

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA**

**Artritis reumatoide como factor asociado a esteatosis hepática en pacientes
del Hospital Belén de Trujillo**

Área de Investigación

Medicina Humana

Autor:

Villanueva Nuñuvero, Zulma Pamela

Asesor:

Espinoza Castillo, Jorge

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9634-1376>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Artritis reumatoide como factor asociado a esteatosis hepática en pacientes del Hospital Belén de Trujillo

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	4%
2	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	4%
3	dspace.uib.es Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, JORGE ANTONIO ESPINOZA CASTILLO, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de REUMATOLOGIA, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "ARTRITIS REUMATOIDE COMO FACTOR ASOCIADO A ESTEATOSIS HEPATICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO", autora Zulma Pamela Villanueva Nuñuvero, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 09%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 04 de Octubre del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "ARTRITIS REUMATOIDE COMO FACTOR ASOCIADO A ESTEATOSIS HEPATICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 20 NOVIEMBRE del 2023



Jorge Espinoza Castillo
Reumatólogo
CMP 24982 - RNE 11800

FIRMA DEL ASESOR
ESPINOZA CASTILLO JORGE
DNI: 17810115
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-1376>



FIRMA DEL AUTOR
VILLANUEVA NUÑUVERO ZULMA
DNI: 70537364

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:

Artritis reumatoide como factor asociado a esteatosis hepática en pacientes del Hospital Belén de Trujillo.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades crónicas no transmisibles.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítico, longitudinal, estudio de cohortes.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO:

Unidad de Segunda Especialidad de la Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR:

5.1. Autor: Zulma Villanueva Nuñuvero

5.2. Asesor: Dr. Jorge Espinoza

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO:

Servicio de Reumatología del Departamento de Medicina del Hospital Belén de Trujillo.

7. DURACIÓN: 8 meses

7.1. Inicio: Enero 2021

7.2. Término: Agosto 2023

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Se ejecutará un estudio observacional y analítico de cohortes en el Hospital Belén de Trujillo, con el objetivo de examinar un posible nexo entre la artritis reumatoide y la esteatosis hepática. Se seleccionarán para este estudio a los pacientes usuarios del Servicio de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, que satisfagan los criterios establecidos. En términos estadísticos, se aplicará el test de contingencia de ji cuadrado para analizar las variables con escala nominal. Las asociaciones detectadas se consideran relevantes estadísticamente si la probabilidad de error es inferior al 5% o en su expresión decimal, menor que 0.05. Considerando que se trata de un estudio longitudinal que evalúa la correlación la artritis y la esteatosis hepática, se determinará el riesgo relativo de desarrollar esteatosis hepática en pacientes expuestos a la artritis reumatoide. Además, se hallará la amplitud de confianza al 95% para cada estadígrafo.

Palabras Claves: Artritis reumatoide y esteatosis hepática.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide (AR) es uno de los trastornos autoinmunes con prevalencia elevada. La mayoría de los estudios epidemiológicos en AR derivan de países occidentales, lo que sugiere una frecuencia de AR entre el 0.3% y el 1.0% en sujetos caucásicos y una tasa de incidencia de 24 a 45 por 100.000 personas-año. No obstante, la frecuencia de AR varía según las etnias, así como geográficamente. Por ejemplo, se ha reportado una prevalencia más baja en el sur de Europa en relación con el norte europeo¹.

La AR tiene el potencial de deteriorar seriamente el bienestar de un individuo y provocar una notable discapacidad, restricciones físicas, dolor, fatiga. Los problemas de salud mental son síntomas de artritis reumatoide que pueden afectar la habilidad de un individuo para involucrarse en las acciones diarias². En Australia, la artritis reumatoide representó el 15% de la carga total de enfermedad debida a afecciones musculoesqueléticas³. En 2015-17,

la artritis reumatoide le costó al sistema de salud australiano un estimado de 1.2 mil millones de dólares, que se corresponde con el 9,6% del gasto asignado a daños musculoesqueléticos llegando a un 1% del desembolso total por enfermedad^{4,5}.

La afección conocida como hígado graso no asociado al alcohol (NAFLD) es preocupante para la salud, dado que tiene el potencial de avanzar a cirrosis y cáncer de hígado (CHC). El espectro de NAFLD depende de la persona, elementos de peligro y situaciones médicas; no obstante, cada año, entre el 0.25 y el 3.2% de la gente padece de cirrosis por NAFLD, los cuales 0,3-2,6% van a presentar CHC por cirrosis. La frecuencia de NAFLD en el oriente se calculó en un 27%, cifra que no es inferior al promedio mundial del 25%. Una de las implicaciones clínicas de NAFLD es que las personas con esta condición eventualmente pueden requerir un trasplante de hígado⁶.

La posible correlación entre la artritis reumatoide y la esteatosis hepática en enfermos del Hospital Belén de Trujillo constituye la esencia de nuestro problema de investigación. Conocer si existe alguna asociación entre estas condiciones es crucial, dado que una correlación confirmada podría implicar una revisión de las estrategias de manejo y atención a los enfermos con AR, incluyendo la incorporación de protocolos de diagnóstico y seguimiento de la salud hepática. Además, a nivel científico, podría arrojar luz sobre mecanismos patológicos subyacentes compartidos entre estas dos condiciones.

