

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Asma como factor de riesgo de artritis reumatoide

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Rebaza Pérez, Walter Fernando

Asesor:

Chávez Rimarachín, Manuel Bertoni

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4786-1265>

Jurado Evaluador:

Presidente: Lozano Peralta, Katherine Yolanda

Secretario: Leiva Goicochea, Juan Eduardo

Vocal: Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 17/03/2023

DEDICATORIA

A mis padres, Walter y María, por su apoyo y paciencia (en especial lo último) en épocas buenas y malas.

A mis hermanas, Laura y Carol, por haberme soportado todos estos años.

A mis mejores amigos, mi segunda familia, por su constante compañía y buen humor.

AGRADECIMIENTOS

Una vez más, agradecer a mis padres y a mis hermanas, por
su apoyo sincero e incondicional.

A mis amigos, quienes fueron mis guías espirituales y
académicas en este sendero tan difícil que fue la vida
universitaria.

A mis maestros, por sus consejos bienintencionados.

A Monserrat.

RESUMEN

Objetivos: Determinar que el asma es un factor de riesgo de artritis reumatoide en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2015-2020.

Material y métodos: El diseño de este estudio es observacional y de casos y controles; se evaluaron las historias clínicas de un total de 320 pacientes atendidos en el servicio de Medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de enero de 2015 a marzo de 2020; de todos ellos, 160 tenían diagnóstico de artritis reumatoide y los otros 160 no lo tenían. Se utilizó Odds Ratio y la prueba de chi cuadrado para determinar si existe relación con el asma.

Resultados: De los 160 pacientes con artritis reumatoide, 20 de ellos tenían diagnóstico de asma (2.5%), mientras que de los 160 sin artritis reumatoide solo 9 presentaron asma (5.6%). Se calculó un Odds Ratio de 2.4 (IC 95% 1.1 – 5.4) con un valor $p < 0.05$, determinando así que el asma es un factor de riesgo de artritis reumatoide y que la relación es estadísticamente significativa. En el análisis de las covariables se observa que solo la hipertensión arterial puede considerarse como factor de riesgo en vista de su significancia (OR: 1.62, IC 95% 1.01 – 2.26, $p < 0.05$), mientras que las variables edad, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y EPOC demostraron no ser significativos ($p > 0.05$).

Conclusiones: El asma es un factor de riesgo de artritis reumatoide en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Palabras clave: Asma, artritis reumatoide, hipersensibilidad.

ABSTRACT

Objective: To determine that asthma is a risk factor for rheumatoid arthritis in patients treated at the Hospital Regional Docente de Trujillo during the years 2015–2020.

Material and method: The design of this study is observational and case-control; the medical records of a total of 320 patients treated in the Medicine Service of the Hospital Regional Docente de Trujillo were evaluated in the period from January 2015 to March 2020; from all of them, 160 had a diagnosis of rheumatoid arthritis and the other 160 did not. The Odds Ratio and chi-square test were calculated to determine if there is an association with asthma.

Results: From the 160 patients with rheumatoid arthritis, 20 of them had a diagnosis of asthma (2.5%), while from the 160 patients without rheumatoid arthritis only 9 presented asthma (5.6%). An Odds Ratio of 2.4 (IC 95% 1.1 – 5.4) was calculated with a p value < 0.05, thus determining that asthma is a risk factor for rheumatoid arthritis and that the association is statistically significant. In the analysis of the covariates, it is observed that only arterial hypertension can be considered as a risk factor in view of its significance (OR: 1.62, IC 95% 1.01 – 2.26, $p < 0.05$), while the variables age, obesity, type 2 diabetes mellitus and COPD proved to be insignificant ($p > 0.05$).

Conclusions: Asthma is a risk factor for rheumatoid arthritis in patients treated at the Hospital Regional Docente de Trujillo.

Key words: Asthma, rheumatoid arthritis, hypersensitivity.

ÍNDICE

DEDICATORIA	02
AGRADECIMIENTOS	03
RESUMEN	04
ABSTRACT	05
I. INTRODUCCIÓN	07
II. MATERIAL Y MÉTODOS	14
III. RESULTADOS	21
IV. DISCUSIÓN	26
V. CONCLUSIONES	30
VI. RECOMENDACIONES	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
VIII. ANEXOS	36

I. INTRODUCCIÓN

Se define al asma como la presencia de contracciones episódicas y reversibles de las vías aéreas superiores asociadas con un componente inflamatorio, en respuesta a estímulos como infecciones, alérgenos y demás factores ambientales. Constituye un proceso complejo, multifactorial e inmunológico con variedad de fenotipos clínicos. (1)

