentajes: porcentaje de grasa (masa grasa), partes blandas y músculo (masa magra) y hueso (DMO) en todo el organismo y por regiones, ver Figura 10 y Figura 11.

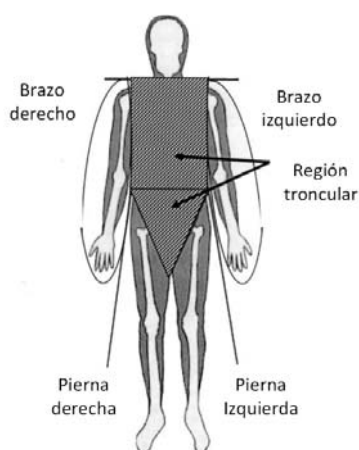


Figura 10. Distribución corporal en DXA. División entre la región troncular y la periférica en una DXA. Las regiones de brazos y piernas sumadas componen la región periférica. Adaptado de Inaba et al^[189].

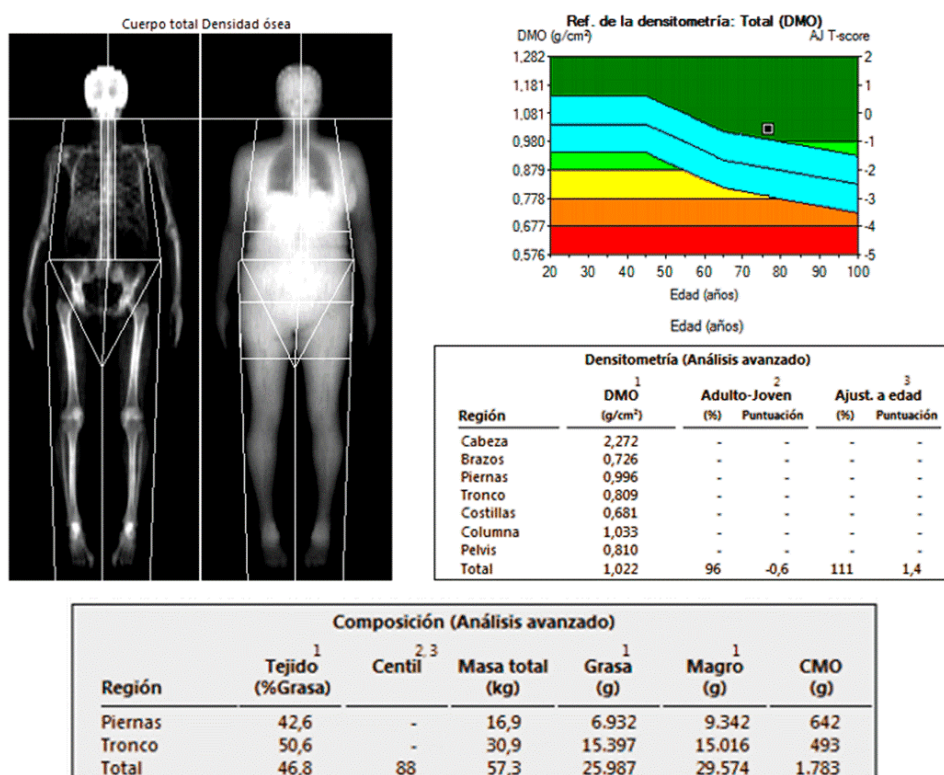


Figura 11. DXA corporal total de uno de los pacientes. Se puede observar la masa ósea y, a su derecha, el resto de tejidos, separados por porción troncular y periférica. Se incluyen los datos numéricos e iconográficos tanto de la masa ósea como del resto de tejidos. CMO: contenido mineral óseo.

Para obtener información adicional se pueden calcular **índices o cocientes por regiones definidas**, datos que nos permiten analizar diferentes características de los pacientes (Tabla 17).

$$\begin{aligned} \text{Índice de masa grasa} &= \frac{\text{Grasa total [kg]}}{\text{Altura [m]}^2} \\ \text{Índice de masa magra} &= \frac{\text{Magra total [kg]}}{\text{Altura [m]}^2} \\ \text{Cociente masa magra} &= \frac{\text{Masa magra periférica [kg]}}{\text{Masa magra total [kg]}} \\ \text{Índice de masa magra apendicular} &= \frac{\text{Masa magra en brazos y piernas [kg]}}{\text{Altura [m]}^2} \\ \text{Cociente masa grasa} &= \frac{\text{Masa grasa troncular [kg]}}{\text{Masa grasa total [kg]}} \\ \text{Cociente obesidad troncular} &= \frac{\text{Masa grasa periférica [kg]}}{\text{Masa grasa troncular [kg]}} \end{aligned}$$

Tabla 17. Índices o cocientes usados en cálculos de composición corporal. El cociente de masa magra y el índice de masa magra apendicular se relacionan con la fuerza muscular y la fatiga. El cociente de masa grasa y el cociente de obesidad troncular se relacionan con el riesgo cardiovascular.

b. La obesidad como estado inflamatorio

En las últimas décadas han aparecido una serie de evidencias que demuestran que los estados de exceso de masa grasa incrementan el riesgo de enfermedades metabólicas, neoplásicas y cardiovasculares. La obesidad aumenta con la edad, y representa la enfermedad ligada al envejecimiento más frecuente y unas de las mayores pandemias de la sociedad actual^[190].

El tejido adiposo no es un órgano de almacenaje pasivo, sino que se ha descrito como un órgano metabólicamente activo con capacidad para secretar mediadores que intervienen en el metabolismo, la inmunomodulación y la homeostasis vascular. Se puede considerar la obesidad como un estado de activación inflamatoria, ya que se ha descrito una elevación de moléculas como la PCR, IL-6, IL-8 y TNF- α . También es conocido que algunas citocinas secretadas por los adipocitos (adipocinas), como al resistina, adiponectina o leptina, tienen acciones proinflamatorias y se relacionan con estados de RI. Todas estas alteraciones están implicadas en la etiopatogenia de la AR y por ello la obesidad se ha relacionado en diversos estudios con un aumento de riesgo de desarrollarla^[191-195]. Un estudio en ratones con artritis inducida demostraba que aquellos que recibían una dieta hipercalórica y se convertían en obesos, desarrollaban artritis antes y tardaban más tiempo en entrar en remisión^[196]. No obstante, existen datos controvertidos entorno a esta relación de causalidad, ya que algunos estudios no encuentran dicha asociación, por lo que sigue siendo necesaria más investigación en este campo^[197,198]. Se han propuesto

diversos mecanismos que relacionarían la obesidad con la inflamación desde el punto de vista molecular y celular, como se ilustran en la Figura 12.

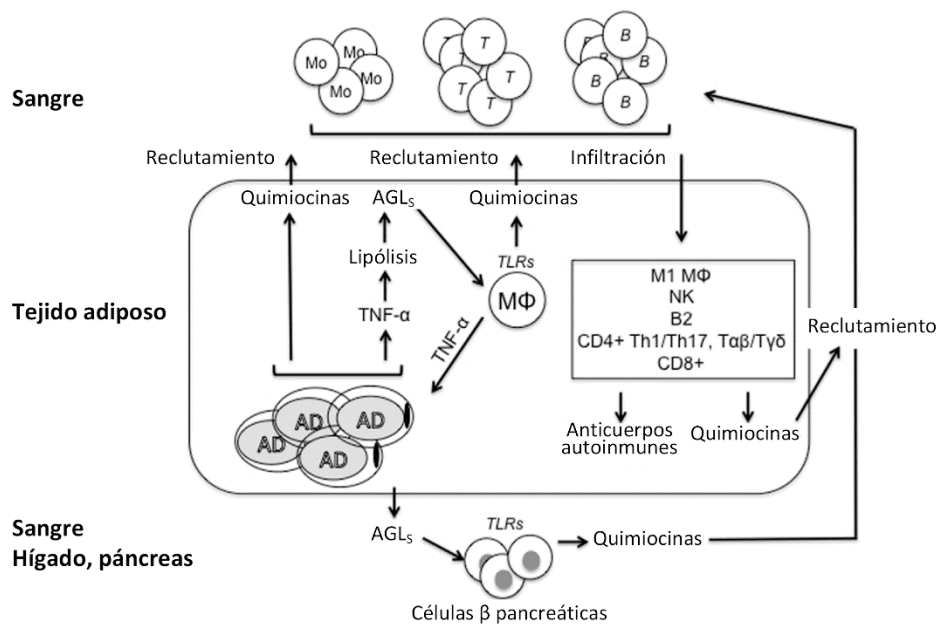


Figura 12. Mecanismos que relacionarían la obesidad con la inflamación. El tejido adiposo en los obesos se hiperplasia y secreta múltiples citocinas proinflamatorias y quimiocinas que reclutan células del sistema inmune que contribuyen a establecer y mantener una inflamación sistémica y local. El TNF- α induce lipólisis y liberación de ácidos grasos libres (AGLs) que activan los macrófagos que residen en el tejido adiposo y secretan a su vez más citocinas y quimiocinas. Los ácidos grasos son liberados a su vez al torrente sanguíneo y provocan RI. Además se cree que linfocitos B se infiltrarían en el tejido adiposo y podrían generar autoanticuerpos que a su vez provocarían formación de inmunocomplejos que podrían activar la vía del complemento y unirse a la Fc de células inmunes que inducirían la inflamación^[190]. Por otra parte el tejido adiposo altera su capacidad de acumular lípidos y estos se depositan en el músculo, especialmente en pacientes ancianos. Estos lípidos intramusculares son tóxicos y producen miocinas proinflamatorias, RI y por ende, degradación muscular^[199]. Estos cambios se verían en la caquexia reumatoide y la obesidad sarcopénica que veremos a continuación. Adaptado de Frasca et al^[190].

c. Composición corporal y obesidad en artritis reumatoide

Más importante que la obesidad descrita como IMC, parecen ser los **cambios en la composición corporal** que se producen en los pacientes con AR. Se ha descrito una disminución de la masa magra muscular, que se sustituye por masa grasa y que en muchas ocasiones no condiciona una disminución global del IMC^[200–202]. Esta alteración es conocida clásicamente como **caquexia reumatoide u obesidad caquética reumatoide**, y su prevalencia es desconocida oscilando entre el 14 y el 67%.^[203] Este amplio rango es debido a la disparidad de criterios de definición. La definición más usada es la propuesta por Engvall et al^[204] que definen la caquexia reumatoide como el índice de masa magra por debajo del percentil 10 y el índice de masa grasa por encima del percentil 25. Elkan et al^[205] aumentan estos percentiles a 25 y 50 respectivamente,

proponiendo otra definición menos usada. La caquexia reumatoide se ha intentado explicar por la mediación de citocinas proinflamatorias que producirían un estado hipermetabólico con el consecuente aumento de la demanda energética que provocaría una degradación de la masa magra. Los brotes de la enfermedad producirían además disminución de la actividad física y desuso, que empeoraría aún más esta pérdida muscular, y paralelamente produciría un incremento progresivo de la masa grasa^[206,207]. La caquexia reumatoide se ha asociado con la sobreproducción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, la seropositividad (ACPA y FR) y el empeoramiento del HAQ, todos ellos marcadores de mal pronóstico en AR^[159,212,213]. Lo que se desconoce es en qué momento se establece, es decir, si esto sucede por la evolución de la enfermedad, o ya está presente en el diagnóstico de la misma^[178]. Los escasos estudios que evalúan la evolución de la composición corporal tras el tratamiento, no demuestran una gran influencia sobre dicha distribución, por lo que una de las hipótesis es que esta caquexia quizás se establezca en fases preclínicas de la AR, y que por lo tanto la intervención terapéutica no consiga modificar este proceso, aunque los datos al respecto son controvertidos^[201,208-210]. Un estudio recientemente publicado por Turk et al^[211] analiza la composición corporal por DXA en 317 pacientes con **AR de inicio** sin tratamiento previo con FAME frente a 1268 controles sin AR. Observaron una menor masa magra apendicular, mayor masa grasa troncular y mayor porcentaje de grasa en los pacientes con AR frente a los controles y asociaron esta composición corporal alterada con un mayor perfil lípido aterogénico y mayor tendencia a la hipertensión. No hallaron relaciones con los marcadores de actividad ni con el HAQ. Este estudio es el que dispone de un mayor número de pacientes y demuestra que esta alteración de la composición corporal está presente incluso en fases muy iniciales de la AR, y que se relaciona con factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Es importante conocer la **relevancia clínica de estos cambios corporales**. La caquexia se ha relacionado con la presencia de dislipemia, síndrome metabólico, RI y el subsecuente incremento de riesgo cardiovascular^[159,178,194,214], no obstante los datos son controvertidos ya que para confirmar estas hipótesis serían necesarios estudios longitudinales. La insulina actúa inhibiendo la degradación proteínica del músculo, de forma que cuando hay RI hay más degradación, dato que podría justificar la pérdida muscular. La masa magra baja se asocia con un mayor HAQ, pero a su vez, una mayor proporción de adiposidad también influye en la funcionalidad física: se podría decir que se correlacionan y se potencian^[213]. Además la pérdida de un 5% de la masa magra total se ha descrito como factor de riesgo para infecciones en población general y en los pacientes con

AR se han descrito pérdidas de entre el 13% y el 15%, cambios que pueden contribuir al incremento en la morbimortalidad^[207].

Este aumento de la masa grasa no es uniforme en todo el organismo. Los pacientes con AR presentan una tendencia a la **obesidad troncular** y ésta se correlaciona con la adiposidad visceral. Se puede medir por parámetros antropométricos como el perímetro abdominal, o bien de una forma más precisa con técnicas de imagen como la TC o bien la DXA que han demostrado tener muy buena correlación entre ellas. Este aumento en la grasa visceral, más que la obesidad en general, es un factor que contribuye al riesgo cardiovascular y la RI y, además, no es incompatible con la caquexia reumatoide^[153,187,215,216]. Un estudio que usaba tomografía abdominal visceral mostró que los varones con AR tenían más grasa abdominal visceral que los controles^[217]. Algunos estudios han mostrado que un mayor perímetro abdominal en pacientes con AR se asocia a una mayor RI^[164,205], o que la obesidad troncular medida por DXA se relaciona con rigidez y engrosamiento arterial^[189], y sin embargo no lo hace la grasa en tejido subcutáneo. Ver Figura 13.

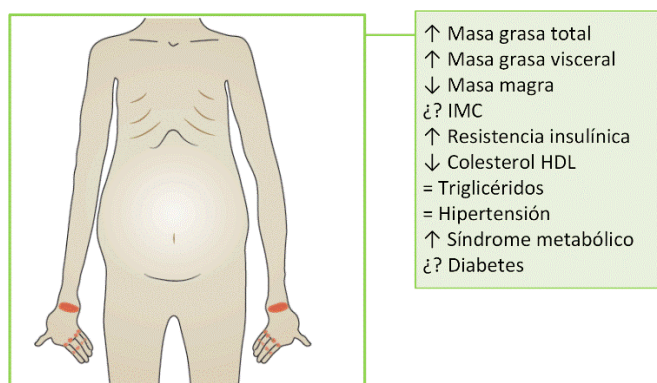


Figura 13. Resumen de los cambios metabólicos que se producen en AR. Adaptado de Kerekes et al^[160].

Basándose en estos datos algunos autores proponen que el IMC en estos pacientes se debería reajustar, ya que la proporción de grasa por metro cuadrado es superior a la de un paciente sano con el mismo IMC. Algunos autores proponen que en los pacientes con AR se debería considerar sobrepeso un IMC por encima de 23 (en lugar de 25) y obesidad por encima de 28 (en lugar de 30)^[218,219]. En realidad la prevalencia de **obesidad** medida por IMC en pacientes ya diagnosticados de **AR** en comparación con sujetos sanos está en discusión, con discrepancias atribuibles a las diferencias en la distribución corporal de las distintas poblaciones de estudio. Existen estudios

que describen una mayor tasa de obesidad en AR que en la población general, pero otros que lo desmienten^[205,218].

Por otro lado, tampoco está clara la relación entre la **obesidad y la actividad de la AR**. Existen varios trabajos que relacionan un mayor IMC con actividad clínica^[191,220–223], pero otros demuestran exactamente lo contrario^[218,224–227], por lo que es un tema que requiere más estudios. Muy probablemente, los motivos de esta controversia residan en la heterogeneidad en los instrumentos de evaluación tanto de la composición corporal como del grado de actividad inflamatoria en AR, así como a debilidades en el diseño o la calidad de la muestra. Todos estos estudios están realizados con IMC, no con composición corporal total por DXA, que como se ha explicado es un método más adecuado en estos pacientes debido a la presencia de cambios en la composición corporal. Por lo tanto, y si bien existen argumentos derivados de la investigación básica que indican que el exceso de tejido adiposo en la composición corporal puede modular el estado inflamatorio de los pacientes con AR, los estudios clínicos dedicados a evaluar la influencia del estado nutricional sobre la actividad de la AR muestran conclusiones contradictorias^[228].

Otro dato que contradice la relación entre la obesidad y la actividad de la AR es la publicación de varios trabajos que demuestran menor presencia de erosiones en los pacientes obesos, aunque de nuevo estos datos se extraen de mediciones antropométricas basadas en el IMC y no en composición corporal por DXA^[229–231]. Estos datos pueden estar sesgados en su inclusión si suponemos que pacientes más delgados quizás lo son porque son pacientes con más inflamación y con una mayor caquexia reumatoide.

Por otro lado, los pacientes con AR y obesidad tienen menor respuesta al tratamiento con FAME y fármacos anti-TNF, por lo que presentan una mayor inflamación sistémica y una menor tasa de remisión, además de parámetros más elevados de discapacidad funcional^[223,232–235]. Dado que algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la AR no son ajustados por peso, estos datos de respuesta al tratamiento pueden estar sesgados por una infradosificación terapéutica en estos pacientes.

Un tema que tampoco está aclarado es el efecto de los glucocorticoides a dosis bajas sobre el IMC en los pacientes con AR. Hay estudios que evidencian un mayor IMC en estos pacientes, pero algunos de ellos atribuyen esta ganancia de peso a la disminución de la inflamación. Esta dudosa asociación también viene condicionada por las dosis bajas de corticoides que se usan en la AR.

Tampoco queda claro cómo la **obesidad medida por IMC** se correlaciona con el **riesgo cardiovascular** en pacientes con AR. Wolfe y Michaud^[236] publicaron un artículo en pacientes con AR en el que la obesidad estaba relacionada con un aumento en los factores de riesgo cardiovascular, pero en cambio, en mayores de 50 años era un factor protector para la mortalidad por estos eventos. Esto también se había demostrado previamente en dos estudios^[237,238] que describían que los pacientes con AR con bajo peso tenían más mortalidad cardiovascular. A esta curiosa asociación entre bajo peso y mortalidad cardiovascular se le dio el nombre de **paradoja de la obesidad**. Estos datos son muy controvertidos, ya que se podrían explicar porque los obesos mueren antes y no eran seleccionados para el estudio, o porque el IMC es un mal marcador de peso en AR, y es preferible la composición corporal; o quizá porque la delgadez en AR se relaciona con pacientes con una mayor carga inflamatoria y un peor control de la enfermedad que se han demostrado como factores de riesgo cardiovascular^[239]. Por lo tanto podríamos concluir que una pérdida de peso, y no la delgadez en sí misma, en pacientes con AR es un factor predictor de mortalidad, y no que la obesidad sea un factor protector en sí misma. Asimismo, una marcada pérdida de peso en ancianos o en otras enfermedades crónicas también se ha asociado con una mayor mortalidad ^[240]. Esta teoría, sería congruente con datos que demuestran que tras el tratamiento con fármacos anti-TNF, algunos pacientes que mejoran, ganan peso, o algún estudio prospectivo que evidencia aumento de peso en aquellos que tienen mayor mejoría en el índice DAS28^[218,241]. Mejorando la inflamación sistémica, aumentarían en peso, pero mejorarían el riesgo cardiovascular^[242].

Dado el grupo de población en el que se basa esta tesis, es importante conocer que en pacientes sanos se han descrito también una serie de **cambios en la composición corporal a lo largo de la vida relacionados con el envejecimiento**. Estos cambios aparecen incluso en personas sanas y se inician a partir de los 60 años. Se relacionan con desequilibrios entre la ingesta energética y el gasto, así como con el aumento de la vida sedentaria. Además de un aumento progresivo de la masa grasa, se ha descrito una disminución simultánea de la masa magra, más marcada en

hombres. Estos cambios se llaman **obesidad sarcopénica**³, y los mecanismos moleculares implicados serían los descritos en la relación de la obesidad y la inflamación. La disminución de la masa magra se ha relacionado con la disminución de la movilidad y un incremento de la morbimortalidad: caídas, fracturas, muerte precoz, riesgo cardiovascular y discapacidad^[243]. Todo esto hace que el IMC no sea un marcador adecuado de composición corporal en ancianos^[244].

Por tanto, **los pacientes ancianos que además padecen AR**, tendrían un doble estímulo para este fenómeno de pérdida de masa magra y sustitución por masa grasa: uno por el envejecimiento y otro por la propia enfermedad. Todos estos datos sugieren que usar el IMC en los pacientes con AR implicaría subestimar la composición grasa corporal, llevando a una subestimación del riesgo cardiovascular, hecho que sería especialmente destacable en los pacientes ancianos. Aclarar estas posibles asociaciones entre obesidad o composición corporal y actividad de la AR tendrían relevancia clínica, ya que se podría incluir la evaluación y los consejos para ajustar la composición corporal en el seguimiento de estos pacientes.

d. Composición corporal y obesidad en polimialgia reumática

Como la PMR es una enfermedad inflamatoria crónica, se esperaría hallar datos similares a los de AR. Dado que hemos destacado que la inflamación y la obesidad están correlacionadas, y que dicha inflamación tanto en AR como en PMR comparte muchas vías proinflamatorias, sería esperable hallar datos en la literatura biomédica que mostraran una redistribución de la composición corporal en estos pacientes, que además siempre son ancianos. Sin embargo no existen datos de composición corporal u obesidad en PMR en la literatura biomédica.

³ Sarcopenia significa literalmente pérdida de carne.

2. Hipótesis

Se establecieron las siguientes **hipótesis** de trabajo:

1. Existen similitudes en la expresión clínica y analítica de los reumatismos inflamatorios de inicio en el anciano, pero algunas características pueden ayudar a diferenciar la AR de inicio tardío de la PMR.
2. La evaluación de la actividad en los pacientes con AR de inicio tardío es distinta según el índice que se utilice y existen varios factores asociados a presentar una buena respuesta clínica.
3. Los pacientes con AR de inicio tardío y PMR presentan elevada prevalencia de RI, incluso antes del inicio del tratamiento, y ésta mejora con el mismo.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Caracterizar la expresión clínica y la respuesta terapéutica de la artritis de inicio tardío, en pacientes mayores de 60 años.

3.2. Objetivos específicos

1. Analizar las diferencias clínicas y analíticas entre los pacientes con AR de inicio tardío y aquéllos con PMR.
2. Determinar la correlación y la concordancia entre los índices de evaluación de la actividad DAS28, SDAI, CDAI y ACR/EULAR en la AR de inicio tardío, así como identificar los predictores de buena respuesta al tratamiento.
3. Analizar la prevalencia de RI mediante el índice HOMA-RI en los pacientes con AR de inicio tardío y PMR, así como determinar los factores asociados a presentarla.

4. Material y método

4.1. Diseño del estudio

4.2. Sujetos del estudio

4.3. Recogida de datos

4.3.1. Variables clínicas

4.3.2. Variables radiológicas

4.3.3. Variables analíticas

a. Pruebas de hematología

b. Pruebas de bioquímica general

c. Pruebas de bioquímica hormonal

d. Pruebas de inmunología

4.3.4. Variables de actividad, funcionalidad y comorbilidad

4.3.5. Variables de resistencia insulínica y composición corporal

4.4. Análisis estadístico

4.1. Diseño del estudio

Estudio observacional longitudinal de pacientes con artritis de inicio tardío atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTiP) entre enero del 2013 y diciembre del 2014. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital en enero del 2013 con el código PI-13-001. Se recogieron consentimientos informados de todos los pacientes.

4.2. Sujetos del estudio

La **población objeto de estudio** incluyó pacientes con artritis de inicio tardío visitados en el servicio de Reumatología del HUGTiP con un área de referencia aproximada de 240.104 habitantes, y un área de influencia de 1.353.126 habitantes.

Se definió como artritis de inicio en el anciano o tardío aquella que empezaba a una edad igual o superior a los 60 años. Se formó una **consulta monográfica de reumatología geriátrica** semanal, con una lista de espera inferior a 2 semanas, en la que visitaba un único reumatólogo. Se diseñaron protocolos de derivación desde los 9 centros de atención primaria del área de

referencia y desde urgencias del HUGTiP para detectar precozmente a estos pacientes, como se muestra en la Figura 14. Se realizó difusión de dichos protocolos mediante sesiones informativas de una hora de duración en cada uno de los centros y en el área de urgencias del HUGTiP, para actualizar los conocimientos sobre artritis e informar de la existencia de la consulta monográfica de derivación rápida.

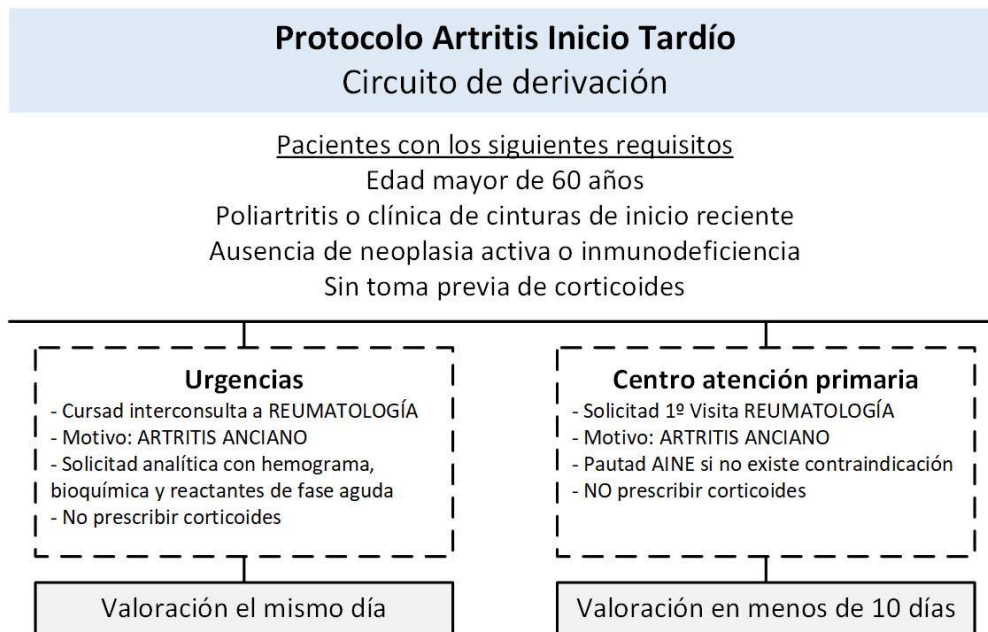


Figura 14. Protocolo de derivación a la consulta monográfica de artritis de inicio tardío.

La **selección de pacientes** se realizó mediante un muestreo consecutivo con participación voluntaria. Ningún paciente rechazó participar en el estudio. Se **incluyeron pacientes** con una edad igual o superior a los 60 años con artritis inflamatoria poliarticular, tanto rizomélica como periférica, diagnosticada clínicamente. Se **excluyeron** aquellos pacientes con una causa infecciosa o tumoral, aquellos con demencia, inmunodeficiencias o alteración del eje corticoadrenal, así como los que habían recibido glucocorticoides en los últimos 6 meses. Entre enero de 2013 y diciembre de 2014 se realizaron un total de 241 primeras visitas en la **consulta de reumatología geriátrica**. De los pacientes visitados, 82 cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron 22 pacientes por estar recibiendo glucocorticoides en la primera visita.

El **tiempo de seguimiento** fue de 12 meses. Durante el seguimiento, los pacientes fueron visitados también por un único reumatólogo. Se realizaron visitas de estudio al mes, 3 meses, 6 meses y 12

meses. El tratamiento que recibían los pacientes fue el que recomiendan las guías de práctica clínica habitual según su diagnóstico, y la decisión terapéutica siempre recaía sobre el mismo reumatólogo, sin que existiesen limitaciones terapéuticas.

Por otro lado, se reclutaron un total de **18 sujetos sanos** para disponer de variables analíticas de referencia en el mismo rango de edad. En concreto, se trataba de personas con edad igual o superior a 60 años que acudían a la consulta de reumatología como acompañantes de un enfermo. Se excluyeron los que estaban diagnosticados de patología articular inflamatoria u otra patología autoinmune, así como aquellos con inmunodeficiencias, alteración del eje corticoadrenal, DM insulinodependiente o neoplasias activas.

4.3. Recogida de datos

Los datos fueron recogidos durante las visitas de una forma estandarizada. El cronograma de las visitas se resume en la Figura 15.