En este sentido, nuestro estudio buscará aportar evidencia empírica a esta interrogante, contribuyendo así a optimizar las expectativas y el bienestar de los individuos impactados por estas condiciones. Sin embargo, identificar y confirmar esta asociación implica varios desafíos metodológicos y estadísticos que necesitaremos abordar adecuadamente para asegurar la validez de nuestros hallazgos.

Por todo lo argumentado se Propone la siguiente cuestión de investigación:

¿Es la artritis reumatoide factor asociado a esteatosis hepática en pacientes del Hospital Belén de Trujillo?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Zamani M, (Irán, 2023), llevaron a cabo un metaanálisis de nueve estudios observacionales, que cubrió cuatro continentes y 2178 pacientes con AR, indicando una prevalencia combinada de NAFLD del 35.3%. El diagnóstico de NAFLD se basó en técnicas de imagen o evaluación histológica. Los hallazgos subrayan que la incidencia de NAFLD es notablemente superior en hombres con AR en relación a las mujeres. Además, se determinó que un incremento en el índice de masa corporal eleva la probabilidad de NAFLD en un 24% en aquellos con AR. De acuerdo con este estudio, uno de cada tres individuos con AR presenta NAFLD, una cifra similar a la prevalencia general en la sociedad⁷.

Busto G, et al (Italia, 2023), este estudio evaluó la hepatotoxicidad, el riesgo de NAFLD y la reactivación de HBV y HCV en 78 sujetos que tienen AR y reciben tratamiento con inhibidores de la cinasa Janus (JAK-i). Tras un promedio de 67 semanas de tratamiento con JAK-i, la hipertransaminasemia se presentó en el 6% de los pacientes, principalmente en aquellos con esteatosis hepática conocida, portadores de VHB y en terapia combinada con metotrexato (MTX). El 14% de los pacientes desarrolló NAFLD durante el tratamiento con JAK-i, sin esteatosis hepática con hipertransaminasemia por encima de 3 veces los valores normales. No hubo reactivación del VHB en pacientes con infección oculta por VHB durante el tratamiento con JAK-i. El estudio concluye que el tratamiento con JAK-i presenta un buen perfil de seguridad en pacientes con infección oculta por VHB o EHGNA previa, con un riesgo muy bajo de disfunción hepática⁸.

Pascual M, et al (España, 2022), llevaron a cabo un estudio prospectivo y analizaron la incidencia de hígado graso no alcohólico (NAFLD) en 90 individuos con artritis reumatoide (AR), espondiloartritis axial (SpA-ax) y artritis psoriásica (APs). Aquellos con antecedentes de enfermedad hepática fueron excluidos. Se detectó NAFLD, determinada por un índice de hígado graso (FLI) de ≥ 60 , en el 27,2% de los participantes, sin variaciones notables entre los tres conjuntos. Las condiciones asociadas a la aparición de NAFLD

comprendieron índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal, niveles de glucosa en sangre, HOMA-IR, HDL, TG, GGT, ferritina y concentraciones de ácido úrico. En conclusión, NAFLD es común entre los pacientes con AR, SpA-ax y APs, y su presencia se asocia con varios factores de riesgo metabólicos⁹.

Wu T, et al (China, 2022), realizaron un estudio transversal que examinó las características de NAFLD en 385 pacientes con AR. La prevalencia de NAFLD fue del 24.2%, siendo más alta en grupos de mediana edad y en pacientes con sobrepeso y obesidad. Aunque la edad, el sexo y el desempeño de la AR no diferían significativamente entre pacientes con y sin NAFLD, aquellos con EHGNA tenían proporciones más altas de enfermedades metabólicas y valores más elevados de colesterol total, triglicéridos y lípidos de baja densidad. La medida de masa corporal basada en peso y altura y los valores de triglicéridos fueron factores independientes asociados con la NAFLD en estos pacientes. El estudio concluyó subrayando lo relevante de la detección y el manejo de NAFLD en pacientes con AR, especialmente en aquellos con sobrepeso, obesidad o dislipidemia¹⁰.

Zou Y, et al (China, 2022), realizaron un estudio transversal buscando una asociación entre afección hepática grasa relacionada con problemas metabólicos (MAFLD) y evaluaron el peligro de problemas cardíacos en individuos con AR. Se revisaron los registros clínicos de 513 personas con AR China, encontrándose una prevalencia del 21.4% de la MAFLD. El 10.9% de los pacientes con AR presentaban concomitantemente eventos de enfermedad cardiovascular (ECV) y el 32.4% presentaban un alto riesgo estimado de ECV a 10 años. Los pacientes con AR y MAFLD mostraban una tasa más alta de eventos de ECV y un mayor riesgo estimado de ECV a 10 años en comparación con aquellos sin MAFLD. El análisis multivariante demostró que la MAFLD se asociaba con un aumento en los eventos de ECV y un alto riesgo estimado de ECV a 10 años. Estos resultados subrayan la relevancia de identificarlo de manera anticipada y el manejo de MAFLD en pacientes con AR¹¹.