En la primera década de la vida es más común que el asma se desarrolle en varones con respecto a las mujeres en alrededor de 1.5%, sin embargo, después de los 14 años la incidencia en mujeres es superior y los síntomas suelen ser más severos. (2) Debido al aumento de la industrialización y la globalización, el diagnóstico del asma también ha aumentado en consecuencia, y para el año 2015 ya se había convertido en la enfermedad respiratoria crónica más común del mundo con una prevalencia estimada en 358 millones de casos. Sin embargo, estas cifras son muchas veces infraestimadas, sobre todo porque en la mayoría de casos no es diagnosticada correctamente o nunca se le diagnostica, así que aún se está lejos de determinar el verdadero impacto de esta enfermedad. (1, 36) En nuestro país la prevalencia de asma llegó al 21.1% en niños menores de 5 años para el año 2021, pero no se tiene constancia de cuál es la prevalencia real en adultos porque casi todos los estudios van dirigidos a una población pediátrica más susceptible. (5)

El diagnóstico del asma es netamente clínico y consta de dos principales criterios. El primero notifica la historia de signos y síntomas respiratorios producidos por obstrucción de la vía aérea, es decir, tos, disnea y sibilancias (evidenciadas durante el examen físico); todas estas manifestaciones ocurren de forma estacionaria y empeoran con alguna condición ambiental, por ejemplo, durante la noche o al momento de despertar, al hacer ejercicio, exponerse a ambientes fríos o a alérgenos, e infecciones virales. Muchas veces los pacientes tienen más de uno de los síntomas mencionados. Una vez comprobada la presencia del primer criterio, se procede a analizar la función pulmonar para tener una evidencia clara de una limitación en la capacidad de espiración, bien utilizando pruebas espirométricas o test de reversibilidad con broncodilatadores.

La espirometría es el método más utilizado, y mientras más grande sea la variación de la función pulmonar o más veces se la observe, mucho más seguro será el diagnóstico. Cuando el FEV₁ es bajo, se tiene que tener constancia de que el cociente FEV₁/FVC es menor que el valor normal; para adultos este valor es mayor a 0.75 – 0.80, y para niños, mayor a 0.90. (3)

Los factores de riesgo para el desarrollo del asma son muy variados y a veces poco entendidos. Con una predisposición genética de base, influye también la exposición continua a alérgenos y a humo de tabaco, la higiene, la obesidad, la contaminación ambiental y las infecciones virales a repetición. Uno de los factores de riesgo con especial importancia es el sexo femenino. (4) Algunos de los mecanismos propuestos para explicar esta prevalencia en las mujeres son de carácter anatómico y hormonal. Por ejemplo, se ha comprobado en estudios post mórtem que los pulmones femeninos presentan una menor cantidad de alveolos en comparación con los masculinos. Los hombres también tienden a tener también pulmones más grandes y con capacidades pulmonares mayores (medidas por espirometría) que las mujeres, si bien es cierto que el tamaño del pulmón parece no influir en la respuesta a los alérgenos. Las exacerbaciones son más frecuentes en la fase folicular del ciclo menstrual en alrededor de un 30% de las mujeres asmáticas y se ha comprobado que la FEV₁ disminuye en lo que dure la fase. (6)

Ahora, en lo que respecta a la artritis reumatoide, tenemos una enfermedad de tipo autoinmune caracterizada por cambios inflamatorios en los tejidos sinoviales y de etiología variada, en la que existe una mezcla entre factores genéticos y ambientales. Existen una serie de anormalidades en las respuestas inmunológicas tanto celulares como humorales que terminan en la producción de autoanticuerpos, principalmente factor reumatoide (FR) y anticuerpos contra proteínas modificadas, como la anti-CPP, todo esto asociado a la migración de linfocitos a la membrana sinovial. El dolor articular es causado por la inflamación y destrucción del cartílago, y las manifestaciones sistémicas son un reflejo de la cascada inflamatoria excesivamente desencadenada. (7)

La prevalencia global de artritis reumatoide es de 0.4% a 1.3% con pocas variaciones en las últimas décadas, mientras que a nivel nacional se observa una prevalencia de 0.5% en la región costera y 1.27% en poblaciones que viven por encima de los 3000 msnm. (9, 10) Además, la artritis reumatoide es más común en mujeres que en varones en una relación de 3:1 y tiende a tener una tasa de morbilidad más elevada. (11)