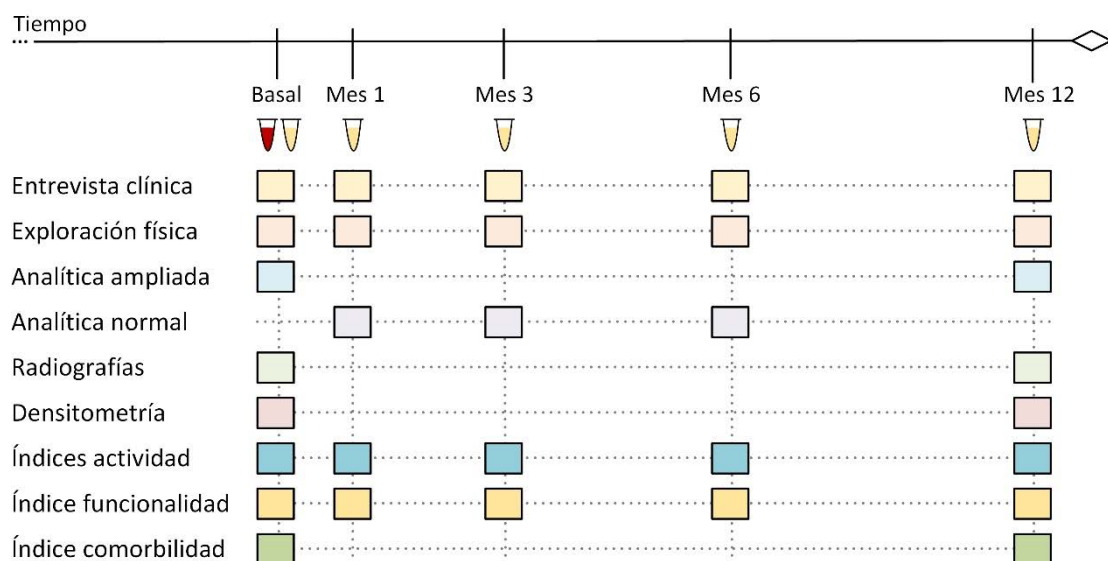


Figura 15. Cronograma de las visitas del estudio. ▾ Hemoteca / ▾ Seroteca.

4.3.1. Variables clínicas

En la **visita basal** se realizó a todos los **pacientes** una anamnesis y exploración física completa. Los datos que se recogieron se resumen en la Tabla 18.

Variables clínico-epidemiológicas
Antecedentes
Sexo (hombre/mujer)
Fecha de nacimiento
Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes o reumáticas
Antecedentes patológicos médico-quirúrgicos
Factores de riesgo cardiovascular ⁴
Hipertensión arterial (sí/no)
Dislipemia (sí/no)
DM (sí/no)
Hábito tabáquico (paquetes/año)
Tratamientos farmacológicos actuales
Síntomas
Fecha de inicio de los síntomas
Fecha de la primera consulta médica
Fecha de la primera valoración por un reumatólogo
Fiebre (sí/no)
Pérdida de peso superior al 5% (sí/no)
Astenia (sí/no)
Anorexia (sí/no)
Rigidez matutina (sí/no)
Edema (sí/no)
Afectación de cintura escapular (sí/no)
Afectación de cintura pélvica (sí/no)
Afectación de articulaciones periféricas (sí/no)
Afectación de pequeñas articulaciones de las manos (sí/no)
EVA de dolor del paciente (0-10)
EVA de dolor del médico (0-10)
Exploración física
Peso (kg)
Talla (cm)
Perímetro abdominal (cm medidos a la altura del ombligo)
Tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg)
NAD
NAT

Tabla 18. Variables recogidas en la visita basal.

⁴ Se consideró que el paciente tenía DM, hipertensión arterial o dislipemia según la anamnesis y el diagnóstico previo establecido en sus centros de atención primaria.

Se realizaron **visitas sucesivas de estudio a los pacientes al mes, 3 meses, 6 meses y a los 12 meses**. En todas ellas se realizó una exploración física y una anamnesis que incluía los datos presentes en la Tabla 19 junto con los que se resumen en la Tabla 18.

Variables de seguimiento
Dosis inicial de corticoides (mg)
Dosis de corticoides en la visita (mg)
Dosis media de corticoides (mg)
Dosis acumulada de corticoides (mg)
Número de consultas a urgencias
Número de ingresos hospitalarios
Errores terapéuticos
Nuevos diagnósticos médico-quirúrgicos
Nuevos tratamientos
FAME
Motivo de retirada de FAME
Efectos adversos de los corticoides:
Cardiovascular
Pérdida de masa ósea
Ocular
Fenotipo cushingoide
DM

Tabla 19. Variables recogidas en las visitas de seguimiento.

Tras la visita basal y la sucesiva del primer mes, los pacientes eran **clasificados según su diagnóstico**. Esta clasificación se confirmó a los 12 meses de evolución. Los diagnósticos incluidos fueron⁵:

1. AR según los criterios ACR 2010^[2].
2. PMR según los criterios de clasificación de PMR EULAR/ACR 2012^[60].
3. Artritis psoriásica según los criterios CASPAR^[245].
4. Espondilitis anquilosante según los criterios ASAS^[245].
5. Enfermedad del tejido conectivo. Se clasificaban en esta categoría si cumplían criterios ACR de LES o de síndrome de Sjögren^[246,247].
6. Artritis por pirofosfato cálcico. Se clasificaban en esta categoría si se evidenciaban cristales de pirofosfato cálcico en líquido articular y se objetivaba condrocalcinosis en las articulaciones afectas.
7. Artritis gotosa. Se clasificaba en esta categoría si se evidenciaban cristales de ácido úrico en el líquido articular de las articulaciones afectas.

⁵ Los criterios diagnósticos se pueden consultar en el apartado 1.2. de la introducción.

4.3.2. Variables radiológicas

Se realizaron **radiografías** simples de hombros, pelvis, sacroilíacas, rodillas, manos (palmoplaca) y pies (plantoplaca) en todos los pacientes en la visita basal y a los 12 meses de evolución. Las radiografías fueron informadas por un radiólogo especialista en enfermedades del aparato locomotor. Se describió la presencia, o no, de erosiones en las articulaciones afectas, así como la visualización de signos radiológicos sugestivos de artropatía microcristalina.

4.3.3. Variables analíticas

En la **visita basal**, antes del inicio de corticoides, se obtuvieron muestras de sangre periférica mediante venopunción tras ayuno nocturno. Una vez extraídas las muestras de sangre se centrifugaron y se obtuvo el suero de las mismas. Se procedió a la congelación a -20°C de las muestras de suero y de sangre fresca de todos los pacientes (**hemoteca y seroteca**). En sangre periférica se determinaron los siguientes valores:

a. Pruebas de hematología:

- La VSG se determinó en muestras de sangre total con EDTAK3 de forma automatizada mediante el método modificado de Westergren en el analizador Ves-Matic Cube 200 (Menarini Diagnostics. Dienes Diagnostica Senese, Italy).
- El hemograma se determinó por método Coulter, con el computador automatizado STKR Coulter Counter (Coulter, Hialeah, FU, EEUU).

En la Tabla 20 se resumen los valores de normalidad de los diferentes parámetros hematológicos según el laboratorio del HUGTiP.

Parámetro	Valores de normalidad
Hemoglobina	Hombres 13.5-17.5 g/dL Mujeres 12-16 g/dL
Leucocitos	$4-11 \times 10^9/\text{L}$
Neutrófilos	$1.5-6.5 \times 10^9/\text{L}$
Plaquetas	$150-400 \times 10^9/\text{L}$
VSG	0-20 mm/1ªh

Tabla 20. Valores de normalidad de los parámetros hematológicos.

b. Pruebas de bioquímica general:

- Las concentraciones de glucosa, proteína total, urea, creatinina, urato, calcio, fosfato, magnesio, sodio, potasio, cloro, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT), gamma-glutamilttransferasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), CK, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y PCR, se midieron en muestras de suero, utilizando un analizador automático Cobas 711 de Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania (Fabricado por Hitachi, Tokio, Japón). La concentración de colesterol LDL fue calculada mediante la fórmula de Friedewald. Así mismo, se calcularon dos índices relacionados con la aterogenicidad de los lípidos: índice colesterol total/colesterol HDL e índice aterogénico (triglicéridos/colesterol HDL).

c. Pruebas de bioquímica hormonal:

- La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se midió mediante cromatografía líquida de alta presión utilizando un analizador Adams Menarini HI-AUTO A1c 8160 completamente automatizado fabricado por Arkray (Kyoto, Japón) con un coeficientes de variación interensayo (CV) de 1,8% y 1.5% a niveles de HbA1c de 4.8% y 9.0%, respectivamente. El rango de referencia fue de 4-5.8%.
- Las concentraciones de insulina inmunorreactiva se determinaron utilizando un inmunoensayo automatizado de electroquimioluminiscencia (Modular E, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania); la sensibilidad analítica fue de 0.2 mUI/L y el CV fue <2.8%. El rango de referencia es de 2.6-24.9 mUI/L.
- Las concentraciones de Paratirina intacta (PTH intacta) se determinaron utilizando un inmunoensayo automatizado de electroquimioluminiscencia (Modular E, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania); la sensibilidad analítica fue de 1.2 pg/mL y el CV fue <2.8%. El rango de referencia era de 15-65 pg/mL.
- Las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D se midieron por inmunoanálisis de quimioluminiscencia en el analizador LIAISON® de DiaSorin (Saluggia-Vercelli, Italia). La sensibilidad del ensayo fue de 4 ng/mL. Los CV fueron < 8,8%.

En la Tabla 21 se resumen los parámetros de normalidad según el laboratorio del HUGTiP de bioquímica general y hormonal:

Parámetro	Valores de referencia
Glucosa	68-100 mg/dL
Proteína total	63-80 g/L
Urea	0-65 años: 17-50 mg/dL >65 años: 18-71 mg/dL
Creatinina	Hombre: >15 años: 0.5-0.9 mg/dL Mujer >15 años: 0.7-1.2 mg/dL
Urato	Hombre: 3.4-6.9 mg/dL Mujer: 2.4-5.7 mg/dL
Calcio	12-60 años: 8.4-10.2 mg/dL 60-90 años: 8.8-10.2 mg/dL
Fosfato	2.6-4.6 mg/dL
Magnesio	1.70-2.55 mg/dL
Sodio	136-148 mmol/L
Potasio	3.5-5.1 mmol/L
Cloro	99-110 mmol/L
Bilirrubina total	0.19-1.0 mg/dL
Fosfatasa alcalina	Hombre >17 años: 40-130 U/L Mujer >17 años: 35-105 U/L
AST	Hombre: 5-40 U/L Mujer: 5-32 U/L
ALT	Hombre: 5-41 U/L Mujer: 5-33 U/L
GGT	Hombre: 10-71 U/L Mujer: 6-42 U/L
LDH	Hombre: 135-225 U/L Mujer: 135-214 U/L
CK	30-220 U/L
Triglicéridos	<150 mg/dL
Colesterol total	<200 mg/dL
Colesterol HDL	Hombres: >40 mg/dL Mujeres: >45 mg/dL
PCR	0-5 mg/L
HbA1c	4-6 %
Insulina	2.6-24.9 m.u.int/L
Paratirina	15-65 pg/mL
Vitamina D	>30 ng/mL

Tabla 21. Valores de normalidad de los parámetros bioquímicos.

d. Pruebas inmunológicas:

- Los ANA y anti-DNA se determinaron mediante ANA (HEp-2) Slide 12 WellsDNA (INOVA Werfen Group) con inmunofluorescencia indirecta. Se consideran positivos por encima de 1/320.
- Los anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (ENA) se determinaron mediante EUROLINE: ANA Profile 3 (Euroimmun) con inmunoblot. La normalidad es la negatividad de los mismos.
- El FR se midió por COBAS (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) mediante turbidimetría. Se consideran positivos por encima de 20 UI/mL.
- Los ACPA se cuantificaron con QUANTA Lite® CCP3 IgG (INOVA Werfen Group) mediante ELISA. Se consideran positivos por encima de 20 U/mL.
- El HLA B27 se realizó mediante genvinset® HLA B27 (BDRdiagnostics) con PCR a tiempo real. La determinación fue positiva o negativa.
- IL-6 y TNF- α ambas citocinas se determinaron mediante MILLIPLEX® MAP Kit Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (EMD Millipore Corporation) con tecnología Luminex. Los valores se expresan en pg/mL. No existen valores establecidos de normalidad.

En todas las **visitas de seguimiento** se recogieron muestras de sangre en las que se determinaron de nuevo los parámetros analíticos mencionados. Los parámetros hormonales e inmunológicos sólo fueron repetidos a los 12 meses. Una vez extraídas las muestras de sangre de todas las visitas sucesivas se centrifugaron y se separó suero. Se procedió a la congelación de muestras de suero de todos los pacientes (**seroteca**).

En los controles sanos, se congelaron muestras de suero y sangre fresca (**hemoteca y seroteca**). No se realizaron otras pruebas complementarias ni visitas sucesivas en esta población.

4.3.4. Variables de actividad, funcionalidad y comorbilidad⁶

En todos los pacientes con AR de inicio tardío se calcularon los índices **DAS28-VSG**, **DAS28-PCR**, **SDAI** y **CDAI** en cada una de las visitas y el **ACR/EULAR** en la visita de los 12 meses. Para el cálculo de la fórmula de DAS28 se utilizó la aplicación para Android ReumaHelper[®][248].

En los pacientes con PMR, dado que no existen criterios de remisión, ésta se registró en todas las visitas de forma dicotómica (SÍ/NO). Para ello se utilizó la escala EVA global del paciente, los síntomas y los reactantes de fase aguda, pero de una forma no estandarizada.

En todos los pacientes, independientemente del diagnóstico, en la visita basal y la de los 12 meses se calculó el **índice de comorbilidad de Charlson** de acuerdo con la anamnesis y la revisión de la historia clínica digitalizada. Se definió como índice de Charlson bajo el menor o igual a 3 y alto por encima de 3.

En todos los pacientes, independientemente del diagnóstico, el **índice de funcionalidad HAQ** se registró en cada una de las visitas. De forma adicional, en la visita basal, se les pasó un segundo cuestionario HAQ de forma retrospectiva para tener una idea sobre la funcionalidad previa al inicio de la sintomatología articular.

En los pacientes que tenían una disminución de la agudeza visual, los test autocompletibles como HAQ o la escala EVA se realizaban con soporte del médico tratante.

⁶ La definición de los índices y sus valores de normalidad se pueden consultar en el apartado 1.3. de la introducción.

4.3.5. Variables de resistencia insulínica y de composición corporal

Se calculó la **RI** en los pacientes con PMR y AR de inicio tardío de forma basal y al año. Se utilizó el índice simple de sustitución HOMA-RI⁷. Basándonos en datos nacionales que incluyen población española sana, se consideraron valores de HOMA-RI por encima de 2.75 como indicativos de RI, cogiendo como punto de corte el percentil 90^[157]. Se excluyeron de este análisis los pacientes que realizaban insulino terapia.

Medimos el marcador antropométrico **IMC** en todos los pacientes en cada una de las visitas. Se calculó dividiendo el peso en kilogramos por la altura en metros al cuadrado. El **análisis de composición corporal** se realizó mediante DXA. Se utilizó un densitómetro GE-Lunar modelo Prodigy (GE Healthcare) con software de análisis EnCore versión 14 (GE-Lunar Prodigy, Madison, WI, EEUU). Se siguieron los criterios recomendados por el fabricante para el posicionamiento de los pacientes y la selección del modo de adquisición de las exploraciones. Para asegurar la calidad de las mediciones se siguió el proceso de calibraciones del fabricante y la exploración diaria de un fantoma que simulaba en forma y densidad la columna lumbar. El tiempo requerido para la exploración de cuerpo completo se situó en un rango de 7-12 min, dependiendo del tamaño corporal del sujeto. La composición corporal mediante técnica DXA fue calculada en un modelo de tres compartimentos (masa ósea, masa grasa y masa magra). Los resultados se expresaron en forma de mediciones absolutas (g) o porcentaje, en relación al resto de componentes corporales. Las mediciones se ofrecieron regionalmente (extremidades superiores, inferiores, tronco, cabeza) y en su conjunto (total). El software permitía la obtención de regiones de interés específicas en región androide (abdomen) y región ginoide (caderas). Los depósitos grasos intra-abdominales se calcularon mediante una aplicación específica (CoreVat) para estimación de grasa visceral en la región androide. El error de reproducibilidad del densitómetro Prodigy expresado en forma de coeficiente de variación (%) para la medición de la masa ósea del esqueleto completo fue de 1.05%, para la masa grasa de 1.42% y para la masa magra de 1.78%. La dosis de radiación (dosis efectiva) para la exploración en la DXA de cuerpo completo fue inferior a 10mSv. Para obtener información adicional se calcularon índices o cocientes por regiones definidas: índice de masa grasa (grasa total en kg/altura en metros al cuadrado) y cociente masa grasa tronco/total.

⁷ Ver apartado 1.4.2. de introducción.

4.4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos en el que las variables categóricas se describieron mediante las frecuencias relativas y las variables continuas mediante la media \pm desviación estándar (σ) y/o la mediana y rango intercuartil (RIQ). Se realizaron análisis bivariados para establecer diferencias entre distintos grupos de interés utilizando pruebas no paramétricas, chi-cuadrado y F-Fisher para la comparación de variables categóricas y U-Mann-Withney/Wilcoxon para determinar las diferencias de variables continuas. En concreto se analizaron, diferencias entre pacientes y controles, entre diagnósticos (AR y PMR) y entre pacientes con y sin presencia de RI en aquéllos con diagnóstico de AR (para el análisis de la RI se excluyeron los pacientes que realizaban insulinoterapia).

Para establecer diferencias en el tiempo (basal vs 12 meses) de parámetros analizados en un mismo paciente se utilizaron las pruebas no paramétricas para muestras apareadas de McNemar y prueba de signos, según la tipología de las distintas variables.

En cuanto al análisis relacionado con los índices de actividad se analizaron correlaciones entre DAS28-VSG, DAS28-PCR, SDAI y CDAI mediante análisis de correlación de Pearson y/o Spearman según conveniencia. Cabe señalar que los índices DAS28-VSG y DAS28-PCR mostraban una distribución normal, a diferencia de SDAI y CDAI. Asimismo, se analizaron correlaciones entre los índices y la dosis acumulada de corticoides a los 12 meses y la evolución de los índices a los 12 meses con la evolución del índice de funcionalidad HAQ. El valor del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman puede variar de -1 a $+1$, siendo $1/-1$ una correlación lineal perfecta y valores cercanos a 0 indican ausencia de correlación lineal.

Se realizó un análisis de concordancia entre los distintos índices, obteniendo porcentaje de acuerdo observado y el índice kappa (k) de Cohen. Se consideró concordancia baja los valores de $k < 0.40$, moderada: k entre $0.41-0.60$, buena: k entre $0.61-0.80$ y muy buena $k > 0.80$.

Se analizaron predictores de buena respuesta basada en la mejoría de la actividad según DAS28-VSG definida como $DAS28-VSG < 3.2$ (remisión + baja actividad) mantenida a los 6 y 12 meses del seguimiento. Para este análisis se utilizaron modelos de regresión logística; las variables incluidas en el análisis multivariado fueron aquéllas estadísticamente significativas en el univariado.

Así mismo, se analizaron predictores de presentar RI en pacientes diagnosticados con AR mediante modelos de regresión logística; las variables incluidas en el análisis multivariado fueron aquellas estadísticamente significativas en el univariado.

Valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico fue realizado con Stata software (version 11.1, College Station, Texas, USA).

5. Investigación y resultados

5.1. Sección 1: Características clínico-analíticas de la artritis de inicio en el anciano

5.1.1. Datos descriptivos basales de los pacientes

- a. Descripción clínica según el diagnóstico
- b. Datos analíticos basales comparados con el grupo control

5.1.2. Datos descriptivos de seguimiento de los pacientes

- a. Datos evolutivos analíticos
- b. Datos evolutivos de tratamiento
- c. Datos evolutivos de funcionalidad
- d. Datos evolutivos de comorbilidad

5.1.3. Datos comparativos entre AR de inicio tardío y PMR

- a. Datos basales
- b. Datos de seguimiento

5.1.4. Resumen de los resultados de la sección 1

5.1. Sección 1: Características clínico-analíticas de la artritis de inicio en el anciano

5.1.1. Datos descriptivos basales de los pacientes

De los **82 pacientes incluidos con artritis de inicio en el anciano**, 46 (56%) eran mujeres. La media de edad fue de 75.7 ± 6.7 años. La mediana del **tiempo de evolución** desde el inicio de la clínica hasta la primera visita en un centro médico resultó de 30 días [RIQ: 17-52] y de hasta 85 días para la primera valoración por un reumatólogo [RIQ: 37-128].⁸

Se recogieron las **comorbilidades**, y con especial interés las asociadas a un mayor riesgo cardiovascular. Un 58.6% de los pacientes no habían fumado nunca, un 8.5% eran fumadores activos y un 32.9% eran exfumadores. El consumo calculado por paquetes-año en exfumadores o fumadores fue de más de 20 en un 67.6%, y superior a 10 paquetes-año en un 79.4%. Un 36.6%

⁸ Este retraso no fue debido a la lista de espera, ya que la consulta creada para visitar a estos pacientes tenía menos de 15 días de demora, sino que, resultó de la demora de la consulta inicial del paciente y de la demora del médico no especialista en solicitar la valoración especializada.

de los pacientes eran diabéticos: el 56.7% estaban en tratamiento con antidiabéticos orales, un 20% con insulina y el resto únicamente seguían una dieta apropiada. El 75.6% de los enfermos tenían hipertensión arterial: un 35.5% recibía inhibidores selectivos de la enzima convertidora de la angiotensina en monoterapia, el 6.4% recibían diuréticos o β -bloqueantes y el resto una combinación de varios fármacos. El 65.8% de los pacientes padecían dislipemia: el 85.2% de ellos recibía tratamiento con estatinas y el resto seguía una dieta adecuada. Se calculó el **índice Charlson** de comorbilidades en los 82 pacientes. Dicho índice fue bajo (menor de 3) en el 74.4% de los pacientes en el momento del diagnóstico, con una mediana de 1 [RIQ: 0-2].

En cuanto a las **manifestaciones sistémicas en los pacientes al inicio de la enfermedad**, la más frecuente fue la astenia, que estaba presente en el 67.1% de los pacientes, seguida por la anorexia y la pérdida de peso, presentes en el 39 y 32.9%, respectivamente. La fiebre estuvo presente únicamente en el 5% de los casos. Por otro lado, **la clínica articular** se manifestó en forma de rigidez matutina en la mayoría de pacientes (93%). La afectación de la cintura escapular fue la más frecuente, presente en el 81.7%, mientras que la afectación de cintura pélvica sólo la presentó el 56.1%. La clínica fue exclusivamente rizomélica (cintura escapular y/o pélvica), sin afectación periférica, en un 25.6%. La artritis periférica se describió en el 74.4% de los pacientes. Esta afectación incluía las pequeñas articulaciones de las manos en un 69.5% y un 34.2% presentaba edema de forma concomitante.

También se recogió la **funcionalidad mediante HAQ**. El HAQ se evaluó basalmente en todos los pacientes (N=82), y se recogió retrospectivamente un HAQ de antes de iniciarse la enfermedad. **Previo al inicio de la enfermedad** la mayoría de los pacientes tenían una funcionalidad conservada: mediana de 0.12 [RIQ: 0-0.37]. Sólo 15 pacientes (18.3%) tenían un HAQ previo superior a 0.5. **En el debut de la enfermedad**, y dado el marcado carácter explosivo, poliarticular y sistémico de la artritis del anciano, el HAQ basal empeoraba drásticamente, alcanzando una mediana de 1.75 [RIQ: 0.87-2.37]. El HAQ basal estaba entre 0 y 1 en 21 pacientes (25.6%), por encima de 1 hasta 2 en 35 pacientes (42.7%) y por encima de 2 en 26 pacientes (31.7%).

Las **características clínico-epidemiológicas** más relevantes se ilustran en la Tabla 22.

Pacientes N = 82	
N (%)	
Datos epidemiológicos	
Mujeres	46 (56.1)
Edad (media \pm σ)	75.7 \pm 6.7
Antecedentes patológicos	
Exfumadores o fumadores activos	34 (41.4)
Diabetes mellitus	30 (36.6)
Dislipemia	54 (65.8)
Hipertensión arterial	62 (75.6)
Síntomas	
Fiebre \geq 38°C	4 (4.9)
Pérdida de peso \geq 5%	27 (32.9)
Astenia	55 (67.1)
Anorexia	32 (39.0)
Rigidez matutina \geq 1 hora	77 (93.9)
Cintura escapular	67 (81.7)
Cintura pélvica	46 (56.1)
Articulaciones periféricas	61 (74.4)
Edema	28 (34.2)
Pequeñas articulaciones de las manos	57 (69.5)
Comorbilidad y funcionalidad	
Charlson (mediana[RIQ])	1 [0-2]
HAQ previo al inicio (mediana[RIQ])	0.12[0-0.37]
HAQ basal (mediana[RIQ])	1.75 [0.87-2.37]

Tabla 22. Variables clínico-epidemiológicas basales de los pacientes.

Las **características analíticas** de los pacientes al inicio de la enfermedad se resumen en las tablas Tabla 23 y Tabla 24. Treintaiséis pacientes (43.9%) tenían anemia y 9 (11%) leucocitosis. El 92.7% de los pacientes presentaban elevación de VSG y el 84.1% de PCR, con medianas de 51.5 mm/1^ah y 19.6 mg/L, respectivamente. La mediana de los parámetros de función hepática y el perfil lipídico no estaban por encima de los valores de normalidad establecidos. Setentaiséis pacientes, el 92.7%, tenían niveles de calcidiol por debajo de 30 ng/mL (21.9% entre 20-30, 40.2% entre 10-20, y 30.5% por debajo de 10). La mediana del calcidiol resultó de 13.9 ng/mL, por debajo del valor de la normalidad. El FR fue positivo en el 19.5% de los pacientes y los ACPA en un 18.3%. Por otro lado, los ANA fueron positivos en un 30.5% del total de pacientes, pero únicamente un 8.5% presentaba títulos por encima de 1/320, y los anticuerpos anti-DNA sólo estaban presentes en un 2.4%. Por último, el HLAB27 se demostró en el 12.2% de los pacientes.

	Pacientes N = 82 Mediana [RIQ]
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	8.2 [6.9-9.8]
Hemoglobina (g/dL)	12.4 [11.4-13.3]
Hematocrito (%)	37.5 [35-40]
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	256.5 [213-303]
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	5.4 [4.3-7.1]
VSG (mm/1 ^a h)	51.5 [37-73]
Filtrado glomerular (mL/min/1.73m ²)	60 [60-60]
Fosfatasa alcalina (U/L)	81.5 [68-102]
Aspartato aminotransferasa (U/L)	19.5 [16-23]
Alanina aminotransferasa (U/L)	16.5 [13-21]
Gamma glutamiltransferasa (U/L)	26 [17-49]
Triglicéridos (mg/dL)	98 [77-136]
Colesterol total (mg/dL)	172 [154-187]
Colesterol HDL (mg/dL)	50 [41-57]
Colesterol LDL (mg/dL)	100 [83-120]
Índice aterogénico (triglicéridos/HDL)	1.95 [1.43-2.95]
PCR (mg/L)	19.6 [7.9-45]
Paratirina (pg/mL)	44.9 [34.2-59]
Calcidiol (ng/mL)	13.9 [8.9-21.7]

Tabla 23. Variables basales hematológicas y bioquímicas de los pacientes.

	Pacientes N = 82 n (%)
FR positivo	16 (19.5)
ACPA positivo	15 (18.3)
ANA positivo	25 (30.5)
Anti-DNA positivo	2 (2.4)
HLA B27 positivo	10 (12.2)
IL-6 (pg/mL) mediana [RIQ]	10.8 [3.2-22.9]
TNF- α (pg/mL) mediana [RIQ]	13.5 [9.3-17.2]

Tabla 24. Variables basales inmunológicas y genéticas de los pacientes.

Los **diagnósticos** que se establecieron tras la realización de una correcta anamnesis, exploración física, radiografías y analítica con estudio inmunológico fueron: AR de inicio tardío en 45 pacientes, PMR en 20, artritis psoriásica en 8, conectivopatía de inicio tardío en 4, artritis por depósito de pirofosfato cálcico en 3 y, por último, 1 gota y 1 espondilitis anquilosante. Esta distribución se ilustra en la Figura 16.

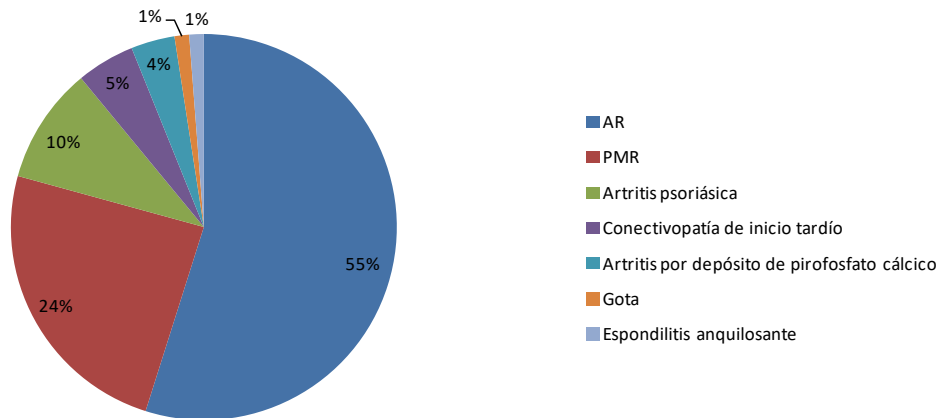


Figura 16. Distribución de los diagnósticos de los pacientes incluidos.

a. Descripción clínica según el diagnóstico

Veintiuno de los 45 pacientes con AR de inicio tardío eran mujeres (46.7%), por lo que la proporción hombre: mujer fue prácticamente de 1:1. La media de edad fue de 74.8 ± 7.5 años. La mediana del retraso desde el inicio de los síntomas hasta la valoración por un reumatólogo fue de 92 días [RIQ: 43-151]. La mayoría, el 95.6%, presentaban rigidez matutina al inicio de la enfermedad, un 68.9% astenia y un 35.6% pérdida de peso. El 75% tenía afectación de la cintura escapular, pero sólo el 44% de la cintura pélvica. Todos los pacientes presentaban artritis periférica, y en el 93.3% de los casos estaban implicadas las pequeñas articulaciones de las manos, con edema concomitante en el 46.7%. La AR de inicio tardío fue seropositiva (FR>20 y/o ACPA>20) en el 40% de los casos: un 33% fueron positivas para FR (132.8 ± 126 UI/mL), un 28.9% para ACPA (2 casos [15.4%] de 100 a 250 U/mL y 11 casos [84.6%] por encima de 250 U/mL) y en 10 pacientes (22.2%) doblemente seropositivas para FR y ACPA. El 8.8% de los pacientes con AR de inicio tardío presentaban erosiones al diagnóstico. Un 86.7% tenían Charlson por debajo de 3 al inicio, y básicamente el 71.1% tenían un HAQ por encima de 1. Las características de estos pacientes se resumen en la Tabla 25.