Shi Y, et al (China, 2022), realizaron un diseño experimental proteómica cuantitativa sin etiquetas para explorar el papel del hígado en el desarrollo

de AR inducida por colágeno (CIA) en ratas. Los resultados evidenciaron que el papel hepático varía según las fases de la enfermedad. Durante la fase de inducción, se observó una influencia significativa en el metabolismo hepático de lípidos, principalmente en colesterol, triacilglicerol y fosfolípidos. Por otro lado, en la fase máxima, la función inmunológica del hígado, incluyendo la unión de granulocitos y la adhesión de células inmunitarias, se vio considerablemente afectada. Metabolómica dirigida y ELISA confirmaron estos cambios dinámicos hepáticos, incluyendo la reducción de ácidos grasos en el hígado durante la etapa inicial y el aumento de proteínas vinculadas a la activación del complemento y el desplazamiento o adherencia de células del sistema inmunológico en la etapa de máxima intensidad. Estos resultados indican la importancia de tener en cuenta la condición hepática al planificar tratamientos y estrategias nutricionales para la AR¹².

Erre G, et al (Italia, 2021), llevaron a cabo una investigación de tipo caso-control en la que se examinó la relación entre la esteatosis hepática de moderada a intensa y la artritis reumatoide en 364 personas no diabéticas, de las cuales 223 eran pacientes con artritis reumatoide y 141 eran individuos sanos de control. Se detectó una prevalencia del 31.3% de esteatosis en el conjunto de participantes, siendo notablemente superior en aquellos con artritis reumatoide. Al considerar variables como género, edad, colesterol, triglicéridos, índice de grasa corporal, circunferencia abdominal, hipertensión y consumo de tabaco, la artritis reumatoide presentó una correlación significativa con la esteatosis. Dentro del grupo con artritis reumatoide, las condiciones asociadas a la esteatosis comprendieron ser masculino, poseer un índice de grasa corporal alto, concentraciones elevadas de triglicéridos y una dosis total acumulada de metotrexato. Los hallazgos indican que la artritis reumatoide tiene una asociación directa con la esteatosis de grado moderado a intenso¹³.

Wagan A, et al (Pakistán, 2020), analizaron la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica y la puntuación de riesgo cardiovascular a lo largo de una década según Framingham en individuos con artritis reumatoide; en un total de ciento noventa y dos pacientes seropositivos con dicha condición.

Las mujeres tenían (81,3%) edad media de 45,4 años, el hígado graso estaba presente en 20,3%. En los casos positivos se presentó el síndrome metabólico comórbido 71,8%, diabetes mellitus 33,3%, hipertensión 59% y en el análisis de regresión todos los parámetros del estudio tuvieron una asociación significativa con el hígado graso ($p < 0,05$)¹⁴.

Sellami M, et al (Túnez, 2020), realizó un estudio transversal entre 2010 y 2015, se examinó la prevalencia y las causas de afecciones hepáticas en 150 individuos con AR. Aunque las afecciones del hígado no son una manifestación comúnmente extraarticular en la AR, se detectó en el 44% de los pacientes, siendo la mayoría (94%) asintomáticos. Las razones de la afección hepática abarcaron hepatotoxicidad por medicamentos en el 57% de los casos, sobre todo por antiinflamatorios no esteroideos y metotrexato, hepatitis B y C en el 21%, esteatosis hepática en el 15%, enfermedad hepática autoinmune en el 3%, y quistes hidatídicos y angiomas hepáticos, representando cada uno el 2% de los casos. Este estudio destaca la necesidad de un monitoreo regular para la identificación precoz de afecciones hepáticas en individuos con AR¹⁵.

Ursini F, (Italia, 2018), realizó una investigación para determinar la relevancia de ciertos indicadores predictivos de esteatosis hepática en individuos con artritis reumatoide, utilizando criterios ecográficos establecidos para el diagnóstico de esteatosis. De un total de 164 individuos con artritis reumatoide, 41 (25%) fueron diagnosticados con esteatosis hepática. El análisis reveló que el grupo con esteatosis hepática presentaba una menor presencia de mujeres ($p=0.04$), un Índice de Masa Corporal más elevado ($p < 0.001$), así como concentraciones superiores de proteína C reactiva ($p=0.04$) y complemento C3 ($P=0.001$). Además, se encontró una asociación entre el aumento del IMC y la esteatosis hepática (OR=1.22, IC 95%: 1.02–1.46, $p=0.03$), subrayando la relevancia de estos factores predictores en la identificación de la esteatosis hepática en pacientes con artritis reumatoide¹⁶.

Tekaya A, en (Túnez, 2018) realizó una investigación descriptiva retrospectiva para evaluar las alteraciones hepáticas asociadas a la artritis reumatoide. Este estudio incluyó a 61 pacientes (3 hombres y 58 mujeres) con un promedio de edad de 52.13 años, oscilando entre 26 y 82 años. Los

pacientes tuvieron un tiempo promedio de padecimiento de la enfermedad de 9.2 años, con una variación de 0.5 a 30 años. El valor medio del índice de actividad de la enfermedad (DAS28) resultó ser 5.95, fluctuando entre 3 y 8.33. Se constató que la artritis reumatoide era inmunopositiva en el 88.5% de los casos y erosiva en el 93.44% de los casos. La investigación determinó que la mitad de los enfermos, estos trastornos del funcionamiento del hígado estaban vinculados con la terapia para artritis reumatoide. Mediante el uso de la ecografía abdominal, se detectaron signos la degeneración grasa no alcohólica del hígado se presentó en el 34.42% de los casos¹⁷.

Sakthiswary R, et al (Singapur, 2014), investigaron las condiciones que predisponen a la enfermedad degenerativa grasa no alcohólica del hígado asociada al uso de metotrexato con transaminitis en un grupo de seguimiento de pacientes que padecen de artritis reumatoide. Entre los 978 pacientes que recibieron metotrexato, el porcentaje de esteatosis hepática en individuos que padecen de artritis reumatoide fue del 4.7%. Al compararlos con el grupo control, los pacientes con esteatosis hepática mostraron una dosis acumulada significativamente mayor de metotrexato 10.04 ± 9.94 g versus 4.03 ± 2.25 g, $p < 0.05$, así como una dosis semanal más alta de metotrexato 13.1 ± 4.4 mg semanales frente a 11.3 ± 4.8 mg semanales, $p = 0.033$ ¹⁸.

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La relevancia de esta investigación se fundamenta en la alta prevalencia de la artritis reumatoide y la esteatosis hepática en la población atendida en el Hospital Belén de Trujillo. A pesar de la gravedad y la prevalencia de estas dos condiciones, aún hay un vacío de conocimiento respecto a si existe una relación entre ellas. Este estudio buscará llenar ese vacío proporcionando datos valiosos que podrían tener implicaciones significativas en la práctica clínica y en la mejora de la atención al paciente.

Los beneficiarios directos de este estudio serán los pacientes del Hospital Belén de Trujillo con artritis reumatoide, así como el personal médico que los atiende. Los pacientes podrían beneficiarse de un manejo clínico más

eficiente y personalizado si se descubre una asociación entre la artritis reumatoide y la esteatosis hepática, mientras que los médicos podrían ganar una herramienta valiosa para mejorar su enfoque diagnóstico y terapéutico.

Los resultados esperados de este estudio podrían proporcionar un mayor entendimiento entre la conexión que se presenta entre la artritis reumatoide con la esteatosis hepática. De confirmarse la hipótesis de que la artritis reumatoide es un factor asociado a esteatosis hepática, se abriría un camino para el desarrollo de estrategias de manejo más eficaces. Además, estos resultados podrían servir de base para futuras investigaciones y, eventualmente, para cambios en las políticas y protocolos de tratamiento de los pacientes con estas condiciones en el Hospital Belén de Trujillo y más allá.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Determinar si la artritis reumatoide es factor asociado a esteatosis hepática en pacientes del Hospital Belén de Trujillo.

5.2. Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de esteatosis hepática en pacientes adultos diagnosticados con artritis reumatoide.
- Establecer la prevalencia de esteatosis hepática en pacientes adultos que no presentan artritis reumatoide.
- Comparar la prevalencia de esteatosis hepática entre los grupos de pacientes adultos, aquellos con artritis reumatoide y aquellos sin ella.
- Analizar y contrastar las variables relevantes: factores de riesgo, comorbilidades, tratamientos, etc. en los pacientes adultos con y sin artritis reumatoide.

6. MARCO TEÓRICO

La artritis reumatoide es una condición crónica de trastorno autoinmune con repercusiones a nivel de la estructura articular. Se manifiesta mediante una

inflamación progresiva y simétrica en las zonas afectadas, conduciendo a la degradación del cartílago, erosión del hueso y limitaciones físicas. Aunque al principio solo un número limitado de articulaciones se ven comprometidas, en fases avanzadas se afectan muchas más y es habitual experimentar síntomas fuera de las articulaciones¹⁹.

Con una incidencia que varía entre el 0,4% y el 1,3% en la población de ambos géneros, las féminas son afectados dos o tres veces más a menudo que los varones, la cantidad de diagnósticos recientes de AR se eleva a su máximo en la sexta década de existencia. En sus fases iniciales, la AR se distingue por signos de enfermedad generalizados como fatiga, sensación de gripe, articulaciones hinchadas y sensibles y rigidez matutina; y por altos niveles de proteína C reactiva y un aumento en la velocidad de sedimentación de los eritrocitos²⁰. En contraste, la AR que no ha sido tratada adecuadamente presenta un panorama clínico intrincado con el surgimiento de complicaciones sistémicas severas como acumulaciones de líquido en la pleura, protuberancias en los pulmones y afecciones intersticiales pulmonares, linfomas y vasculitis en arterias pequeñas o medianas, queratoconjuntivitis, aterosclerosis, anomalías hematológicas²¹.

Pese a que el origen preciso de la AR todavía no se ha determinado, se ha comprobado que una mezcla de elementos genéticos y del entorno influye en su aparición²². Se cree que la aparición inicial de la AR puede depender de dos sucesos distintos: primero, una predisposición genética que conduce a la formación de células T y B autorreactivas, y segundo, un suceso desencadenante, como una infección viral o bacteriana o una lesión tisular, que propicia su activación²³. Entre las condiciones que pueden elevar el riesgo de padecer AR se cuentan el tabaquismo, la obesidad, la exposición a rayos UV, la acción de hormonas sexuales, el uso de ciertos medicamentos, alteraciones en el microbioma intestinal, oral y pulmonar, la enfermedad periodontal y las infecciones^{24,25}.

NAFLD es un término genérico para las enfermedades hepáticas que son caracterizado principalmente por el almacenamiento de exceso de grasa macro vesicular que supera 5% de los hepatocitos, debido a una

perturbación de los mecanismos homeostáticos que regulan la síntesis versus utilización de grasa en el hígado²⁶. El diagnóstico de NAFLD actualmente necesita una exclusión de un historial de más que la ingesta moderada de alcohol y la ausencia de exposición a drogas, así como trastornos genéticos definidos que pueden culminar en un fenotipo similar de hígado graso²⁷.

Un grupo particular de personas con NAFLD puede desarrollar una enfermedad hepática más avanzada, caracterizada por daño en los hepatocitos, como globos de grasa, inflamación y, finalmente, fibrosis. A este estado se le conoce como esteatohepatitis no alcohólica (NASH)²⁸. La presencia y el grado de fibrosis se consideran los factores pronósticos más críticos en la NAFLD y la NASH. Tradicionalmente, se piensa que la NASH representa el fenotipo de NAFLD que impulsa el desarrollo de la enfermedad hepática progresiva, particularmente la fibrosis, por lo que su identificación y estudio resultan de relevancia clínica²⁹.

La importancia para la salud pública de NAFLD se deriva de su impacto multifacético en la morbilidad, la mortalidad y utilización de la atención médica a nivel mundial; la fibrosis NASH se asocia con un exceso de todas las causas mortalidad y también mortalidad que se asocia con él con la degeneración grasa del hígado en general. NASH es una causa importante que repercute y empeora otras enfermedades crónicas del hígado³⁰.

La relación entre AR y NAFLD puede ser compleja debido a múltiples factores de interferencia, resulta difícil determinar si el daño hepático en pacientes con AR es una manifestación hepática de la AR, una enfermedad hepática primaria asociada o una enfermedad hepática hepatotóxica que se desarrolló durante el tratamiento de la AR³¹. Además, las medicaciones utilizadas frecuentemente en reumatología pueden ser hepatotóxicas. Los pacientes con AR parecen ser más susceptibles a una enfermedad hepática autoinmune asociada. Un diagnóstico y tratamiento oportunos de la degeneración grasa no alcohólica del hígado en pacientes con AR pueden influir significativamente en el curso y el pronóstico de la artritis reumatoide³².

7. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (Ha)

La artritis reumatoide es factor asociado a esteatosis hepática en pacientes del Hospital Belén de Trujillo.

Hipótesis nula (Ho)

La artritis reumatoide no es factor asociado a esteatosis hepática en pacientes del Hospital Belén de Trujillo.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño del estudio

Tipo de estudio

Estudio analítico, de seguimiento, proyectada en cohortes.

Diseño específico

P	Variable de riesgo	
G1	X1	X2
G2	X1	X2

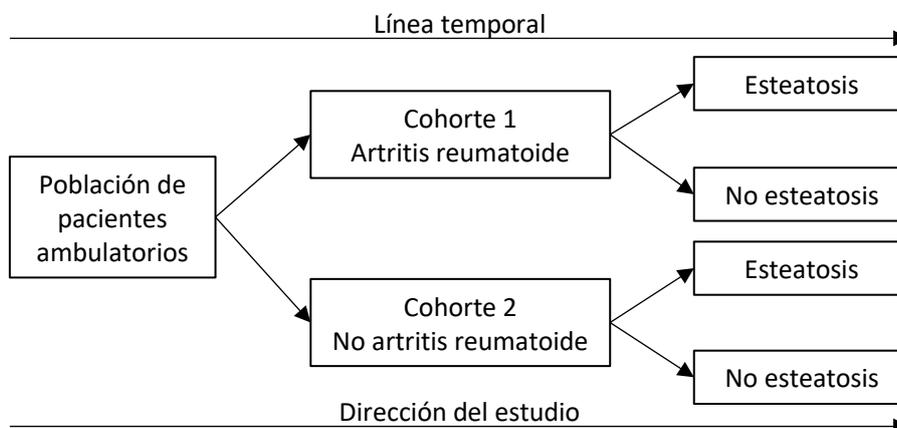
P : Población

G1 : Artritis reumatoide

G2 : No artritis reumatoide

X1 : Evaluación 1 por esteatosis hepática

X2 : Evaluación 2 por esteatosis hepática



Esquema del diseño del estudio de cohortes

b. Población, muestra y muestreo

Población universo

Adultos que recibieron atención en el área de Reumatología del área de Medicina Interna, en el Hospital Belén de Trujillo, durante los años 2018 a 2020.

Población de estudio

Adultos que recibieron atención en el área de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo en el periodo entre 2018 a 2020.

Criterios de selección

Criterios de inclusión, aplicados al grupo expuesto

- Personas con diagnóstico de artritis reumatoide
- Personas de ambos sexos
- Personas que superan los 15 años
- Personas con ecografía abdominal

Criterios de inclusión, aplicados al grupo no expuesto

- Personas sin artritis reumatoide
- Personas de ambos sexos
- Personas que superan los 15 años de edad
- Personas con ecografía abdominal

Criterios de exclusión, aplicados a expuestos y no expuestos

- Personas que presentan diagnóstico previo de cáncer hepático
- Personas con obesidad
- Personas que presentan daño renal crónico
- Personas con diabetes mellitus
- Personas con diagnóstico confirmado de cirrosis hepática
- Personas con lupus eritematoso sistémico

Muestra

Unidad de análisis

Cada uno de los sujetos adultos que reciben atención en el área de Reumatología del Departamento de Medicina Interna en el Hospital Belén de Trujillo entre 2018 y 2020 y que satisface las condiciones previas de selección formará parte de este grupo.

Unidad de muestreo

Se basará en registros clínicos de todos los sujetos adultos que recibieron atención en el Servicio de Reumatología del Departamento de Medicina Interna en el Hospital Belén de Trujillo entre 2018 y 2020 y que satisfacen los criterios de selección.

Tamaño muestral

En establecer el tamaño de la muestra, se empleó la ecuación que proporciona esta magnitud válida para los diseños de cohortes³³.

$$n = \frac{\left(Z_{\frac{\alpha}{2}} + Z_{\beta}\right)^2 \times (P_1 \times Q_1 + P_2 \times Q_2)}{\Delta^2}$$
$$\Delta = P_1 - P_2$$

Donde:

- P_1 , es la proporción de expuestos con NAFLD
- P_2 , es la proporción de no expuestos con NAFLD
- n , es el número de expuestos
- $Z_{\frac{\alpha}{2}}$, es el coeficiente Z para una significancia del 95%, su valor es 1,96.
- Z_{β} , es el coeficiente Z para una potencia estadística 80%, su valor es 0,842.

Los valores de P1 y P2 presentan los valores de 0.34 y 0.12 respectivamente ^{17,34}.

Al remplazar los valores se tiene $n = 54$. Queda como tamaño de muestra para la cohorte 1 y 2, 54 pacientes para cada grupo.

c. Definición operacional de variables

Artritis reumatoide. Se utilizarán los criterios booleanos ACR/EULAR actualizados; los cuales Se emplearán únicamente al grupo objetivo con las características que se señalan: 1) Mostrar un mínimo de una articulación con inflamación clínica y la cual debe ser evidente y de fácil observación, cuya sinovitis no pueda ser atribuida a otra condición médica. 2) Obtener un puntaje de 6 o más en el sistema que evalúa la distribución del daño en la articulación, análisis del factor reumatoide y/o anticuerpos frente a péptidos citrulinados, elevación de Proteínas de fase aguda y la duración de los síntomas igual o más de 6 semanas¹⁶. El sistema de puntuación se puede visualizar en el anexo 2.

NAFLD. Se determina por dos criterios de diagnóstico: presencia de alteraciones grasas junto con hepatitis lobular y no consumo excesivo de alcohol. Mediante ecografía, estos niveles se distinguen según la intensidad en la ecogenicidad y se categorizan como: normal, incremento leve, incremento moderado, incremento significativo y atenuación del rayo sónico; estos se relacionan con los niveles de daño anatomopatológico identificado respectivamente^{15,17}.

Matriz de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
EXPOSICIÓN				
Artritis reumatoide	Cualitativa	Nominal	Criterios ACR/EULAR	SI/NO
RESULTADO				
NAFLD	Cualitativa	Nominal	Ecografía abdominal	SI/NO
INTERVINIENTE				

Edad	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Masculino Femenino
Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI/NO
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI/NO
Hipercolesterolemia	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI/NO

d. Procedimientos y técnicas

El presente estudio incluirá a sujetos adultos que hayan recibido atención en el Servicio de Reumatología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2018-2020, y que satisfagan las condiciones de selección establecidos. Previo permiso del respectivo departamento académico, procederemos a obtener el id de las historias clínicas y se desarrollan los siguientes pasos:

1. Mediante el método de selección aleatorio simple, seleccionaremos a los pacientes que se encuentren en uno u otro grupo basándonos en el código CIE 10 presentado en sus registros clínicos. Esta selección nos permitirá determinar la presencia o ausencia de artritis reumatoide. Una vez seleccionados los pacientes, procederemos a consignar los datos pertinentes en la ficha de registro de información.
2. Examinaremos el informe de ecografía abdominal en la historia clínica del paciente y tomaremos nota de los hallazgos descritos. Esto nos ayudará a caracterizar la presencia o ausencia de esteatosis hepática.
3. Finalmente, seguiremos completando la ficha de registro de información llegando a alcanzar la magnitud de muestra necesaria a utilizar en ambos grupos de estudio, ver Anexo 1.

e. Plan de análisis de datos

Estadística Descriptiva:

Determinaremos el comportamiento de las variables de las variables con escala de razón y nominales, determinando las frecuencias en números y porcentajes, así como estadísticos tendencia central y de dispersión para las variables con escala de razón.

Estadística Analítica:

Para la interpretación de los datos, usaremos el test Chi Cuadrado en el contexto de las características de tipo cualitativo. Asumiremos que los vínculos son relevantes cuando el margen de error sea menor al 5% ($p < 0.05$). En el caso de las características numéricas, aplicaremos el test t-student después de verificar la distribución estándar de las características; si no siguen una distribución normal, se aplicará el test no paramétrico U de Mann Whitney. El umbral de relevancia será < 0.05 .

Estadígrafo de Estudio:

Este estudio se enfocará en evaluar el vínculo entre distintas características, mediante un enfoque longitudinal. En específico, determinaremos el riesgo relativo asociado con la exposición a la artritis reumatoide en cuanto al desarrollo de esteatosis hepática. Asimismo, se estimará el margen de confianza del 95% para la medida estadística pertinente.

f. Aspectos éticos

La investigación que se llevará a cabo tiene la aprobación, así como la autorización otorgada por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo, así como de la Universidad Privada Antenor Orrego. Siguiendo un diseño de estudio transversal, la investigación se centrará en la recopilación de información que proviene de los registros clínicos de los pacientes. Se observará un estricto cumplimiento de las pautas éticas

estipuladas en la Declaración de Helsinki II, en particular, los numerales 11, 12, 14, 15, 22 y 23³⁵. Además, la investigación será realizada en concordancia con el marco legal de la Ley General de Salud, en consonancia con los decretos supremos D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA³⁶.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N	Actividades	Personas responsables	Tiempo							
			Meses del año 2023							
			Ene	Feb	Mar	Abr	Jun	Jul	Ago	Set
1	Planificación y elaboración del proyecto	Investigador Asesor	X							
2	Presentación y aprobación del proyecto	Investigador		X						
3	Recolección de datos	Investigador Asesor			X	X	X	X		
4	Procesamiento y análisis	Investigador Estadístico							X	
5	Elaboración del informe final	Investigador								X
Duración del proyecto			1	2	3	4	5	6	7	8
Periodo de actividades programadas por mes										

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total (S/)
BIENES				
1.4.4.002	Hojas Bond tamaño A4	01 millar	0.02	20.00
1.4.4.002	bolígrafos	5	2.00	10.00
1.4.4.002	Marcadores fluorescentes	03	3.00	9.00
1.4.4.002	Correctores líquidos	03	3.00	9.00
1.4.4.002	Discos compactos	10	2.00	20.00
1.4.4.002	Carpetas	10	3.00	30.00
1.4.4.002	Perforador de papel	1	7.00	7.00
1.4.4.002	Clips metálicos	1 paquete	3.00	3.00
SERVICIOS				
1.5.6.030	Conexión web	100	2.00	200.00
1.5.3.003	Transporte	200	1.00	200.00
1.5.6.014	Encuadernaciones	10	12	120.00
1.5.6.004	Copias	300	0.10	30.00
1.5.6.023	Orientación por experto en estadística	2	250	500.00
TOTAL				1158.00

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. octubre de 2022;18(10):591-602. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36068354/>
2. Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Epidemiology of rheumatoid arthritis: genetic and environmental influences. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. septiembre de 2022;18(9):923-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35904251/>
3. Ackerman IN, Pratt C, Gorelik A, Liew D. Projected Burden of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis in Australia: A Population-Level Analysis. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2018 [citado 9 de junio de 2023];70(6):877-83. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.23414>
4. Fletcher A, Lassere M, March L, Hill C, Barrett C, Carroll G, et al. Patterns of biologic and targeted-synthetic disease-modifying antirheumatic drug use in rheumatoid arthritis in Australia. *Rheumatology* [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 9 de junio de 2023];61(10):3939-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac048>
5. Wilsdon TD, Hill CL. Managing the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Aust Prescr* [Internet]. abril de 2017 [citado 9 de junio de 2023];40(2):51-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408004/>
6. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA, et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology* [Internet]. octubre de 2019;70(4):1457-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924946/>
7. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Chitkara P, Singh S, Loomba R. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis:

A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 5 de marzo de 2023;S1542-3565(23)00164-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36871771/>

8. Busto G, Rotondo C, Maruotti N, D'onofrio F, Mele A, Cantatore FP, et al. Ab0417 Jak Inhibitors and Liver Involvement in Patients with Rheumatoid Arthritis: Risk Assessment of Nafld and Safety Profile in Hbv Infections. Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. 2023 [citado 9 de junio de 2023];82(Suppl 1):1396-1396. Disponible en: https://ard.bmj.com/content/82/Suppl_1/1396.2
9. Pascual MP, Pérez S, Rodriguez L, Antorán BR, Rusinovich O, Rubio N de la T, et al. Ab0802 Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 9 de junio de 2023];81(Suppl 1):1527-8. Disponible en: https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/1527.2
10. Wu T, Zou YW, Ma JD, Chen CT, Zhang XP, Lin JZ, et al. [The characteristics of non-alcoholic fatty liver disease and its associated factors in patients with rheumatoid arthritis]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi [Internet]. 6 de mayo de 2022;56(5):574-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35644970/>
11. Zou YW, Li QH, Gao JW, Pan J, Ma JD, Chen LF, et al. Association Between Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study of Chinese Cohort. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2022;9:884636. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35647047/>
12. Shi Y, Shu J, Ning Z, Fan D, Shu H, Zhao H, et al. Analysis of Hepatic Lipid Metabolism and Immune Function During the Development of Collagen-Induced Arthritis. Front Immunol. 2022;13:901697.

