

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**DISLIPIDEMIA COMO FACTOR ASOCIADO A ACTIVIDAD DE LA
ENFERMEDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE EN UN HOSPITAL PÚBLICO**

**DISLIPIDEMIA AS AN ASSOCIATED FACTOR TO ACTIVITY OF THE
DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS IN A PUBLIC HOSPITAL**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

ESTUDIO REALIZADO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BÁSICAS
LA NORIA: BLAS PASCAL #124- LA NORIA.

AUTOR:

MARAVÍ ROJAS JORGE LUIS

ASESOR:

DR. DAVID EZEQUIEL SEVILLA RODRIGUEZ

TRUJILLO – PERU

2018

MIEMBROS DEL JURADO

.....
Presidente

Dr. LEIVA GOICOCHEA JUAN

.....
Secretario (a)

Dra. JAVE MORALES BELSY

.....
Vocal

Dra. VILLACORTA ACOSTA ROXANA

DEDICATORIAS

A mis padres Jorge y Carmen, por demostrarme que con esfuerzo y dedicación puedo lograr mis metas, por demostrarme su amor a su manera y apoyarme en cada momento.

los amo.

A mi hermano Diego y primos, gracias por el apoyo y por permitirme ser vuestro ejemplo.

A mis abuelos Maximiliano y María por dejarme grandes recuerdos y enseñanzas que nunca olvidaré, por estar cerca de mí en gran parte de mi carrera, no dejarme caer y enseñarme que el levantarse dignifica al hombre.

Los amo abuelitos.

AGRADECIMIENTOS

Mi mayor agradecimiento va para mis padres, Jorge y Carmen por brindarme su confianza durante toda la carrera y por todo su esfuerzo para verme convertido en un profesional de la Salud y estar siempre a mi lado.

A mi asesor David Sevilla, por haberte dado el tiempo para instruirme y guiarme, por tu paciencia, conocimientos y consejos para la realización de este estudio.

A Juan, mi mejor amigo, hermano, gracias por tu paciencia, por tus consejos, por tu apoyo incondicional y por permanecer juntos durante casi toda la carrera, gracias por formar parte de mi vida universitaria y por hacerla más simple para mí.

ÍNDICE

DEDICATORIAS	3
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
ENUNCIADO DEL PROBLEMA	13
OBJETIVOS	13
HIPÓTESIS	14
MATERIAL Y MÉTODO	14
PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS	16
PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	16
ASPECTOS ÉTICOS	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
ANEXOS	28

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si existe asociación entre la dislipidemia y la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, analítico transversal en el Hospital de Especialidades Básicas la Noria durante el periodo Enero 2014 – Agosto 2017, se revisaron las historias clínicas de 62 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide a los cuales se evaluó la actividad de la enfermedad con la escala DAS-28 clasificándolo en leve moderada o severa, posteriormente el análisis estadístico se realizó con la prueba Chi cuadrado para asociación de factores y el coeficiente de contingencia para medir esta asociación.

RESULTADOS: De los 62 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide 51 fueron de sexo femenino (82,25%). La edad promedio fue de 53 años. De los 62 pacientes en el estudio, 33 tuvieron una actividad de la enfermedad moderada, 21 alta actividad y 8 baja actividad. Se encontró asociación significativa entre la presencia de dislipidemia y actividad de la enfermedad, con un valor $P=0.002$. Para identificar el grado de asociación entre dislipidemia y actividad de la enfermedad en artritis reumatoide se usó el coeficiente de contingencia el cual arrojó una relación del 40.4%. Además, se encontró asociación entre el valor de Triglicéridos séricos y actividad de la enfermedad en artritis reumatoide con un valor $P= 0.006$. Sin embargo, al evaluar al valor de colesterol sérico y actividad de la enfermedad en AR no se encontró asociación significativa, siendo el valor de $P= 0.103$.

CONCLUSIONES: Existe asociación entre la dislipidemia y la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide, en aquellos pacientes con alta actividad de la enfermedad tuvieron más dislipidemia en comparación a los grupos de moderada y baja actividad.

PALABRAS CLAVE: dislipidemia, artritis reumatoide, das-28, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Determine if there is an association between dyslipidemia and disease activity in rheumatoid arthritis.

MATERIALS AND METHODS: An observational, cross-sectional analytical study was carried out at the Hospital de Especialidades Básica de la Noria during the period January 2014 - August 2017, the clinical histories of 62 patients diagnosed with rheumatoid arthritis were reviewed and the activity of the disease was evaluated with the DAS-28 scale classified as moderate or severe mild, later the statistical analysis was performed with the Chi square test for association of factors and the contingency coefficient to measure this association.

RESULTS: 62 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, 51 were female (82.25%). The average age was 53 years; 33 had moderate disease activity, 21 had high activity and 8 had low activity. A significant association was found between the presence of dyslipidemia and disease activity, with a $P = 0.002$ value. To identify the degree of association between dyslipidemia and disease activity in rheumatoid arthritis, the contingency coefficient was used, which showed a relationship of 40.4%. In addition, an association was found between a total hypertriglyceridemia value greater than 150 mg / dL and disease activity in rheumatoid arthritis with a P value = 0.006. However, when evaluating the serum cholesterol value and disease activity in RA, no significant association was found, with $P = 0.103$.

CONCLUSIONS: There is an association between dyslipidemia and disease activity in rheumatoid arthritis, in those patients with high disease activity they had more dyslipidemia compared to the moderate and low activity groups.

KEYWORDS: dyslipidemia, rheumatoid arthritis, das-28, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia.