	AR inicio tardío N = 45 n (%)
Datos epidemiológicos	
Mujeres	21 (46.7)
Edad (media \pm σ)	74.8 \pm 7.5
Retraso hasta reumatólogo en días (mediana [RIQ])	92 [43-151]
Síntomas	
Pérdida de peso \geq 5%	16 (35.6)
Astenia	31 (68.9)
Rigidez matutina \geq 1 hora	43 (95.6)
Cintura escapular	34 (75.6)
Cintura pélvica	20 (44.4)
Articulaciones periféricas	45 (100)
Edema	21 (46.7)
Pequeñas articulaciones de las manos	42 (93.3)
Datos analíticos y radiológicos	
FR positivo	15 (33.3)
ACPA positivo	13 (28.9)
FR y ACPA positivo	10 (22.2)
Erosiones óseas en radiografía	4 (8.8)
Comorbilidad y funcionalidad	
Charlson (mediana[RIQ])	1 [0-2]
HAQ previo al inicio (mediana[RIQ])	0.12 [0-0.37]
HAQ basal (mediana[RIQ])	1.75 [0.87-2.37]

Tabla 25. Características basales de los pacientes con AR de inicio tardío.

De los 20 pacientes con PMR, 17 (85%) eran mujeres. La media de edad fue de 76.4 \pm 5 años. La mediana del retraso desde el inicio de los síntomas hasta la valoración por un reumatólogo fue de 63 días [RIQ: 61-95]. La mayoría, el 95%, presentaban rigidez matutina al inicio de la enfermedad, un 70% astenia y un 40% pérdida de peso. Todos los pacientes tenían afectación de la cintura escapular y un 90% de la cintura pélvica. Ningún paciente presentaba artritis periférica. El FR fue positivo en un paciente con un título de 73 UI/mL y los ACPA en 2 pacientes con títulos inferiores a 40 U/mL. Ningún paciente fue doblemente seropositivo para FR y ACPA. Un 85% tenían Charlson por debajo de 3 al inicio, y basalmente el 80% tenían un HAQ por encima de 1. Los datos de estos pacientes se resumen en la Tabla 26.

	PMR N = 20 n (%)
Datos epidemiológicos	
Mujeres	17 (85.0)
Edad (media \pm σ)	76.4 \pm 5.0
Retraso hasta reumatólogo en días (mediana [RIQ])	63 [61-95]
Síntomas	
Pérdida de peso \geq 5%	8 (40.0)
Astenia	14 (70.0)
Rigidez matutina \geq 1hora	19 (95.0)
Cintura escapular	20 (100)
Cintura pélvica	18 (90.0)
Articulaciones periféricas	0 (0)
Edema	0 (0)
Pequeñas articulaciones de las manos	0 (0)
Datos analíticos	
FR positivo	1 (5.0)
ACPA positivo	2 (10.0)
FR y ACPA positivo	0
Comorbilidad y funcionalidad	
Charlson (mediana[RIQ])	0 [0-1]
HAQ previo al inicio (mediana[RIQ])	0 [0-0.44]
HAQ basal (mediana[RIQ])	1.75 [1.12-1.94]

Tabla 26. Características basales de los pacientes con PMR.

De los 8 pacientes con artritis psoriásica, 2 (25%) eran mujeres. La media de edad fue de 76.0 \pm 5.5 años. Con excepción de 1 caso, todos los pacientes tenían psoriasis cutánea ya conocida en el momento del diagnóstico, en otro el diagnóstico fue simultáneo al de la clínica articular. La mayoría presentaban rigidez matutina al inicio de la enfermedad (87.5%), el 50% referían astenia y un caso presentó pérdida de peso. El 75% tenía afectación de la cintura escapular, pero sólo un 25% de la pélvica. Todos los pacientes presentaban artritis periférica, y en el 87.5% estaban implicadas las pequeñas articulaciones de las manos, con edema concomitante en un paciente (12.5%). Uno de los pacientes presentaba erosiones al diagnóstico. El único paciente diagnosticado de una espondilitis anquilosante era un hombre que consultó por una clínica pseudopolimiálgica, de cintura escapular y pélvica, con dactilitis de un dedo de la mano. En la analítica se evidenció la presencia del HLAB27 y en la radiografía se constató una sacroileítis bilateral grado III.

Las 4 conectivopatías de inicio tardío fueron 2 casos de LES y 2 de síndrome de Sjögren. La clínica predominante, y el motivo de consulta en los 4, fue la artritis. Los 2 dos pacientes con LES eran

mujeres, y junto a la artritis periférica de manos, presentaban ANA positivo, anti-DNA positivo y citopenias leves. Una de ellas presentaba afectación cutánea en forma de LES subagudo. Ninguna de las dos presentó afectación órgano-específica. Las dos pacientes con síndrome de Sjögren eran mujeres y ambas consultaron por artritis periférica con edema de manos, y una de ellas presentaba simultáneamente clínica de cintura escapular y pélvica acompañante. Las dos referían xerostomía y xeroftalmia y tenían unos ANA positivos con anticuerpos anti-Ro y La positivos. En las dos se realizó biopsia salival que resultó compatible.

Tres pacientes (un varón y 2 mujeres) fueron diagnosticados de artritis por pirofosfato cálcico. Los tres consultaron por una poliartritis crónica que interesaba a la cintura escapular y pélvica, rodillas y pequeñas articulaciones de las manos. El estudio del líquido articular y las radiografías confirmaron el depósito de estos cristales. Sólo un paciente con gota cumplió los criterios de inclusión al estudio. Era un hombre que presentaba una poliartritis con edema de ambas manos, junto con clínica de cintura escapular y artritis de rodillas. Se realizó estudio del líquido articular para confirmar el diagnóstico.

b. Datos analíticos basales comparados con el grupo control

Se realizó un estudio comparativo de los resultados analíticos del grupo de los 82 pacientes en la visita basal con los obtenidos en un grupo control formado por 18 sujetos sanos, 11 de los cuales (61%) eran mujeres. La media de edad de los controles fue de 74.3 ± 6.4 años. No había diferencias de edad ($p=0.430$) o de sexo ($p=0.697$) entre el grupo de pacientes y el grupo control. En la Tabla 27 se resumen las **diferencias analíticas** más destacables halladas entre los pacientes en la visita basal (antes del inicio del tratamiento) y el grupo control. Entre los datos del hemograma destacaba que los pacientes presentaron una cifra superior de leucocitos y neutrófilos, mayor número de plaquetas y unas cifras más bajas de hemoglobina y hematocrito. En la bioquímica se observó un aumento de las fosfatasas alcalinas en los pacientes respecto al grupo control, aunque sin diferencias significativas en el resto de enzimas hepáticas. La VSG y la PCR fueron superiores en los pacientes de forma estadísticamente significativa. En el perfil lipídico de los pacientes destacó la presencia de un colesterol total inferior al del grupo control, a expensas de un menor colesterol HDL, pero sin diferencias estadísticamente significativas en el colesterol LDL ni en los triglicéridos. Por este motivo, tanto el cociente colesterol total/colesterol HDL como el índice aterogénico (triglicéridos/HDL) fueron superiores en los pacientes ($p=0.014$ y $p=0.010$, respectivamente). El calcidiol también fue inferior en el grupo de pacientes respecto al grupo control. Por otro lado, el estudio **inmunológico** puso de manifiesto una mayor positividad para el

FR y los ACPA en el grupo de pacientes con artritis de inicio del anciano. Todos los datos analíticos se resumen en las Tabla 27 y Tabla 28.

	Controles N = 18 Mediana [RIQ]	Pacientes N = 82 Mediana [RIQ]	p valor
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	5.2 [4.6-6.5]	8.2 [6.9-9.8]	<0.001
Hemoglobina (g/dL)	14 [12.7-14.7]	12.4 [11.4-13.3]	0.001
Hematocrito (%)	41.7 [38.9-43.8]	37.5 [35-40]	0.001
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	194 [156.2-208]	256.5 [213-303]	<0.001
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	3.0 [2.5-4.3]	5.4 [4.3-7.1]	<0.001
VSG (mm/1 ^a h)	13 [6-24.5]	51.5 [37-73]	<0.001
Filtrado glomerular (mL/min/1.73m ²)	60 [60-60]	60 [60-60]	0.886
Fosfatasa alcalina (U/L)	65 [55.5-83.5]	81.5 [68-102]	0.005
Aspartato aminotransferasa (U/L)	20 [17-21.5]	19.5 [16-23]	0.993
Alanina aminotransferasa (U/L)	15 [12-19]	16.5 [13-21]	0.482
Gamma glutamiltransferasa (U/L)	22 [15-28]	26 [17-49]	0.238
Triglicéridos (mg/dL)	94.5 [64.2-115.7]	98 [77-136]	0.276
Colesterol total (mg/dL)	203 [174.2-220]	172 [154-187]	0.004
Colesterol HDL (mg/dL)	66.5 [53.5-78.2]	50 [41-57]	<0.001
Colesterol LDL (mg/dL)	113 [96-123.5]	100 [83-120]	0.121
Colesterol total/HDL ratio	3.1 [2.7-3.3]	3.4 [2.9-4.1]	0.014
Índice aterogénico (triglicéridos/HDL)	1.4 [1.0-1.9]	1.9 [1.4-2.9]	0.010
PCR (mg/L)	1.2 [0.6-4.4]	19.6 [7.9-45]	<0.001
Paratirina (pg/mL)	41.5 [33.2-59]	44.9 [34.2-59]	0.865
Calcidiol (ng/mL)	24.4 [20.5-32.2]	13.9 [8.9-21.7]	0.001

Tabla 27. Características analíticas de los pacientes en la visita basal versus los controles.

	Controles N = 18 n (%)	Pacientes N = 82 n (%)	p valor
FR positivo	0 (0)	16 (19.5)	0.041
ACPA positivo	0 (0)	15 (18.3)	0.049
ANA positivo	3 (17.6)	25 (30.5)	0.237
Anti DNA positivo	0 (0)	2 (2.4)	0.503
HLA B27 positivo	1 (5.6)	10 (12.2)	0.415
IL-6 (pg/mL) mediana [RIQ]	0.89 [0.61-2.41]	10.8 [3.2-22.9]	<0.001
TNF- α (pg/mL) mediana [RIQ]	10.4 [7.5-13.0]	13.5 [9.3-17.2]	0.108

Tabla 28. Características inmunológicas de los pacientes en la visita basal versus los controles.

Las **diferencias analíticas** observadas en el hemograma y la bioquímica, entre pacientes y controles, se mantuvieron cuando se realizaba el análisis según su diagnóstico (AR y PMR).

5.1.2. Datos descriptivos de seguimiento de los pacientes

Durante el **seguimiento** el 98.8% de los pacientes realizaron las visitas de control. Únicamente abandonó un paciente a partir de los 6 meses por traslado a otra comunidad autónoma. Otro de los pacientes no pudo acudir a la visita de seguimiento de los 3 meses. No hubo otras pérdidas en el seguimiento ni en el cumplimiento de las visitas planificadas.

a. Datos evolutivos analíticos

Desde el punto de vista **analítico** los cambios más relevantes tras los 12 meses de evolución de todos los pacientes comparados con su estado basal fueron los observados en los lípidos. En la Tabla 29 se recogen las principales variables analíticas, el resto no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento. Se objetivó un aumento de los triglicéridos, así como un aumento del colesterol total a expensas del colesterol HDL, sin aumento del colesterol LDL. Aunque estas mejorías no son clínicamente relevantes, sí suponen una mejoría del cociente colesterol total/HDL y una tendencia a la misma del índice aterogénico. Por otra parte, se observó también una mejoría de la anemia y de los reactantes de fase aguda, así como una disminución de las fosfatasas alcalinas y una normalización de las cifras de calcidiol, que en muchos pacientes estaba suplementado.

	Basal N = 82 Mediana [RIQ]	12 meses N = 81 Mediana [RIQ]	p valor
Hemoglobina (g/dL)	12.4 [11.4-13.3]	13 [12.2-13.9]	<0.001
VSG (mm)	51.5 [37-73]	20 [14-41]	<0.001
Fosfatasas alcalinas	81.5 [68-102]	62 [52-70]	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	98 [77-136]	115 [90-143]	0.004
Colesterol total (mg/dL)	172 [154-187]	188 [164-206]	<0.001
Colesterol HDL (mg/dL)	50 [41-57]	62 [54-73]	<0.001
Colesterol LDL (mg/dL)	100 [83-120]	97 [75-118]	0.576
Colesterol total/HDL ratio	3.4 [2.9-4.1]	2.9 [2.6-3.4]	<0.001
Índice aterogénico (triglicéridos/HDL)	1.9 [1.4-2.9]	1.8 [1.3-2.6]	0.075
PCR (mg/L)	19.6 [7.9-45]	3.1 [1.3-5.7]	<0.001
Calcidiol (ng/mL)	13.9 [8.9-21.7]	25.1 [18.2-31.7]	<0.001
IL-6 (pg/mL)	10.8 [3.2-22.9]	0.82 [0.35-1.77]	<0.001
TNF- α (pg/mL)	13.5 [9.3-17.2]	7.78 [5.47-11.4]	<0.001

Tabla 29. Características analíticas de los pacientes en la vista basal versus la visita de los 12 meses.

b. Datos evolutivos de tratamiento

Por otro lado, se evaluó el tratamiento recibido por los pacientes durante los 12 meses de seguimiento (Tabla 30). Ochenta pacientes (97.5%) recibieron **glucocorticoides** al inicio de la enfermedad. Durante el año de evolución, sólo 1 paciente abandonó el tratamiento con glucocorticoides. La dosis media diaria que recibían a los 12 meses fue de 2.9 ± 2.2 mg, con una mediana de 2 mg (RIQ: 2-4). La dosis media acumulada durante el año de seguimiento fue de 1620.5 mg con una dosis media diaria de 4.5 ± 1.1 mg. Recibieron alguna infiltración con glucocorticoides un 38.3% de los pacientes.

	Glucocorticoides 12 meses N = 79	
	Mediana [RIQ]	Media \pm σ
Dosis que realizaban a los 12 meses (mg)	2 [2-4]	2.9 ± 2.2
Dosis acumulada durante 12 meses (mg)	1590 [1440-1920]	1620.5 ± 404.2
Dosis media diaria hasta los 12 meses (mg)	4.4 [4-5.3]	4.5 ± 1.1

Tabla 30. Dosis de corticoides a los 12 meses de evolución de los pacientes.

El 88% de los pacientes presentó algún **efecto adverso a los glucocorticoides** tras los 12 meses de seguimiento. Los más frecuentes fueron el desarrollo de un fenotipo cushingoide (68%), la descompensación glicémica (37%), el empeoramiento de la masa ósea (25.6%), la presencia de cataratas (25%) y la descompensación de insuficiencia cardíaca o hipertensión (14%).

El 71.9% de los pacientes necesitaron **tratamiento inmunosupresor concomitante** durante el primer año para el tratamiento de la enfermedad. En el 62% de los casos el fármaco elegido fue el metotrexato, en un 25% la hidroxicloroquina y en el resto la leflunomida. Estos fármacos fueron retirados en el 36% de los pacientes que los habían iniciado, por aparición de efectos adversos en un 85% y por ineficacia en el resto. Se inició un segundo inmunomodulador en 19 de los 21 pacientes en los que se había retirado el primero, si bien 3 tuvieron que abandonar el tratamiento por toxicidad. Sólo un paciente requirió inicio de fármacos biológicos durante el primer año.

Hasta un 36.4% de los pacientes tuvieron algún **error terapéutico** y el 12.1% tuvieron más de uno. En la mitad de los casos la causa del error terapéutico radicó en un defecto de comprensión de la receta electrónica y uno de cada 4 errores terapéuticos provocó brotes de la enfermedad.

c. Datos evolutivos de funcionalidad

A los 12 meses de evolución, el HAQ volvía a tener valores bajos gracias al tratamiento, pero sin llegar a alcanzar los previos al inicio de la enfermedad (mediana de 0.37 [RIQ: 0-0.87]). En la Tabla 31 se ilustran los valores de estas tres determinaciones.

	HAQ previo al inicio N=82	HAQ basal N=82	HAQ 12 meses N=81
mediana [RIQ]	0.12 [0-0.37]	1.75 [0.87-2.37]	0.37 [0-0.87]
media \pm σ	0.22 \pm 0.28	1.67 \pm 0.80	0.51 \pm 0.57

Tabla 31. Evolución del HAQ previo al inicio de la enfermedad y durante el seguimiento.

Cuando el HAQ a los 12 meses se comparaba con el HAQ basal la mejoría era estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Sin embargo al comparar el HAQ de los 12 meses de evolución con el previo al inicio de la enfermedad se evidenciaba un empeoramiento estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

d. Datos evolutivos de comorbilidad

A los 12 meses de evolución el porcentaje de pacientes con un índice de Charlson bajo disminuyó del 74.4% hasta el 71.6%. Este descenso en el número de pacientes con baja comorbilidad no resultó estadísticamente significativo ($p = 0.083$).

Durante los 12 meses de seguimiento hasta un 42% de los pacientes necesitaron **ingresos** hospitalarios o estancias en urgencias (Figura 17). Por otro lado, 4 pacientes fueron diagnosticados de una **neoplasia** sólida durante los 12 meses de seguimiento: 1 recto, 1 colón, 2 urogenitales. No hubo ningún **fallecimiento** durante los 12 meses de seguimiento.

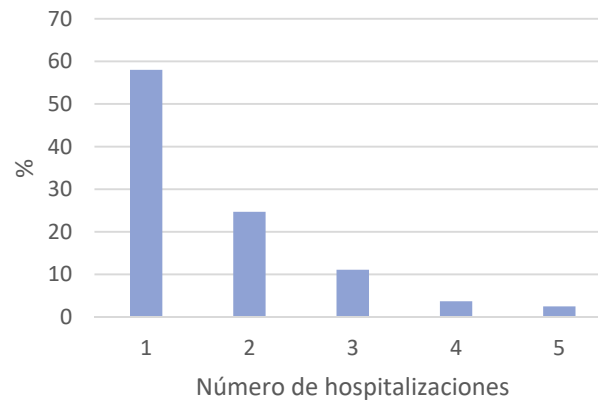


Figura 17. Gráfica que ilustra el número de ingresos o estancias en urgencias de los 82 pacientes durante el año de seguimiento.

5.1.3. Datos comparativos entre AR de inicio tardío y PMR

a. Datos basales

Se realizó un análisis comparativo basal (antes del inicio del tratamiento) para valorar las diferencias clínicas y analíticas entre la AR de inicio tardío y la PMR, con la finalidad de evaluar cuáles de ellas nos pueden ayudar en su diferenciación.

No se observaron diferencias entre la mediana del **tiempo de evolución** desde el inicio de la clínica hasta la primera visita en un centro médico ($p=0.955$) ni hasta la primera valoración por un reumatólogo ($p=0.227$) entre los pacientes con AR y PMR. También se analizó si el tiempo de evolución de la enfermedad variaba en función de la presencia o ausencia de afectación de cinturas, independientemente del diagnóstico, sin que tampoco se hallaran diferencias ($p=0,11$ y 0.275 , respectivamente). La **distribución** de la edad según diagnóstico fue similar ($p=0.589$), en tanto que el porcentaje de mujeres era significativamente superior en el grupo con PMR ($p=0.004$). Ver Tabla 32.

	AR N = 45	PMR N = 20	p valor
Sexo			
Hombres n (%)	24 (53.3)	3 (15.0)	0.004
Mujeres n (%)	21 (46.7)	17 (85.0)	
Edad			
Mediana [RIQ]	76.5 [69.2 - 81.0]	76.4 [72.0 - 79.5]	0.589
Media $\pm \sigma$	74.8 \pm 7.5	76.6 \pm 5.0	

Tabla 32. Distribución por sexo y edad de pacientes con AR de inicio tardío y PMR.

También se observaron diferencias en las **manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad** (Tabla 33). Los pacientes con diagnóstico de PMR presentaron con más frecuencia afectación de cintura escapular y pélvica. Sin embargo, no tenían artritis periférica ni edema de manos. La fiebre, anorexia, astenia, pérdida de peso y rigidez matutina se distribuían igual en ambas enfermedades, sin ser un rasgo diferencial de ninguna de ellas.

	AR N = 45 n (%)	PMR N = 20 n (%)	p valor
Fiebre	1 (2.2)	2 (10.0)	0.222
Pérdida de peso	16 (35.6)	8 (40.0)	0.732
Astenia	31 (68.9)	14 (70.0)	0.929
Anorexia	20 (44.4)	7 (35.0)	0.476
Rigidez matutina	43 (95.6)	19 (95.0)	0.922
Edema	21 (46.7)	0 (0)	<0.001
Cintura escapular	34 (75.6)	20 (100)	0.014
Cintura pelviana	20 (44.4)	18 (90.0)	<0.001
Articulaciones periféricas	45 (100)	0 (0)	<0.001
Articulaciones pequeñas manos	42 (93.3)	0 (0)	<0.001

Tabla 33. Características clínicas basales entre AR de inicio tardío y PMR.

No había diferencias analíticas cuando comparamos entre diagnósticos (Tabla 34).

	AR N = 45 Mediana[RIQ]	PMR N = 20 Mediana [RIQ]	p valor
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	8.5 [7.5-9.8]	7.9 [6.7-9.5]	0.359
Hemoglobina (g/dL)	12.6 [11.5-13.9]	12.2 [10.8-12.8]	0.110
Hematocrito (%)	37.8 [35.2-41.6]	36.8 [33.0-38.4]	0.058
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	266 [240-307]	236 [218-277]	0.320
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	5.8 [4.5-7.1]	5.1 [4.2-7.0]	0.477
VSG (mm)	49 [36-75]	52 [42-69]	0.508
Filtrado glomerular (mL/min/1.73m ²)	60 [60-60]	60 [60-60]	0.444
Fosfatasa alcalina (U/L)	74 [68-102]	82 [67-102]	0.881
Aspartato aminotransferasa (U/L)	19 [16-24]	19 [16-20]	0.882
Alanina aminotransferasa (U/L)	17 [13-21]	15 [12-20]	0.389
Gamma glutamiltransferasa (U/L)	32 [21-52]	17.5 [16-37]	0.037
Triglicéridos (mg/dL)	93 [77-143]	96.5 [79.5-116]	0.659
Colesterol total (mg/dL)	172 [157-186]	172 [161.5-188.5]	0.760
Colesterol HDL (mg/dL)	51 [41-58]	50 [44-59.5]	0.727
Colesterol LDL (mg/dL)	100 [83-122]	103 [92.5-115.5]	0.532
Colesterol total/HDL ratio	3.5 [2.9-4.2]	3.5 [3.0-3.8]	0.776
Índice aterogénico (triglicéridos/HDL)	2.0 [1.4-3.1]	1.8 [1.5-1.6]	0.599
PCR (mg/L)	24.4 [7.1-44.1]	22.1 [12.4-45.9]	0.670
Paratirina	43.6 [33.5-59.3]	42.6 [34.1-50.7]	0.955
Calcidiol	14 [9.1-17.8]	15.8 [8.8-31]	0.111

Tabla 34. Características analíticas basales de los pacientes con AR de inicio tardío y PMR.

En cuanto a los **datos inmunológicos** se observó que la positividad del FR era superior de forma estadísticamente significativa en los pacientes con AR de inicio tardío ($p=0.014$) respecto a los pacientes con PMR y que la presencia de ACPA tendía también a la significación estadística ($p=0.095$) en el mismo sentido. La IL-6 resultó superior en los pacientes con AR ($p=0.030$), sin embargo no hubieron diferencias estadísticamente significativas en el TNF- α . Ver Tabla 35.

	AR N = 45 n [%]	PMR N = 20 n [%]	p valor
FR positivo	15 (33.3)	1 (5.0)	0.014
ACPA positivo	13 (28.9)	2 (10.0)	0.095
IL-6 (pg/mL) mediana [RIQ]	12.5 [5.4-22.9]	4.7 [3.1-12.1]	0.030
TNF- α (pg/mL) mediana [RIQ]	13.6 [9.4-16.2]	11.1 [9.0-16.5]	0.560

Tabla 35. Características inmunológicas basales de los pacientes con AR de inicio tardío versus PMR.

b. Datos de seguimiento

Se compararon asimismo datos de seguimiento. Tras 12 meses de tratamiento y seguimiento, no había diferencias entre la **dosis de glucocorticoides** recibida en los pacientes con AR de inicio tardío y los pacientes con PMR, como se muestra en la Tabla 36. Tampoco hubo diferencias en la presencia de **efectos adversos** de los glucocorticoides según el diagnóstico (Tabla 37).

	Glucocorticoides 12 meses N = 79		p valor
	AR Media \pm σ	PMR Media \pm σ	
Dosis que tomaban a los 12 meses (mg)	2.8 \pm 1.1	3.5 \pm 3.9	0.853
Dosis acumulada durante 12 meses (mg)	1612.8 \pm 366.7	1751 \pm 473.0	0.684
Dosis media diaria hasta los 12 meses (mg)	4.5 \pm 1.0	4.8 \pm 1.3	0.662

Tabla 36. Dosis de corticoides a los 12 meses en los pacientes con AR de inicio tardío versus PMR.

	AR N=44 n (%)	PMR N=20 n (%)	P valor
Efectos adversos			
No	5 (11.9)	3 (15.0)	0.734
Si	37 (88.1)	17 (85.0)	
Efectos adversos			
Cardiovascular	5 (13.5)	3 (17.6)	0.691
Óseo	12 (32.4)	9 (52.9)	0.151
Ocular	9 (24.3)	6 (35.3)	0.403
Fenotipo cushingoide	24 (64.9)	13 (76.5)	0.394
Diabetes mellitus	14 (37.8)	3 (17.6)	0.138

Tabla 37. Efectos adversos por glucocorticoides según el diagnóstico a los 12 meses.

En cuanto al uso de **inmunosupresores**, éste fue superior en los pacientes con AR de inicio tardío, de acuerdo con las guías de práctica clínica habitual. El uso de los diversos tratamientos y el motivo de su retirada se resumen en la Tabla 38.

	AR N = 44 n (%)	PMR N = 20 n (%)
Inmunosupresores		
No	4 (8.9)	16 (80.0)
SI	41 (91.1)	4 (20.0)
Primer tratamiento inmunosupresor		
Metotrexato	28 (70.0)	1 (25.0)
Hidroxicloroquina	8 (20.0)	3 (75.0)
Leflunomida	4 (10.0)	0 (0)
Causa retirada primer tratamiento		
Ineficacia	1 (7.1)	0
Toxicidad	13 (92.9)	1
Segundo tratamiento inmunosupresor		
Metotrexato	4 (26.7)	--
Leflunomida	11 (73.3)	--
Causa retirada segundo tratamiento		
Ineficacia	1 (33.3)	--
Toxicidad	2 (66.6)	--
Tercer tratamiento inmunosupresor		
Leflunomida	1 (50.0)	--
Biológico	1 (50.0)	--

Tabla 38. Tratamientos inmunosupresores recibidos por los pacientes durante los 12 meses.

Por otro lado, en cuanto a la **funcionalidad**, entre los pacientes con AR de inicio tardío y PMR no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el HAQ basal ($p=0.714$), el previo al inicio de la artritis ($p=0.333$), ni a los 12 meses de evolución ($p=0.627$).

Finalmente, se observó un incremento en el **índice de Charlson** de los pacientes con AR de inicio tardío tras 12 meses de evolución, pero este no fue estadísticamente significativo ($p=0.095$). Este incremento del índice de Charlson no se evidenció en los pacientes con PMR.

El porcentaje de **remisión** en PMR a los 12 meses fue del 95%, y se consiguió desde el primer mes de tratamiento en más del 90% de los pacientes. Sin embargo, usando DAS 28-VSG, únicamente el 40.9% de los pacientes con AR de inicio tardío estaban en remisión a los 12 meses.

5.1.4. Resumen de los resultados de la sección 1

Esta cohorte de reumatismos inflamatorios del anciano presentaba una media de edad al inicio de la clínica de 75.7 años y un predominio global femenino 2:1. El síntoma articular más frecuente al inicio fue la rigidez matutina. Las articulaciones afectas con más frecuencia fueron los hombros (cintura escapular), seguidos de las pequeñas articulaciones de las manos y la cintura pélvica. La presencia concomitante de afectación sistémica fue frecuente, especialmente la astenia y la anorexia con pérdida de peso.

Los diagnósticos más frecuentes fueron la AR de inicio tardío y la PMR, pero también hubo casos de espondiloartritis, conectivopatías o artritis por depósito de cristales. Los pacientes con AR de inicio tardío tenían una mediana de edad al inicio de 76.5 años, con una distribución hombre:mujer de 1:1. Sólo un 40% fueron seropositivos. Un 8.8% ya eran erosivas en el momento del diagnóstico. Los pacientes con PMR eran mayoritariamente mujeres (85%) y la media de edad fue de 74.8 años.