La presentación clínica es muy heterogénea. Puede empezar en cualquier edad y con cualquier magnitud, pero es más común que aparezca en la sexta década de la vida con un pico de incidencia de entre los 50 a 60 años. El comienzo suele ser insidioso, y se caracteriza mayormente por rigidez en una o más articulaciones, principalmente en la mañana al despertar. Con el tiempo, la rigidez y el dolor van aumentando en un patrón simétrico y poliarticular (compromiso de 5 o más articulaciones). La distribución articular usualmente incluye las metacarpofalángicas y las interfalángicas proximales, y pocas veces afecta a la muñeca y a las metatarsofalángicas. En casi todos los pacientes la enfermedad progresa hasta abarcar articulaciones grandes, como las rodillas, los hombros y los talones, e incluso la columna cervical. Otros síntomas asociados son fatiga, debilidad y fiebre. Al ser una enfermedad de presentaciones muy variadas, la European League Against Rheumatism (EULAR) ha propuesto una serie de criterios para afirmar un diagnóstico más específico. Son un total de cuatro parámetros a evaluar: la distribución del compromiso articular, la serología (presencia de FR y/o anti-CPP), la duración de los síntomas (mayor o menor a 6 semanas) y la presencia de marcadores de fase aguda (PCR y VSG). Cada parámetro se evalúa con un determinado puntaje, y un total que sea mayor o igual a 6 (el número máximo es 10) se considera definitivo de artritis reumatoide. (8)

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la artritis reumatoide, además de la carga familiar (en alrededor de un 40% en familiares de primer grado), son el tabaquismo, la obesidad, la exposición ocupacional y el sexo femenino. (12) Con respecto a este último aún no está clara la relación que ejerce con respecto a la etiología, si bien podría estar condicionada por factores

hormonales, sabiendo que los síntomas tienen una manifiesta mejoría durante la gestación y un empeoramiento después de la menopausia. (13, 14)

Ahora, si queremos tener en cuenta la posible asociación del asma como factor de riesgo de artritis reumatoide, vemos que ambos tienen elementos en común, como el carácter inmunológico de su fisiopatología y su predisposición al sexo femenino. La literatura suele clasificar al asma como una enfermedad crónica en la que predomina una inflamación tipo Th₂, es decir, que la presencia y reactividad de esta clase particular de linfocitos es predominante para la hipersensibilidad de la vía aérea. Sin embargo, aunque se conoce el rol de los linfocitos Th₂ en la patogénesis a nivel del árbol bronquial, poco se sabe acerca de cómo estos mecanismos inmunológicos se relacionan con otras enfermedades no transmisibles. La situación se complica más si es que la relacionamos con la artritis reumatoide, una enfermedad crónica, inflamatoria y autoinmune, clásicamente asociada a una hiperreactividad de los linfocitos Th₁, que entre otras cosas se asocian con la destrucción articular. Durante mucho tiempo se las ha considerado a ambas vías, la Th₁ y la Th₂, como inversamente proporcionales, en otras palabras, que en una persona solo pueden predominar patologías de un solo tipo. Sin embargo, actualmente se piensa que dicha relación inversa puede no existir o, por último, resultar ser positiva. (16, 29)

Por ejemplo, se ha comprobado que un subgrupo de pacientes con asma que presentan un perfil inmunológico típico Th₂ presentan elevados componentes inflamatorios usuales de una expresión de la vía Th₁, como el factor de necrosis tumoral alfa, sugiriendo que en este subgrupo podría desarrollarse potencialmente alguna enfermedad inflamatoria sistémica del tipo Th₁. (16)

Otro mecanismo fisiopatológico en que ambas enfermedades se relacionan es en la aparición de anticuerpos anti-CPP. Se postula que la artritis reumatoide podría desarrollarse debido a la pérdida de la tolerancia inmunitaria desencadenada en la mucosa de la vía respiratoria en pacientes genéticamente susceptibles. Por ejemplo, la exposición al humo del tabaco y a otros factores ambientales, sumado al estado inflamatorio crónico de la vía aérea en el asma, induce a que en el epitelio inflamado de los bronquiolos y los alveolos se dé un

proceso aberrante llamado citrulinación proteica, originando el antipéptido cíclico citrulinado (CPP). Las proteínas citrulinadas inducen a su vez a la formación de anticuerpos anti-CPP, que las reconocen en células normales y por lo tanto originan una respuesta autoinmune. Estos anticuerpos son sistémicos y no están limitados a la membrana sinovial o a la mucosa respiratoria, pero su presencia es muy específica para artritis reumatoide y empeoran el pronóstico y las manifestaciones clínicas. (15, 36)

Karatay et al (2012, