

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Artritis reumatoide como factor de riesgo para enfermedad de reflujo
gastroesofágico”

Área de investigación:

Cáncer y Enfermedades no transmisibles

Autor:

Br. María Victoria Trujillo Laguna

Jurado Evaluador:

- **Presidente:** Alcántara Figueroa, Christian Eduardo
- **Secretario:** Soriano Cabrera de Trujillo, Carmen
- **Vocal:** Reyes Aroca, Sandra

Asesor:

Chávez Rimarachín, Manuel Bertoni

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1229-0036>

Trujillo – Perú
2021

Fecha de sustentación: 2021/06/11

DEDICATORIA

ESTE LOGRO ESTÁ DEDICADO A MI MAMITA
ENRIQUETA LAGUNA VILLAFRANCO

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios porque sin su Gracia,
voluntad y amor incondicional nada de
esto sería posible

Agradecimiento infinito a mi madre,
Enriqueta, por su sacrificio, esfuerzo,
apoyo y motivación; sobre todo por su
inmenso amor.

Agradezco a mi papá Santiago, hermanos
Joseph y Leyla, a mis tías, Faustini, Flor y
Dolly por amarme y estar siempre en cada
paso

Agradezco a Steward por su amor, apoyo
y motivarme a cumplir mis metas

Agradezco a mi asesor Manuel Chávez, por su
apoyo, su paciencia y disposición para la guía y
revisión de este trabajo

RESUMEN

Esta tesis planteó como objetivo demostrar que la Artritis Reumatoide es un factor asociado para el desarrollo de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico (ERGE) en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo del 2014 al 2018. Se aplicó un diseño caso-control para lo cual se tomaron en cuenta 109 casos de ERGE con sus correspondientes 218 controles sin dicho reflujo gastroesofágico. Los resultados señalaron que la prevalencia de artritis reumatoide en los pacientes con ERGE fue 4.8% y sin ERGE fue 1.4% con significativas diferencias estadísticas ($p=0.015$). Además, el 14.4% de pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico y en el 6.6% sin dicho reflujo, y la obesidad incrementó en dos veces el riesgo de enfermedad de reflujo gastroesofágico con un $OR=2.37$; $IC95\%$ 1.31-4.3, mientras que las covariables: sexo femenino, asma, lupus eritematoso sistémico y fibromialgia no representaron asociación con la enfermedad de reflujo gastroesofágico ($p>0.05$). Concluyeron que la artritis reumatoide y la obesidad representan ser factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad de reflujo gastroesofágico

Palabras clave: artritis reumatoide, enfermedad de reflujo gastroesofágico.

ABSTRACT

The objective of this thesis was to demonstrate that rheumatoid arthritis is an associated factor for the development of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients treated at the Trujillo Regional Teaching Hospital in the period from 2014 to 2018. A case-control design was applied, for which 109 cases of GERD were taken into account with their corresponding 218 controls without said gastroesophageal reflux. The results indicated that the prevalence of rheumatoid arthritis in patients with GERD was 4.8% and without GERD it was 1.4% with statistically significant differences ($p = 0.015$). In addition, 14.4% of patients with gastroesophageal reflux disease and 6.6% without said reflux, i obesity increased the risk of gastroesophageal reflux disease by two times with an OR = 2.37; 95% CI 1.31-4.3, while the covariates: female sex, asthma, systemic lupus erythematosus and fibromyalgia did not represent an association with gastroesophageal reflux disease ($p > 0.05$). They concluded that rheumatoid arthritis and obesity represent independent risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease

Key words: rheumatoid arthritis, gastroesophageal reflux disease.

INDICE

Portada.....	i
Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Resumen.....	iv
Abstract.....	v
Índice.....	vi
Índice de tablas y gráficos.....	vii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Formulación del problema.....	7
1.2. Objetivos de la investigación.....	7
1.3. Hipótesis.....	7
1.4. Variables e indicadores.....	8
2. METODOLOGÍA.....	9
2.1. Tipo y nivel de investigación.....	9
2.2. Población y muestra.....	9
2.3. Técnicas e instrumentos de investigación.....	11
2.4. Diseño de investigación.....	13
2.5. Principios bioéticos.....	13
2.6. Procesamiento y análisis de datos.....	14
3. RESULTADOS.....	15
4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	18
5. CONCLUSIONES.....	21
6. RECOMENDACIONES.....	22
7. LIMITACIONES.....	23
REFERENCIAS.....	24
ANEXOS.....	29

INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS

Tabla 1.- Asociación de la artritis reumatoide y l presencia de enfermedad de reflujo gastroesofágico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo del 2014 al 2018.....	17
Tabla 2.- Asociación de las covariables con la enfermedad de reflujo gastroesofágico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo del 2014 al 2018.....	18
Tabla 3.- Análisis multivariado de la artritis reumatoide y obesidad con la enfermedad de reflujo gastroesofágico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo del 2014 al 2018.....	19

1. INTRODUCCIÓN.

El estado patológico ocasionado por el pasaje del contenido gástrico al esófago se denomina Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el mismo que origina síntomas desagradables y complicaciones. La ERGE es crónica y relativamente benigna, aunque algunas veces se puede producir complicaciones como esofagitis erosiva, úlceras esofágicas como también adenocarcinoma de esófago.¹

La afectación de personas con ERGE representa una importante carga en el sistema sanitario mundial debido al elevado número de consultas que origina, así como los costos de la farmacoterapia, disminuyendo la calidad de vida y actividad laboral. Su prevalencia en Europa, Norteamérica se sitúa entre el 10%, en Latinoamérica llega hasta el 32%, en cambio en Asia su prevalencia se ubica entre un 2,5% y el 6,7%.² En el 2016 la prevalencia de sintomatología de ERGE en cuatro provincias colombianas, en promedio fue 12%.³ Mientras que; en un estudio realizado en la Ciudad de Chiclayo (Perú) en el año 2010, se encontró una prevalencia de ERGE del 26,51%.⁴

La ERGE se define como la sintomatología o complicaciones a consecuencia del reflujo del contenido gástrico hacia el ducto esofágico, laringe o pulmón que puede ser erosiva o no erosiva.⁵

Referente a la historia natural de la enfermedad, la mayoría de los casos de ERGE es leve y no se asocia con un aumento significativo en la morbilidad o mortalidad en comparación con la población en general. En la mayoría de pacientes con ERGE, la condición de severidad se mantiene estable o mejora durante un período de 5 años de observación durante la atención clínica habitual. El consenso de Montreal incluye la esofagitis erosiva como complicación de la ERGE, en aproximadamente el 10% de los pacientes, incluyendo la ulceración esofágica considerada como una manifestación más severa del reflujo, siendo más común en poblaciones occidentales. La ERGE parece ser más prevalente en individuos de

edad avanzada y en este grupo de edad se asocia a un mayor riesgo de adenocarcinoma del esófago.⁶

Una de las clasificaciones usadas es la de Montreal que dividen la ERGE teniendo en cuenta el daño ocurrido en la superficie esofágica acompañada de lesión o no. A su vez, se dividen en función a síndromes sintomáticos, que corresponden a la ERGE no erosiva y síndromes con lesión mucosa.⁷ Este último incluye toda la variedad de lesión esofágica, desde los distintos grados de esófago de Barret, esofagitis por reflujo, adenocarcinoma. En cuanto al grupo de síndromes extra esofágicos, éstos se clasifican en aquellos síntomas que tienen una relación con la ERGE y aquellos considerados como atípicos, como faringitis, sinusitis, otitis media recurrente.⁸

Entre los síntomas más característicos de la ERGE, se describe a la regurgitación ácida y la pirosis, las cuales mejoran tras consumir antiseoretos o antiácidos. Sin embargo, hay pacientes que presentan síntomas atípicos o extra digestivos, como el dolor en la región torácica anterior de origen no cardiaco, la tos crónica, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática.⁹ Así mismo, las consecuencias que tiene el reflujo sobre la mucosa no son uniformes, ya que hay un grupo de pacientes que presentan pirosis sin que se produzca lesión mucosa, mientras que existen otros en donde ocurre dicha lesión aún en ausencia de pirosis.⁵

En cuanto al diagnóstico, la presencia de síntomas de acidez gástrica o regurgitación dos o más veces a la semana es sugestiva de ERGE. Los criterios clínicos, pH-métrico permiten establecer un diagnóstico, siendo la endoscopía el examen que proporciona una caracterización completa de la enfermedad, aunque dichos exámenes generalmente no se realizan necesariamente para establecer el diagnóstico de ERGE.¹⁰ En el diagnóstico diferencial se realiza con la úlcera péptica enfermedad, pirosis funcional, anillo de Schatzki, estenosis, trastornos de la motilidad del cuerpo, acalasia del cardias esofágico, esclerodermia; espasmo

difuso del esófago, esofagitis eosinofílica, infección por *Cándida*, herpes simple, etc., cardiopatía isquémica, enfermedad pericárdica, divertículo del esófago.¹¹

Existe evidencia de ciertos factores que pueden ocasionar alteraciones en el tracto gastrointestinal normal, que afectan el esfínter esofágico inferior, alteración del esófago y motilidad del vaciamiento gástrico que dan inicio al ERGE.¹² Entre los que incluyen la sarcoidosis, amiloidosis, hipotiroidismo, artritis reumatoide, trastornos mixtos del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, diabetes mellitus, colecistectomía, obesidad, gastrectomía en manga, apnea del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.¹³

Uno de los factores que se asocian al ERGE es la Artritis reumatoide (AR) que constituye una patología crónico inflamatoria de origen autoinmune, caracterizado por un proceso de inflamación a nivel de las articulaciones y que destruye la membrana sinovial de dichas estructuras, conllevando a la presencia de lesiones extrarticulares, discapacidad y deceso prematuro.^{14,15}

En el ámbito mundial la prevalencia de la AR varía de acuerdo con la población de estudio, pero se encuentra en un rango entre 0,2% y 5%, dependiendo de la presencia de factores de riesgo relacionados con la aparición de la AR como el tabaquismo, el ser mujer, la detección del HLA DRB1, también se incluye factores socioculturales como el nivel educativo, entre otros. En Brasil la prevalencia fue 0.5% y Argentina 0.9%.¹⁶

Dentro del cuadro clínico de la AR, el daño comienza con acciones linfocitarias localizadas en la estructura sinovial ocasionando inflamación y dolor. Esta presencia de linfocitos induce el accionar de mediadores, donde las citoquinas, dan comienzo a la inflamación, promoviendo el acercamiento de otras células inmunes, desarrollándose en el tejido afectado hipertrofia e hiperplasia de la membrana sinovial.¹⁷ La sensación de rigidez matutina en las articulaciones de la mano es lo que caracteriza esta enfermedad, acompañada de artralgiás, principalmente en

extremidades superiores: hombros, los huesos carpianos, las metacarpofalanges e interfalanges proximales, limitando las actividades habituales.¹⁸

Entre los criterios para diagnosticar la artritis reumatoide según los Criterios de clasificación Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), 2010. Que indica tener como mínimo una articulación con sinovitis clínica y cuya etiología no sea producto de otra patología. El obtener un puntaje similar o mayor a seis en el sistema de puntaje según la distribución de la lesión en la articulación, positividad serológica del factor reumatoide y/o anticuerpos contra péptidos citrulinados, elevación de los reactantes de fase aguda y cuya duración sea similar o mayor a seis semanas.¹⁹

Dentro de las enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide ocasiona una baja de presión en el esfínter esofágico inferior y contracciones simultáneas de baja amplitud en los dos tercios distales del esófago. La hipotonía permanente del esfínter esofágico inferior puede favorecer el desarrollo de La ERGE.²⁰