En la analítica basal los pacientes presentaban elevación de los reactantes de fase aguda, anemia y aumento de las plaquetas y leucocitos comparados con los controles. La hipovitaminosis D fue más prevalente que en los controles. Los pacientes presentaban un índice aterogénico peor a expensas de un menor colesterol HDL. Desde el punto de vista inmunológico el FR y los ACPA fueron más frecuentes que en el grupo control, y la IL-6 más elevada.

Durante el seguimiento se observó una mejoría del índice aterogénico, así como de la anemia y de los reactantes de fase aguda y las citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α), con una disminución de las fosfatasas alcalinas y normalización del calcidiol.

El uso de glucocorticoides fue constante y se contabilizaron un gran número de efectos adversos. Un porcentaje elevado de pacientes requirió además inmunosupresores asociados. Se produjeron más retiradas de los mismos por toxicidad que por ineficacia. Los errores terapéuticos son frecuentes en este grupo de población y algunos de ellos desencadenan brotes de la enfermedad. El HAQ mejoraba con el tratamiento, pero nunca alcanzaban la misma funcionalidad que tenían previamente. El índice de Charlson no empeoraba de forma estadísticamente significativa durante los 12 meses de evolución.

Las principales diferencias entre AR de inicio tardío y PMR fueron las siguientes:

- Los pacientes con PMR tenían un predominio femenino.
- La afectación de cintura escapular, pero especialmente la pélvica, fue más frecuente en la PMR. Por contra, la afectación de articulaciones periféricas y el edema fueron más frecuentes en AR de inicio tardío.
- El FR y los ACPA fueron más frecuentes en AR.
- La IL-6 estaba más elevada en el grupo con AR.
- Los inmunosupresores son más usados en AR de inicio tardío que en PMR.
- La remisión se alcanzó con más frecuencia en el grupo de PMR.

5.2. Sección 2:

Índices de actividad en AR de inicio tardío

5.2.1. Descripción de los índices de actividad

5.2.2. Análisis de correlación entre índices de actividad

5.2.3. Análisis de concordancia entre índices de actividad

5.2.4. Correlaciones clínicas con los índices de actividad a los 12 meses

- a. Correlación entre índices de actividad y dosis acumulada de glucocorticoides
- b. Correlación entre índices de actividad y funcionalidad

5.2.5. Factores asociados con buena respuesta

5.2.6. Resumen de los resultados de la sección 2

5.2. Sección 2: Índices de actividad en AR de inicio tardío

5.2.1. Descripción de los índices de actividad

La recogida de los índices de actividad está realizada únicamente con los pacientes de la serie diagnosticados de AR de inicio tardío (N=45). En la Tabla 39 se resumen las características más relevantes de este subgrupo de pacientes ya explicadas en la sección 1 de resultados.

En la Tabla 40 se ilustra la media $\pm\sigma$ de los distintos índices de actividad en cada una de las visitas. Destacan los elevados índices de actividad al inicio de la enfermedad, de acuerdo con el carácter explosivo, poliarticular y sistémico de la AR de inicio tardío. La media basal de DAS28-VSG fue de 6.3 ± 1.0 y la de DAS28-PCR de 5.7 ± 1.0 . La media basal del índice SDAI fue de 41.0 ± 13.8 y la del CDAI de 36.9 ± 11.6 .

Datos epidemiológicos		N= 45
		n (%)
Mujeres		21 (46.7)
Edad (media \pm σ)		74.8 \pm 7.5
Retraso hasta reumatólogo días (mediana [RIQ])		92 [43-151]
Antecedentes patológicos		
Exfumadores o fumadores activos		34 (41.4)
Diabetes mellitus		18 (40)
Dislipemia		31 (68.9)
Hipertensión arterial		30 (66.7)
Síntomas		
Pérdida de peso superior al 5%		16 (35.6)
Astenia		31 (68.9)
Rigidez matutina > 1hora		43 (95.6)
Cintura escapular		34 (75.6)
Cintura pélvica		20 (44.4)
Articulaciones periféricas		45 (100)
Edema		21 (46.7)
Pequeñas articulaciones de las manos		42 (93.3)
Datos analíticos y radiológicos		
FR positivo		15 (33.3)
ACPA positivo		13 (28.9)
FR y ACPA positivo		10 (22.2)
Erosiones óseas en radiografía		4 (8.8)
Tratamientos recibidos		
Glucocorticoides		43 (95.5)
FAME		40 (91.1)

Tabla 39. Resumen de las características fundamentales del subgrupo de AR de inicio tardío

	Basal	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
	N = 45	N=45	N=44*	N=44*	N=44*
DAS28-VSG (media$\pm\sigma$)	6.3 \pm 1.0	2.9 \pm 1.7	3.0 \pm 1.4	2.8 \pm 1.3	3.1 \pm 1.3
DAS28-PCR (media$\pm\sigma$)	5.7 \pm 1.0	2.5 \pm 1.4	2.4 \pm 1.3	2.2 \pm 1.1	2.5 \pm 1.0
SDAI (media$\pm\sigma$)	41.0 \pm 13.8	9.3 \pm 11.1	7.9 \pm 10.7	6.9 \pm 8.7	7.5 \pm 8.0
CDAI (media $\pm\sigma$)	36.9 \pm 11.6	8.7 \pm 10.4	7.4 \pm 10.5	6.4 \pm 8.5	6.8 \pm 7.9

* Índices no registrados en 1 paciente a los 3 meses y en otro a los 6 y 12 meses.

Tabla 40. Datos de actividad según los diversos índices en cada una de las visitas.

Otra de las características a destacar fue la rápida mejoría en todos los índices tras el primer mes de tratamiento (Figura 18). Se observa el paralelismo entre DAS28-VSG y DAS28-PCR, con un valor del primero siempre por encima del segundo. También son prácticamente superponibles las gráficas evolutivas de SDAI y CDAI. Asimismo se ilustra el descenso en el primer mes de los dos reactantes de fase aguda, VSG y PCR, que se muestra en la Figura 19. Ambos parámetros siguen un curso similar en los 12 meses de seguimiento.

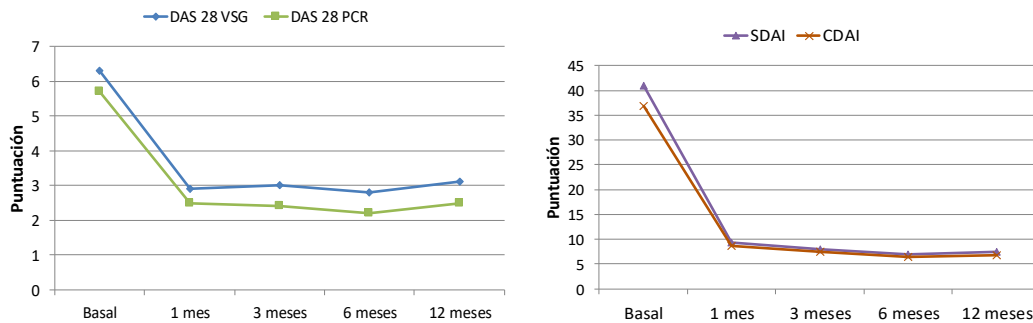


Figura 18. Evolución temporal de la puntuación media de los índices DAS28-VSG y DAS28-PCR, y de los índices SDAI y CDAI en los pacientes con AR de inicio tardío.

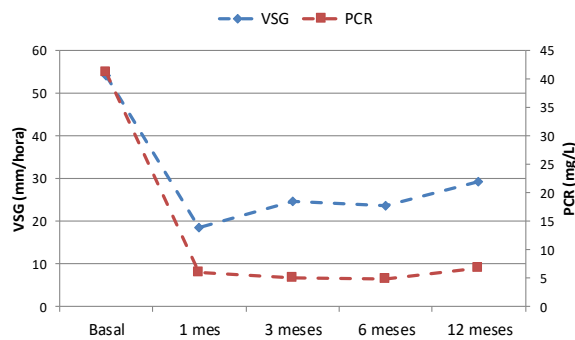


Figura 19. Evolución temporal de la media de VSG y PCR en los pacientes con AR de inicio tardío.

En cada una de estas visitas y según los diferentes índices, se clasificó a los pacientes en: remisión, baja, moderada o alta actividad⁹, como se muestra en la Tabla 41 y la Figura 20. Atendiendo a DAS28-PCR hasta el 70.4% de los pacientes estaban en remisión a los 12 meses, en tanto que este porcentaje bajaba al 40.9% si usábamos DAS28-VSG, al 31.8% tanto con SDAI como con CDAI, mientras que con ACR/EULAR, que es el índice más exigente, únicamente el 18.2% de los pacientes cumplían criterios de remisión. Esta variabilidad en los criterios implica que los índices menos exigentes clasifiquen a pacientes en remisión o baja actividad incluso teniendo varias articulaciones tumefactas¹⁰. De hecho, hasta el 18% de los pacientes clasificados como remisión o baja actividad por DAS28-VSG, DAS28-PCR, SDAI o CDAI tenían más de 2 articulaciones tumefactas.

	Basal N = 45 N (%)	1 mes N=45 N (%)	3 meses N=44 N (%)	6 meses N=44 N (%)	12 meses N=44 N (%)
DAS28-VSG					
Remisión (<2.6)	0 (0)	23 (51.1)	23 (52.3)	23 (52.2)	18 (40.9)
Baja actividad (≥2.6 y ≤3.2)	0 (0)	4 (8.9)	8 (18.2)	9 (20.5)	9 (20.4)
Moderada actividad (>3.2 y ≤5.1)	5 (11.1)	12 (26.7)	8 (18.2)	9 (20.5)	12 (27.3)
Alta actividad (>5.1)	40 (88.9)	6 (13.3)	5 (11.4)	3 (6.8)	5 (11.4)
DAS28-PCR					
Remisión (<2.6)	0 (0)	28 (62.2)	33 (75.0)	32 (72.7)	31 (70.4)
Baja actividad (≥2.6 y ≤3.2)	0 (0)	6 (13.3)	2 (4.6)	3 (6.8)	2 (4.6)
Moderada actividad (>3.2 y ≤5.1)	14 (31.1)	8 (17.8)	6 (13.6)	8 (18.2)	11 (25.0)
Alta actividad (>5.1)	31 (68.9)	3 (6.7)	3 (6.8)	1 (2.3)	0 (0)
SDAI					
Remisión (≤3.3)	0 (0)	22 (48.9)	21 (47.7)	22 (50.0)	14 (31.8)
Baja actividad (>3.3 y ≤11)	0 (0)	9 (20.0)	13 (29.5)	12 (27.3)	19 (43.2)
Moderada actividad (>11 y ≤26)	5 (11.1)	10 (22.2)	6 (13.6)	8 (18.2)	10 (22.7)
Alta actividad (>26)	40 (88.9)	4 (8.9)	4 (9.1)	2 (4.5)	1 (2.3)
CDAI					
Remisión (≤2.8)	0 (0)	21 (46.7)	20 (45.4)	22 (50.0)	14 (31.8)
Baja actividad (>2.8 y ≤10)	0 (0)	9 (20.0)	14 (31.8)	13 (29.5)	20 (45.4)
Moderada actividad (>10 y ≤22)	4 (8.9)	10 (22.2)	5 (11.4)	5 (11.4)	8 (18.2)
Alta actividad (>22)	41 (91.1)	5 (11.1)	5 (11.4)	4 (9.1)	2(4.6)
ACR/EULAR					
Remisión					8 (18.2)
No remisión					36 (81.8)

Tabla 41. Clasificación de la actividad de la AR en los pacientes en las visitas según los diversos índices.

⁹ Ver apartado 1.3.1. para revisar los criterios de clasificación de cada uno de los índices. En el caso de la remisión ACR/EULAR la clasificación fue dicotómica, remisión o no remisión, de acuerdo con su definición, y sólo se realizó a los 12 meses.

¹⁰ La tumefacción articular se ha relacionado con la progresión radiológica (apartado 1.3.1.).

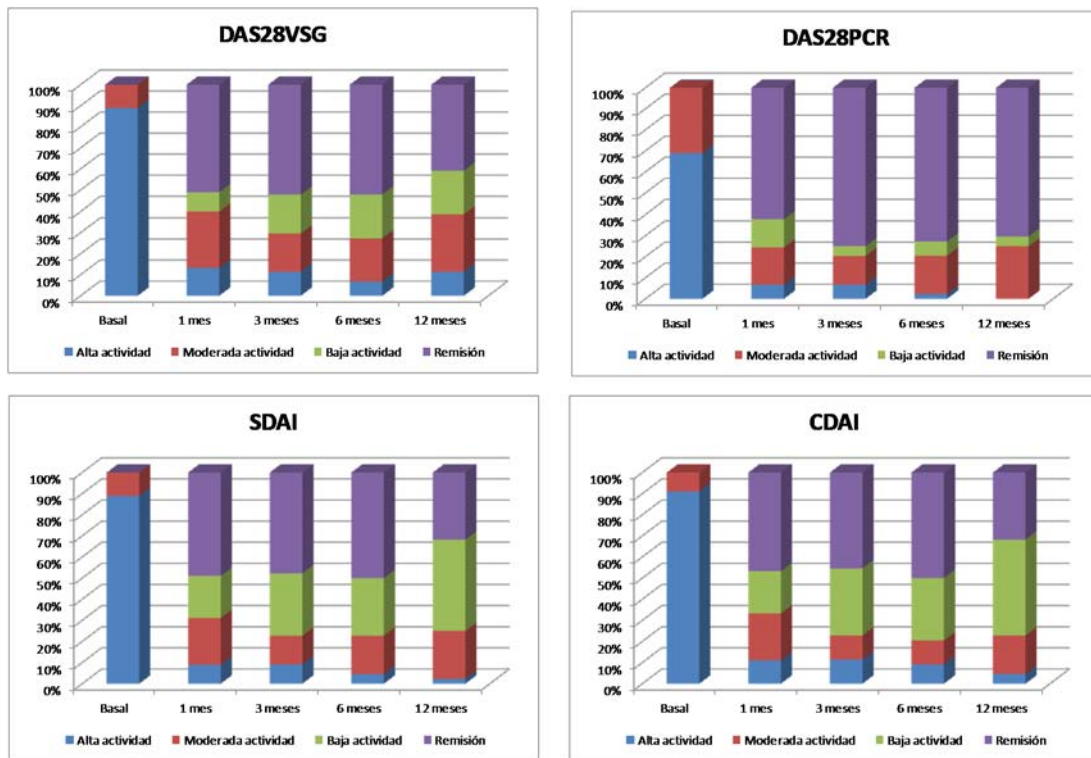


Figura 20. Clasificación de la actividad de la AR de los pacientes en las visitas según los diversos índices.

El tiempo requerido para alcanzar la remisión también fue diferente según los diversos índices. Los pacientes alcanzaban remisión más rápidamente con DAS28, seguido de SDAI y CDAI. La Tabla 42 ilustra estos datos.

Tiempo hasta la remisión (meses)	
Media \pm σ	
DAS28-VSG	1.7 \pm 1.6
DAS28-PCR	1.8 \pm 2.0
SDAI	1.9 \pm 1.8
CDAI	2 \pm 1.8

Tabla 42. Tiempo en alcanzar la remisión según los diversos índices de actividad.

5.2.2. Análisis de correlación entre índices de actividad

En la Tabla 43 se muestra el análisis de **correlación** entre los diversos índices de actividad usados en la AR de inicio tardío. Nótese que todos tienen una muy buena correlación lineal tanto basal como en el seguimiento (índices de correlación entre 0.83 y 0.98), lo que es de esperar, pues todos ellos están validados para medir actividad en AR. Esta correlación es especialmente buena cuando comparamos DAS28-VSG con DAS28-PCR (0.91-0.95), y SDAI con CDAI (0.93-0.98), por la propia definición de los índices.

	DAS28-VSG	DAS28-PCR	SDAI	CDAI
DAS28-VSG	--	B: (r=0.91*) 1m: (r=0.91*) 3m: (r=0.95*) 6m: (r=0.94*) 12m: (r=0.92*)	B: (S=0.90*) 1m: (S=0.85*) 3m: (S=0.88*) 6m: (S=0.85*) 12m: (S=0.86*)	B: (S=0.88*) 1m: (S=0.83*) 3m: (S=0.87*) 6m: (S=0.80*) 12m: (S=0.86*)
		--	B: (S=0.93*) 1m: (S=0.93*) 3m: (S=0.93*) 6m: (S=0.93*) 12m: (S=0.86*)	B: (S=0.85*) 1m: (S=0.90*) 3m: (S=0.88*) 6m: (S=0.87*) 12m: (S=0.83*)
			--	B: (S=0.93*) 1m: (S=0.98*) 3m: (S=0.97*) 6m: (S=0.96*) 12m: (S=0.98*)

*S: Índice de correlación de Spearman/r: índice de correlación de Pearson, p valor: ≤ 0.001 .

Tabla 43. Correlación entre los diversos índices de actividad.

5.2.3. Análisis de concordancia entre índices de actividad

Se analizó la **concordancia** entre los diferentes índices de actividad, y se evidenciaron algunas discrepancias. De forma global podríamos decir que la concordancia fue buena o moderada, pero no excelente, especialmente en las visitas evolutivas, donde había un mayor número de pacientes en remisión. A continuación se detallan los resultados comparativos entre los diversos índices en cada una de las visitas.

Entre **DAS28-VSG y DAS28-PCR** se observó una concordancia moderada desde la visita basal y en el resto de visitas de seguimiento ($k=0.43-0.52$; $p<0.001$), a excepción de la visita de los 12 meses en la que la concordancia entre estos dos índices resultó baja ($k=0.32$; $p<0.001$). Ver Tabla 44.

	Kappa	P valor	Concordancia observada (%)
Basal	0.43	<0.001	80
1 mes	0.49	<0.001	68.9
3 meses	0.48	<0.001	70.4
6 meses	0.52	<0.001	72.7
12 meses	0.32	<0.001	56.8

Tabla 44. Análisis de concordancia entre DAS28-VSG y DAS28-PCR.

Analizando **DAS28-VSG y SDAI** se observó una concordancia del 100% en la visita basal, ya que todos los pacientes eran clasificados como alta actividad ($k=1$; $p<0.001$). Sin embargo, ésta empeoró durante el seguimiento, y desde el mes 1 al mes 12 sólo resultó moderada ($k=0.40-0.57$; $p<0.001$). Ver Tabla 45.

	Kappa	P valor	Concordancia observada (%)
Basal	1.0	<0.001	100
1 mes	0.56	<0.001	71.1
3 meses	0.55	<0.001	70.4
6 meses	0.57	<0.001	72.7
12 meses	0.40	<0.001	56.8

Tabla 45. Análisis de concordancia entre DAS28-VSG y SDAI.

Comparando **DAS28-VSG y CDAI** se observó una concordancia muy buena en la visita basal, ya que la mayoría de los pacientes eran clasificados como alta actividad ($k=0.88$; $p<0.001$). Sin embargo, ésta empeoró durante el seguimiento, siendo buena en los meses 1 y 3 ($k=0.60-0.63$; $p<0.001$) y únicamente moderada a los 6 y 12 meses ($k=0.40-0.47$; $p<0.001$). Ver Tabla 46.

	Kappa	P valor	Concordancia observada (%)
Basal	0.88	<0.001	97.8
1 mes	0.60	<0.001	73.3
3 meses	0.63	<0.001	75.0
6 meses	0.47	<0.001	65.9
12 meses	0.40	<0.001	56.8

Tabla 46. Análisis de concordancia entre DAS28-VSG y CDAI.

Entre **DAS28-PCR y SDAI** se observó una concordancia moderada desde la visita basal hasta los 6 meses ($k=0.43-0.57$; $p<0.001$). En la visita de los 12 meses empeoró, resultando baja ($k=0.32$; $p<0.001$). Ver Tabla 47.

	Kappa	P valor	Concordancia observada (%)
Basal	0.43	<0.001	80
1 mes	0.57	<0.001	73.3
3 meses	0.43	<0.001	65.9
6 meses	0.53	<0.001	72.7
12 meses	0.32	<0.001	52.3

Tabla 47. Análisis de concordancia entre DAS28-PCR y SDAI.

Los datos de concordancia entre **DAS28-PCR** y **CDAI** resultaron muy pobres (Tabla 48). Su concordancia fue baja tanto en la visita basal, así como en la de los 3 y 12 meses ($k=0.26-0.38$; $p<0.001$), siendo el peor dato el de la última visita. Sólo ascendió a moderada en las visitas del mes 1 y 6 ($k=0.43-0.48$; $p<0.001$).

	Kappa	P valor	Concordancia observada (%)
Basal	0.35	<0.001	77.8
1 mes	0.48	<0.001	66.7
3 meses	0.38	<0.001	61.4
6 meses	0.43	<0.001	65.9
12 meses	0.26	<0.001	47.7

Tabla 48. Análisis de concordancia entre DAS28-PCR y CDAI.

Los resultados de concordancia entre **SDAI** y **CDAI** fueron muy diferentes a los descritos previamente (Tabla 49). Su concordancia fue muy buena desde la visita basal y se mantuvo hasta la de los 12 meses, sin modificarse por el número de pacientes en remisión o baja actividad ($k=0.86-0.93$; $p<0.001$).

	Kappa	P valor	Concordancia observada (%)
Basal	0.88	<0.001	97.8
1 mes	0.90	<0.001	93.3
3 meses	0.93	<0.001	95.4
6 meses	0.89	<0.001	93.2
12 meses	0.86	<0.001	90.9

Tabla 49. Análisis de concordancia entre SDAI y CDAI.

Por último se realizó un análisis de concordancia entre el índice de remisión **ACR/EULAR** y el resto de índices de actividad (Tabla 50). Para poder analizar dicha concordancia se recodificaron los índices como dicotómicos en remisión/no remisión para poderlos comparar con la clasificación ACR/EULAR. Dado que este índice sólo se pudo calcular a los 12 meses por su propia definición y las características de la recogida, este análisis de concordancia se centra en esa última visita de seguimiento.

El índice **ACR/EULAR** tuvo una concordancia muy baja con **DAS28-PCR**. El primero es el índice más exigente, y el segundo el menos, por lo que no clasifican a los pacientes igual ($k=0.17$; $p<0.001$). Algo similar pasa al comparar ACR/EULAR con **DAS28-VSG**, la concordancia aumenta discretamente, pero sigue siendo

	Kappa	P valor	Concordancia observada (%)
DAS28-VSG	0.49	<0.001	77.3
DAS28-PCR	0.17	<0.001	47.7
SDAI	0.64	<0.001	86.4
CDAI	0.64	<0.001	86.4

Tabla 50. Análisis de concordancia entre ACR/EULAR y el resto de índices de actividad en la visita de los 12 meses.

moderada ($k=0.49$; $p<0.001$). Sin embargo, al analizar la concordancia de ACR/EULAR con **SDAI** y **CDAI**, los resultados son buenos, aunque no excelentes ($k=0.64$; $p<0.001$).

En resumen podríamos decir que se aprecia como la concordancia entre todos los índices disminuye a medida que pasa el tiempo, coincidiendo con un mayor porcentaje de pacientes en remisión o baja actividad. Esta concordancia baja-moderada se demuestra incluso entre DAS28-PCR y DAS28-VSG, y cuando estos se comparan con CDAI y SDAI. Los únicos que mantienen una buena concordancia entre ellos son CDAI y SDAI, incluso cuando el número de pacientes en remisión o baja actividad aumenta. ACR/EULAR sólo mantiene una concordancia aceptable con los índices más exigentes SDAI y CDAI, mientras que, con DAS28, especialmente si se realiza con PCR, la concordancia es muy baja.

5.2.4. Correlaciones clínicas con los índices de actividad a los 12 meses

a. Correlación entre índices de actividad y dosis acumulada de glucocorticoides

Se determinó la correlación entre la **dosis acumulada de corticoides y los índices de actividad** de los pacientes con AR de inicio tardío a los 12 meses de seguimiento. Se observó una correlación positiva estadísticamente significativa con DAS28-PCR, CDAI y SDAI. Los pacientes con mayores índices de actividad habían recibido dosis mayores de glucocorticoides. Esta correlación se ilustra en la Figura 21.

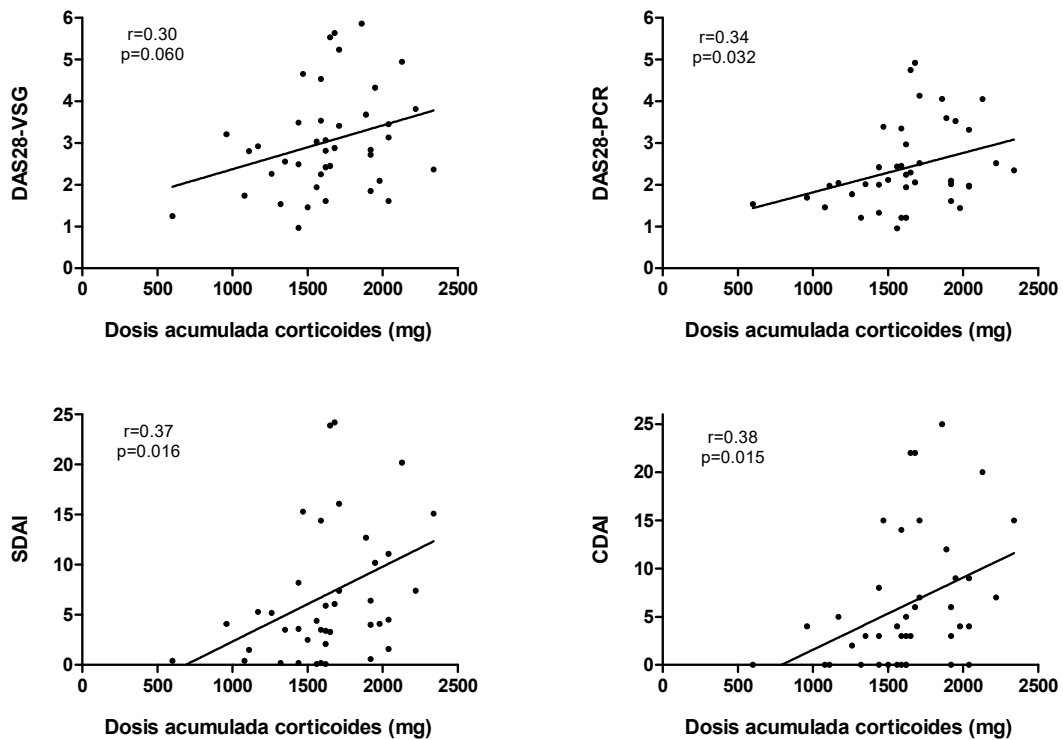


Figura 21. Correlación entre dosis acumulada de corticoides a los 12 meses y los índices de actividad.

b. Correlación entre índices de actividad y funcionalidad

Todos los pacientes con AR mostraron un descenso de los índices de actividad, así como de la escala HAQ a los 12 meses de seguimiento. La mediana del descenso de DAS28-VSG fue de 3.2 puntos (RIQ: 2.7-3.7) y para el DAS28-PCR fue 3.1 puntos (RIQ: 2.6-4). En el caso de SDAI y CDAI el descenso fue de 34.5 puntos (RIQ: 26.4-40.2) y 30.5 puntos (RIQ: 23.5-35.7), respectivamente. El HAQ a los 12 meses respecto al basal descendió una mediana de 0.9 puntos (RIQ: 0.5-1.7).

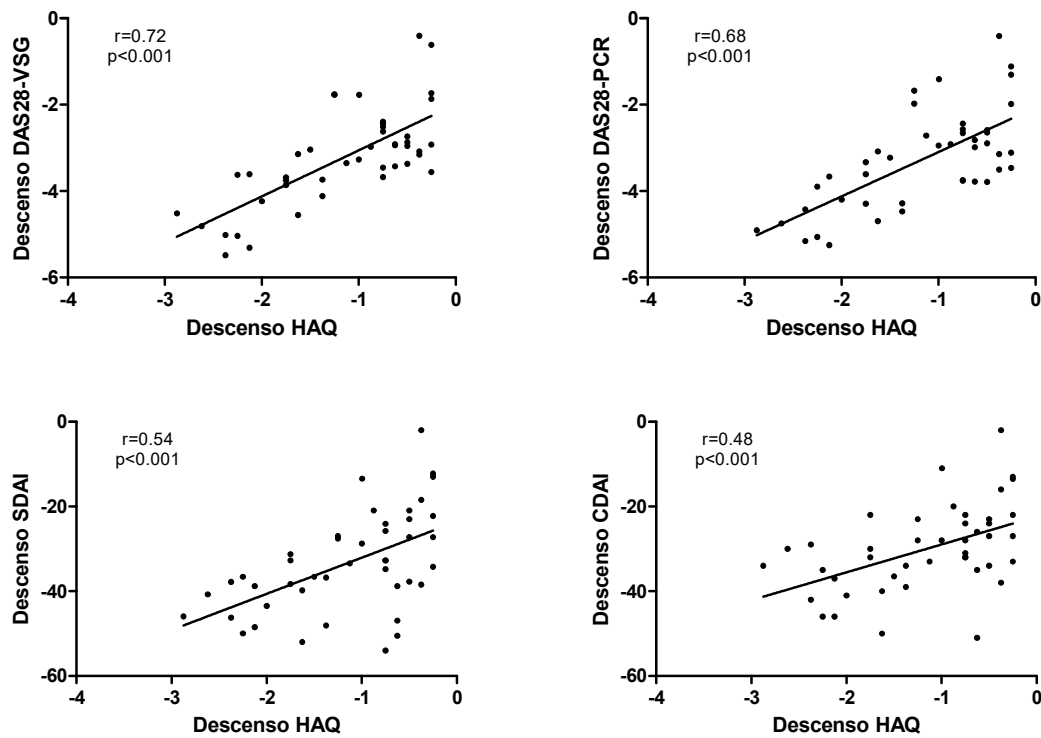


Figura 22. Correlación entre el descenso de los diferentes índices de actividad con el descenso del HAQ.

A los 12 meses de seguimiento de los pacientes, el descenso de la actividad observado, según los distintos índices analizados, se correlaciona de forma directa con el descenso del índice HAQ, es decir, con una mejora de la capacidad funcional según HAQ. En concreto, DAS28-VSG es el índice que muestra mejor correlación lineal entre descenso de actividad y mejora de la discapacidad a los 12 meses ($r=0.72$, $p<0.001$). Esta correlación entre la variación de HAQ y DAS28-VSG, así como con los otros índices de actividad se puede observar en la Figura 22.

5.2.5. Factores asociados con buena respuesta

Para evaluar los **factores asociados a respuesta** clínica definimos como **buena respuesta** a aquellos pacientes con AR de inicio tardío que en las visita de los 6 y 12 meses presentaban un DAS28-VSG ≤ 3.2 (remisión o baja actividad).

Se realizó un análisis **univariado** con todas las variables clínicas y analíticas basales. En el análisis univariado, **los predictores de no alcanzar buena respuesta** fueron el sexo femenino, el retraso diagnóstico, el HAQ previo, el nivel de actividad basal según DAS28-VSG y la hipertrigliceridemia. En concreto, las mujeres tenían casi 4 veces mayor probabilidad que los hombres de no alcanzar buena respuesta (OR=3.7; IC95%: 1.1-13.0). Por otro lado, por cada 30 días de retraso diagnóstico la probabilidad de no alcanzar buena respuesta fue 1.2 veces mayor. Así mismo, un HAQ previo superior a 0.5 suponía un riesgo 15 veces superior de no alcanzar una buena respuesta (OR=15.6; IC95%: 1.5-164.4) y a mayor actividad basal, mayor probabilidad de no obtener respuesta clínica (OR=1.8; IC95%: 1.0-3.5). Por último, los pacientes con hipertrigliceridemia presentaban 13 veces más probabilidad de no presentar una buena respuesta (OR=13.5; IC95%: 1.5-120.8).

En el análisis **multivariado**, los factores independientes predictores de no alcanzar buena respuesta fueron la hipertrigliceridemia (OR=15.1, IC95%: 1.5-148.1) y el retraso diagnóstico (por cada 30 días OR=1.23, IC95%: 1.22-1.24). Los resultados se resumen en la Tabla 51.

	Univariado OR 95%IC	Multivariado aOR 95%IC
Mujeres	3.7 (1.1-13.0)	
Retraso (por cada 30 días)	1.20 (1.19-1.21)	1.23 (1.22-1.24)
HAQ previo		
0	1	
0-0.5	2.9 (0.7-11.3)	
> 0.5	15.6 (1.5 - 164.4)	
DAS28-VSG	1.8 (1.0-3.5)	
Triglicéridos >150 mg/dL	13.5 (1.5-120.8)	15.1 (1.5-148.1)

Tabla 51. Análisis de regresión logística para determinar predictores de buena respuesta.

5.2.6. Resumen de los resultados de la sección 2

Los pacientes con AR de inicio tardío mostraban índices de actividad muy elevados al inicio de la enfermedad.

El porcentaje de pacientes en remisión o baja actividad varió según el índice de actividad que se aplicaba. El índice más permisivo fue DAS28-PCR, seguido de DAS 28-VSG, SDAI y CDAI. El índice más exigente resultó ACR/EULAR. Este dato se confirmó con el tiempo que necesitaron los pacientes para entrar en remisión. Los pacientes alcanzaban remisión más rápidamente con DAS28, seguido de SDAI y CDAI.

Un porcentaje de pacientes no despreciable tenía más de 2 articulaciones tumefactas pese a cumplir criterios de remisión o baja actividad según DAS28, SDAI o CDAI.

Los diversos índices usados en AR de inicio tardío tienen una muy buena correlación.

Sin embargo, no todos los índices clasifican igual. La concordancia entre todos los índices disminuye a medida que hay un mayor porcentaje de pacientes en remisión o baja actividad. Esta concordancia baja-moderada se demuestra incluso entre DAS28-PCR y DAS28-VSG, y cuando estos se comparan con CDAI y SDAI. Los únicos que mantienen una buena concordancia entre ellos son CDAI y SDAI. ACR/EULAR sólo mantiene una concordancia aceptable con SDAI y CDAI, en tanto que, con DAS28, especialmente si se realiza con PCR, la concordancia es muy baja.

La dosis acumulada de corticoides se correlacionó de forma positiva con la actividad de la enfermedad. Pacientes más activos recibían más dosis de corticoides.

La disminución del HAQ se correlaciona de forma positiva con el descenso de la actividad.

Los predictores de no alcanzar buena respuesta fueron el sexo femenino, el retraso diagnóstico, la mayor actividad basal, el HAQ previo y la hipertrigliceridemia. En el estudio multivariado sólo se mantuvieron como factores predictores la presencia de hipertrigliceridemia y el retraso diagnóstico.

5.3. Sección 3:

Resistencia insulínica y composición corporal en la AR de inicio tardío

5.3.1. Resistencia insulínica en AR de inicio tardío y en PMR

5.3.2. Variables relacionadas con resistencia insulínica en AR de inicio tardío

a. Composición corporal por DXA y resistencia insulínica en AR

5.3.3. Resumen de los resultados de la sección 3

5.3. Sección 3: Resistencia insulínica y composición corporal en la AR de inicio tardío

5.3.1. Resistencia insulínica en AR de inicio tardío y en PMR

El índice HOMA para el análisis de RI ($\text{HOMA-RI} > 2.75$) se determinó en la visita basal, únicamente en aquellos pacientes diagnosticados de AR de inicio tardío y PMR que no realizaban insulino terapia ($N=42$ y $N=18$, respectivamente). Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento con corticoides o FAME en el momento de la determinación analítica basal.

Dieciocho de los 42 pacientes con **AR de inicio tardío** eran mujeres (42.9%). La media de edad fue de 74.4 ± 7.6 años. La mediana del retraso desde el inicio de los síntomas hasta la valoración por un reumatólogo fue de 90 días [RIQ: 37-137]. Un 54.8% eran fumadores activos o tenían un consumo acumulado de tabaco superior a 10 paquetes-año, el 35.7% eran diabéticos no insulino dependientes, el 66.7% dislipémicos y el 64.3% hipertensos. La mayoría, 95.2%, presentaban rigidez matutina al inicio de la enfermedad, el 66.7% astenia y el 33.3% pérdida de peso. El 73.8% tenía afectación de la cintura escapular, pero sólo un 45.2% de la cintura pélvica. Todos los pacientes presentaban artritis periférica, y en el 92.9% de los casos estaban implicadas las pequeñas articulaciones de las manos, con edema concomitante en el 42.9%. La AR de inicio tardío fue seropositiva ($\text{FR} > 20$ y/o $\text{ACPA} > 20$) en el 40.5% de los casos.

De los 18 pacientes con **PMR**, 15 (83.3%) eran mujeres. La media de edad fue de 76.4±5.2 años. La mediana del retraso desde el inicio de los síntomas hasta la valoración por un reumatólogo fue de 73 días [RIQ: 61-99]. El 11.1% eran fumadores activos o tenían un consumo acumulado de tabaco superior a 10 paquetes-año, el 16.7% eran diabéticos no insulino-dependientes, el 55.6% eran dislipémicos y un 83.3% hipertensos. La mayoría, 94.4%, presentaban rigidez matutina al inicio de la enfermedad, el 66.7% astenia y el 38.9% pérdida de peso. Todos los pacientes tenían afectación de la cintura escapular y el 88.9% de la cintura pélvica. Ningún paciente presentaba artritis periférica. El FR fue positivo en un paciente con un título de 73 UI/mL y los ACPA en 2 pacientes con títulos inferiores a 40 U/mL. Ningún paciente mostró seropositividad simultánea de ambos marcadores.

No hubo diferencias en la distribución de los factores de riesgo cardiovascular en los dos grupos, salvo en el tabaquismo que fue superior en el grupo con AR. En la Tabla 52 se resumen las características clínicas basales más relevantes de estos grupos.

	AR (N=42) n (%)	PMR (N=18) n (%)	P valor
Datos epidemiológicos			
Mujeres	18 (42.9)	15 (83.3)	0.001
Edad (media ± σ)	74.4 ± 7.6	76.4 ± 5.2	0.594
Retraso hasta visita reumatólogo días (mediana [RIQ])	90 [37-137]	73 [61-99]	0.448
Antecedentes patológicos			
Exfumadores o fumadores activos	23 (54.8)	2 (11.1)	0.002
Diabetes mellitus	15 (35.7)	3 (16.7)	0.140
Dislipemia	28 (66.7)	10 (55.6)	0.413
Hipertensión arterial	27 (64.3)	15 (83.3)	0.140
Síntomas			
Pérdida de peso superior al 5%	14 (33.3)	7 (38.9)	0.679
Anorexia	18 (42.9)	6 (33.3)	0.490
Astenia	28 (66.7)	12 (66.7)	1.000
Rigidez matutina > 1 hora	40 (95.2)	17 (94.4)	0.897
Cintura escapular	31 (73.8)	18 (100)	0.016
Cintura pélvica	19 (45.2)	16 (88.9)	0.002
Articulaciones periféricas	42 (100)	0 (0)	<0.001
Edema	18 (42.9)	0 (0)	<0.001
Pequeñas articulaciones de las manos	39 (92.9)	0 (0)	<0.001

Tabla 52. Características clínicas en pacientes con AR y PMR en la visita basal.

En cuanto a las variables antropométricas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con AR y PMR en el IMC ($p=0.393$), ni en el perímetro abdominal ($p=0.076$). Tampoco existían diferencias en el perfil lipídico, ni en la glucosa basal o la HbA1c entre grupos. La insulina basal y la IL-6 sí que resultaron superiores de forma estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con AR respecto a PMR ($p=0.019$ y $p=0.015$, respectivamente). En la Tabla 53 se resumen las características antropométricas y analíticas más relevantes, así como el índice HOMA-RI basal de estos grupos.

	AR (N=42)	PMR (N=18)	P valor
Variabes antropométricas mediana [RIQ]			
Peso (kg)	71 [69-80]	64 [57-72]	0.025
Talla (cm)	160 [156-166]	153 [149-159]	0.008
IMC (kg/m ²)	27.7 [25.1-30.5]	26.5 [24.0-29.1]	0.393
Perímetro abdominal (cm)	100 [95-106]	94 [90-104]	0.076
Tensión arterial sistólica (mmHg)	137 [127-150]	130 [120-157]	0.594
Tensión arterial diastólica (mmHg)	75 [70-81]	78 [72-80]	0.395
Datos analíticos mediana [RIQ]			
Triglicéridos (mg/dL)	92 [77-137]	91.5 [74-107]	0.699
Colesterol total (mg/dL)	172 [157-186]	176 [164-189]	0.600
Colesterol HDL (mg/dL)	51 [41-59]	52 [44-60]	0.539
Colesterol LDL (mg/dL)	100 [83-122]	105 [95-119]	0.498
Glucosa (mg/dL)	106 [99-137]	100 [95-114]	0.105
HbA1c (%)	6.1 [5.9-6.4]	5.8 [5.6-6.5]	0.107
Insulina (m.u.int/L)	11.5 [8.4-16.9]	8.3 [5.8-13]	0.019
VSG (mm/1ªhora)	49 [36-75]	52 [42-69]	0.508
PCR (mg/L)	24.4 [7.1-44.1]	22.1 [12.4-45.9]	0.670
FR positivo n (%)	14 (33.3)	1 (5.6)	0.023
ACPA positivo n (%)	13 (30.9)	2 (11.1)	0.104
FR y/o ACPA positivo n (%)	17 (40.5)	3 (16.7)	0.073
FR y ACPA positivo n (%)	10 (23.8)	0	0.023
IL-6 (pg/mL)	12.0 [5.4-22.9]	4.7 [3.1-11.4]	0.015
TNF- α (pg/mL)	13.4 [9.3-16.2]	11.0 [8.5-16.7]	0.468
Test de RI			
HOMA-RI mediana[RIQ]	3.6 [2.1-5]	2.1 [1.6-3.4]	0.004
HOMA-RI media $\pm\sigma$	3.9 \pm 2.0	2.3 \pm 1.2	0.003
HOMA-RI >2.75 n (%)	28 (66.7)	5 (27.8)	0.006

Tabla 53. Características relacionadas con RI en pacientes con AR y PMR en la visita basal.

En la visita basal, 28 pacientes (66.7%) con AR de inicio tardío presentaban RI, frente a un 27.8% de los pacientes con PMR ($p=0.006$) y un 33.3% de los controles descritos en apartados anteriores ($p=0.024$). Por lo tanto, la prevalencia de RI basalmente en los pacientes con AR fue el doble que la de los pacientes con PMR y los controles.

Tras 12 meses de evolución y tratamiento, la prevalencia de RI en los pacientes con AR disminuía del 66.7% al 51.2%, sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa ($p=0.179$). Por su parte, el porcentaje de pacientes con PMR y RI se mantenía idéntico en la visita basal y a los 12 meses (27.8%). Las diferencias en la prevalencia de RI entre AR y PMR tras 12 meses de tratamiento seguían siendo estadísticamente significativas ($p=0.048$).

En la Figura 23 se ilustran la distribución de HOMA-RI basal y tras 12 meses de tratamiento en los distintos grupos analizados.

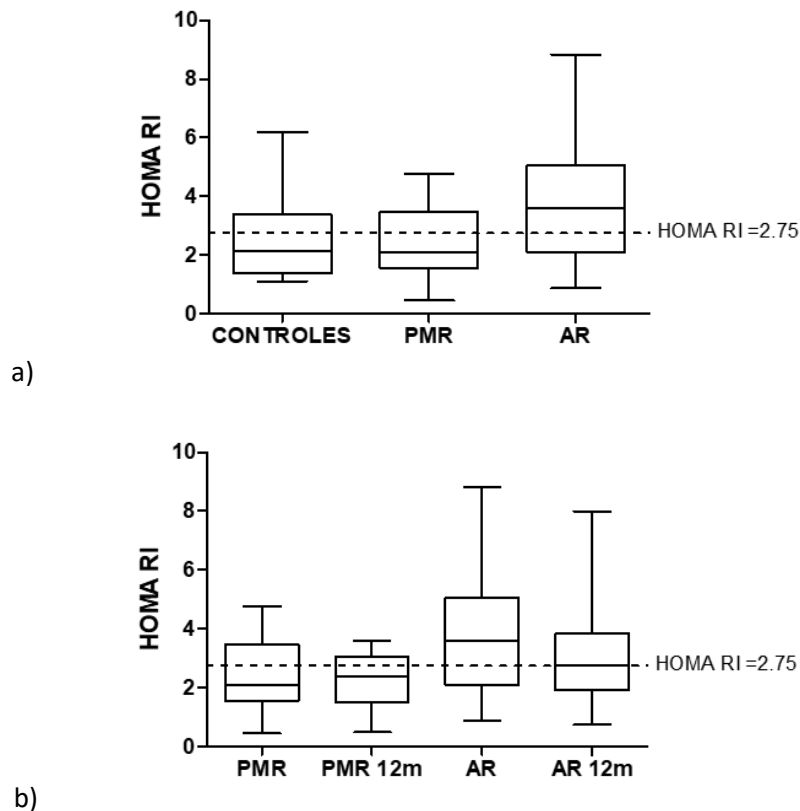


Figura 23. Gráfica de distribución del HOMA. a) Distribución de HOMA-RI basal en controles, pacientes con AR de inicio tardío y pacientes con PMR; b) distribución de HOMA basal y a los 12 meses de los pacientes, según diagnóstico.

5.3.2. Variables relacionadas con resistencia insulínica en AR de inicio tardío

Dado que la prevalencia de RI en el grupo con PMR fue similar a la de los controles sanos, se dispuso analizar las características que se asociaban a presentar RI únicamente en los 42 pacientes con AR. En la Tabla 54 se resumen las principales características clínico-analíticas según la presencia de RI en los pacientes con AR.

	AR HOMA-RI ≤2.75 N=14 n (%)	AR HOMA-RI > 2.75 N=28 n (%)	P valor
Datos epidemiológicos			
Mujeres	3 (21.4)	15 (53.6)	0.047
Edad (media ± σ)	74.5 ± 7.7	74.5 ± 7.7	0.873
Retraso hasta visita reumatólogo días (mediana [RIQ])	92 [61-188]	64.5 [33-133.5]	0.423
Antecedentes patológicos			
Exfumadores o fumadores activos	10 (71.4)	13 (46.4)	0.125
Diabetes mellitus	4 (28.6)	11 (39.3)	0.495
Dislipemia	7 (50.0)	21 (75.0)	0.105
Hipertensión arterial	9 (64.3)	18 (64.3)	1.000
Datos clínicos			
Pérdida de peso superior al 5%	4 (28.6)	10 (35.7)	0.643
Anorexia	3 (21.4)	15 (53.6)	0.047
Astenia	8 (57.1)	20 (71.4)	0.355
Rigidez matutina > 1 hora	13 (92.9)	27 (96.4)	0.608
Cintura escapular	7 (50.0)	24 (85.7)	0.013
Cintura pélvica	4 (28.6)	15 (53.6)	0.125
Edema	6 (42.9)	12 (42.9)	1.000
Pequeñas articulaciones de las manos	13 (92.9)	26 (92.9)	1.000
DAS28-VSG, mediana [RIQ]	6.1 [5.8-6.6]	6.4 [5.6-7.3]	0.330
DAS28-PCR, mediana [RIQ]	5.9 [4.6-6.0]	5.9 [5.0-6.6]	0.317
Variables antropométricas mediana [RIQ]			
Peso (kg)	71 [62.5-75]	72 [69.5-81]	0.224
Talla (cm)	164.5 [158-170]	158.5 [152-163.5]	0.027
IMC (kg/m ²)	25.1 [22.9-27.9]	28.9 [27.0-32.1]	0.005
Perímetro abdominal (cm)	95 [91-100]	103.5 [99.5-108.5]	0.005
Tensión arterial sistólica (mmHg)	137 [127-147]	135.5 [127.5-150]	0.659
Tensión arterial diastólica (mmHg)	72.5 [69-81]	75 [70-81.5]	0.637
Datos analíticos mediana [RIQ]			
Triglicéridos (mg/dL)	89.5 [71-101]	92.5 [77.5-153.5]	0.138
Colesterol total (mg/dL)	175.5 [156-184]	172 [157.5-188.5]	0.779
Colesterol HDL (mg/dL)	49.5 [43-59]	51 [40.5-59.5]	0.883
Colesterol LDL (mg/dL)	101.5 [91-122]	96.5 [79.5-120]	0.739
HbA1c (%)	5.85 [5.7-6]	6.2 [6-6.85]	0.003
VSG (mm/1ª hora)	43 [24-68]	50.5 [37-75.5]	0.292
PCR (mg/L)	28.9 [6.1-46.6]	24.7 [7.9-44.3]	0.915
FR positivo	4 (28.6)	10 (35.7)	0.643
ACPA positivo	5 (35.7)	8 (28.6)	0.637
FR y ACPA positivo	4 (28.6)	6 (21.4)	0.608
IL-6 (pg/mL)	13.7 [9.4-20.9]	9.8 [3.1-27.5]	0.104
TNF-α (pg/mL)	15.0 [10.7-16.2]	12.9 [7.2-17.7]	0.257

Tabla 54. Características basales relacionadas con la presencia o ausencia de RI en pacientes con AR.

En el análisis univariado, las variables asociadas a presentar RI fueron el sexo, el IMC, el perímetro abdominal, la afectación de cintura escapular y la anorexia. En concreto, las mujeres tenían 4 veces más probabilidad de presentar RI que los hombres (OR: 4.2; IC95%:0.97-18.5). Para el IMC, por cada 2 kg/m², la probabilidad de tener RI fue 1.24 veces superior (OR=1.24; IC95%: 1.12-1.37). Por otro lado, los pacientes que presentaban afectación de cintura escapular tenían 6 veces mayor probabilidad de presentar RI (OR=6.0; IC95%: 1.3-26.6). En cuanto al perímetro abdominal, por cada incremento de 5 centímetros, la probabilidad de presentar RI era casi 4 veces superior (OR=3.9; IC95%: 2.9-5.1). Y por último, si los pacientes referían anorexia en la visita basal la probabilidad de tener RI era 4.2 veces superior (OR=4.2; IC95%:0.97-18.5). En el análisis **multivariado**, el único factor independiente asociado a RI fue el perímetro abdominal (aOR=1.23, IC95%: 1.07-1.41). Los resultados del análisis de regresión logística multivariado se muestran en la Figura 24.

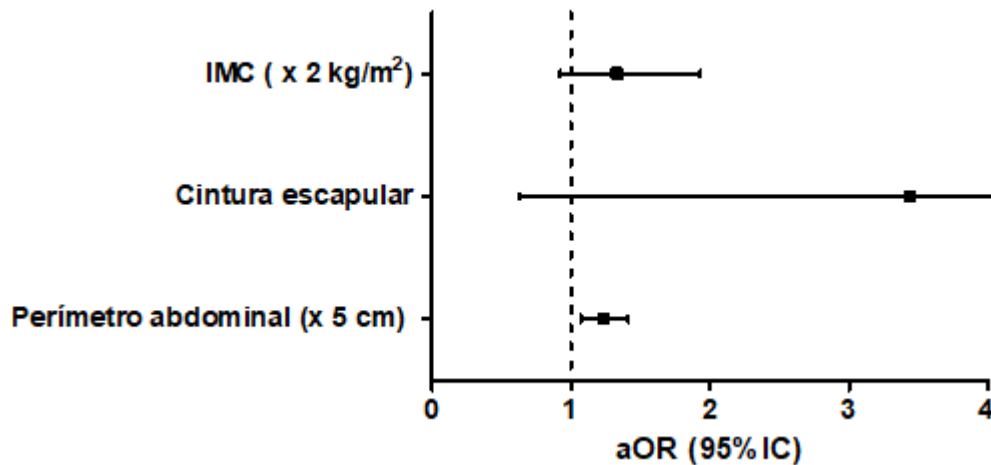


Figura 24. Análisis de regresión logística multivariado para determinar factores predictores de RI.

a. Composición corporal por DXA y resistencia insulínica en AR

De acuerdo con los resultados observados, el perímetro abdominal demostró ser el mejor predictor de RI. Como este marcador no siempre se correlaciona de forma precisa con la composición corporal, decidimos profundizar en el estudio de la composición corporal por DXA. En la Tabla 55 se muestran los datos densitométricos basales en ambos grupos.

	AR HOMA-RI \leq 2.75 N=14 Media \pm σ	AR HOMA-RI $>$ 2.75 N=28 Media \pm σ	P valor
Masa total kg	67.3 \pm 9.7	73.7 \pm 12.5	0.086
Grasa total g	24180 \pm 5797	31851 \pm 8237	0.002
Magra total g	40819 \pm 7152	39938 \pm 7146	0.394
Brazos grasa g	2493 \pm 727	3527 \pm 1061	0.003
Brazos magra g	4318 \pm 829	4475 \pm 1074	0.826
Piernas grasa g	6833 \pm 1439	8776 \pm 3069	0.022
Piernas magra g	12651 \pm 2778	12580 \pm 2632	0.601
Tronco grasa g	13977 \pm 4315	18603 \pm 4977	0.005
Tronco magra g	20840 \pm 3652	19841 \pm 3446	0.336
Cociente tronco/total	0.57 \pm 0.06	0.58 \pm 0.05	0.282
% masa grasa (respecto a masa total)	35.9 \pm 7.3	43.0 \pm 7.0	0.010
Índice masa grasa	9.0 \pm 2.3	12.9 \pm 4.0	<0.001
Grasa abdominal basal	1511.8 \pm 744.0	2026.8 \pm 786.8	0.067

Tabla 55. Datos densitométricos basales de composición corporal en el grupo de AR con RI y en el grupo sin RI.

Los pacientes con AR y RI tenían en promedio un mayor porcentaje de masa grasa total respecto a aquellos con HOMA-RI \leq 2.75 (43.0 \pm 7.0 vs 35.9 \pm 7.3, $p=0.010$), así como por regiones (piernas, brazos y tronco). Además, el índice *masa grasa total en kg/altura (m²)* fue superior en el grupo con RI ($p<0.001$). Las diferencias en la masa grasa entre grupos se ilustran en la Figura 25.

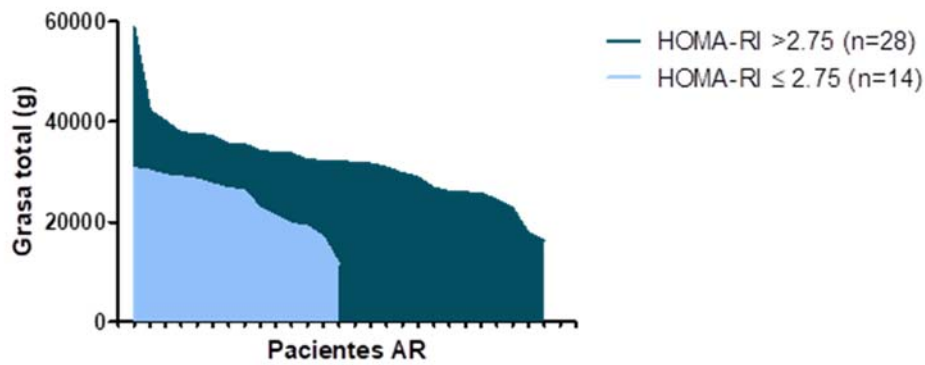


Figura 25. Ilustración que muestra la grasa total, ordenada de mayor a menor, de pacientes con AR según presencia o ausencia de RI (HOMA-RI>2.75). Se observa que la grasa total de la mayoría de pacientes con RI es superior a la grasa total más elevada de los pacientes sin RI.

Sin embargo, el cociente *masa grasa en tronco/masa grasa total*, que es indicativo de obesidad troncular, no mostró diferencias estadísticamente significativas. Por este motivo se analizó específicamente la masa grasa abdominal mediante Corevat¹¹ y se comparó entre grupos. Se observó una tendencia a tener más grasa abdominal en el grupo con RI, aunque no llegó a ser estadísticamente significativa ($p=0.067$). No hubo diferencias en la masa magra. En la Figura 26 se muestra la DXA de una paciente con RI y una sin RI.

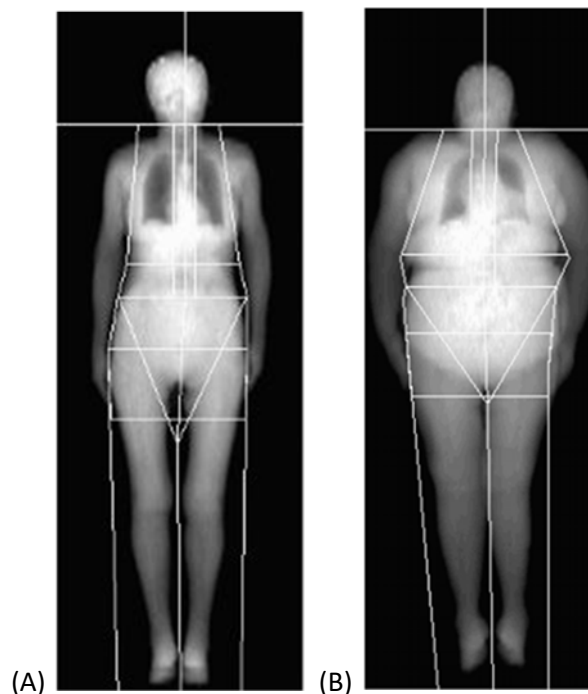


Figura 26. DXA de composición corporal de una paciente sin RI (A), junto a otra paciente con RI (B). Se observa la diferencia en la obesidad troncular y en extremidades, y la mayor presencia de grasa abdominal.

¹¹ Ver apartado de Material y Método 4.3.5.

Tras 12 meses de evolución y tratamiento no se observó un aumento de la grasa abdominal en ninguno de los dos grupos como se muestra en la Figura 27.

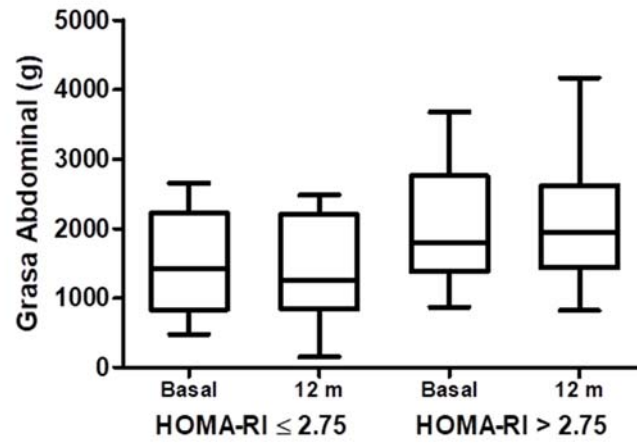


Figura 27. Evolución de la grasa abdominal tras 12 meses de tratamiento en el grupo de AR con RI y en el grupo de AR sin RI.

5.3.3. Resumen de los resultados de la sección 3

Los pacientes con AR de inicio tardío tienen más RI que los pacientes con PMR tanto en el momento diagnóstico, como tras 12 meses de tratamiento. Los pacientes con PMR son comparables con los controles sanos.

Tras 12 meses de tratamiento, la prevalencia de RI en pacientes con AR mejora, si bien no se muestran diferencias estadísticamente significativas con la prevalencia basal.

Los factores asociados con la presencia de RI en AR de inicio tardío fueron el sexo, la existencia de anorexia al inicio, el IMC, la afectación de cintura escapular y el perímetro abdominal. Sólo este último se demostró como predictor independiente en el estudio multivariado.

Los pacientes con AR y RI tenían un mayor porcentaje de masa grasa total, así como por regiones, junto con un índice superior de masa grasa total en kg/altura m^2 . También se describió una mayor grasa abdominal tanto basal como al año de evolución. No hubo diferencias en la masa magra.

6. Discusión

En esta tesis doctoral se presentan distintos análisis relacionados con la expresión clínica y la respuesta terapéutica de la artritis de inicio tardío. Ambos aspectos difieren de la artritis de inicio en el adulto joven, por lo que es importante profundizar en el conocimiento de una patología prevalente en un grupo de edad que cada vez es mayor.

La predilección por la cintura escapular de las artritis de inicio tardío provoca que en ocasiones se puedan diagnosticar erróneamente como PMR varias enfermedades del anciano. En esta cohorte de poliartritis del anciano la afectación de la cintura escapular en forma de pseudopolimialgia fue muy frecuente, independientemente del diagnóstico. La importancia de excluir enfermedades que simulen una PMR mediante la adecuada anamnesis, una correcta exploración física y las pruebas de imagen y de laboratorio que se requieran en función del diagnóstico alternativo, ha sido incluida en las recomendaciones EULAR/ACR del 2015 sobre el tratamiento de la PMR^[61]. En la presente serie los diagnósticos más frecuentes fueron la AR y la PMR, pero también hubo casos de espondiloartritis, conectivopatías o artritis por depósito de cristales con unas características clínicas al inicio indistinguibles. Estas similitudes clínicas en las formas de inicio que inducen a error fueron descritas por González-Gay^[54], Caporali^[56] y Pease^[55] et al, y posteriormente han sido cercioradas por otros trabajos^[58]. En sus estudios describían cómo pacientes que inicialmente eran diagnosticados de PMR, con la evolución recibían otro diagnóstico alternativo. Asimismo, las formas de AR de inicio tardío seronegativas presentan con más frecuencia clínica de cinturas que las formas seropositivas, lo que provoca que su forma de inicio sea indistinguible de la PMR^[64,65]. Además, es frecuente en práctica clínica que un paciente con AR del anciano seronegativa, en ocasiones presente brotes de artritis periférica y en otras ocasiones de pseudopolimialgia^[56,66,67]. Estos datos dejan patente la línea borrosa que separa estas dos enfermedades. Incluso hay autores que sugieren que la PMR y la AR del anciano seronegativa puedan ser la misma entidad^[63,249]. Por todo ello, uno de los puntos clave de esta tesis fue estudiar las diferencias fundamentales entre el grupo de pacientes con AR y el de PMR.

La prevalencia de AR en la población geriátrica alcanza el 2%, pero sólo el 20-30% de los pacientes con AR inician la sintomatología a partir de los 60 años^[51]. La ratio entre mujeres/hombres está reducida en la AR de inicio tardío (2:1) con respecto a la de inicio temprano (4:1)^[4,16,250]. Esta distribución es más homogénea a medida que evaluamos sectores de población más anciana^[42,251]. Los pacientes con AR de inicio tardío de la serie presentada, tenían una mediana de

edad al inicio de 76.5 años, con una distribución mujer/hombre de 1:1. Probablemente la elevada media de edad condicionó una distribución por sexos prácticamente equitativa. La AR de inicio tardío clásicamente se ha relacionado con un inicio agudo y sistémico^[6,15,16,22,25]. Este inicio se evidenció en más de la mitad de los pacientes de la cohorte a estudio. Tras la afectación de las pequeñas articulaciones de las manos, la afectación de cintura escapular (pseudopolimialgia) fue la segunda manifestación articular en frecuencia. Esta mayor afectación de hombros en AR de inicio tardío ha sido descrita en otras series^[21,25,249,250,252]. Otro dato clínico diferencial fue la frecuencia de edema en manos, dato característico de los ancianos y muy poco frecuente en jóvenes. Pease et al^[23] compararon una cohorte de AR de inicio tardío con otra de inicio temprano; ninguno de los jóvenes presentó edema, mientras que éste formaba parte del 11% de las formas de inicio tardío, porcentaje que es aún mayor en la cohorte a estudio. En cuanto a la inmunología destaca en esta cohorte que sólo un 40% de las AR fueron seropositivas. El 33% fueron para FR. Este porcentaje se aleja del 60-70% descrito en la literatura en la AR de inicio temprano, pero coincide con algunos de los estudios realizados en población anciana en los que la presencia de FR suele ser menor^[21,22,42,249,250]. No obstante, estos datos son controvertidos, ya que algunas cohortes describen porcentajes similares a los de las cohortes de jóvenes^[16,17,41]. En cuanto a los ACPA, sólo fueron positivos en el 28% de los pacientes. Un estudio reciente incluía pacientes de 5 cohortes de AR y en todas ellas se observaba un porcentaje menor de ACPA en el grupo de pacientes con AR de inicio tardío respecto al de inicio temprano, si bien su positividad oscilaba entre el 46 y el 80%, y por tanto era también superior a la de nuestra serie^[253]. El bajo porcentaje de FR y ACPA de nuestra serie respecto a otras se podría explicar por tratarse de una cohorte de artritis de inicio, y no de AR establecida, y por las diferencias en los criterios de inclusión en algunas cohortes de artritis del anciano. La mayoría de ellas son anteriores al 2010 y usan los criterios de clasificación de AR de 1987, menos sensibles pero más específicos, y posiblemente consideraban como PMR pacientes con clínica de cinturas aunque tuviesen artritis periférica, si estos eran seronegativos^[16,21,250,253].

En cuanto a la incidencia de PMR, se sitúa en el norte de España en 13.5 personas por 100.000 habitantes/año, y la media de edad al diagnóstico supera los 70 años^[54]. En la cohorte a estudio la media de edad fue de 74.8 años, de acuerdo con los datos de la literatura. Las mujeres sufren esta enfermedad entre 2 y 3 veces más que los hombres^[54]. Esto se vio reflejado en el grupo de pacientes con PMR ya que estaba mayoritariamente formado por mujeres. Todos los pacientes tenía afectación de la cintura escapular, la mayoría de cintura pélvica y ningún paciente presentaba artritis periférica. La clínica sistémica también fue muy frecuente. Chuang et al^[254] en

1982 describió una de las series clásicas de PMR cuyas características son muy similares. Reclutó un total de 96 pacientes con una media de edad de 72 años y un predominio femenino. Todos los pacientes presentaron afectación de cintura escapular, un 75% de cintura pélvica y hasta el 54% tenía sintomatología sistémica.

En nuestro estudio se hallaron algunas características que permitían diferenciar estas dos enfermedades al inicio. El predominio de género femenino fue superior en PMR respecto AR, como era de esperar y de acuerdo con los datos epidemiológicos descritos^[51,54]. Desde el punto de vista clínico, la afectación de cintura escapular, pero especialmente la pélvica, fue más frecuente en la PMR. Por contra, la afectación de articulaciones periféricas y el edema localizado fueron más frecuentes en AR de inicio tardío. En la elaboración de los criterios diagnósticos de la PMR de 2012 se reclutaron pacientes con PMR y se compararon con otras patologías inflamatorias y no inflamatorias. En dicho estudio los datos clínicos que mejor discriminaban AR de PMR fueron la artritis periférica y la afectación de cintura pélvica, tal y como sucede en nuestra serie^[60].

Los datos bioquímicos y hematológicos de laboratorio no permitieron diferenciar una de la otra en su forma de inicio. Sin embargo, el FR y los ACPA fueron más frecuentes en AR de inicio tardío, en tanto que ningún paciente con PMR resultó doblemente seropositivo. Es necesario conocer que la prevalencia de FR positivo en la senectud aumenta progresivamente, por lo que los ACPA serán el marcador inmunológico diferencial más específico entre AR y PMR^[64,65]. No obstante, cabe recordar el elevado porcentaje de seronegatividad en la AR del anciano, por lo que estos marcadores inmunológicos no siempre serán de ayuda.

Otro dato diferencial fue el hallado en las citocinas proinflamatorias. En la presente serie, aunque la IL-6 era superior a la de los controles en ambas enfermedades, estaba más elevada en el grupo con AR que en el grupo con PMR. Está descrito que los pacientes con AR de inicio tardío tienen un mayor aumento de IL-6 que los jóvenes, y en menor medida del TNF- α , especialmente en aquellos que tienen clínica pseudopolimiálgica^[24]. Por otro lado, en los pacientes con PMR también se ha descrito un mayor aumento de la IL-6^[71,255], y una baja implicación del TNF- α , como demuestra la falta de eficacia de los fármacos anti-TNF^[86]. El único estudio previo que comparaba IL-6 en AR de inicio tardío con la PMR, separaba a los pacientes con AR con clínica de pseudopolimialgia en un grupo aparte, encontrando una mayor elevación de la IL-6 en los pacientes con PMR o bien AR

con clínica de pseudopolimialgia, frente a los pacientes con AR de inicio tardío sin clínica de cinturas^[256]. La mayor elevación de la IL-6 en los pacientes con AR de inicio tardío de nuestra serie respecto a aquellos con PMR, se podría explicar por el elevado porcentaje de AR con afectación de cinturas. No obstante cabe recordar que no existen valores de normalidad de IL-6 en población anciana, por lo que la relevancia real de estas diferencias es difícil de interpretar y requiere de más estudios.

En cuanto al tratamiento, los inmunosupresores fueron más usados en AR de inicio tardío que en PMR de acuerdo con las guías de práctica clínica^[135,176]. Sin embargo, no hubo diferencias en la dosis acumulada de glucocorticoides ni en sus efectos adversos. Por otra parte, el porcentaje de remisión en PMR a los 12 meses fue muy superior al de los pacientes con AR de inicio tardío. Esto es debido al carácter menos crónico de la PMR, llegando en ocasiones a poder retirar de forma completa del tratamiento, con una menor necesidad de inmunosupresores^[63,254]; sin embargo hay que recordar que no existe un índice aceptado por la comunidad científica internacional para definir remisión en PMR, por lo que los datos de remisión están basados en criterios clínicos y analíticos no estandarizados.

Si analizamos los tratamientos recibidos en la cohorte completa de poliartritis del anciano, vemos que el uso de glucocorticoides fue constante y se contabilizaron un gran número de efectos adversos. El elevado uso de glucocorticoides en los pacientes ancianos se ha descrito en varias cohortes^[26,30,42], así como la elevada frecuencia de efectos adversos incluso con dosis bajas^[257]. Además, un porcentaje elevado de pacientes requirió inmunosupresores asociados. Es de destacar que la retirada de los mismos estuvo más relacionada a los efectos adversos que a ineficacia. Este dato había sido descrito por Busquets et al^[50] en un estudio realizado con datos nacionales del registro BIOBADASER, que describía que la edad era un factor de riesgo para retirar los FAME biológicos por efectos adversos. Sin embargo, otros estudios han mostrado tasas de efectos adversos similares con FAME sintéticos entre AR de inicio tardío y temprano^[41]. Otro dato a destacar en cuanto al tratamiento es que en esta cohorte muchos pacientes tuvieron errores terapéuticos, y algunos condicionaron brotes de la enfermedad. El frecuente número de errores terapéuticos es otra característica de este grupo de población. Algunos estudios estiman la adherencia al tratamiento en los ancianos entre el 26% y el 59%^[36], y hasta el 50% cometen errores en su administración^[37]. Estos problemas suponen un aumento de la morbimortalidad y

del gasto sanitario, pero además, la falta de adherencia se ha relacionado con tasas de remisión en AR más bajas^[38,39,258].

Otro de los aspectos centrales de esta tesis doctoral pretende ahondar en el comportamiento de los índices de actividad de la AR en población anciana y evaluar su posible intercambiabilidad, así como definir los factores asociados a un peor pronóstico.

Diversas cohortes de AR de inicio tardío describen índices de actividad muy elevados al inicio de la enfermedad, de acuerdo con el carácter explosivo, poliarticular y sistémico característico de este grupo de población^[16,18,20,26,42]. Ésta marcada elevación de los índices de actividad al inicio y su carácter sistémico se confirmaron en nuestra cohorte de pacientes donde la mayoría de pacientes inicialmente fueron clasificados como alta actividad y muchos presentaban clínica sistémica. Sin embargo, y también de forma abrupta, se observó una rápida mejoría en todos los índices desde el primer mes de tratamiento, con paralelismo entre los índices DAS28-VSG y DAS28-PCR, y entre SDAI y CDAI, así como un marcado descenso de los reactantes de fase aguda^[18,20].

Otro dato de interés fue que los diversos índices usados en AR de inicio tardío tenían una muy buena correlación tanto basal como en el seguimiento, lo que era de esperar, pues todos ellos están validados para medir actividad en AR. Esta correlación fue especialmente buena cuando comparamos DAS28-VSG con DAS28-PCR y SDAI con CDAI, por la propia definición de los índices. Esta elevada correlación ha sido demostrado en varios estudios, aunque ninguno de ellos se ha centrado en población anciana^[97,114–116,124,126,259–262].

Sin embargo, al estudiar la concordancia hallamos discrepancias, ya que no todos los índices parecían clasificar igual. El porcentaje de pacientes en remisión o baja actividad varió según el índice que se aplicaba. Las tasas de remisión de esta cohorte fueron similares a las descritas en la literatura^[118–127,263], aunque cabe recordar que estos datos son de cohortes no centradas en población geriátrica. DAS28-PCR fue el índice menos estricto y muchos pacientes eran clasificados como remisión a los 12 meses, en tanto que este porcentaje se reducía si usábamos DAS28-VSG, aún más con SDAI y CDAI, y por último, el más exigente resultó ACR/EULAR.

En primer lugar se comparó DAS28-VSG con DAS28-PCR. Diversos estudios han demostrado una baja o moderada concordancia entre ellos^[112,113,115,116,123,126,259,260,264–267]. DAS28-PCR en general infraestima la actividad de la enfermedad y sobrestima las tasas de remisión. Esto es especialmente relevante en pacientes inactivos, ya que la concordancia disminuye progresivamente cuantos más pacientes alcanzan la remisión o la baja actividad. Sólo 4 estudios^[118,266,268,269] han demostrado una buena concordancia entre estos dos índices. Esto podría ser debido a un sesgo de inclusión, pues se evaluaban AR de inicio, con alta actividad, que como se ha mencionado, aumenta la concordancia. No existen estudios que evalúen específicamente la concordancia de estos índices en población geriátrica, pero en algunos se estratificaban los resultados por edades y objetivaron que la diferencia era algo más marcada en mujeres ancianas^[113,116,264,269]. Los resultados de nuestra cohorte de AR de inicio tardío demuestran esta concordancia moderada entre DAS28-VSG y DAS28-PCR desde el inicio, incluso con alta actividad, empeorando hasta concordancia baja a los 12 meses de tratamiento, momento en el que un número superior de pacientes estaba en remisión o baja actividad. El índice kappa a los 12 meses fue similar a los valores más bajos descritos en los estudios publicados, quizá por la mayor discrepancia entre VSG vs PCR presente en ancianos, y en relación al incremento de la VSG con el envejecimiento^[132]. Estos datos implican que, aunque los dos índices son herramientas útiles para determinar la actividad de la enfermedad en los pacientes con AR de inicio tardío, no son directamente intercambiables.

Por otra parte, cuando se comparaba DAS28 con SDAI y CDAI, los resultados observados eran discretamente mejores. La concordancia entre ellos era buena al inicio de la enfermedad, cuando había más pacientes en alta actividad; sin embargo, disminuía a baja-moderada a los 12 meses de evolución, cuando existía un porcentaje mayor de pacientes en remisión, ya que DAS28 clasificaba más pacientes como remisión o baja actividad. Esta baja concordancia era más pronunciada cuando se comparaban SDAI o CDAI con DAS28 usando PCR. Varios estudios demuestran esta baja-moderada concordancia entre DAS28 y CDAI o SDAI, que empeora a medida que aumenta el número de pacientes en remisión^[112,114,116,120,121,123–126,261–263,270]. El índice kappa en estos estudios muestra una mayor concordancia en los estudios que como población diana incluyen pacientes con AR muy activa, y valores más bajos de concordancia cuando se comparan CDAI y SDAI con DAS28-PCR en lugar de DAS28-VSG, al igual que sucede en nuestros resultados. Ninguno de estos estudios está realizado de forma específica con pacientes ancianos. Por todo lo explicado tampoco podremos asumir intercambiabilidad entre DAS28 y SDAI o CDAI, especialmente en pacientes en remisión o baja actividad, particularmente si usamos la PCR para calcular el DAS28.

Sin embargo, en nuestra cohorte, destacó una concordancia excelente entre SDAI y CDAI, incluso en pacientes en remisión, hecho que hace plantearse si SDAI, que incluye PCR, aporta algún valor añadido sobre CDAI. Esta elevada concordancia ha sido demostrada en varias publicaciones^[97,124,261]. En base a estos resultados, Aletaha et al^[118] han cuestionado la utilidad de añadir PCR a CDAI para calcular SDAI y la necesidad de que existan dos índices que parecen ser prácticamente intercambiables.

Por último se evaluó comparativamente el índice ACR/EULAR, que es el más exigente. Éste sólo mantenía una concordancia aceptable con SDAI y CDAI, en tanto que, con DAS28, especialmente DAS28-PCR, la concordancia resultó muy baja, dado que éste es el índice más permisivo. Existen escasos estudios que comparen este índice de remisión con el resto, pero los que hay emiten resultados similares^[124,263,271]. Es un índice muy restrictivo que sólo tiene una concordancia aceptable con la remisión según SDAI o CDAI, en tanto que la concordancia con DAS28 es muy baja. De nuevo, ninguno de estos estudios está realizado en ancianos.

Como conclusión podríamos decir que el riesgo de la variabilidad de los índices en pacientes mayores recae en que, si usamos estrategias T2T para el seguimiento de los enfermos con AR, la actitud puede cambiar según el índice que sea utilizado para definir remisión. Siguiendo las recomendaciones actuales, si el paciente no está en remisión o baja actividad, se debería intensificar el tratamiento inmunosupresor, y por tanto, en función del índice elegido, se modificaría la decisión terapéutica en este grupo de población frágil. También es de vital importancia usar siempre el mismo índice para el seguimiento de un paciente, ya que como hemos dicho, no son intercambiables.

Por otra parte se analizaron los predictores de no alcanzar buena respuesta en este grupo de población. Estos fueron la mayor actividad basal, el sexo femenino, el retraso diagnóstico, el HAQ previo y la hipertrigliceridemia. Tanto el sexo, como la actividad basal y el HAQ, perdían su significación en el estudio multivariado, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra, en tanto que, el retraso diagnóstico y la hipertrigliceridemia, mantenían su significación estadística.

La ventana de oportunidad, ampliamente descrita en la literatura^[127,176,272-276], se confirma en esta serie de AR del anciano. Las comorbilidades y el dolor intercurrente de otro origen, hacen que en ocasiones sea difícil el diagnóstico precoz en los pacientes mayores, por lo que es especialmente importante establecer circuitos de derivación rápida de artritis de inicio en este grupo de población y formar a los médicos de atención primaria en la detección de estos casos.

En cuanto a la hipertrigliceridemia, existen diversas interpretaciones de su detección como factor de mal pronóstico. Los trastornos de los lípidos están fuertemente relacionados con los procesos inflamatorios. La inflamación crónica condiciona una alteración en las lipoproteínas totales, y de forma más marcada un descenso en el HDL, empeorando así el índice aterogénico^[277]. En la presente cohorte el índice aterogénico basal resultó peor en los pacientes que en los controles, a expensas de un menor colesterol HDL. Y durante el seguimiento, se observaba una mejoría del mismo paralelamente al de los reactantes de fase aguda y de las citocinas proinflamatorias. Además las citocinas proinflamatorias ejercen efectos sobre el tejido adiposo y a nivel hepático incrementan la síntesis de ácidos grasos libres y triglicéridos^[278]. Se ha observado que pacientes con niveles altos de PCR tienen mayor elevación colesterol total, triglicéridos y LDL, y un descenso significativo de HDL^[279]. También hay estudios que demuestran el efecto inverso; pacientes bien controlados mejoran su perfil aterogénico^[280,281], y se ha observado paralelismo entre esta mejoría y los índices de actividad^[282]. Por tanto, pacientes más activos, con más inflamación, tendrán una mayor hipertrigliceridemia, pudiéndose explicar así su relación con los índices de actividad en esta serie.

El sexo femenino se ha descrito en múltiples estudios como factor de mal pronóstico^[23,127,271,273], y este efecto es más marcado en ancianos^[283-285]. No obstante, los datos al respecto son controvertidos, ya que se pone en duda si estas diferencias son debidas a los instrumentos de medida más que a la actividad inflamatoria en sí misma^[176,286-288].

También se observó que a mayor actividad basal, mayor probabilidad de no obtener buena respuesta clínica al año. Esta relación ha sido demostrada en varias cohortes de artritis de inicio^[273,289-292]. Aletaha et al estudiaron una cohorte de pacientes con AR y observaron que la actividad basal y durante los 3 primeros meses se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el nivel de actividad al año de tratamiento^[293].

Por último, una peor capacidad funcional inicial condicionó un peor pronóstico a largo plazo^[290]. La mayoría de estudios señalan peor funcionalidad evolutiva de los pacientes con artritis del anciano, y la edad ha demostrado ser un marcador independiente de mal pronóstico funcional^[16-18,18,27,30,31,42,294]. Además, como los índices de actividad incluyen variables valoradas por los pacientes (PROs), esta disminución funcional puede implicar una sobrestimación de la actividad clínica en los índices de actividad, por lo que puede haber un sesgo de magnificación de la EVA y por tanto de los índices de actividad^[141]. En la presente serie el descenso de la funcionalidad en la AR del anciano se correlacionó con mayores índices de actividad. En la literatura, DAS28, SDAI y CDAI, han demostrado tener una buena correlación con el HAQ y con el daño estructural^[18,31,100,118,126,261,270]. Kram et al analizaron la cohorte ESPOIR que el grupo con AR de inicio tardío tenía menores tasas de remisión y un peor índice HAQ^[29]. Parte de estos resultados funcionales y en los índices de actividad, se podrían explicar por un menor uso de FAME en este grupo de población^[17,18,41,51], pero también por una menor capacidad funcional basal en los ancianos antes del desarrollo de la enfermedad^[27]. No obstante es muy importante que el buen control de la enfermedad, demostrado por índices contruidos como DAS28, se correlacione con una evaluación real de la calidad de vida como HAQ, ya que para el paciente es lo que resulta más relevante. Este dato apoyaría, por otra parte, un control igual de exigente de la actividad inflamatoria en población anciana.

El último punto de estudio de esta tesis doctoral se centró en analizar la prevalencia de RI en los pacientes con AR de inicio tardío y PMR, así como determinar los factores asociados a su desarrollo.

Se ha descrito un aumento de la RI en pacientes con AR establecida que no depende del tratamiento administrado ni del IMC, lo que sugiere que la inflamación en sí misma es determinante^[159,161,162,167,194]. Sin embargo, existen datos controvertidos sobre los cambios metabólicos que acontecen en fases tempranas de la AR^[151,152,169,177,178,295]. Diversos estudios de AR de inicio, de menos de un año de evolución, han mostrado un aumento de la RI en fases iniciales de la enfermedad, aunque no todos han evidenciado su asociación con la actividad inflamatoria^[151,152,169,178]. No obstante, algunos de estos estudios tenían limitaciones metodológicas: no tenían grupo control sano, excluyeron pacientes por encima de 65 años, los pacientes ya habían recibido tratamiento o bien el IMC de los pacientes era superior al de los

controles. El único estudio que no evidenció más RI en pacientes con AR de inicio comparándolos con controles sanos fue el realizado por Manrique-Rija et al^[177] en nuestro país. En este estudio no se encontraron diferencias en la RI medida por HOMA, ni al inicio de la enfermedad ni a los 6 meses de su evolución. En resumen, los datos que vierten estos estudios indican que lo que sucede en fases temprana de la AR en referencia a la RI, está por aclarar. Los resultados de la serie aquí presentada apuntaron a un aumento de la RI en AR desde el diagnóstico. La prevalencia de RI basalmente en los pacientes con AR fue el doble que la de los controles. Es decir, en el momento del diagnóstico, antes de iniciar tratamiento, se evidenció un claro aumento de la RI. Este estudio es el primero que existe en AR de inicio tardío, así como uno de los pocos realizados en AR precoz sin ningún tipo de tratamiento, que apoyaría la existencia de un estado de pre-AR en el que ya existen cambios inflamatorios y metabólicos previos al diagnóstico. Esta serie cuenta con un grupo control sano de la misma franja de edad y ninguno de los pacientes había realizado tratamiento en el momento de la determinación analítica. Además existen datos de HOMA-RI de población española ajustados por edad^[157].

En lo que concierne al papel de diferentes tratamientos sobre la RI, varios estudios demuestran un efecto beneficioso de los FAME sintéticos, de los biológicos anti-TNF y algunos no anti-TNF sobre la RI^[150,163,168-173]. Por otro lado, los glucocorticoides son causa conocida de intolerancia a la glucosa y, dado su amplio uso en AR, cabría esperar que fueran responsables, al menos en parte, de la RI en estos pacientes. Sin embargo, varios estudios han encontrado una relación discreta o nula entre los corticoides a dosis bajas, la presencia de síndrome metabólico y de RI en pacientes con AR^[161,174,175]. Estos datos sugieren que su acción sobre la inflamación contrarresta, al menos parcialmente, su efecto sobre la RI. Por ello, y como confirmó nuestro estudio, tras 12 meses de tratamiento con glucocorticoides y/o FAME, el grado de inflamación mejoraba y secundariamente también la RI. Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, esta mejora sólo pudo ser debida a la disminución del estado inflamatorio, ya que no se modificaron los otros factores de riesgo cardiovascular clásicos. No obstante, como la AR es una enfermedad inflamatoria crónica, era de esperar que la RI siguiese siendo superior a la de los controles sanos, tal y como se evidenció.

En población general, la RI es un factor de riesgo establecido para las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus, por lo que tiene una implicación fundamental en el

síndrome metabólico^[296]. El principal factor determinante en población general para el aumento de la RI es la obesidad abdominal^[297]. Otros factores que contribuyen, incluyen la hipertensión arterial y la edad. Los estudios realizados con AR muestran estos factores de riesgo clásicos, pero además incorporan otros relacionados con la inflamación como los reactantes de fase aguda, las citocinas proinflamatorias o los índices de actividad^[161,164,298]. Los factores asociados con la presencia de RI en AR de inicio tardío en la presente serie fueron el sexo femenino, la existencia de anorexia al inicio, la afectación de la cintura escapular, el IMC y el perímetro abdominal. El aumento de RI en mujeres, es contrario a los datos publicados en la literatura^[296,297]. No obstante las series publicadas son de pacientes jóvenes en los que las mujeres tienen el efecto protector de los estrógenos. Los pacientes con afectación de cinturas presentan mayor carga inflamatoria que los que únicamente tienen artritis periférica, lo que podría justificar que la RI en estos pacientes fuera superior. Sin embargo, no se pudo demostrar una relación entre los índices de actividad y la RI, ni tampoco con los reactantes de fase aguda o las citocinas proinflamatorias. Asimismo, la anorexia en pacientes con AR se ha asociado con una mayor elevación de citocinas proinflamatorias, en concreto con el TNF, y este a su vez con el aumento de RI^[201]. En nuestra serie el TNF en sangre periférica no resultó superior en el grupo de pacientes con RI, quizá porque las diferencias se hallan en tejidos diana como hígado, músculo o tejido adiposo, y sus concentraciones se correlacionan de forma imprecisa con las de sangre periférica^[162], pero la anorexia si se relacionó con la RI.

En el estudio multivariado de la presente serie, sólo el perímetro abdominal se demostró como predictor independiente de aumentar la RI en la AR, probablemente en relación al pequeño tamaño de la muestra. Los pacientes con AR presentan una tendencia a la obesidad troncular que se correlaciona con la adiposidad visceral^[201]. Esta alteración forma parte de la obesidad caquética reumatoide y es un factor que contribuye al riesgo cardiovascular y a la RI^[153,187,215–217]. Otros estudios han mostrado que un mayor perímetro abdominal en pacientes con AR se asocia a una mayor RI^[158,164,205]. Dessein et al^[164] describieron que el factor más relacionado con el HOMA-RI era la obesidad abdominal, con un efecto superior al de la actividad de la enfermedad^[164]. Estos cambios descritos en AR pueden verse incrementados en ancianos ya que el propio envejecimiento produce un aumento progresivo de la masa grasa^[243]. Estos datos sugieren que la valoración única del IMC en los pacientes con AR puede subestimar la composición grasa corporal, lo que a su vez conlleva una subestimación del riesgo cardiovascular, hecho que sería especialmente destacable en los pacientes ancianos. De esta forma, el perímetro abdominal no

siempre se correlaciona de forma precisa con en el IMC o con la composición corporal, por lo que decidimos profundizar en el estudio del mismo mediante DEXA.