13. Erre GL, Castagna F, Sauchella A, Meloni P, Mangoni AA, Farina G, et al. Prevalence and risk factors of moderate to severe hepatic steatosis in patients with rheumatoid arthritis: an ultrasonography cross-sectional case-control study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2021;13:1759720X211042739. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34819999/>
14. Wagan AA, Bhutoo AQ, Khan D, Raheem A. Fatty liver in Pakistani cohort with rheumatoid arthritis. *Pak J Med Sci* [Internet]. 2020;36(4):723-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32494263/>
15. Sellami M, Saidane O, Mahmoud I, Tekaya AB, Tekaya R, Abdelmoula L. Etiological Features of Liver Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2020;16(4):332-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31589126/>
16. Ursini F, Russo E, Mauro D, Abenavoli L, Ammerata G, Serrao A, et al. Complement C3 and fatty liver disease in Rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Eur J Clin Invest* [Internet]. octubre de 2017;47(10):728-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796299/>
17. Tekaya AB, Zouaoui K, Mahmoud I, Saidane O, Hammamia MB, Tekaya R, et al. Ab0300 Liver Disorders During Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 9 de junio de 2023];78(Suppl 2):1610-1610. Disponible en: https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/1610.1
18. Sakthiswary R, Chan GYL, Koh ET, Leong KP, Thong BYH. Methotrexate-associated nonalcoholic fatty liver disease with transaminitis in rheumatoid arthritis. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2014;2014:823763. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24971392/>
19. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, Stamm TA, Alasti F, Lacaille D, et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for

- rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis* [Internet]. enero de 2023;82(1):74-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36280238/>
20. Dai Y, Wang W, Yu Y, Hu S. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. *Clin Rheumatol* [Internet]. abril de 2021;40(4):1211-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32794076/>
21. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells* [Internet]. 23 de octubre de 2021;10(11):2857. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34831081/>
22. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev* [Internet]. 30 de junio de 2021;30(160):210011. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168062/>
23. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* junio de 2020;110:102400.
24. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1 de enero de 2019;170(1):ITC1-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596879/>
25. Baker R, Narla R, Baker JF, Wysham KD. Risk factors for osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. septiembre de 2022;36(3):101773. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36208961/>
26. Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2021;18(2):85-6.
27. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* [Internet]. 24 de marzo de 2020;323(12):1175-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207804/>

28. Kanwal F, Shubrook JH, Younossi Z, Natarajan Y, Bugianesi E, Rinella ME, et al. Preparing for the NASH Epidemic: A Call to Action. *Gastroenterology*. septiembre de 2021;161(3):1030-1042.e8.
29. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)* [Internet]. 1 de enero de 2021;26(2):206-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049668/>
30. Sodum N, Kumar G, Bojja SL, Kumar N, Rao CM. Epigenetics in NAFLD/NASH: Targets and therapy. *Pharmacol Res* [Internet]. mayo de 2021;167:105484. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33771699/>
31. Kašperová S, Tarabčáková L, Kašperová B, Šteňová EK. Rheumatoid arthritis and metabolic disorders. *Vnitr Lek* [Internet]. 2021;67(E-2):18-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34074100/>
32. Zekić T, Benić MS, Radić M. Treatment of rheumatoid arthritis with conventional, targeted and biological disease-modifying antirheumatic drugs in the setting of liver injury and non-alcoholic fatty liver disease. *Rheumatol Int* [Internet]. octubre de 2022;42(10):1665-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35604436/>
33. Sucasaire-Pilco J. Orientaciones para la selección u el cálculo del tamaño de la muestra en investigación [Internet]. 1a ed. Vol. 1. Lima, Perú: Jorge Sucasaire Pilco; 2022. 178 p. Disponible en: [http://repositorio.concytec.gob.pe/bitstream/20.500.12390/3096/1/Orientaciones_para_seleccion_y_calculo_del_tama%
c3%b1o_de_muestra_de_investigacion.pdf](http://repositorio.concytec.gob.pe/bitstream/20.500.12390/3096/1/Orientaciones_para_seleccion_y_calculo_del_tama%c3%b1o_de_muestra_de_investigacion.pdf)
34. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* [Internet]. 2014;13(2):166-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552858/>

35. Halonen JI, Erhola M, Furman E, Haahtela T, Jousilahti P, Barouki R, et al. The Helsinki Declaration 2020: Europe that protects. *Lancet Planet Health* [Internet]. noviembre de 2020;4(11):e503-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159874/>
36. Ministerio de Salud. Consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos [Internet]. Disponible en: <https://repositorio.cmp.org.pe/handle/20.500.12971/25>
37. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin* [Internet]. 1 de marzo de 2011 [citado 9 de junio de 2023];6:33-7. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-nuevos-criterios-clasificacion-artritis-reumatoide-articulo-S1699258X1100026X>

12. ANEXOS

ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: ID:

I. INFORMACION GENERAL:

1.1. Código de registro clínico: _____

1.2. Lugar de procedencia: _____

1.3. Sexo: _____

1.4. Edad: _____

1.5 Diabetes mellitus tipo 2: _____

1.6 Obesidad: _____

II. DATOS DE LA VARIABLE EXPOSICION:

Artritis reumatoide: Sí () No ()

III. DATOS DE LA VARIABLE RESULTADO:

Esteatosis hepática: Sí () No ()

ANEXO 2: SISTEMA DE PUNTUACIÓN

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

El diagnóstico de AR se establece con la suma total de 6 o más puntos.

Tomado de Gómez A³⁷.