Se ha sugerido una relación entre la enfermedad de reflujo gastroesofágico y la artritis reumatoide a pesar de ser escasos los estudios que han investigado la relación entre dichas patologías. En un estudio de cohorte realizado por Kim S, et al (Korea, 2020) con un seguimiento de 12 años en el que participaron 132,140 personas se encontró que el 22,5% del grupo con artritis reumatoide y el 15,2% del grupo sin artritis reumatoide desarrollaron la enfermedad de reflujo gastroesofágico ($P < 0,001$). El grupo de artritis reumatoide demostró un riesgo ajustado de 1,46 veces mayor de presentar la enfermedad de reflujo gastroesofágico en los pacientes evaluados de la población adulta coreana con AR.²¹

Esmail M, et al (Egipto, 2017) evaluaron la prevalencia de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con Artritis reumatoide (AR). Fue una investigación de caso control que incluyó a 100 pacientes adultos con artritis reumatoide y 25 control reclutados en clínicas ambulatorias de reumatología en el

Hospital universitario de Sohag El porcentaje de ERGE fue mayor entre casos (49%) en comparación con los controles (20%), presentando diferencia significativa con un OR= 3.8 IC 95% 1.3-11.0 p=0.012. Se evaluaron otros factores como la edad con un OR=1.017 (IC95% 0.9-1.1; p=0.347); el sexo femenino con un OR= 2.1 (IC95% 0.8-5.5 p=0.128). Concluyeron que la artritis reumatoide puede considerarse un factor de riesgo independiente de ERGE mientras que; la actividad de la enfermedad no puede considerarse un factor de riesgo de ERGE.²²

Lin H, et al (Taiwán, 2017), realizaron un estudio analítico retrospectivo con un seguimiento de 5 años utilizando un conjunto de datos poblacionales, investigaron la relación entre ERGE y artritis reumatoide, El grupo de estudio consistió en 13 645 pacientes. Determinaron que la tasa de incidencia de artritis reumatoide fue 2.81 por 1000 personas-años entre los pacientes con ERGE y 0,84 por 1000 entre el grupo sin artritis reumatoide. Demostrándose que el ERGE fue asociado con la artritis reumatoide con un OR= 2.8 (IC del 95%: 2.09 a 3,85) tras un seguimiento de 5 años.²³

El estudio de Ishii K, et al (Japón, 2014), realizaron un estudio analítico donde investigaron a 378 pacientes con artritis reumatoide (70 varones, 308 mujeres). Tuvo como propósito examinar la prevalencia de ERGE en pacientes con AR e investigaron la asociación entre ERGE y factores clínicos. Se halló una prevalencia de ERGE de 25,4% de pacientes con artritis reumatoide, mientras que la prevalencia de ERGE en la población sin artritis reumatoide fue 10.6%. A pesar que el consumo de AINES fue mayor en el grupo con ERGE que en el grupo sin ERGE, sus diferencias no alcanzaron significaciones estadísticas, no hallándose ninguna correlación estadística entre la presencia o ausencia de síntomas de ERGE y el consumo de AINE, corticoesteroides y bifosfonatos.²⁴

Nampe A, et al (Japón, 2013) investigaron la prevalencia de síntomas de ERGE en 278 pacientes con Artritis reumatoide y su asociación con factores clínicos como edad, sexo, altura, peso, índice de masa corporal, medicamentos drogas y

estado funcional evaluada por la evaluación de salud. Concluyeron que la prevalencia de síntomas de ERGE en pacientes con artritis reumatoide fue alta y fuertemente asociado con estado funcional disminuido, lo que sugiere que los médicos deben prestar atención a los síntomas de ERGE en la atención de la artritis reumatoide, de la misma manera se halló asociación con la obesidad.²⁵

Myasoedova E, et al (Estados Unidos, 2011), compararon la prevalencia de trastornos gastrointestinales en la artritis reumatoide (AR) con los que no tienen AR. Mediante el método analítico realizaron una encuesta transversal donde revisaron 284 casos con AR y 233 casos clínicos sin AR. Hallándose que el ERGE estuvo presente en el 14% de los pacientes con artritis reumatoide obteniéndose un OR=1.4 con un IC95% de 0.8 hasta 2.3, considerando en el ajuste las covariables de edad, sexo y obesidad.²⁶

Una de las enfermedades que al menos una de cada diez personas sufre durante su vida es la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Tanto sus efectos como su multifactoriedad preocupan a los prestadores de servicios de salud, siendo importante realizar un abordaje integral. Al existir evidencia que la artritis reumatoide está implicada en su génesis, su estudio corroborará o descartará su participación en la ERGE.

Este estudio ayudará a comprender la existencia de causalidad entre las variables planteadas en la presente investigación, de tal forma que ayude a los médicos que tratan a pacientes con AR a tener en cuenta esta relación y puedan diagnosticar oportunamente la ERGE e iniciar un tratamiento precoz y de esta manera mejorar la calidad de vida de los pacientes con AR, así como también evitar que se produzcan complicaciones a consecuencia de ERGE.

1.1. Formulación del problema

¿Es la Artritis Reumatoide un factor de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo del 2014 al 2018?

1.2. Objetivos de la investigación

Objetivo general

- Determinar que la Artritis Reumatoide es factor de riesgo para Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo 2014-2018.

Objetivos específicos

- Estimar la prevalencia de Artritis Reumatoide en pacientes con Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico.
- Estimar la prevalencia de Artritis Reumatoide en pacientes que no padecen de Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico.
- Estimar la relación de Artritis reumatoide en pacientes con Enfermedad de reflujo gastroesofágico con respecto a los pacientes sin Enfermedad de reflujo gastroesofágico
- Establecer que otras variables son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de reflujo gastroesofágico.