Por protocolo, se suele hacer una DEXA basal a los pacientes ancianos con AR, por lo que añadir una determinación sistemática de la composición corporal en práctica clínica podría aportar una información importante, sin someter al paciente a más exploraciones. En nuestro estudio observamos que los pacientes con AR de inicio tardío y RI tenían un mayor porcentaje de masa grasa total, así como por regiones, junto con un índice de masa grasa total también superior. De igual forma, se describió una mayor grasa abdominal tanto basal como al año de evolución. Se podría considerar la obesidad como un estado de activación inflamatoria ya que el tejido adiposo no es un órgano de almacenaje pasivo, sino que se ha descrito como un órgano metabólicamente activo con capacidad para secretar mediadores que intervienen en el metabolismo, la inmunomodulación y la homeostasis vascular^[162,295,299]. De nuevo en la presente serie, tras 12 meses de evolución y tratamiento, no se observó una modificación de la grasa abdominal, igual que sucedió con la RI, ya que no hubo un aumento de la grasa visceral en ninguno de los dos grupos. Es decir, que el aumento de la grasa abdominal no estaba inducido por el tratamiento, sino que estaba presente desde el diagnóstico, apoyando la existencia de un estado de pre-AR. Por otro lado, los resultados de este estudio apoyarían la recomendación del control ponderal en los pacientes con AR.

En PMR, en la que los trabajos son aún más escasos, cabría esperar que como se trata de una enfermedad inflamatoria que comparte algunas citosinas proinflamatorias con la AR, presentase también un aumento de la RI, ya que ésta se atribuye a la inflamación. El estudio más amplio es el realizado por Kreiner et al^[182] en 15 pacientes con PMR, donde se observó una disminución de la sensibilidad insulínica. En el artículo se relacionaban estos cambios con variaciones en las citocinas proinflamatorias, TNF α o IL6, como sucede en la AR. En otro artículo anterior, en 8 pacientes con arteritis de células gigantes asociada a PMR, se observó un aumento de la RI con test directos, que se normalizaba tras el tratamiento^[181]. Sin embargo, en la presente serie, los pacientes con AR de inicio tardío tenían el doble de RI que los pacientes con PMR tanto en el momento diagnóstico como tras 12 meses de tratamiento. Y los pacientes con PMR eran comparables en RI a los controles sanos. No hubo diferencias antropométricas ni analíticas que justificasen la diferencia, así como tampoco las hubo en la distribución de los factores de riesgo

cardiovascular en los dos grupos, salvo en el tabaquismo, que fue superior en el grupo con AR. La glicohemoglobina también resultó igual entre AR y PMR, y dentro del rango de la normalidad, por lo que los hallazgos no se podrían justificar porque hubiese DM no diagnosticada en el grupo con AR.

Estas diferencias en cuanto a la RI en AR y PMR sugieren que la inflamación en sí misma no es un factor de riesgo, sino que lo es el tipo de inflamación y su duración, junto con los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Numerosos estudios han establecido que varios mediadores inflamatorios que están involucrados en la artritis, particularmente el TNF- α o la IL-6, están relacionados con la RI^[160,161]. Quizá la diferencia de RI entre AR y PMR observada se puede explicar por la menor implicación del TNF- α en la PMR (menos que la IL-6), molécula proinflamatoria que está muy implicada en la RI y en la caquexia reumatoide^[86]. Sin embargo no encontramos diferencias en esta serie en el TNF- α en sangre periférica entre AR y PMR, aunque no se determinó su acción en tejidos. No obstante, sí que se encontró una mayor elevación de IL-6 en los pacientes con AR que en el grupo con PMR, lo que sugiere que esta citosina podría estar implicada en las diferencias metabólicas observadas. En un estudio de Chung et al^[161] la IL-6 fue la citosina inflamatoria más relacionada con RI en AR. Un dato clínico-epidemiológico que apoyaría las diferencias en la RI entre las dos enfermedades es el diferente espectro de las causas de morbimortalidad asociadas a cada una de ellas. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con AR, en los que el aumento del riesgo cardiovascular está ampliamente documentado^[144-150]. Sin embargo no está claro el aumento del mismo en un estado inflamatorio como la PMR, y los datos que aportan los estudios son contradictorios^[300-302]. Varios estudios retrospectivos con amplias cohortes poblacionales recientes que evalúan las causas de mortalidad en pacientes con PMR y arteritis de células gigantes no observan un incremento de la mortalidad cardiovascular, ni siquiera en aquellos con un mayor tiempo de evolución^[183,185,301,302]. De acuerdo con estos datos, deberíamos ser más exigentes en el control de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con AR que en los enfermos con PMR.

Una limitación del estudio fue el tamaño de la muestra, que limita la potencia estadística para analizar las distintas enfermedades y es debida a la baja incidencia de estas patologías, la limitación etaria y la necesidad de que fuesen pacientes sin tratamiento previo. Las limitaciones en el cálculo de los índices son intrínsecas a su definición, como por ejemplo las debidas a la variabilidad biológica del paciente o las propias del laboratorio en aquellos que incluyen datos

analíticos. Además no existe un *gold standard* para establecer puntos de corte óptimos en pacientes ancianos, aunque los que se aplican están ampliamente validados. Otra limitación relacionada con el estudio de la resistencia insulínica fue que se usó un test indirecto para la determinación de la RI (HOMA-RI), aunque se trata de un índice ampliamente aceptado y con una excelente correlación con los test directos. Algunas de las fortalezas del estudio son su diseño longitudinal, la valoración por un único reumatólogo que hace que todas las evaluaciones y la toma de decisiones sean consistentes, y el elevado número de variables clínicas y de laboratorio analizadas en una misma cohorte. Además se trata de una serie de artritis de inicio, con las diferencias que esto supone respecto a las series de artritis del anciano establecidas

En resumen, la AR del anciano y la PMR son difíciles de diferenciar en su forma de inicio, y su tratamiento se debe ajustar al diagnóstico específico. Existen algunas claves clínico-analíticas que pueden ayudar a su diagnóstico diferencial. Por otro lado, los índices de actividad en AR del anciano no son intercambiables y se deben conocer sus diferencias si se usan estrategias de T2T para el seguimiento, ya que puede variar la actitud terapéutica en función del índice escogido. Uno de los principales factores de mal pronóstico en estos pacientes es el retraso diagnóstico, por lo que establecer circuitos de derivación precoz es fundamental. Y por último, la RI en reumatismos del anciano depende del tipo de inflamación, y en AR de inicio tardío está presente desde el momento diagnóstico y se relaciona fundamentalmente con la obesidad troncular. Por ello, y en aras a prevenir el aumento de riesgo cardiovascular en estos pacientes, resulta capital además de conseguir el máximo control de la inflamación, dar consejos para el control ponderal.

7. Conclusiones

- I. La AR del anciano y la PMR son difíciles de diferenciar en su forma de inicio, pero existen algunas claves clínico-analíticas que pueden ayudar a su diagnóstico diferencial. Su tratamiento se debe ajustar al diagnóstico específico, sin olvidar las comorbilidades y la posible yatrogenia de un grupo de población frágil.
- II. Los índices de actividad en AR del anciano no son intercambiables y su concordancia disminuye a medida que hay más pacientes inactivos. Será imprescindible conocer las diferencias entre los índices de actividad en AR del anciano si se usan estrategias de tratamiento T2T, ya que puede variar la actitud terapéutica en función del índice escogido.
- III. Uno de los principales factores de mal pronóstico en la AR del anciano es el retraso diagnóstico, por lo que es fundamental establecer circuitos de derivación precoz.
- IV. Los pacientes con AR de inicio tardío presentan RI desde el momento del diagnóstico y se halla en relación con la obesidad troncular, por lo que se debería incidir en el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular desde el inicio de la enfermedad.
- V. Los pacientes con PMR, pese a su estado inflamatorio, no presentan un aumento de la RI.

8. Líneas de futuro

En línea con el inicio de esta tesis doctoral, en relación a su marcado carácter clínico y dada la necesidad creciente de una consulta especializada en pacientes ancianos, desde enero del 2013 se generó una consulta monográfica de reumatología geriátrica que lleva 6 años en funcionamiento y está totalmente consolidada. Desde su inicio se han visitado un total de 756 pacientes, y en la actualidad funciona como una consulta monográfica de artritis de inicio en mayores de 60 años. Dados los resultados de la tesis se pretende establecer un protocolo de control de diversos factores de riesgo cardiovascular en AR del anciano con la colaboración de la enfermera especializada en reumatología del servicio. Se realizarán visitas en las que se eduque a los pacientes en una vida menos sedentaria y en la importancia de la pérdida de peso, entre otras.

Los datos de esta tesis han sido presentados en la Sociedad Catalana de Reumatología de abril del 2019, siendo aceptados como comunicación oral. Así mismo han sido aceptados como comunicación tipo póster en el congreso nacional (SER) y europeo (EULAR) de reumatología de este año. También se han enviado al congreso americano de reumatología (ACR) del que esperamos respuesta.

En la actualidad estamos trabajando en la elaboración de dos artículos originales para su publicación en revistas de impacto en el ámbito de la reumatología. Un primer artículo sobre la correlación y concordancia de los índices de actividad en AR del anciano, y un segundo sobre resistencia insulínica en AR del anciano y PMR.

A lo largo del 2019-2020 tenemos la intención de realizar estudios paralelos de la misma cohorte con datos recogidos pero no analizados durante la realización de esta tesis doctoral. Se dispone de un estudio del eje corticoadrenal previo al inicio del tratamiento y tras 12 meses de evolución. Sobre la inhibición del eje corticoadrenal, trabajo colaborativo con análisis clínicos, ya se publicaron resultados parciales en congresos de reumatología y bioquímica hace 2 años. También se dispone de datos de subpoblaciones linfocitarias y hormonas sexuales relacionadas con el metabolismo óseo, del que se podrán desarrollar varios subanálisis.

Simultáneamente, mediante la reserva de seroteca de los pacientes de la presente serie se están desarrollando dos líneas de investigación paralelas. Una primera en colaboración con el Hospital de San Diego (EEUU) sobre eicosanoides proinflamatorios que puedan servir como biomarcadores o sugerir patogenia de la enfermedad. Parte de estos resultados han sido presentados como comunicación tipo póster en el congreso ACR del 2018, y en los congresos SER y EULAR del 2019. El primer original que recoge estos resultados está pendiente de revisión en una revista indexada

de primer cuartil en el ámbito de la reumatología. Y una segunda línea de investigación, que está siendo desarrollada en nuestro servicio, sobre masa ósea y osteoinmunología en la artritis del anciano.

Por todo ello consideramos que los próximos años serán plenamente productivos desde el punto de vista de la publicación biomédica y pensamos que gracias a la conservación de muestras biológicas congeladas podremos ampliar más puntos de interés en esta patología para seguir desarrollando esta línea de investigación.

9. Anexos

9.1. Relación de figuras

Figura 1. Manos de dos pacientes con AR de larga evolución.....	6
Figura 2. Imágenes ecográficas de un paciente con PMR.....	16
Figura 3. Manos con nódulos.....	20
Figura 4. Radiografías de paciente con depósito de pirofosfato cálcico.....	21
Figura 5. Mano de paciente con RS3PE.....	22
Figura 6. Imagen de sacroileítis.....	23
Figura 7. Articulaciones incluidas en el recuento articular de DAS28, SDAI y CDAI.....	26
Figura 8. Diferentes ejemplos de escalas para valorar el dolor de los pacientes.....	28
Figura 9. Modelo molecular que explica la relación entre inflamación y RI en la AR.....	40
Figura 10. Distribución corporal en DXA.....	45
Figura 11. DXA corporal total.....	45
Figura 12. Mecanismos que relacionarían la obesidad con la inflamación.....	47
Figura 13. Resumen de los cambios metabólicos que se producen en AR.....	49
Figura 14. Protocolo de derivación a la consulta monográfica de artritis de inicio tardío.....	64
Figura 15. Cronograma de las visitas del estudio.....	65
Figura 16. Distribución de los diagnósticos de los pacientes incluidos.....	83
Figura 17. Gráfica que ilustra el número de ingresos o estancias en urgencias.....	91
Figura 18. Evolución temporal de la puntuación media de los índices.....	100
Figura 19. Evolución temporal de la media de VSG y PCR.....	100
Figura 20. Clasificación de la actividad de la AR.....	102
Figura 21. Correlación entre dosis de corticoides a los 12 meses y los índices de actividad.....	107
Figura 22. Correlación entre los diferentes índices de actividad y el HAQ.....	108
Figura 23. Gráfica de distribución del HOMA.....	114
Figura 24. Análisis de regresión logística para determinar factores predictores de RI.....	116
Figura 25. Ilustración que muestra la grasa total.....	118
Figura 26. DXA de composición corporal.....	118
Figura 27. Evolución de la grasa abdominal.....	119

9.2. Relación de tablas

Tabla 1. Criterios diagnósticos de AR del American College of Rheumatology (ACR) 2010	6
Tabla 2. Diferencias entre AR de inicio tardío, PMR y RS3PE.....	8
Tabla 3. Resumen de las diferencias entre la AR del anciano y AR del joven	12
Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la AR de inicio tardío	13
Tabla 5. Diagnóstico diferencial de la PMR	14
Tabla 6. Criterios de clasificación de PMR de Chuang y Hunder, y de Healey.	15
Tabla 7. Criterios de clasificación de PMR ACR/EULAR 2012	16
Tabla 8. Principales diferencias entre PMR y AR de inicio tardío.....	18
Tabla 9. Criterios diagnósticos de RS3PE.....	22
Tabla 10. Características de los índices DAS28, SDAI y CDAI	26
Tabla 11. Criterios de respuesta de EULAR para PMR	32
Tabla 12. Índice de actividad de PMR	32
Tabla 13. Resumen de los dominios que se preguntan en el cuestionario HAQ	34
Tabla 14. Índice de comorbilidad de Charlson.	35
Tabla 15. RDCI o Rheumatic Disease Comorbidity Index	36
Tabla 16. Correlaciones entre características de los pacientes con AR y RI	41
Tabla 17. Índices o cocientes usados en cálculos de composición corporal.....	46
Tabla 18. Variables recogidas en la visita basal.....	66
Tabla 19. Variables recogidas en las visitas de seguimiento.....	67
Tabla 20. Valores de normalidad de los parámetros hematológicos.....	68
Tabla 21. Valores de normalidad de los parámetros bioquímicos.....	70
Tabla 22. Variables clínico-epidemiológicas basales de los pacientes.....	81
Tabla 23. Variables basales hematológicas y bioquímicas de los pacientes.....	82
Tabla 24. Variables basales inmunológicas y genéticas de los pacientes	82
Tabla 25. Características basales de los pacientes con AR de inicio tardío.....	84
Tabla 26. Características basales de los pacientes con PMR.....	85
Tabla 27. Características analíticas de los pacientes en la visita basal versus los controles.....	87
Tabla 28. Características inmunológicas de los pacientes en la visita basal versus los controles ...	87
Tabla 29. Características analíticas de los pacientes en la vista basal versus la visita de los 12 meses.....	88
Tabla 30. Dosis de corticoides a los 12 meses de evolución de los pacientes.	89
Tabla 31. Evolución del HAQ previo al inicio de la enfermedad y durante el seguimiento.	90

Tabla 32. Distribución por sexo y edad de pacientes con AR de inicio tardío y PMR	91
Tabla 33. Características clínicas entre AR de inicio tardío y PMR	92
Tabla 34. Características analíticas basales de los pacientes con AR de inicio tardío y PMR.	92
Tabla 35. Características inmunológicas basales de los pacientes con AR de inicio tardío versus PMR.....	93
Tabla 36. Dosis de corticoides a los 12 meses en AR de inicio tardío versus PMR.	93
Tabla 37. Efectos adversos por glucocorticoides según el diagnóstico a los 12 meses.....	94
Tabla 38. Tratamientos inmunosupresores recibidos por los pacientes durante los 12 meses de seguimiento.....	94
Tabla 39. Características fundamentales del subgrupo de AR de inicio tardío.....	99
Tabla 40. Datos de actividad según los diversos índices en cada una de las visitas	99
Tabla 41. Clasificación de la actividad de la AR.....	101
Tabla 42. Tiempo en alcanzar la remisión según los diversos índices de actividad.....	102
Tabla 43. Correlación entre los diversos índices de actividad.	103
Tabla 44. Análisis de concordancia entre DAS28-VSG y DAS28-PCR.....	104
Tabla 45. Análisis de concordancia entre DAS28-VSG y SDAI	104
Tabla 46. Análisis de concordancia entre DAS28-VSG y CDAI.....	104
Tabla 47. Análisis de concordancia entre DAS28-PCR y SDAI	104
Tabla 48. Análisis de concordancia entre DAS28-PCR y CDAI	105
Tabla 49. Análisis de concordancia entre SDAI y CDAI.....	105
Tabla 50. Análisis de concordancia entre ACR/EULAR y el resto de índices de actividad en la visita de los 12 meses	105
Tabla 51. Análisis de regresión logística para determinar predictores de buena respuesta	109
Tabla 52. Características clínicas en pacientes con AR y PMR en la visita basal.....	112
Tabla 53. Características relacionadas con RI en pacientes con AR y PMR en la visita basal	113
Tabla 54. Características basales relacionadas con la presencia de RI en pacientes con AR.....	115
Tabla 55. Datos densitométricos basales de composición corporal	117

10. Bibliografía

1. Kobak S, Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018;10(1):3-11.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-81.
3. Imanaka T, Shichikawa K, Inoue K, Shimaoka Y, Takenaka Y, Wakitani S. Increase in age at onset of rheumatoid arthritis in Japan over a 30 year period. *Ann Rheum Dis* 1997;56(5):313-6.
4. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatol Oxf Engl* 2008;47(7):1088-92.
5. Schnell Å. The clinical features of rheumatic infection in the old. *Acta Med Scand* 1941;106(4):345-51.
6. van Schaardenburg D, Breedveld FC. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23(6):367-78.
7. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30(11):1205-13.
8. Matthey DL, Hassell AB, Dawes PT, Cheung NT, Poulton KV, Thomson W, et al. Independent association of rheumatoid factor and the HLA-DRB1 shared epitope with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(7):1529-33.
9. Hellier JP, Eliaou JF, Daurès JP, Sany J, Combe B. HLA-DRB1 genes and patients with late onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(5):531-3.
10. Kim E-J, Lee J, Ryu Y-S, Kim J-M, Jeong Y-G, Kwok S-K, et al. Shared epitope and radiologic progression are less prominent in elderly onset RA than young onset RA. *Rheumatol Int* 2013;33(8):2135-40.
11. Spinel-Bejarano N, Quintana G, Heredia R, Yunis JJ, Caminos JE, Garcés MF, et al. Comparative study of elderly-onset rheumatoid arthritis and young-onset rheumatoid arthritis in a Colombian population: clinical, laboratory and HLA-DRB1 findings. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(1):40-6.
12. Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Makki R, Garcia-Porrúa C, Thomson W, et al. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. *J Rheumatol* 2001;28(1):122-5.
13. Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Adv Immunol* 1980;29:287-330.
14. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, De Keyser F, Van der Straeten C, Verbruggen G, et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol* 1990;17(12):1620-2.

15. Yazici Y, Paget SA. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(3):517-26.
16. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18(9):1285-9.
17. Calvo-Alén J, Corrales A, Sánchez-Andrada S, Fernández-Echevarría MA, Peña JL, Rodríguez-Valverde V. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2005;24(5):485-9.
18. Innala L, Berglin E, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(2):R94.
19. Bukhari M, Lunt M, Barton A, Bunn D, Silman A, Symmons D. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):389-93.
20. Murata K, Ito H, Hashimoto M, Nishitani K, Murakami K, Tanaka M, et al. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int J Rheum Dis* (Epub ahead of print). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.13428>.
21. Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS, et al. The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis. A comparison with younger-onset disease of similar duration. *Arthritis Rheum* 1985;28(9):987-94.
22. Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G, et al. Late onset rheumatoid arthritis: Clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;42(2):225-31.
23. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology* 1999;38(3):228-34.
24. Chen D-Y, Hsieh T-Y, Chen Y-M, Hsieh C-W, Lan J-L, Lin F-J. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. *Gerontology* 2009;55(3):250-8.
25. Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(4 Suppl 20):S49-50.
26. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koops H, von Kempis J. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. *Rheumatology* 2014;53(4):671-7.
27. van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20(1):45-52.

28. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Meyer O, Sibilia J, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2008;10(5):R106.
29. Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, Degboe Y, Tobon G, Fautrel B, et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine* 2016;83(5):511-5.
30. Cho S-K, Sung Y-K, Choi C-B, Cha H-S, Choe J-Y, Chung WT, et al. Do patients with elderly-onset rheumatoid arthritis have severe functional disability? *Semin Arthritis Rheum* 2012;42(1):23-31.
31. Tan TC, Gao X, Thong BY-H, Leong KP, Lian TY, Law WG, et al. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *Int J Rheum Dis* 2016;20(6):737-45.
32. Bhakta BB, Pease CT. Late-onset rheumatoid arthritis: is pitting oedema of the hands at onset a good prognostic indicator? *Br J Rheumatol* 1997;36(2):214-9.
33. Soubrier M, Mathieu S, Payet S, Dubost J-J, Ristori J-M. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77(4):290-6.
34. Wabe N, Wiese MD. Treating rheumatoid arthritis to target: physician and patient adherence issues in contemporary rheumatoid arthritis therapy. *J Eval Clin Pract* 2017;23(3):486-93.
35. Vinks THAM, Egberts TCG, de Lange TM, de Koning FHP. Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: the SMOG controlled trial. *Drugs Aging* 2009;26(2):123-33.
36. van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PAGM, Grol RPTM. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2003;20(3):229-40.
37. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond CA. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging* 2005;22(3):231-55.
38. Pasma A, Schenk CV, Timman R, Busschbach JJV, van den Bemt BJF, Molenaar E, et al. Non-adherence to disease-modifying antirheumatic drugs is associated with higher disease activity in early arthritis patients in the first year of the disease. *Arthritis Res Ther* 2015;8(17):281.
39. Anghel L-A, Farcaş AM, Oprean RN. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:1151-66.
40. Nawrot J, Boonen A, Peeters R, Starmans M, Onna M van. Rheumatologists' Views and Experiences in Managing Rheumatoid Arthritis in Elderly Patients: A Qualitative Study. *J Rheumatol* 2018;45(5):590-4.
41. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1226-9.

42. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology* 2014;53(6):1075-86.
43. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50(1):124-31.
44. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):956-60.
45. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011;70(11):1914-20.
46. Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J, et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis* 2014;73(9):1673-6.
47. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot A-M, Kyburz D, Gabay C, et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):679-85.
48. Carmona L, Descalzo MÁ, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):880-5.
49. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(6):1754-64.
50. Busquets N, Tomero E, Descalzo MÁ, Ponce A, Ortiz-Santamaría V, Surís X, et al. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50(11):1999-2004.
51. Arias G, Jesús M, Vadillo G, Alberto J. Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano. *Semin Fund Esp Reumatol* 2011;12(4):103-7.
52. Villa-Blanco JI, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging* 2009;26(9):739-50.
53. SER. Manual SER de enfermedades reumáticas, 1e. Edición: 6. Elsevier; 2014.
54. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Salvarani C, Olivieri I, Hunder GG. The spectrum of conditions mimicking polymyalgia rheumatica in Northwestern Spain. *J Rheumatol* 2000;27(9):2179-84.
55. Pease CT, Haugeberg G, Morgan AW, Montague B, Hensor EMA, Bhakta BB. Diagnosing late onset rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and temporal arteritis in patients

- presenting with polymyalgic symptoms. A prospective longterm evaluation. *J Rheumatol* 2005;32(6):1043-6.
56. Caporali R, Montecucco C, Epis O, Bobbio-Pallavicin... F, Maio T, Cimmino M. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2001;60(11):1021-4.
 57. González-Gay MA, García-Porrúa C, Salvarani C, Olivieri I, Hunder GG. Polymyalgia manifestations in different conditions mimicking polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(6):755-9.
 58. Ceccato F, Uña C, Regidor M, Rillo O, Babini S, Paira S. Enfermedades que simulan polimialgia reumática. *Reumatol Clínica* 2011;7(3):156-60.
 59. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA* 2016;315(22):2442-58.
 60. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):943-54.
 61. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74(10):1799-807.
 62. Bagratuni L. Prognosis in the Anarthritic Rheumatoid Syndrome. *Br Med J* 1963;1(5329):513-8.
 63. Healey LA. Polymyalgia rheumatica and seronegative rheumatoid arthritis may be the same entity. *J Rheumatol* 1992;19(2):270-2.
 64. Ceccato F, Roverano S, Barrionuevo A, Rillo O, Paira S. The role of anticyclic citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Clin Rheumatol* 2006;25(6):854-7.
 65. Lopez-Hoyos M, Ruiz de Alegria C, Blanco R, Crespo J, Peña M, Rodriguez-Valverde V, et al. Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2004;43(5):655-7.
 66. Olivieri I, Pipitone N, D' Angelo S, Padula A, Salvarani C. Late-onset rheumatoid arthritis and late-onset spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl 55):S139-145.
 67. Pease CT, Haugeberg G, Montague B, Hensor EMA, Bhakta BB, Thomson W, et al. Polymyalgia rheumatica can be distinguished from late onset rheumatoid arthritis at baseline: results of a 5-yr prospective study. *Rheumatology* 2009;48(2):123-7.
 68. Gran JT, Myklebust G. The incidence and clinical characteristics of peripheral arthritis in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a prospective study of 231 cases. *Rheumatology* 2000;39(3):283-7.

69. Narvaez J, Nolla-Sole J, Narvaez J, Clavaguera M, Valverde-Garcia J, Roig-Escofet D. Musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(11):1060-3.
70. Yates M, Kotecha J, Watts RA, Luben R, Khaw K-T, MacGregor AJ. Incidence of inflammatory polyarthritis in polymyalgia rheumatica: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018;8(17):281.
71. Cutolo M, Cimmino MA, Sulli A. Polymyalgia rheumatica vs late-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48(2):93-5.
72. Suzuki T, Yoshida R, Hidaka Y, Seri Y. Proliferative Synovitis of the Shoulder Bursae is a Key Feature for Discriminating Elderly Onset Rheumatoid Arthritis Mimicking Polymyalgia Rheumatica From Polymyalgia Rheumatica. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* [Internet] 2017 [citado 2018 jul 21];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724643/>.
73. Suzuki T, Yoshida R, Okamoto A, Seri Y. Semiquantitative Evaluation of Extrasynovial Soft Tissue Inflammation in the Shoulders of Patients with Polymyalgia Rheumatica and Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis by Power Doppler Ultrasound. *BioMed Res Int* [Internet] 2017 [citado 2018 ago 6];2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331283/>.
74. Marzo-Ortega H, Rhodes LA, Tan AL, Tanner SF, Conaghan PG, Hensor EMA, et al. Evidence for a different anatomic basis for joint disease localization in polymyalgia rheumatica in comparison with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56(10):3496-501.
75. Wakura D, Kotani T, Takeuchi T, Komori T, Yoshida S, Makino S, et al. Differentiation between Polymyalgia Rheumatica (PMR) and Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Is Enthesitis a New Pathological Lesion in PMR? *PLoS ONE* [Internet] 2016 [citado 2018 jul 21];11(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934779/>.
76. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis* 1989;48(8):658-61.
77. Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS, Zinsmeister AR, Hunder GG, Gabriel SE. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2005;32(1):65-73.
78. Lee JH, Choi ST, Kim JS, Yoon BY, Kwok S-K, Kim H-S, et al. Clinical characteristics and prognostic factors for relapse in patients with polymyalgia rheumatica (PMR). *Rheumatol Int* 2013;33(6):1475-80.
79. Mackie SL, Hensor EMA, Haugeberg G, Bhakta B, Pease CT. Can the prognosis of polymyalgia rheumatica be predicted at disease onset? Results from a 5-year prospective study. *Rheumatol Oxf Engl* 2010;49(4):716-22.
80. Myklebust G, Gran JT. Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two-year study in 273 patients. *Scand J Rheumatol* 2001;30(5):260-7.

81. Dasgupta B, Dolan AL, Panayi GS, Fernandes L. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1998;37(2):189-95.
82. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systematic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2015;74(10):1808-17.
83. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Gerli R, Bartoloni Bocci E, Montecucco C, et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3):395-400.
84. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol* 1996;23(4):624-8.
85. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141(7):493-500.
86. González-Gay MA, Pina T, Prieto-Peña D, Calderon-Goercke M, Blanco R, Castañeda S. Drug therapies for polymyalgia rheumatica: a pharmacotherapeutic update. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(11):1235-44.
87. Wise CM. Crystal-associated arthritis in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(1):33-55.
88. Pego-Reigosa JM, Rodriguez-Rodriguez M, Hurtado-Hernandez Z, Gromaz-Martin J, Taboas-Rodriguez D, Millan-Cachinero C, et al. Calcium pyrophosphate deposition disease mimicking polymyalgia rheumatica: A prospective followup study of predictive factors for this condition in patients presenting with polymyalgia symptoms. *Arthritis Care Res* 2005; 53(6):931-8.
89. Olivo D, D'Amore M, Lacava R, Rossi MG, Gareri P, Fiorentini C, et al. Benign edematous polysynovitis in the elderly (RS3PE syndrome). *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(6):669-73.
90. Olivieri I, Garcia-Porrua C, Padula A, Cantini F, Salvarani C, Gonzalez-Gay MA. Late onset undifferentiated spondyloarthritis presenting with polymyalgia rheumatica features: description of seven cases. *Rheumatol Int* 2007;27(10):927-33.
91. Punzi L, Pianon M, Rossini P, Schiavon F, Gambari PF. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. *Ann Rheum Dis* 1999;58(4):226-9.
92. Caplanne D, Tubach F, Le Parc JM. Late onset spondylarthropathy: clinical and biological comparison with early onset patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56(3):176-9.
93. Sohn IW, Joo YB, Won S, Bae SC. Late-onset systemic lupus erythematosus: Is it "mild lupus"? *Lupus* [Internet] 2017 [citado 2018 jul 21]; Available from: <http://journals-sagepub-com.m-ser.a17.csinet.es/doi/10.1177/0961203317716789>.