I. INTRODUCCIÓN:

La Artritis reumatoide (AR) constituye la forma más frecuente de poliartritis crónica, esta es una enfermedad progresiva, autoinmune, sistémica y debilitante cuya causa es una incógnita en la actualidad, se caracteriza por una inflamación simétrica persistente de la membrana sinovial preferentemente de las articulaciones periféricas como las de la mano, muñeca y pies, esta inflamación lleva a la destrucción del cartílago, erosión ósea y al final deformación articular que genera diferentes grados de discapacidad.^{1, 2, 3}

La prevalencia de la AR varía en base a la región de estudio y la edad de inicio de la enfermedad; en Europa y Norteamérica oscila entre el 0.5 y 1% en Perú, Gamboa Et al (2009) aplicó el modelo COPCORD (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases) con el fin de determinar la prevalencia de diversas enfermedades reumatológicas y arrojó una prevalencia de AR del 0.51 %.^{4, 5, 6}

Como se ha mencionado anteriormente, la AR no tiene etiología determinada pero esta enfermedad se caracteriza por la intervención de diversos factores genéticos, ambientales, étnicos, geográficos y nutricionales que interaccionan y conllevan al desarrollo de una reacción autoinmunitaria; siendo los más importantes los factores genéticos se ha observado cuatro veces más en familiares de primer grado de pacientes con AR y 15 – 20% de gemelos homocigotos, se ha estimado que la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) del genoma humano, denominado Human Leukocyte Antigen (HLA) cuenta con un tercio del componente genético para el desarrollo de AR.^{7, 8}

En la primera etapa de la patogénesis de la AR se encuentra una activación de la respuesta inmune innata caracterizada por una estimulación de las células presentadoras de antígeno (CPA) mediada por la presencia de autoantígenos propios de la sinovia. Dentro de las CPA que participan en la patogénesis de la AR tenemos a las células dendríticas (CD), macrófagos y linfocitos B (LB) los cuales estimulan a su

vez a los linfocitos T y de esta manera desencadenan una cascada de reacciones que promueve la inflamación en la articulación al formar un cúmulo de diferentes tipos celulares (Linfocitos B, linfocitos T CD4, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos y macrófagos), con el paso del tiempo deriva en hiperplasia y neovascularización de la membrana sinovial. El tejido sinovial inflamado promueve la destrucción de la articulación mediante la activación de osteoclastos, condrocitos y fibroblastos sinoviales que destruyen el cartílago y hueso vecino.⁹

El proceso inflamatorio está mediado fundamentalmente por la producción de citocinas, pero también factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente; este proceso inflamatorio se produce en la membrana sinovial que tapiza la superficie articular y vainas tendinosas en donde las células pro inflamatorias (Linfocitos Th 17) infiltran estos tejidos para liberar Interleucina (IL-17), el cual desempeña un papel de iniciador interactuando con células dendríticas (CD), macrófagos y linfocitos B, el tipo celular de mayor importancia dentro de la fisiopatología de la AR corresponde a los macrófagos, ya que la magnitud de su infiltración está directamente relacionada con los síntomas.¹⁰

Como se ha mencionado antes, los macrófagos actúan como células inmunes innatas, CPA y como células efectoras para la inflamación de las articulaciones en fases agudas y crónicas, de hecho, debido a que los mecanismos fisiopatológicos son similares en la aterosclerosis y en los estados inflamatorios crónicos, se intenta asociar que la hipercolesterolemia puede contribuir al daño articular a través de un incremento en la actividad de los macrófagos. Así pues, la hiperlipidemia contribuye a la inflamación sistémica mediante la infiltración masiva de macrófagos y su subsecuente transformación en células espumosas y osteoclastos activos, en este contexto la acumulación de macrófagos en el sitio de la inflamación puede ser una respuesta directa del metabolismo anormal de los lípidos, causado por un incremento en la adiposidad.¹¹

En la AR, la dislipidemia también parece ser consecuencia directa de la liberación de citocinas que tienen un rol central en la fisiopatología de la artritis reumatoide como la IL-1, IL-6 y TNF- α (Factor de necrosis Tumoral

– Alfa) llevando al paciente a un estado pro-aterogénico con resistencia insulínica, activación celular endotelial e hipercoagulabilidad. Se ha observado que los adipocitos también tienen capacidad para sintetizar TNF- α e influir en el metabolismo lipídico.¹²

El TNF- α inhibe la expresión de APO AI (Apolipoproteína A 1) y APO E (Apolipoproteína E) en hepatocitos, interfiriendo en la síntesis de HDL, además inhibe la actividad de la LPL (lipoproteinlipasa) y por lo tanto explica la hipetrigliceridemia debido a la incapacidad para degradar los triacilglicéridos de los VLDL y quilomicrones, disminuye la síntesis de HDL en las células intestinales, afecta el metabolismo y excreción de colesterol al inhibir la enzima colesterol-7 α -hidroxilasa en los hepatocitos y aumenta la expresión del receptor de LDL en los hepatocitos humanos favoreciendo el acúmulo de colesterol lo que explica el desarrollo de hígado graso No alcohólico.¹³

La actividad de las citosinas proinflamatorias no solo se limita al mecanismo fisiopatológico de la AR sino que además actúan liberando ácidos grasos libres en el tejido adiposo e hígado para de esta manera incrementar la síntesis de ácidos grasos libres y triglicéridos. Los altos niveles de triglicéridos reducen el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) por intercambio neutral de lípidos y promueven la síntesis de colesterol ligado a proteínas de baja densidad (C-LDL).¹⁴

El diagnóstico de la AR es clínico, el 2010 fueron publicados nuevos criterios de clasificación para artritis reumatoide (**Criterios ACR/EULAR booleanos de Artritis Reumatoidea**), estos criterios se aplican a una población con al menos una articulación con sinovitis clínica (no explicable por otra patología) y una puntuación mayor o igual a 6 en el sistema de puntuación del ANEXO 1.^{15,16}

Actualmente se cuenta con anticuerpos Anti-CCP (Anticuerpos anti péptidos Cíclicos Citrulinados) los cuales se determinan mediante la técnica de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*: 'ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas'), estos se usan debido a su razonable sensibilidad y elevada especificidad, en la actualidad se cuenta con ELISA de tercera generación el cual ha demostrado una alta especificidad (95-98%) y una sensibilidad (67-81%). Sin dejar de lado al clásico Factor

Reumatoideo (FR), una inmunoglobulina de varios isotipos (IgM, IgG o IgA) cuyo valor diagnóstico es limitado.^{7, 17,18}

Para poder medir la actividad de la enfermedad en la AR se cuenta con diversas escalas, una de las más usadas es la Escala (Disease Activity Score) DAS28, esta escala incluye 3 parámetros como el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas sobre 28 articulaciones (las que se ven más afectadas por el AR), la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y la evaluación global de parte del paciente; esta escala tiene un puntaje de 0,0 a 9,4 los cuales miden la severidad de la AR en leve, moderada y severa.¹⁹

Las medidas terapéuticas actuales para la AR incluyen drogas no esteroideas antiinflamatorias (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) y las drogas modificadoras de la enfermedad (Disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) de las cuales podemos mencionar al Metrotexato, Leflunomida y Sulfasalazina, el metrotexato es considerado actualmente como el tratamiento de elección en esta enfermedad por inhibir la síntesis de purinas y pirimidinas, reduciendo la proliferación de linfocitos T y suprimiendo la inflamación mediante la liberación de adenosina; se habla además de terapia biológica mediante el uso de fármacos dirigidos a la regulación de moléculas implicadas en la fisiopatología de la Ar como lo son las citosinas.^{9, 20}

Carl T, Ulf B, Mitra P, Nilsson J, Lennart TH. (Suecia, 2015), realizaron un estudio de tipo Casos y Controles prospectivo con una muestra de 290 personas (151 hombres y 139 mujeres) con un tiempo de enfermedad media de 12 años los cuales se compararon con 1160 controles. El impacto del Colesterol Total (CT) basal en el riesgo de artritis reumatoide fue examinado con un análisis de regresión logística bivariada, a cada caso y su respectivo control se le asignó un número de grupo el cual se ingresó como una variable categórica. El Odds Ratio por desviación estándar de CT se calcularon en hombres y mujeres por separado y se encontró una asociación positiva entre el aumento del colesterol total y el aumento del riesgo a largo plazo de AR en las mujeres; Odds Ratio (OR): 1.54; 95% CI 1.22 – 2.280), mas no en los hombres.²¹

Prieto P, Et Al. (Madrid, 2013) Elaboraron un estudio Experimental en conejos en los cuales se indujo Hipercolesterolemia administrándole una dieta rica en grasas, se usaron 18 conejos a los cuales se les administró la dieta antes mencionada y 15 controles cuya dieta fue normal, se indujo artritis crónica por antígeno a la mitad de los conejos con dieta rica en grasas y a la mitad de los controles previamente inmunizados con inyecciones intraarticulares de Ovoalbúmina, posteriormente fueron sacrificados para analizar la cavidad articular con el test de Krenn, conteo de células multinucleadas, inmunohistoquímica del RAM11 y CD 31, expresión génica de TNF- α y proteína 1 quimio atrayente de macrófagos, Resorción Osea activa, etc. Dando como resultado que los conejos con un nivel elevado de colesterol total tuvieron una mayor presencia de células multinucleadas espumosas y mayor vascularización que los controles y por lo tanto mayor daño tisular en artritis crónica.¹¹

Dursun D. Et Al. (Turquía, 2005) realizaron un estudio de casos y controles retrospectiva en la cual incluyeron 87 mujeres con diagnóstico de artritis reumatoide y 50 controles cuyas edades medias fue de 45 y 44 años respectivamente, ninguna de las pacientes estuvo recibiendo tratamiento con corticoesteroides o drogas modificadoras de enfermedad, además todas ellas cursaban con la fase activa de la enfermedad. Para analizar los datos obtenidos se usó “T” de Student, CHI cuadrado de Pearson, asociación línea por línea y Correlación de Pearson obteniéndose los siguientes resultados: se encontró que los niveles séricos de Lipoproteínas (Lp) fue mayor en los casos que en los controles (39.2 ± 20.6 mg/dl y 14.8 ± 9.7 mg/dl, respectivamente).²²

Jose G, Jose N, Carlos O, Armando C y Alfredo B. (Lima- Perú, 2011) Elaboraron un estudio Observacional, descriptivo y transversal en el que se incluyeron 44 pacientes a quienes se les determinó un perfil lipídico sérico, estos resultados se clasificaron según el reporte modificado del año 2004 del tercer panel de tratamiento del adulto (ATP III), evaluaron otras variables como el índice de masa corporal (IMC), La puntuación de

actividad de la enfermedad (DAS 28) y la limitación funcional con el HAQ-P (Health Assessment Questionnaire) en sus siglas en Inglés. Este estudio arrojó los siguientes resultados: encontraron una frecuencia de dislipidemia del 75% en los pacientes con Artritis Reumatoide, un 54.5% tuvo un IMC fuera de rangos normales y una actividad severa de la enfermedad en un 74.3% de los pacientes.¹⁴

Batún J, Hernández E y Olán F. (Cuba, 2015) En su estudio descriptivo, observacional, transversal y prospectivo en el que incluyeron a 126 pacientes con diagnóstico de AR según los criterios ACR/EULAR 2010 observaron hipertrigliceridemia en un 68% de los pacientes con diagnóstico de AR, además reportaron una elevación de LDL (low density lipoprotein) en un 60.3% e hipercolesterolemia en un 50%.²³

Considerando a la Artritis Reumatoide como una enfermedad incapacitante debido a que genera una importante limitación funcional en la vida diaria del paciente y por lo tanto una mala calidad de vida del mismo; resulta de interés conocer que factores pueden condicionar a la gravedad de esta enfermedad y de esta manera tomar medidas adicionales para corregir el curso de la enfermedad; por otro lado, la dislipidemia constituyen un problema de salud que ha mostrado asociación con la artritis reumatoide, que ya ha sido documentada en diferentes investigaciones observacionales; de esta manera considerando que la dislipidemia es un factor modificable, resulta de gran utilidad conocer si están directamente relacionadas a un mayor grado en la actividad de la enfermedad de la Artritis Reumatoide.

1. Enunciado del Problema:

¿Constituye la dislipidemia un factor de asociado a actividad de la enfermedad en la Artritis reumatoide?

2. Objetivos:

2.2 Objetivo General:

- a. Demostrar que la dislipidemia constituye un factor asociado a actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide.

2.2 Objetivos Específicos:

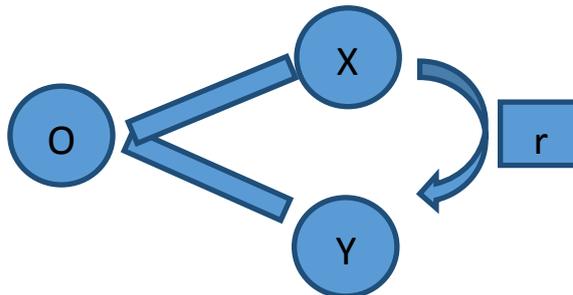
- a. Identificar la frecuencia de dislipidemia en pacientes con artritis reumatoide con baja, moderada y alta actividad.
- b. Comparar la distribución de los pacientes según edad, sexo e IMC entre los grupos de estudio.
- c. Comparar las frecuencias de dislipidemia en pacientes con artritis reumatoide con baja, moderada y alta actividad.

3. Hipótesis:

La dislipidemia constituye un factor asociado a actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide.

4. Material y Método:

Diseño de Estudio: Se empleará el diseño correlacional o de asociación de un solo grupo y de corte transversal.



4.1 Población, muestra y muestreo:

a. Población:

Se constituye por todos los pacientes atendidos por consultorios externos de Reumatología y Medicina Interna del Hospital de Especialidades Básicas La Noria durante el periodo Enero 2014 – Agosto 2017 y que cumplan con los siguientes criterios de selección.

i. Criterios de Inclusión:

- i. Mayores de 18 años de ambos sexos.
- ii. Pacientes atendidos por consultorio externo de reumatología y/o Medicina

Interna cuyas historias clínicas tengan los datos completos para el estudio.

- iii. Puntaje DAS 28 (DiseaseActivity Score) registrado en la Historia Clínica.

ii. Criterios de Exclusión:

- i. Historias clínicas incompletas.
- ii. Pacientes con diagnóstico de neoplasias, lupus eritematoso sistémico, hipercolesterolemia familiar o que hayan recibido tratamiento hipolipemiente antes del diagnóstico de Artritis reumatoide.

4.2 Definición Operacional de Variables:

Variable	Escala de medición	Registro	Definición Operacional
Variable Independiente: DISLIPIDEMIA	Nominal	0. No 1. Si	Término genérico para denominar cualquier situación clínica en la cual existan concentraciones anormales de colesterol total (CT), Colesterol LDL (low density lipoprotein), Colesterol HDL (high density lipoprotein), triglicéridos (TG). Para definir estos valores se tomarán los criterios del Adult Treatment Panel III (ATP III) en el que menciona como valores óptimos un colesterol por debajo de 200 mg/dl, colesterol LDL menor de 130 mg/dl, un HDL mayor o igual a 40 md/dl y Triglicéridos menor a 150 mg/dl, por lo tanto para este estudio se considerará dislipidemia a valores superiores a los antes mencionados con un tiempo no mayor a 1 año registrado en la historia clínica luego del diagnóstico de artritis reumatoide. ^{24,25}
Variable Dependiente: ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE	Ordinal	0. Baja actividad 1. Moderada Actividad 2. Alta Actividad	La actividad de la enfermedad en Artritis Reumatoide se evaluará según la escala DAS 28. Los puntos de corte establecidos para el DAS 28 son: > 5.1 enfermedad muy activa, >3.2 y ≤ 5.1 actividad moderada y ≤3.2 baja actividad, estos puntos de corte son los que se utilizarán para el desarrollo del estudio, no mayor de 3 años. ^{26,27}
Variables Intervinientes: EDAD	Ordinal	0. 18-35 años. 1. 36-60 años. 2. Mayor de 60 años.	Valor consignado en años en la hoja de filiación de la historia clínica.
IMC (ÍNDICE DE MASA CORPORAL)	Ordinal	0. Bajo Peso. 1. Normal.	Se calculará con los datos de altura y peso consignados en la historia clínica y se utilizará la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS),

		2. Peso superior al normal (Sobrepeso). 3. Obesidad.	que categoriza a un paciente de acuerdo al IMC y que considera bajo peso < 18.5 kg/m ² , normal entre 18.5 y 24.9 kg/m ² , sobrepeso entre 25 y 29 kg/m ² y obesidad ≥ 30 kg/m ² ; se tomará el último valor consignado en la historia clínica. ²⁸
SEXO	Nominal	0. Masculino. 1. Femenino.	Consignado en la hoja de filiación de la historia clínica.
TIEMPO DE ENFERMEDAD	Ordinal	0. Menos de 1 año. 1. De 1 a 5 años. 2. De 6 a 10 años. 3. Más de 10 años.	Valor consignado en la historia clínica que comprende desde la fecha de diagnóstico de Artritis Reumatoide hasta la fecha de toma de datos para el estudio.

4.3 Procedimientos y Técnicas:

- b. Se solicitarán los permisos pertinentes en el establecimiento de salud (Hospital de Especialidades Básicas La Noria) con el fin de permitir el acceso a las historias clínicas, para lo cual se presentará una solicitud dirigida al director del establecimiento de salud. (Anexo 2)
- c. Se seleccionarán las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en consulta externa de los servicios de Reumatología y Medicina Interna.
- d. Se clasificarán según el grado de actividad de la enfermedad en artritis reumatoide (baja, moderada o alta actividad) y si cumplen o no con los criterios de inclusión.
- e. Se verificará que las historias clínicas cuenten con los datos necesarios para realizar la investigación y se seleccionarán mediante muestreo probabilístico aleatorio simple hasta cubrir el tamaño de muestra para el estudio.
- f. Todos los datos obtenidos a partir de las Historias clínicas serán vertidos en el instrumento de recolección de datos. (Anexo 3)
- g. Se realizará el procesamiento y análisis de los datos obtenidos.

4.4 Plan de Análisis de Datos:

- h. Recolección de Datos: Los datos obtenidos de las historias clínicas serán registrados en una base de datos para luego ser procesada en el paquete estadístico SPSS versión 23.0 en español.

i. Análisis de Datos:

i. Estadística Descriptiva: Para las variables cualitativas, se utilizará frecuencias y porcentajes, mientras que, para las variables cuantitativas, las medidas de tendencia central.

Los resultados serán expresados en cuadros simples y de doble entrada.

ii. Estadística Inferencial: Para determinar si existe asociación entre la presencia de dislipidemia y el nivel de actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide se aplicará la prueba de chi cuadrado para asociación de factores. Si $P < 0.05$ existirá asociación esperando que se confirme la hipótesis propuesta.

iii. Estadígrafo de Estudio: Para determinar el nivel de asociación se calculará el Coeficiente de Contingencia (C) dado por:

$$C = \sqrt{\frac{X^2}{n + X^2}}$$

El cual toma valor entre 0 y 1. Cuando más próximo a 1, la asociación entre las variables propuesta será más fuerte.

5 Aspectos Éticos:

a. El presente trabajo de investigación se realizará respetando las pautas éticas de la Asociación Médica Mundial, a través de la declaración de Helsinki (64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013), en sus puntos 22 y 24; y del código de ética del Colegio Médico del Perú (CMP) bajo los artículos 42 y 48 del capítulo 6: del trabajo de investigación. También se obtendrá la aprobación y consentimiento del comité de ética de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO) y del director del Hospital de

Especialidades Básicas La Noria (HEBLN) para recabar los datos necesarios para la investigación. La identidad y otros datos personales de los pacientes se mantendrán en estricta reserva.

II. RESULTADOS:

La muestra del estudio está representada por 62 pacientes entre hombres y mujeres cuyas historias clínicas cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

La tabla 1: Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² (Obesidad) y Actividad de la Enfermedad en Artritis Reumatoide (AR) (P=0.025, $\chi^2=7.363$).

Análisis Univariado y Bivariado				
Total de Pacientes: 62 (100.00%)				
Datos Perdidos: 0 (0.00%)				
Característica de la Muestra	Actividad de La Enfermedad			Valor p
	Alta Actividad (21 [33.87%])	Moderada Actividad (33 [53.23%])	Baja Actividad (8 [12.90%])	
Edad de los Pacientes	49.5 ± 28.5	58.5 ± 26.5	40.5 ± 19.5	-
Edad	18 - 35 años	4 (6.45%)	3 (4.83%)	0.237
	36 - 60 años	10 (16.12%)	17 (27.41%)	
	>60 años	7 (11.29%)	13 (20.96%)	
Sexo	Masculino	2 (3.22%)	7 (11.29%)	0.465
	Femenino	19 (30.64%)	26 (41.93%)	
IMC (Obesidad o no)	Sí	14 (22.58%)	14 (22.58%)	0.025
	No	7 (11.29%)	19 (30.64%)	
Tiempo de Enfermedad	<1 año	1 (1.61%)	4 (6.45%)	0.307
	1 a 5 años	20 (32.26%)	26 (41.94%)	
	6 a 10 años	0 (0%)	3 (4.84%)	

La Tabla 2: Con relación entre el valor de Triglicéridos Sérico ≥ 150 mg/dl y Actividad de la Enfermedad en AR se encontró un valor $P= 0.006$, $X^2=10.076$, así mismo, al comparar el valor sérico de Colesterol ≥ 200 mg/dl con la variable dependiente el resultado fue significativo arrojando un valor de $P= 0.032$, $X^2=6.874$, pudiendo concluir asociación.

La variable que arrojó mejor significancia estadística es dislipidemia vs Actividad de la enfermedad en AR con un valor de $P=0.002$, $X^2=12.109$.

Análisis Univariado y Bivariado					
Total de Pacientes: 62 (100.00%)					
Datos Perdidos: 0 (0.00%)					
Característica de la Muestra		Actividad de La Enfermedad			p
		Alta Actividad (21 [33.87%])	Moderada Actividad (33 [53.23%])	Baja Actividad (8 [12.90%])	
Dislipidemia	SI	19 (30.64%)	23 (37.09%)	2 (3.22%)	0.002
	NO	2 (3.22%)	10 (16.12%)	6 (9.67%)	
Triglicéridos Sérico >150 mg/dl	SI	16 (25.80%)	16 (25.80%)	1 (1.61%)	0.006
	NO	5 (8.06%)	17 (27.41%)	7 (11.29%)	
Colesterol Sérico >200 mg/dl	SI	16 (25.80%)	17 (27.41%)	2 (3.22%)	0.032
	NO	5 (8.06%)	17 (27.41%)	6 (9.67%)	

La tabla 3: Al categorizar a los pacientes de acuerdo con su nivel de Colesterol en 3 grupos: < 200 mg/dl, 200 a 239 mg/dl, y ≥ 240 mg/dl; analizando la relación de estos con respecto a la Actividad de la Enfermedad, se obtuvo que no hubo significancia estadística para esta asociación ($P=0.103$, $X^2=7.705$).

De la misma forma, se categorizó a los pacientes de acuerdo con su valor sérico de Triglicéridos en 3 grupos: < 150 mg/dl, 150 a 299 mg/dl, y ≥ 300 mg/dl; analizando la relación de estos con respecto a la Actividad de la Enfermedad, obteniéndose significancia estadística para esta asociación ($P=0.003$, $X^2=15.727$).

Análisis Univariado y Bivariado						
Total de Pacientes: 62 (100.00%)						
Datos Perdidos: 0 (0.00%)						
Actividad de La Enfermedad						
Característica de la Muestra	Actividad de La Enfermedad			p	C	
	Alta Actividad (21 [33.87%])	Moderada Actividad (33 [53.23%])	Baja Actividad (8 [12.90%])			
Triglicéridos Sérico	<150 mg/dl	5 (8.06%)	17 (27.42%)	7 (11.29%)	0.003	0.450 (45%)
	150 - 300 mg/dl	10 (16.13%)	15 (24.19%)	1 (1.61%)		
	>300 mg/dl	6 (9.68%)	1 (1.61%)	0(0%)		
Colesterol Sérico	<200 mg/dl	5 (8.06%)	16 (25.81%)	6 (9.68%)	0.103	0.332 (33.2%)
	200 - 239 mg/dl	8 (12.90%)	11 (17.74%)	1 (1.61%)		
	>240 mg/dl	8 (12.90%)	6 (9.68%)	1 (1.61%)		

III. DISCUSIÓN:

Dado que la dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular establecido desde los estudios framingham y este estado dislipidémico está asociado a diversas enfermedades metabólicas, inflamatorias y autoinmunes, se ha visto conveniente realizar el presente estudio con el objetivo de demostrar que la dislipidemia constituye un factor asociado a actividad de la enfermedad en la Artritis Reumatoide; encontrándose una asociación evidente (significativa estadísticamente), lo cual confirma los conocimientos de la bibliografía e hipótesis planteada en el presente estudio, pues los desbalances en los lípidos generan estados inflamatorios que, finalmente, empeoran la actividad de la enfermedad. La importancia de esta información radica en que la dislipidemia en general se reconozca como un factor importante en la evolución de la enfermedad de la Artritis Reumatoide, a fin de que se evite un progreso mayor y empeoramiento del estado general del paciente a través de medidas dirigidas a detectar, prevenir y tratar precoz y oportunamente la dislipidemia en todas sus presentaciones. (13,33)

Entre otros hallazgos tenemos que no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el sexo del paciente y la actividad de la enfermedad. Sin embargo, la distribución por género arrojó una relación de 4-5:1 casos en mujeres y hombres respectivamente, lo cual se asemeja a otros estudios similares; esto puede explicarse debido a que conforme una mujer se aproxima a la menopausia, disminuye la maduración de células T y de igual manera es menor la respuesta a antígenos (externos y aún más a los autoantígenos); los valores de citoquinas inflamatorias tipo IL-1 aumentan también con la menopausia, influyendo en enfermedades como la artritis. (1,2,29)

La estrogenoterapia puede reducir la producción exagerada de IL-1 y aumentar ligeramente la concentración de cortisol, generando inmunosupresión de linfocitos T y mejorando sustancialmente el cuadro de AR en la paciente. El efecto de los estrógenos sigue siendo controversial (estudios europeos muestran efecto protector, mientras que los americanos no y algunos sostienen que pueden modificar el curso de la enfermedad inhibiendo su progresión a formas severas como lo explican Nelson Velásquez y Marianela Fernández en el estudio “Efectos Poco Publicados De Los Estrógenos” (29)

B. Tengstrandt en “Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis – high frequency of hypogonadism” menciona que los andrógenos poseen efectos inmunosupresores en varias células inmunológicas y por lo tanto conlleva a una inhibición de la progresión de la enfermedad, explicando esto por qué la incidencia es baja en varones, más aún en varones jóvenes. (30)

Se encontró asociación significativa entre el Índice de Masa Corporal (dividido en Pacientes Obesos y no Obesos) y la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide en este estudio; esto es congruente con el trabajo de José Luis Montiel y Carolina Bustos Rivera: “El Efecto de la Obesidad en pacientes con Artritis Reumatoide”, en el cual se explica que el tejido adiposo blanco genera leptina, un aumento de esta facilita la

respuesta inmune al estimular la actividad y migración de diferentes tipos de células inmunológicas, además de ser capaz de bloquear algunos mecanismos antiinflamatorios. Es así como la leptina puede favorecer el desarrollo de enfermedades inmunodependientes como la AR. (31)

Con relación al tiempo de enfermedad y la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide cabe mencionar el estudio de Benito Ruiz y Pros Simón de Barcelona “¿Por qué un tratamiento precoz en la artritis reumatoide?” mencionan que las lesiones que se producen en los primeros años de enfermedad pueden continuar a pesar de la mejoría clínica; siendo que su patogénesis puede diferir de la simple inflamación aguda articular, estableciéndose un daño anatómico articular que condiciona a morbilidad y discapacidad funcional. Debido a ello, el diagnóstico precoz es esencial para iniciar el tratamiento antes de que suceda el mencionado daño anatómico articular. Con esta información, se tiene que la relación entre discapacidad y lesión no es uniforme en el tiempo. En el presente estudio se encontró que no hubo asociación significativa estadísticamente entre el tiempo de enfermedad y la actividad de la enfermedad, y ello vendría explicado por lo mencionado anteriormente, pues no necesariamente un corto tiempo desde el diagnóstico e inicio del tratamiento condicionaría ausencia o baja intensidad de síntomas, y a su vez, un largo periodo desde el diagnóstico e inicio de tratamiento (y con ello, largo tiempo en tratamiento) no condicionan a necesariamente presencia de síntomas severos y complicaciones. (32)

Si bien es cierto que estos resultados podrían ser consecuencia de la variabilidad de la población estudiada o variables externas que influyan en los mismos, considero que son explicables por el tratamiento que podría estar llevando el paciente para el control de su enfermedad; motivo por el cual, si el control y tratamiento resultaron adecuados, precoces y oportunos, no tendría por qué haber mayor Actividad de la Enfermedad en estos pacientes a pesar de los factores asociados que presente; todo esto, exceptuando el caso de IMC elevado, que si bien es cierto podría incluir pacientes con Síndrome Metabólico (incluyendo a su vez dislipidemia y

obesidad), de la misma forma es posible que no lo tengan, dependiendo por ello del diagnóstico aislado de dislipidemia y obesidad para finalmente influir en la Actividad de la Enfermedad (tal como se demostró en la asociación entre Dislipidemia y Actividad de la Enfermedad para el caso del primero).

Adicionalmente, como se mencionó en los resultados, se subdividieron los grupos de Colesterol y Triglicéridos (<200 mg/dl, 200 a 239 mg/dl, \geq 240 mg/dl para colesterol; y <150 mg/dl, 150 a 299 mg/dl, \geq 300 mg/dl para triglicéridos) para analizar su asociación con la Actividad de la Enfermedad; existiendo dicha asociación (significativa estadísticamente) para el caso de los Triglicéridos. Así tenemos que, probablemente el factor triglicéridos elevados sea el de mayor asociación en los pacientes con AR, a mayor valor de triglicéridos, mayor asociación. Sin embargo, no se cumplió lo mismo para con los valores de Colesterol sérico. Esto puede ser explicado debido a la liberación de diversas citoquinas que participan en la fisiopatología de la AR como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa el cual inhibe la expresión de APO AI (Apolipoproteína A 1) y APO E (Apolipoproteína E) en hepatocitos, interfiriendo en la síntesis de HDL, además inhibe la actividad de la LPL (lipoproteinlipasa). (12)

A su vez, los resultados obtenidos de no asociación entre Tiempo de enfermedad y Actividad de enfermedad (así como de las demás asociaciones no significativas estadísticamente) podrían deberse a las limitaciones del estudio entre las cuales se encuentran por ejemplo el número de pacientes, que, al no contar con un número apropiado, vi conveniente trabajar con todos los pacientes disponibles, pudiendo no resultar suficiente como para generalizar los resultados de este estudio. Así mismo, otra limitante podría encontrarse en el hecho de la influencia de variables externas, que podrían explicar los resultados.

IV. CONCLUSIONES:

La Dislipidemia, es un factor asociado a la Actividad de la Enfermedad de Artritis Reumatoide.

Los niveles de Colesterol y triglicéridos séricos, por separado, también representan factores asociados para la Actividad de la Enfermedad de Artritis Reumatoide.

Se sugiere realizar estudios prospectivos, de seguimiento y protocolizar el estudio de la variable en cuestión en todos los pacientes con AR.

Se sugiere además estudios con poblaciones más grandes.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Mercado U. Evaluación de artritis reumatoide en la práctica diaria utilizando el índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI). *MedIntMéx.* 2016; 32 (4):415-419.
2. Dhariana A, Natalia Z, Alexis M. Artritis Reumatoide. *RevMed de Costa Rica y Centroamer.* 2012; LXIX (602) 299-307.
3. García L. Avances en Artritis Reumatoide. *An Real Acad Farm.* 2014; 80: 126-150.
4. Bautista Molano W, Fernández Avila D, Jiménez R, Cardozo R, Mrín A, Soler M, Gómez O, Ruiz O. Perfil epidemiológico en paciente colombianos con artritis reumatoide evaluados en una clínica especializada de atención integral. *ReumatolClin.* 2016; 12(6):313–318.
5. Barragán Garfias J. Artritis Reumatoide en el paciente mayor. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2011; vol 9 (1):20-25.
6. Gamboa R, Et Al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano- marginal: resultados del primer estudio COPCORD en el Perú. *Rev per de Reumatol.* 2009; 15 (1):40 – 46.
7. Oliva Gutiérrez E, Martínez Godoy M, Zpata Zúñiga M, Sánchez Rodríguez S. Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico. *ArchMed.* 2012; 8(1:3).

8. Acevedo Vásquez E. Algunos aspectos de la artritis reumatoide en el Perú. *RevSocPeruMed Interna*. 2012; vol 25 (1): 31-37.
9. Cisneros A, Feigueres M, vela E, Gómez D. estrategias terapéuticas para la artritis reumatoide: hacia las terapias biotecnológicas. *Invest en Discap*. 2017;6(2)2: 69-87.
10. Sánchez Ramón S, López Longo F, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinasproinflamatorias. *ReumatolClin*. 2011;6(S3): S20–S24.
11. Prieto P, Et Al. Hypercholesterolemia boosts joint destruction in chronic arthritis. An experimental model aggravated by foam macrophage infiltration. *Arthritis Research & therapy*. 2013; 15:R81.
12. Mendoza Vásquez G, Et Al. Artritis Reumatoide y Dislipidemias. *El Residente*. 2013; Vol 8 (1): 12-22.
13. Ramirez M, Sánchez C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *NutrHosp*. 2012; 27: 1751-1757.
14. Galindo J, Natividad J, Orellano C, Calvo A, Berrocal A. Dislipidemia en pacientes con artritis reumatoide atendidos en un hospital general. *RevMedHered*. 2011; 22 (2): 47-53.
15. Gómez A. Nuevos Criterios de clasificación de artritis reumatoide. *ReumatolClin*. 2011;6(S3): S33–S37.
16. Aletaha D, Neorgi 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. *ArthritisRheum*. 2010;62 (9): 2569-2581.
17. Freire M, Et Al. Artritis Reumatoide. *Guías Clínicas*. 2004; 4 (39):1-6.
18. Franco M, Miranda J, Carballo O. Relevancia clínica de anticuerpos asociados a artritis reumatoide. 2017;81 (2): 27-31.
19. Alfaro Lozano J, Ugarte Gil M, Acevedo Vásquez E. El DAS 28VSG correlaciona bien con sus variantes para evaluar la actividad de

- enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. Rev Per Reumatol. 2008; 14 (1).
20. Noa Puig M, Más Ferreiro R, Mendoza Castaño S, Maikel Valle C. Fisiopatología, Tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide. RevCub de Farmacia,2011;45(2):297-308.
 21. Carl T, Ulf B, Mitra P, Nilsson J, Lennart TH. High serum cholesterol predicts rheumatoid arthritis in women, but not in men: a prospective study. ArthritisResearch& therapy.2015; 17:284.
 22. Dursunoglu D, Et Al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serumlevels and relationship to inflamation. RheumatolInt. 2005; 25: 241-245.
 23. Batún Garrido J, Hernández Núñez E, Olán F. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en una población de pacientes con artritis reumatoide. Revista cubana de Reumatología, 2015; XVII (3):200-207.
 24. Grundy S, Et Al. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001; Vol 258 (19).
 25. Haye M, Et Al. Prevalencia de dislipidemia y riesgo cardiovascular elevado en pacientes con artritis reumatoide. MEDICINA.2013; 73:26-30.
 26. Díaz J, Monge P. Clinimetría, una herramienta indispensable. Reumatol.2011; 53:7-9.
 27. Badía J, Bourget F, Chavira I. Índice auto-DAS 28 versus DAS 28. Validez de la autoevaluación del paciente en la práctica diaria. Acta médGrup ángel. 2012;10(3):129-132.
 28. Moreno M. Definición y Clasificación de la Obesidad. Rev. Med. Clin. Condes. 2012;23(2):124-128.
 29. Velásquez N, Fernández M. Efectos poco publicados de los estrógenos. Revisión. Rev. Obst. y Gin. Ven. 2004; 64(3).
 30. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis – high frecuencia of hypogonadism. 2002, 41: 285-289.

31. Montiel J, Bustos C. Efecto de la Obesidad en pacientes con Artritis Reumatoide. 2015; 57 – 61.
32. Benito R, Simón P. ¿Por qué un tratamiento precoz en la artritis reumatoide? MEDIFAM. 2001;11(6).
33. Ivette C, ET AL. Riesgo cardiovascular según tablas de la OMS, el estudio Framingham y la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.2010; 29(4)479-488.

ANEXOS

ANEXO Nº 01

Criterios ACR/EULAR booleanos de Artritis Reumatoidea y *Adult Treatment Panel III* (ATP III)

Conjunto de Variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6

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

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

ATP III. Clasificación de Colesterol LDL, Colesterol Total y Colesterol HDL (mg/dl).

• Colesterol LDL	
○ < 100	Óptimo
○ 100-129	Cerca o por encima de lo óptimo
○ 130-159	Límite alto
○ 160-189	Alto
○ ≥ 190	Muy alto
• Colesterol Total	
○ < 200	Deseable
○ 200-239	Límite alto
○ ≥ 240	Alto
• Colesterol HDL	
○ < 40	Bajo
○ ≥ 60	Alto

ATP (Adult Treatment Panel); LDL, low-density lipoprotein; and HDL, high-density lipoprotein.

ANEXO Nº 02

SOLICITO: Acceso a Historias Clínicas de los Pacientes atendidos en el Hospital de especialidades Básicas La Noria.

Dr. Peter Ángeles Reyes

Director del Hospital de Especialidades Básicas la Noria

Yo, JORGE LUIS MARAVI ROJAS, interno de medicina del Hospital de Especialidades Básicas L a Noria, identificado con DNI: 47748811, Domicilio en: Urb. Monserrate Mz N2 Block 2 DPTO 201. Ante Ud. Respetuosamente me presento y expongo:

Que, habiendo culminado mi rotación por el área de **MEDICINA**, solicito a Ud. Permiso para realizar el trabajo de investigación: **“DISLIPIDEMIA COMO FACTOR ASOCIADO A ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD ENARTRITIS REUMATOIDE EN UN HOSPITAL PUBLICO”**; además solicito acceso a las Historias Clínicas necesarias para realizar el trabajo de investigación.

POR LO EXPUESTO:

Ruego a usted Acceder a mi solicitud.

Jorge Luis Maraví Rojas

Interno de Medicina

Trujillo, 15 de noviembre del 2017.