1.3. Hipótesis

Hipótesis alterna:

H₁: La Artritis Reumatoide es factor de riesgo para Enfermedad de Reflujo gastroesofágico en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Trujillo en el periodo 2014-2018

Hipótesis nula:

H₀: La Artritis Reumatoide no es un factor de riesgo para la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo 2014-2018.

1.4. Variables e indicadores

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICE
INDEPENDIENTE Artritis reumatoide	Diagnóstico registrado con el CIE 10: M06.9	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico registrado en la Base de datos	✓ Si ✓ No
DEPENDIENTE Enfermedad de reflujo gastroesofágico	Diagnóstico registrado con el CIE 10: K21	Cualitativo	Nominal	Diagnóstico registrado en la base de datos	✓ Si ✓ No
COVARIABLES					
Edad	Años cumplidos en el momento que se confirma el reflujo gastroesofágico	Cuantitativa	Continua	Dato que se encontrará registrado en la Historia clínica	En años
Sexo	El dato se considerará hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Dato que se encontrará registrado en la Historia clínica	✓ M ✓ F
Obesidad	Se considerará como obesidad al índice de masa corporal de ≥ 30 tomando el peso y la talla. ^{27,28}	Cualitativa	Nominal	IMC igual o mayor de 30 Kg/m ² , registrado en la Historia clínica	✓ Si ✓ No
Asma	Se considerará según el criterio clínico y/o espirometría realizada por médico especialista ²⁹ .	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de Asma registrado en la Historia clínica	✓ Si ✓ No
Lupus eritematoso sistémico	Diagnosticado por el médico especialista según el cuadro clínico sugestivo de lupus eritematoso sistémico acompañado o no de presencia de anticuerpos	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de LES, registrado en la Historia clínica	✓ Si ✓ No

	antinucleares (anti-ADNdc, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP) y antifosfolípido ³⁰ .				
Fibromialgia	Cuando hay evidencia clínica que sugiera dicha entidad nosológica ³¹ , el cual será diagnosticado por el médico especialista.	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de Fibromialgia registrado en la Historia clínica	✓ Si ✓ No

2. METODOLOGÍA

2.1. Tipo y nivel de investigación

Investigación observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles.³²

2.2. Población y muestra

Población Universo

Todos los pacientes atendidos en el servicio de gastroenterología y reumatología en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años del 2014 al 2018

Población de estudio

Pacientes atendidos en el consultorio de gastroenterología y reumatología en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años del 2014 al 2018 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

➤ Criterios de Selección

PARA LOS CASOS

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 30 años con diagnóstico de enfermedad reflujo gastroesofágico

- Paciente que posterior al diagnóstico de AR haya sido atendido en el servicio de gastroenterología y no haber sido diagnosticado con ERGE durante el año siguiente de diagnosticado con AR.
- Pacientes de ambos sexos.
- Historias clínicas donde se identifiquen la información necesaria para este estudio.

PARA LOS CONTROLES

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 30 años que no padezca de reflujo gastroesofágico
- Paciente que posterior al diagnóstico de AR haya sido atendido en el servicio de gastroenterología y no presente diagnóstico de ERGE hasta el momento de la recolección de datos
- Historias clínicas donde se identifiquen la información necesaria para este estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA CASOS Y CONTROLES

- Pacientes que presenten comorbilidades como VIH, Diabetes Mellitus 1 y Diabetes Mellitus 2 y pacientes oncológicos.
- Pacientes sometidos a gastrectomía
- Pacientes con Historias clínicas incompletas.

Muestra y Muestreo

Unidad de análisis: Paciente mayor de 30 años atendido en el consultorio de gastroenterología y reumatología en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años del 2014 al 2018.

Unidad de muestreo: Cada historia clínica de la unidad de análisis antes descrita.

Muestreo: se utilizó el muestreo aleatorio simple, para lo cual se aplicó una tabla de aleatorización y se puso los números de las historias clínicas y se eligió las historias al azar, hasta obtener el tamaño de muestra requerido tanto en casos como los controles.

TAMAÑO DE MUESTRA:

La muestra se calculó a través de la fórmula de caso-control.³³

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{c p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde:

Z_{1-a/2}= Nivel de significancia

Z_{1-b}= Potencia

p₁ = Proporción de los casos que se expusieron al factor de riesgo.

p₂ = Proporción de los controles que se expusieron al factor de riesgo.

P= (p₁+p₂)/2

C= número de controles que se reclutará por un caso

Remplazando

Z_α= 1.96

Z_β= 0.84

p₁ = 0.254 considerando el estudio de Ishii K, et al²⁴

p₂ = 0.106 considerando el estudio de Ishii K, et al²⁴

P= (p₁+p₂) / 2 =0.40

C= 2

n= 109

Se tomaron en cuenta 109 casos de reflujo gastroesofágico con sus correspondientes 218 controles que son pacientes sin reflujo gastroesofágico.