94. Hutton CW, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus presenting as polymyalgia rheumatica in the elderly. *Ann Rheum Dis* 1986;45(8):641-4.
95. Szodoray P, Jonsson R, Brun JG, Zeher M. Polymyalgia rheumatica in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2006;26(5):401-3.
96. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(1):44-9.
97. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: Which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine* 2012;79(2):149-55.
98. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49(11):916-20.
99. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-8.
100. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index to Monitor Patients in Standard Clinical Care. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35(4):759-72.
101. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Preliminary Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 2011;63(3):573-86.
102. Ferreira RJO, Dougados M, Kirwan JR, Duarte C, de Wit M, Soubrier M, et al. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients. *Rheumatology* 2017;56(9):1573-8.
103. Muñoz JGB, Giraldo RB, Santos AM, Bello-Gualteros JM, Rueda JC, Saldarriaga E-L, et al. Correlation between rapid-3, DAS28, CDAI and SDAI as a measure of disease activity in a cohort of Colombian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2017;36(5):1143-8.
104. Pincus T, Yazici Y, Bergman MJ. RAPID3, an Index to Assess and Monitor Patients with Rheumatoid Arthritis, Without Formal Joint Counts: Similar Results to DAS28 and CDAI in Clinical Trials and Clinical Care. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35(4):773-8.
105. Strand V, Lee EB, Yazici Y, Dikranian A, Wilkinson B, Takiya L, et al. Evaluation of disease activity in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib by RAPID3: post hoc analyses from two phase 3 trials. *Clin Rheumatol* 2018;37(8):2043-53.
106. Khawaja MN, Bergman MJ, Yourish J, Pei J, Reiss W, Keystone E. Routine Assessment of Patient Index Data 3 and the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Remission Definitions as Predictors of Radiographic Outcome in a Rheumatoid Arthritis Clinical Trial With Tocilizumab. *Arthritis Care Res* 2017;69(5):609-15.

107. El-Haddad C, Castrejon I, Gibson KA, Yazici Y, Bergman MJ, Pincus T. MDHAQ/RAPID3 scores in patients with osteoarthritis are similar to or higher than in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study from current routine rheumatology care at four sites. *RMD Open* [Internet] 2017 [citado 2018 ago 29];3(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708309/>.
108. OMERACT. OMERACT - Outcome Measurement, Rheumatology [Internet]. OMERACT [citado 2018 sep 19]; Available from: <https://omeract.org/>.
109. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol* 1998;25(2):198-9.
110. Walsh C a. E, Mullan RH, Minnock PB, Slattery C, FitzGerald O, Bresnihan B. Consistency in assessing the Disease Activity Score-28 in routine clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):135-6.
111. Uhlig T, Kvien TK, Pincus T. Test–retest reliability of disease activity core set measures and indices in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):972-5.
112. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, Pedersen R, Szumski A, Marshall L, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1132-7.
113. Siemons L, Vonkeman HE, ten Klooster PM, van Riel PLCM, van de Laar MAFJ. Interchangeability of 28-joint disease activity scores using the erythrocyte sedimentation rate or the C-reactive protein as inflammatory marker. *Clin Rheumatol* 2014;33(6):783-9.
114. Martins FM, Silva D, Pereira JA, Santos MJ, Vieira-Sousa E, Duarte C, et al. DAS28, CDAI and SDAI cut-offs do not translate the same information: results from the Rheumatic Diseases Portuguese Register Reuma.pt. *Rheumatology* 2015;54(2):286-91.
115. Castrejón I, Ortiz AM, García-Vicuña R, Lopez-Bote JP, Humbría A, Carmona L, et al. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5):769-75.
116. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1221-6.
117. Schoels M, Alasti F, Smolen JS, Aletaha D. Evaluation of newly proposed remission cut-points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition. *Arthritis Res Ther* [Internet] 2017 [citado 2018 ago 4];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496440/>.
118. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7(4):R796-806.

119. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Bogdan M, Maktari A, Nothnagl T, et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Care Res* 2005;53(1):56-60.
120. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2625-36.
121. Ranganath VK, Yoon J, Khanna D, Park GS, Furst DE, Elashoff DA, et al. Comparison of composite measures of disease activity in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66(12):1633-40.
122. Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Shahouri SH, Shahouri SS, Busch RE, et al. The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice. *J Rheumatol* 2008;35(6):1015-22.
123. Sheehy C, Evans V, Hasthorpe H, Mukhtyar C. Revising DAS28 scores for remission in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2014;33(2):269-72.
124. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis* [Internet] [citado 2018 ago 4];0(0). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.13110>.
125. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatol Oxf Engl* 2007;46(6):975-9.
126. Eissa M, Shafey AE, Hammad M. Comparison between different disease activity scores in rheumatoid arthritis: an Egyptian multicenter study. *Clin Rheumatol* 2017;36(10):2217-24.
127. Einarsson JT, Willim M, Ernestam S, Saxne T, Geborek P, Kapetanovic MC. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden. *Rheumatology* [Internet] [citado 2018 ago 4]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/advancearticle/doi/10.1093/rheumatology/key054/4930785>.
128. Navarro-Compán V, Gherghe AM, Smolen JS, Aletaha D, Landewé R, van der Heijde D. Relationship between disease activity indices and their individual components and radiographic progression in RA: a systematic literature review. *Rheumatology* 2015;54(6):994-1007.
129. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3702-11.
130. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, Ayral X, Roux C, Dougados M. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *J Rheumatol* 2006;33(7):1243-6.
131. Martin WJ, Shim M, Paulus HE, Chaudhari S, Feng J, Elashoff D, et al. Older Age of Rheumatoid Arthritis Onset and Comorbidities Correlates With Less HAQ-DI and CDAI

- Response to Etanercept in the RADIUS 2 Registry. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2014;20(6):301-5.
132. Radovits BJ, Fransen J, van Riel PLCM, Laan RFJM. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1127-31.
 133. Matteson EL, Maradit-Kremers H, Cimmino MA, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. Patient-reported Outcomes in Polymyalgia Rheumatica. *J Rheumatol* 2012;39(4):795-803.
 134. Mackie SL, Arat S, Silva J da, Duarte C, Halliday S, Hughes R, et al. Polymyalgia Rheumatica (PMR) Special Interest Group at OMERACT 11: Outcomes of Importance for Patients with PMR. *J Rheumatol* 2014;41(4):819-23.
 135. Leeb B, Bird H, Neshet G, Andel I, Hueber W, Logar D, et al. EULAR response criteria for polymyalgia rheumatica: results of an initiative of the European Collaborating Polymyalgia Rheumatica Group (subcommittee of ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1189-94.
 136. Leeb B, Bird H. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1279-83.
 137. Cleuziou C, Binard A, Bandt MD, Berthelot J-M, Saraux A. Contribution of the Polymyalgia Rheumatica Activity Score to Glucocorticoid Dosage Adjustment in Everyday Practice. *J Rheumatol* 2012;39(2):310-3.
 138. Binard A, De Bandt M, Berthelot J-M, Saraux A, Inflammatory Joint Disease Working Group CRI of the French Society for Rheumatology. Usefulness of the disease activity scores for polymyalgia rheumatica for predicting glucocorticoid dose changes: a study of 243 scenarios. *Arthritis Rheum* 2007;57(3):481-6.
 139. Binard A, Lefebvre B, De Bandt M, Berthelot J-M, Saraux A, Club «Rhumatismes et Inflammation». Validity of the polymyalgia rheumatica activity score in primary care practice. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):541-5.
 140. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, de la Torre I, Durand F, Barry J, et al. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2018;38(6):935-47.
 141. Aslam F, Khan NA. Tools for the Assessment of Comorbidity Burden in Rheumatoid Arthritis. *Front Med [Internet]* 2018 [citado 2018 sep 2];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5820312/>.
 142. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
 143. England BR, Sayles H, Mikuls TR, Johnson DS, Michaud K. Validation of the Rheumatic Disease Comorbidity Index. *Arthritis Care Res* 2015;67(6):865-72.
 144. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71(9):1524-9.

145. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(7):1403-5.
146. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2013;52(1):45-52.
147. Kang Y, Park H-J, Kang M-I, Lee H-S, Lee S-W, Lee S-K, et al. Adipokines, inflammation, insulin resistance, and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15(6):R194.
148. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(1):48-54.
149. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Romano S, Berardicurti O, Liakouli V, et al. Increased Cardiovascular Events and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Patients: 1 Year Prospective Single Centre Study. *PLoS One* 2017;12(1):e0170108.
150. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res* 2011;63(4):512-21.
151. Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A, Houssen M. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem* 2010;43(7-8):661-5.
152. Mirjafari H, Farragher TM, Verstappen SMM, Yates A, Bunn D, Marshall T, et al. Seropositivity is associated with insulin resistance in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register (NOAR): an observational study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R159.
153. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(2):e0117952.
154. Ferraz Amaro I, Díaz González F, González Juanatey C, González Gay MA. [Insulin resistance and rheumatoid arthritis]. *Reumatol Clin* 2011;7(2):124-9.
155. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
156. HOMA Calculator: Overview [Internet]. [citado 2018 jul 19];Available from: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>.
157. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2318-25.
158. Ferraz-Amaro I, García-Dopico JA, Medina-Vega L, González-Gay MA, Díaz-González F. Impaired beta cell function is present in nondiabetic rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2013;15(1):R17.

159. Giles JT, Danielides S, Szklo M, Post WS, Blumenthal RS, Petri M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67(3):626-36.
160. Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z, et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(11):691-6.
161. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):2105-12.
162. Rosa IA de la, Escudero-Contreras A, Rodríguez-Cuenca S, Ruiz-Ponce M, Jiménez-Gómez Y, Ruiz-Limón P, et al. Defective glucose and lipid metabolism in rheumatoid arthritis is determined by chronic inflammation in metabolic tissues. *J Intern Med* 2018;284(1):61-77.
163. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2017;84(4):411-6.
164. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2765-75.
165. Pamuk ON, Unlü E, Cakir N. Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(12):2447-52.
166. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Solomon A. Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of C-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(4):681-8.
167. Ferraz-Amaro I, López-Mejias R, Tejera-Segura B, de Vera-González AM, Ubilla B, Olmos JM, et al. Amylin in the insulin resistance of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(3):421-7.
168. Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KMJ, 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? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):R110.
169. Yaşar Bilge NŞ, Kaşifoğlu N, Kaşifoğlu T, Şahin F, Gönüllü E, Korkmaz C. The role of methotrexate and low-dose prednisolone on adiponectine levels and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis naïve to disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis* 2016;19(7):665-71.
170. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of Tumour Necrosis Factor Antagonists on Insulin Sensitivity/Resistance in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One* 2015;10(6):e0128889.
171. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res* 2002;4(6):R12.

172. Ursini F, Russo E, Ruscitti P, Giacomelli R, De Sarro G. The effect of non-TNF-targeted biologics and small molecules on insulin resistance in inflammatory arthritis. *Autoimmun Rev* 2018;17(4):399-404.
173. Tam L-S, 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(9):1495-8.
174. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(12):2425-32.
175. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, van der Zijl NJ, den Uyl D, Lems WF, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2011;70(11):1887-94.
176. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-77.
177. Manrique-Arija S, Ureña I, Valdivielso P, Rioja J, Jiménez-Núñez FG, Irigoyen MV, et al. Insulin resistance and levels of adipokines in patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2016;35(1):43-53.
178. Müller R, Kull M, Lember M, Pölluste K, Valner A, Kallikorm R. Insulin Resistance in Early Rheumatoid Arthritis Is Associated with Low Appendicular Lean Mass. *BioMed Res Int* 2017;2017:9584720.
179. Jiang P, Li H, Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(1):115-21.
180. Cimmino MA, Andraghetti G, Briatore L, Salani B, Parodi M, Cutolo M, et al. Changes in adiponectin and leptin concentrations during glucocorticoid treatment: a pilot study in patients with polymyalgia rheumatica. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:160-3.
181. Kitschke B, Rodier M, Ciurana AJ, Orsetti A, Mirouze J. [Glycoregulation disorders in giant-cell arteritis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 1985;14(22):1221-4.
182. Kreiner F, Galbo H. Insulin sensitivity and related cytokines, chemokines, and adipokines in polymyalgia rheumatica. *Scand J Rheumatol* 2010;39(5):402-8.
183. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL, Stogiannis D, Smeeth L, Hemingway H. Associations between polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and 12 cardiovascular diseases. *Heart Br Card Soc* 2016;102(5):383-9.
184. Kobayashi D, Suyama Y, Osugi Y, Arioka H, Takahashi O, Kuriyama N. Incidence of cardiovascular events in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis amongst an Asian population: Propensity score matched cohort study. *Int J Rheum Dis* 2018;21(6):1314-21.
185. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Gran JT. Causes of death in polymyalgia rheumatica. A prospective longitudinal study of 315 cases and matched population controls. *Scand J Rheumatol* 2003;32(1):38-41.

186. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i-xii, 1-253.
187. Schousboe JT, Langsetmo L, Schwartz AV, Taylor BC, Vo TN, Kats AM, et al. Comparison of Associations of DXA and CT Visceral Adipose Tissue Measures With Insulin Resistance, Lipid Levels, and Inflammatory Markers. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 2017;20(2):256-64.
188. Lorente Ramos RM, Azpeitia Armán J, Arévalo Galeano N, Muñoz Hernández A, García Gómez JM, Gredilla Molinero J. Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. *Radiología* 2012;54(5):385-476.
189. Inaba M, Tanaka K, Goto H, Sakai S, Yamada S, Naka H, et al. Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(2):290-5.
190. Frasca D, Blomberg BB, Paganelli R. Aging, Obesity, and Inflammatory Age-Related Diseases. *Front Immunol* 2017;8:1745.
191. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I, BARFOT Study Group. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res* 2013;65(1):78-87.
192. Castillo-Hernandez J, Maldonado-Cervantes MI, Reyes JP, Patiño-Marin N, Maldonado-Cervantes E, Solorzano-Rodriguez C, et al. Obesity is the main determinant of insulin resistance more than the circulating pro-inflammatory cytokines levels in rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol* 2017;57(4):320-9.
193. Vidal C, Barnetche T, Morel J, Combe B, Daïen C. Association of Body Mass Index Categories with Disease Activity and Radiographic Joint Damage in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol* 2015;42(12):2261-9.
194. Dessein PH, Solomon A, Hollan I. Metabolic abnormalities in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30(5):901-15.
195. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:86.
196. Kim S-J, Chen Z, Essani AB, Elshabrawy HA, Volin MV, Fantuzzi G, et al. Differential impact of obesity on the pathogenesis of RA or preclinical models is contingent on the disease status. *Ann Rheum Dis* 2017;76(4):731-9.
197. Wesley A, Bengtsson C, Elkan A-C, Klareskog L, Alfredsson L, Wedrén S. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: Results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res* 2013;65(1):107-12.
198. Rodríguez LAG, Tolosa LB, Ruigómez A, Johansson S, Wallander M-A. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. *Scand J Rheumatol* 2009;38(3):173-7.

199. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* 2017;35:200-21.
200. Baker JF, Long J, Ibrahim S, Leonard MB, Katz P. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res* 2015;67(1):112-9.
201. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):807-15.
202. Popescu C, Bojinca V, Opris D, Ionescu R. Dual X-Ray Absorptiometry Whole Body Composition of Bone Tissue in Rheumatoid Arthritis - a Cross-Sectional Study. *Maedica* 2015;10(1):19-26.
203. Santo RCE, Fernandes KZ, Lora PS, Filipin LI, Xavier RM. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(5):816-825.
204. Engvall I-L, Elkan A-C, Tengstrand B, Cederholm T, Brismar K, Hafstrom I. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol* 2008;37(5):321-8.
205. Elkan A-C, Engvall I-L, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr* 2009;48(5):315-22.
206. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Res Ther* 2009;11(2):108.
207. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology* 2004;43(10):1219-23.
208. Book C, Karlsson MK, Nilsson J-Å, Akesson K, Jacobsson LTH. Changes in body composition after 2 years with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2011;40(2):95-100.
209. Lemmey AB, Wilkinson TJ, Clayton RJ, Sheikh F, Whale J, Jones HSJ, et al. Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;55(10):1736-45.
210. Konijn NPC, van Tuyl LHD, Boers M, van de Ven PM, den Uyl D, Ter Wee MM, et al. The short-term effects of two high-dose, step-down prednisolone regimens on body composition in early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;55(9):1615-22.
211. Turk SA, van Schaardenburg D, Boers M, de Boer S, Fokker C, Lems WF, et al. An unfavorable body composition is common in early arthritis patients: A case control study. *PLoS One* 2018;13(3):e0193377.
212. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Rheum* 2008;59(10):1407-15.

213. Baker JF, Giles JT, Weber D, Leonard MB, Zemel BS, Long J, et al. Assessment of muscle mass relative to fat mass and associations with physical functioning in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2017;56(6):981-8.
214. Hugo M, Mehsen-Cetre N, Pierreisnard A, Schaefferbeke T, Gin H, Rigalleau V. Energy expenditure and nutritional complications of metabolic syndrome and rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: an observational study using calorimetry and actimetry. *Rheumatology* 2016;55(7):1202-9.
215. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism* 2003;52(6):784-90.
216. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients* 2013;5(6):2019-27.
217. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010;62(11):3173-82.
218. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50(3):450-62.
219. Tello-Winniczuk N, Vega-Morales D, García-Hernandez PA, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo MA, Arana-Guajardo AC. Desempeño del índice de masa corporal para el diagnóstico de obesidad por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clínica* 2017;13(1):17-20.
220. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laataris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Prevalence of overweight in Moroccan patients with rheumatoid arthritis and its relationships with disease features. *Clin Rheumatol* 2012;31(3):479-82.
221. PKatz P, Yazdany J, Trupin L, Schmajuk G, Margaretten M, Criswell LA, et al. Gender Differences in Assessment of Obesity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65(1):62-70.
222. Jawaheer D, Olsen J, Lahiff M, Forsberg S, Lähteenmäki J, Silveira IG da, et al. Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA study. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(4):454.
223. Nikiphorou E, Norton S, Young A, Dixey J, Walsh D, Helliwell H, et al. The association of obesity with disease activity, functional ability and quality of life in early rheumatoid arthritis: data from the Early Rheumatoid Arthritis Study/Early Rheumatoid Arthritis Network UK prospective cohorts. *Rheumatology* 2018;57(7):1194-202.
224. Gómez-Vaquero C, Nolla JM, Fiter J, Ramon JM, Concustell R, Valverde J, et al. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2001;68(5):403-9.
225. Velpula UD, Agrawal S, Thomas J, Prabu VNN, Rajasekhar L, Narsimulu G. Low body mass index is adversely associated with radiographic joint damage in Indian patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38(3):434-8.
226. Tekaya R, Sahli H, Zribi S, Mahmoud I, Ben Hadj Yahia C, Abdelmoula L, et al. Obesity has a protective effect on radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Tunis Med* 2011;89(5):462-5.

227. George MD, Giles JT, Katz PP, England BR, Mikuls TR, Michaud K, et al. Impact of Obesity and Adiposity on Inflammatory Markers in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2017;69(12):1789-98.
228. Alvarez-Nemegyei J, Buenfil-Rello FA, Pacheco-Pantoja EL. Association between body composition and disease activity in rheumatoid arthritis. A systematic review. *Reumatol Clin* 2016;12(4):190-5.
229. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum* 2007;56(11):3575-82.
230. van der Helm-van Mil AHM, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, Huizinga TWJ. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):769-74.
231. Baker JF, Østergaard M, George M, Shults J, Emery P, Baker DG, et al. Greater body mass independently predicts less radiographic progression on X-ray and MRI over 1–2 years. *Ann Rheum Dis* 2014;73(11):1923-8.
232. Heimans L, van den Broek M, le Cessie S, Siegerink B, Riyazi N, Han KH, et al. Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2013;65(8):1235-42.
233. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):359-64.
234. Gremese E, Carletto A, Padovan M, Atzeni F, Raffeiner B, Giardina AR, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: An approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res* 65(1):94-100.
235. Sandberg MEC, Bengtsson C, Källberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(11):2029-33.
236. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64(10):1471-9.
237. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3450-7.
238. Escalante A, Haas RW, Rincón I del. Paradoxical Effect of Body Mass Index on Survival in Rheumatoid Arthritis: Role of Comorbidity and Systemic Inflammation. *Arch Intern Med* 2005;165(14):1624-9.
239. Baker JF, Cannon GW, Ibrahim S, Haroldsen C, Caplan L, Mikuls TR. Predictors of Longterm Changes in Body Mass Index in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2015;42(6):920-7.
240. Baker JF, Billig E, Michaud K, Ibrahim S, Caplan L, Cannon GW, et al. Weight Loss, the Obesity Paradox, and the Risk of Death in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67(7):1711-7.

241. Jurgens MS, Jacobs JWG, Geenen R, Bossema ER, Bakker MF, Bijlsma JWJ, et al. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: Side effect of the prednisone or better control of disease activity? *Arthritis Care Res* 2013;65(1):88-93.
242. Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res* 2017;69(2):157-65.
243. Kim TN, Park MS, Lim KI, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, et al. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with metabolic syndrome and arterial stiffness: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93(2):285-91.
244. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(8):663-72.
245. Rudwaleit M, Taylor WJ. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(5):589-604.
246. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2677-86.
247. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 2012;64(4):475-87.
248. RheumaHelper — A Mobile Rheumatology Toolbox [Internet]. [citado 2018 oct 17]; Available from: <https://rheumahelper.com/>.
249. Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W, Portioli I. Polymyalgia rheumatica and seronegative rheumatoid arthritis: some considerations based on a northern Italian population. *J Rheumatol* 1993;20(4):756-7.
250. Inoue K, Shichikawa K, Nishioka J, Hirota S. Older age onset rheumatoid arthritis with or without osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46(12):908-11.
251. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994;33(8):735-9.
252. Terkeltaub R, Esdaile J, Décarý F, Tannenbaum H. A clinical study of older age rheumatoid arthritis with comparison to a younger onset group. *J Rheumatol* 1983;10(3):418-24.
253. Boeters DM, Mangnus L, Ajeganova S, Lindqvist E, Svensson B, Toes REM, et al. The prevalence of ACPA is lower in rheumatoid arthritis patients with an older age of onset but the composition of the ACPA response appears identical. *Arthritis Res Ther* [Internet] 2017 [citado 2018 jul 19];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452396/>.

254. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 1982;97(5):672-80.
255. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, Macchioni P, Consonni D, Bajocchi G, et al. Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: A prospective followup study. *Arthritis Care Res* 2005;53(1):33-8.
256. Cutolo M, Montecucco CM, Cavagna L, Caporali R, Capellino S, Montagna P, et al. Serum cytokines and steroidal hormones in polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1438-43.
257. Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, O'Fallon WM, Hunder GG. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 2019 mar 12];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336424>.
258. Ranganath VK, Furst DE. Disease-Modifying Antirheumatic Drug Use in the Elderly Rheumatoid Arthritis Patient. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33(1):197-217.
259. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):407-9.
260. Sengul I, Akcay-Yalbuздag S, Ince B, Goksel-Karatepe A, Kaya T. Comparison of the DAS28-CRP and DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2015;18(6):640-5.
261. Medeiros MM das C, de Oliveira BMGB, de Cerqueira JVM, Quixadá RT de S, de Oliveira ÍMX. Correlation of rheumatoid arthritis activity indexes (Disease Activity Score 28 measured with ESR and CRP, Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index) and agreement of disease activity states with various cut-off points in a Northeastern Brazilian population. *Rev Bras Reumatol* 2015;55(6):477-84.
262. Rintelen B, Sautner J, Haindl PM, Andel I, Maktari A, Leeb BF. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand J Rheumatol* 2009;38(5):336-41.
263. Khanna D, Oh M, Furst DE, Ranganath V, Gold RH, Sharp JT, et al. Evaluation of the preliminary definitions of minimal disease activity and remission in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Arthritis Rheum* 2007;57(3):440-7.
264. Tamhane A, Redden DT, McGwin G, Brown EE, Westfall AO, Reynolds RJ, et al. Comparison of the Disease Activity Score using Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein in African-Americans with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(11):1812-22.
265. Hensor EMA, Emery P, Bingham SJ, Conaghan PG, YEAR Consortium. Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced? *Rheumatol Oxf Engl* 2010;49(8):1521-9.
266. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid

- arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2008;68(6):954-60.
267. Son KM, Kim SY, Lee SH, Yang CM, Seo YI, Kim HA. Comparison of the disease activity score using the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in Koreans with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016;19(12):1278-83.
268. Nielung L, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H, Holm CC, Ellegaard K, et al. Validity and Agreement between the 28-Joint Disease Activity Score Based on C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis [Internet]* 2015 [citado 2019 mar 4];2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303021/>.
269. Kuriya B, Schieir O, Lin D, Xiong J, Pope J, Boire G, et al. Thresholds for the 28-joint disease activity score (DAS28) using C-reactive protein are lower compared to DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(5):799-803.
270. Salaffi F, Cimmino MA, Leardini G, Gasparini S, Grassi W. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4):552-9.
271. Uhlig T, Lie E, Norvang V, Lexberg ÅS, Rødevand E, Krøll F, et al. Achievement of Remission and Low Disease Activity Definitions in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice: Results from the NOR-DMARD Study. *J Rheumatol* 2016;43(4):716-23.
272. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Tulusso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1292-5.
273. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: The importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):22-9.
274. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):858-62.
275. Hochberg MC. Early aggressive DMARD therapy: the key to slowing disease progression in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1999;112:3-7.
276. Combe B, Rinceval N, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès J-P, et al. Five-year favorable outcome of patients with early rheumatoid arthritis in the 2000s: data from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol* 2013;40(10):1650-7.
277. Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(8):1701-4.
278. Sánchez T, Contreras-Yáñez I, Elías-López D, Aguilar Salinas CA, Pascual-Ramos V. Prevalence of lipid phenotypes, serum lipid behaviour over follow-up and predictors of serum lipid levels in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis patients

- treated with conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(4):509-15.
279. Batún Garrido JA de J, Olán F, Hernández Núñez É. [Dyslipidemia and atherogenic risk in patients with rheumatoid arthritis]. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler* 2016;28(3):123-31.
280. Cacciapaglia F, Anelli MG, Rinaldi A, Serafino L, Covelli M, Scioscia C, et al. Lipid Profile of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Drugs Changes According to Disease Activity and Predicts Clinical Response. *Drug Dev Res* 2014;75(S1):S77-80.
281. Peters MJL, Vis M, van Halm VP, Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):958-61.
282. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Elisaf M, Tselepis AD, et al. Early Treatment Reduces the Cardiovascular Risk Factors in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38(1):13-9.
283. Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(8):1809-16.
284. Tengstrand B, Ahlmén M, Hafström I. The influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *J Rheumatol* 2004;31(2):214-22.
285. Glennås A, Kvien TK, Andrup O, Karstensen B, Munthe E. Recent onset arthritis in the elderly: a 5 year longitudinal observational study. *J Rheumatol* 2000;27(1):101-8.
286. Hallert E, Thyberg I, Hass U, Skargren E, Skogh T. Comparison between women and men with recent onset rheumatoid arthritis of disease activity and functional ability over two years (the TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2003;62(7):667-70.
287. Hallert E, Björk M, Dahlström O, Skogh T, Thyberg I. Disease activity and disability in women and men with early rheumatoid arthritis (RA): an 8-year followup of a Swedish early RA project. *Arthritis Care Res* 2012;64(8):1101-7.
288. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2009;11(1):R7.
289. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther* [Internet] 2017 [citado 2019 mar 5];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5364634/>.
290. Castrejón I, Dougados M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Pincus T. Prediction of Remission in a French Early Arthritis Cohort by RAPID3 and other Core Data Set Measures, but Not by the Absence of Rheumatoid Factor, Anticitrullinated Protein Antibodies, or Radiographic Erosions. *J Rheumatol* 2016;43(7):1285-91.

291. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2000;39 Suppl 1:24-9.
292. Emery P, McInnes IB, van Vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2008;47(4):392-8.
293. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56(10):3226-35.
294. Camacho EM, Verstappen SMM, Lunt M, Bunn DK, Symmons DPM. Influence of age and sex on functional outcome over time in a cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res* 2011;63(12):1745-52.
295. El-Hini SH, Mohamed FI, Hassan AA, Ali F, Mahmoud A, Ibraheem HM. Visfatin and adiponectin as novel markers for evaluation of metabolic disturbance in recently diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2013;33(9):2283-9.
296. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, American Heart Association, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-8.
297. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad MF, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 2003;52(10):2490-6.
298. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317(6):350-7.
299. Straburzyńska-Lupa A, Nowak A, Pilaczyńska-Szcześniak Ł, Straburzyńska-Migaj E, Romanowski W, Karolkiewicz J, et al. Visfatin, resistin, hsCRP and insulin resistance in relation to abdominal obesity in women with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(1):19-24.
300. Hancock AT, Mallen CD, Muller S, Belcher J, Roddy E, Helliwell T, et al. Risk of vascular events in patients with polymyalgia rheumatica. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2014;186(13):E495-501.
301. Ungprasert P, Koster MJ, Warrington KJ. Coronary artery disease in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44(5):586-91.
302. Partington R, Helliwell T, Muller S, Abdul Sultan A, Mallen C. Comorbidities in polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):258.