2.3. Técnicas e instrumentos de investigación

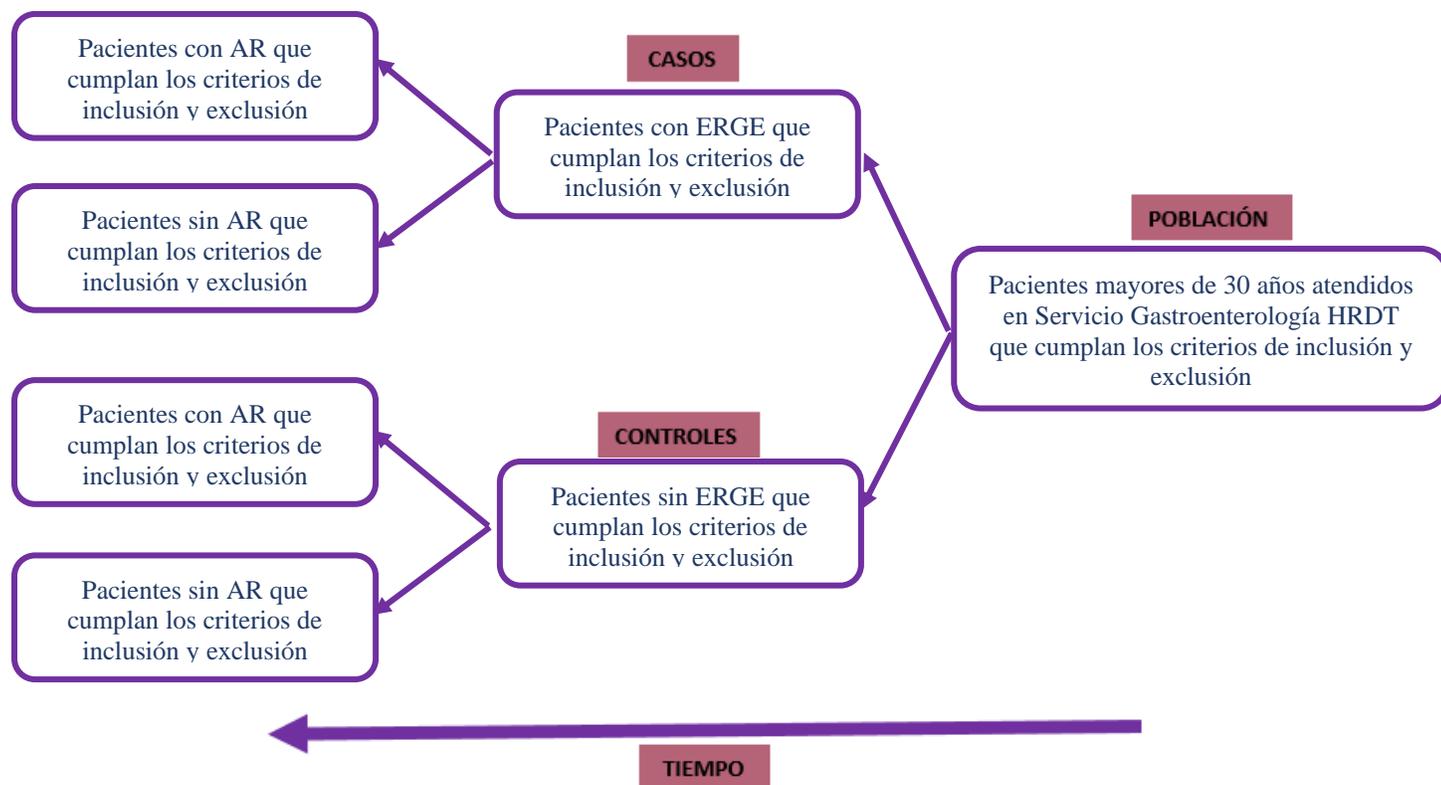
La técnica fue el análisis de documentación o revisión de fuentes secundarias, en este caso fueron el historial clínico y base de datos de los pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Se solicitó la autorización correspondiente, tanto de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego para ejecutar el proyecto; así como también del Hospital Regional Docente de Trujillo para tener acceso a la base de datos de gastroenterología y reumatología; así como también al área de archivo y así poder acceder a la revisión de las Historias clínicas. Se ingresó al Sistema Informático de Registro de Historias Clínicas para identificar las

historias clínicas de los pacientes atendidos en consulta externa desde enero del 2014 a diciembre del 2018.

Como criterio para ingresar al estudio: Para los casos, se consideró como fecha índice o ingreso el año en que fue diagnosticado por primera vez con ERGE. En el caso de los controles se seleccionaron pacientes con sintomatología digestiva a quienes presentaron otra patología distinta o no relacionada al reflujo gastroesofágico. En ambos casos los pacientes fueron evaluados en el servicio de gastroenterología. A partir de ese momento se hizo la investigación retrospectiva del antecedente de presencia de artritis reumatoide en los cinco años previos, considerando mínimo un año de exposición a la artritis reumatoide antes de presentar la enfermedad de reflujo gastroesofágico. Dentro de la base de datos se seleccionaron aleatoriamente los casos y posteriormente se eligieron los controles considerando los criterios de selección. Los datos fueron agregados en la hoja de recolección de datos (ANEXO 01). Se elaboró la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis estadístico correspondiente.

2.4. Diseño de investigación



2.5. Principios bioéticos

Se solicitó aprobación previa para la ejecución del proyecto de investigación por parte de la autoridad competente de la Universidad Privada Antenor Orrego, y se solicitó los permisos para el ingreso al área de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo. Para la revisión de las historias clínicas, se tuvo en cuenta los principios 11 y 13 de la declaración de Helsinki³⁴ el artículo 25 de la ley general de salud³⁵ y se tomó en cuenta los artículos 42 a 48 del código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú.³⁶ que establecen que toda información relacionada al acto médico tiene carácter de reservado.

2.6. Procesamiento y análisis de datos.

Finalizada la recolección de datos, estos se ordenaron en una base de datos Excel 2016 para luego ser analizados con el programa SPSS versión 24,

Análisis descriptivo: En la presente investigación se aplicó las medidas descriptivas de tendencia central, promedio y porcentajes.

Estadística analítica: el valor promedio la edad, se comparó entre grupo de casos y controles además se usó la prueba del Chí cuadrado para las variables cualitativas, aceptando que existe diferencia significativa entre grupos cuando se halla la $p < 0.05$. Para analizar la asociación se calculó el Odds Ratio mediante la construcción de una tabla de doble entrada (ver más adelante) y se empleó el análisis de regresión logística para las covariables de estudio

Estadígrafo

AR	ERGE		Total
	Si	No	
Si	a	b	a+b
No	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

- ✓ Proporción de casos expuestos: $a / (a+c)$
- ✓ Proporción de controles expuestos: $b / (b+d)$
- ✓ Odds Ratio: $(a \times d) / (c \times b)$

3. RESULTADOS

Tabla 1.- Asociación de la artritis reumatoide y la presencia de enfermedad de reflujo gastroesofágico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo del 2014 al 2018.

ARTRITIS	ENFERMEDAD DE REFLUJO GASTROESOFAGICO				Chi cuadrado	OR (IC95%)
	SI		NO			
	n	%	n	%		
SI	7	4.8%	6	1.4%	X ² =5.90	OR= 3.63
NO	139	95.2%	432	98.6%	p=0.015	1.20 -10.97
TOTAL	146	100.0%	438	100.0%		

Fuente: Historias clínica Hospital Regional Docente de Trujillo

Al asociar ambas variables se aprecia que la prevalencia de artritis reumatoide en los pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico fue 4.8% y sin dicha enfermedad de reflujo gastroesofágico fue 1.4% con significativas diferencias estadísticas ($p=0.015$). Además, la artritis reumatoide incrementa en tres veces la posibilidad de ocurrencia de enfermedad de reflujo gastroesofágico en comparación con los que no sufren de artritis reumatoide, con un $OR=3.63$; $IC95\%$ 1.20-10.97.

Tabla 2.- Asociación de las covariables con la enfermedad de reflujo gastroesofágico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo del 2014 al 2018.

COVARIABLE	ENFERMEDAD DE REFLUJO GASTROESOFAGICO				significancia estadística	OR (IC95%)
	SI		NO			
	N	%	n	%		
Sexo Femenino	105	71.9%	285	65.1%	p=0.128	1.38 (0.91-2.07)
Obesidad	21	14.4%	29	6.6%	p=0.004	2.37 (1.31 -4.30)
Asma	1	0.7%	2	0.5%	p=0.738	1.50 (0.14 -16.70)
Lupus Eritematoso Sistémico	2	1.4%	7	1.6%	p=0.846	0.86 (0.18 - 4.16)
Fibromialgia	3	2.1%	7	1.6%	p=0.713	1.29 (0.33 -5.06)

Fuente: Historias clínica Hospital Regional Docente de Trujillo

Al analizar esta tabla se obtuvo que solo la obesidad incrementó en dos veces el riesgo de enfermedad de reflujo gastroesofágico con un OR=2.37; IC95% 1.31-4.3, mientras que las otras covariables como: el sexo femenino, asma, lupus eritematoso sistémico y fibromialgia no representaron asociación con la enfermedad de reflujo gastroesofágico ($p>0.05$).

Tabla 3.- Análisis multivariado de la artritis reumatoide y obesidad con la enfermedad de reflujo gastroesofágico en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo del 2014 al 2018.

Variable	Wald	Significancia estadística	Odds ratio ajustado	IC 95%
Artritis Reumatoide	4.27	0.038	3.28	1.07 – 10.08
Obesidad	7.11	0.008	2.27	1.24 – 4.15

Fuente: Historias clínica Hospital Regional Docente de Trujillo.

Al aplicar el análisis multivariado se halló que la artritis reumatoide con un ORa=3.28 y la obesidad con un ORa=2.27 son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de reflujo gastroesofágico. Ambos con significancia estadística $p < 0.05$

4. DISCUSIÓN

La patología ERGE caracterizada por ser recurrente afecta a millones de individuos a nivel mundial y cuya prevalencia sigue incrementándose. El presente estudio realizado en el Hospital Regional Docente de Trujillo, buscó establecer la relación de causalidad de la artritis reumatoide con el ERGE, seguidamente se expondrá los resultados de la investigación.

En este estudio la artritis incrementa en tres veces la posibilidad de presentarse la ERGE, presentando $OR=3.63$; $IC95\%$ (1.20-10.97). Publicaciones previas señalaron resultados similares como el de Esmail M, et al²² en Egipto quienes estimaron un $OR=3.8$, por su parte Lin H, et al²³ en Taiwán reportó un $OR= 2.8$. Dichos resultados fueron corroborados por Nampei A, et al²⁵ en Japón tras señalar que fue alta la prevalencia de síntomas de ERGE en pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, Myasoedova E, et al²⁶ en Estados Unidos no encontró diferencia significativa entre las variables de estudio mencionadas, a pesar de que los síntomas de ERGE fue mayor en el grupo con AR.

Entre los mecanismos de los síntomas de ERGE en pacientes con artritis reumatoide Corominas H, et al³⁷, menciona que existe una asociación entre ambas variables debido a que, en el esófago distal las contracciones peristálticas disminuyen, mientras que la presión el esfínter esofágico inferior sufre una reducción significativa lo que favorece el desarrollo de ERGE. De esta manera se estableció una fuerte asociación con una disminución del estado funcional del esfínter esofágico inferior.²⁰

Otro mecanismo que puede favorecer al desarrollo de la ERGE en la artritis reumatoide es debido al efecto de los medicamentos antirreumáticos como los agentes anti TNF y AINEs. Siendo crónico el consumo de estos medicamentos, más del 40% de las personas que los consumen presentarán síntomas producidos por el daño que se genera en el tracto gastrointestinal superior,

siendo más frecuente los compatibles con ERGE. El mecanismo por el que se puede producir la ERGE se debe a que los AINEs inhiben las prostaglandinas en la mucosa, favorecen el retraso del vaciamiento gástrico y ocasionan hipotonía del esfínter esofágico inferior, lo que favorece el desarrollo de dicha patología³⁸⁻⁴⁴,

Otro posible mecanismo por lo que se produce la ERGE podría ser que se produce un trastorno histológico denominado amiloidosis reactiva que es secundaria a la artritis reumatoide, donde el amiloide sérico producido por el hígado en las enfermedades inflamatorias crónicas como la AR, se deposita dentro de la mucosa gastrointestinal lo cual ocasiona disfunción del tracto gastrointestinal. Dicha condición ocasiona diarrea severa en el tracto inferior y esofagitis por reflujo en el tracto gastrointestinal superior.^{25,45}

Se evaluó algunas covariables como posibles factores asociados a la presencia de ERGE entre los que se incluyó el sexo femenino, asma, lupus eritematoso sistémico, fibromialgia y obesidad. Solamente la última covariable, obesidad, fue la que incrementó en dos veces la posibilidad del desarrollo de ERGE comparado con los no obesos.

Entre los estudios que informaron resultados similares se halla el de Vaishnav B. et al quien afirmó que la prevalencia, frecuencia y gravedad de los síntomas de la ERGE aumenta con el aumento del IMC. La esofagitis erosiva tiene una correlación significativa con el aumento del IMC.⁴⁶ El estudio de Bortoli N, et al señaló que el 100% los pacientes obesos registraron al menos un síntoma típico de ERGE, y que solo el 26,9% de los pacientes no obesos registraron estos síntomas ($p < 0,001$) incluso la erosión esofágica estuvo presente en el 50,3% de obesos y en el 23,3% de los no obesos ($p < 0,001$).⁴⁷

Se ha demostrado que el esfínter esofágico inferior tiende a ser mecánicamente más defectuoso en pacientes con un IMC más alto y los

pacientes obesos tenían más del doble de probabilidades de tener un esfínter esofágico inferior defectuoso en comparación con los pacientes de peso normal. Tanto la presión intragástrica como el gradiente de presión gastroesofágica se correlacionaron fuertemente con el IMC y la circunferencia de la cintura. Estos hallazgos apoyan el concepto de que la circunferencia de la cintura u obesidad abdominal es el mediador en la relación causal entre la obesidad y la ERGE.^{48,49}

Otro mecanismo por el cual la obesidad puede causar ERGE está relacionado con la grasa visceral metabólicamente activa que se ha asociado con niveles séricos bajos de citocinas protectoras y niveles altos de citocinas inflamatorias. También se ha observado un aumento de estas citocinas inflamatorias en pacientes con esofagitis erosiva y esófago de Barrett.^{50,51}

Finalmente, tras realizar el análisis multivariado se obtuvo que tanto la artritis reumatoide como la obesidad representan factores de riesgo independientes para el ERGE.

5. CONCLUSIONES

- La Artritis reumatoide es factor de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de reflujo gastroesofágico.
- La prevalencia de artritis reumatoide en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico fue 4.8%
- La prevalencia de artritis reumatoide en pacientes que no padecen de enfermedad de reflujo gastroesofágico fue 1.4%.
- La proporción de pacientes con AR que padecen de ERGE fue mayor en relación con los pacientes con AR que no padecen de ERGE.
- La artritis reumatoide y la obesidad representan factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad de reflujo gastroesofágico

6. RECOMENDACIONES

- Es importante analizar mediante un estudio analítico prospectivo para determinar el tiempo en que demora en desarrollarse la enfermedad de reflujo gastroesofágico tras la exposición a la artritis reumatoide.
- Difundir los resultados en el personal de salud de manera que puedan informar y dar consejería a aquellas personas que tienen artritis reumatoide y obesidad de manera que se atenúen los efectos de enfermedad de reflujo gastroesofágico ya que su calidad de vida se vería aún más afectada.

7. LIMITACIONES

- En esta investigación nos encontramos con la dificultad de tener historias clínicas con información incompleta, lo cual nos causó limitación en el número de muestra.
- Limitación al identificar los casos, ya que había que descartar ausencia de enfermedad de reflujo gastroesofágico previa para poder incluirlos en el estudio, lo cual redujo el número de muestra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montoro M, García J. Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Edición. Madrid. Almirall editores, S.A.
2. Salis G. Revisión sistemática: epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Latinoamérica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2014;41(1):60-9.
3. Páramo D, Albis R, Galiano M, Molano B, Rincón R, Pineda L. Prevalencia de síntomas del reflujo gastroesofágico y factores asociados: una encuesta poblacional en las principales ciudades de Colombia. Rev Col Gastroenterol 2016; 31 (4):337-346
4. Cubas-Benavides F, León-Jiménez F. Prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y su repercusión en la calidad de vida de la población general adulta del distrito de Chiclayo. Rev Soc Peru Med Interna. 2014; 23(4):133-139.
5. Olmos J, Piskorz M, Vela M. Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46: 160-172
6. Serra J, Puesta al día en el reflujo gastroesofágico. Gastroenterol Hepatol. 2014;37(2):73-82
7. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico y de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en el primer y segundo nivel de atención. México DF. CENETEC, 2014.
8. Richter J, Rubenstein J. Enfermedad por reflujo gastroesofágico Gastroenterology Ene 2018;154(2):267-276
9. Zamora Z. Reflujo gastroesofágico, características generales y modelos experimentales Revista CENIC. Ciencias Biológicas 2015; 46(1):25-41
10. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. Washington. World Gastroenterology Organisation 2015

11. World Gastroenterology Organisation. Handbook on HEARTBURN: A Global Perspective. Milwaukee. WGO Foundation. 2015.
12. Huerta F, Bielsa M, Fernández J, Remes J, Díaz V, Tamayo J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México*. 2016;81(4):208-222
13. Akyüz F, Mutluay Soyer Ö. Which diseases are risk factors for developing gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol* 2017;28(Suppl 1); S44-S47.
14. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE “Artritis Reumatoide”. Santiago: Minsal, 2013.
15. Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I B, O’Dell R. *Kelley’s textbook of rheumatology*. 9th ed. Philadelphia::Elsevier saunders; 2013
16. Munetón G, Quintana G. La epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev colomb reumatol*. 2015; 22(3):145–147
17. Aletha D. New insights into the measurement of disease activity in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27:288-272
18. Van Riel P. The development of the Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score using 28 joint count (DAS28). *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: S65-S77
19. Alpízar R, Díaz J, Vega J, Monge P, Arrieta D, Sáenz R. Guías de manejo de artritis reumatoide Consenso 2016. Asociación Costarricense de Reumatología. *Acta méd costarric* 2017; 59 (3): 103-109
20. Lapadula G, Muolo P, Semeraro F, Covelli M, Brindicci D, Cuccorese G, et al. Esophageal motility disorders in the rheumatic diseases: A review of 150 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 (5): 515-521.
21. Kim, S, Min, C., Park, B. Bidirectional association between GERD and rheumatoid arthritis: two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort. *Clin Rheumatol* 2020; 2 (10):34-39.

22. Esmail M, Mustafa D, Ibrahim D, Meghezel E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with rheumatoid arthritis. *Sohag Medical Journal* July 2017; 21 (2): 311-317
23. Lin H, Xirasagar S, Lee C. The association between gastro-oesophageal reflux disease and subsequent rheumatoid arthritis occurrence: a nested case–control study from Taiwan. *BMJ Open* 2017;7:e016667.
24. Ishii K, Mochida Y, Yamada Y. AB0335 Investigation of the Association between Gastroesophageal Reflux Disease and Clinical Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73:915
25. Nampei A, komita, T., Sugamoto, K., Yoshikawa, Shi K, Ebina K. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms and related factors in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Biochem Nutr.* 2013;52(2):179–184.
26. Myasoedova E, Talley N, Manek N, Crowson C. Prevalence and Risk Factors of Gastrointestinal Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from a Population-Based Survey in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology Research and Practice* 2011, Article ID 745829.
27. Mosby. *Diccionario Mosby pocket de medicina, enfermería y ciencias de la Salud.* 6ª edición. Barcelona. Elsevier España. 2011
28. Bretón I, Zugasti A, García P. *Obesidad. Tratamiento quirúrgico: Dieta terapia, nutrición clínica y metabolismo.* Madrid. Ediciones Díaz de Santos. 2012.
29. Global Initiative for Asthma. *Pocket guide for asthma management and prevention.* Washington. Uptodated. 2017
30. Sociedad Española de reumatología. *Lupus Eritematoso Sistémico.* Madrid. SER. 2016
31. Instituto Mexicano de Seguridad Social. *Diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en el adulto.* Ciudad de Mexico. IMSS. 2014
32. Argimón J, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica.* 4ª ed. Barcelona. Elsevier España. 2013
33. Hernández R, Fernández P, Baptista C. *Metodología de la investigación* 6ª ed. Editorial Mac Graw Hill. 2017

34. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza Brasil, 2013.
35. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
36. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007
37. Corominas H., González-Suárez B., Riera M., Fíguls R.. Infradiagnóstico de trastornos motores esofágicos en colagenosis y enfermedades autoinmunes. *Rev. esp. enferm. dig.* 2008. 100 (2): 110-111.
38. Lanas A., Boers, M., Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015. 74 (4), 675–681.
39. Alcedo J., Balboa A., Ciriza C, Estremera F, Guarner C., Mas P., et al. Guía práctica de la enfermedad de reflujo gastroesofágico en el adulto. Madrid. Asociación Española de Gastroenterología; 2019.
40. Rey E., Álvarez A., Díaz M. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Medicine*. 2004;1:18-28.
41. Martín C., Martínez P.. Epidemiological study on the incidence of gastroesophageal reflux disease symptoms in patients in acute treatment with NSAIDs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(1):27-33.
42. Marcén, B., Sostres, C., Lanas, A. NSAID and Gastrointestinal Risk. *Atencion primaria*. 2016. 48 (2), 73–76.
43. Gómez A.. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Clínica y tratamiento. *Farm Prof.* 2007. 21 (7): 39-43.
44. Castelo J., Olivera R., Páucar H., Flores J. Reflujo Gastroesofágico: Características Clínicas y Endoscópicas, y factores de riesgo asociados. *Revista de Gastroenterología del Perú.* 2003. 23 (1): 41-48.
45. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D. Association between clinical parameters and amyloid-positive area in gastroduodenal biopsy in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 933–939.

46. Vaishnav B, Bamanikar A, Maske P, Reddy A, Dasgupta S. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and Endoscopic Study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(4):OC01-OC04.
47. Bortoli N, Salvetti G, Bertani L, Martinucci I, Savarino E, et al. La obesidad es un factor de riesgo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo: estudio prospectivo de casos y controles. *J Gastroint Dig Syst* 2014; 4: 194.
48. Crowell MD, Bradley A, Hansel S, Dionisio P, Kim HJ, et al. (2009) Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 553-559.
49. Bou Daher H, Sharara AI. Gastroesophageal reflux disease, obesity and laparoscopic sleeve gastrectomy: The burning questions. *World J Gastroenterol* 2019; 25(33): 4805-4813
50. Baeg M, Ko S, Ko Y. Obesity increases the risk of erosive esophagitis but metabolic unhealthiness alone does not: a large-scale cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 82-88
51. Wu YW, Tseng PH, Lee YC, Wang SY, Chiu HM, Tu CH, Wang HP, Lin JT, Wu MS, Yang WS. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PLoS One.* 2014;9(3):e92001.

ANEXO N° 1.
FICHA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS
ARTRITIS REUMATORIDE COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD
DE REFLUJO GASTROESOFÁGICO

1. DATOS GENERALES

✓ N° DNI:

2. VARIABLES

✓ ARTRITIS REUMATOIDE: SI () NO ()

✓ REFLUJO GASTROESOFÁGICO: SI () NO ()

3. COVARIABLES

✓ EDAD: años

✓ SEXO: Hombre () Mujer ()

✓ Lupus Eritematoso Sistémico: SI () NO ()

✓ Asma: SI () NO ()

✓ Obesidad: SI () NO ()

✓ Fibromialgia: SI () NO ()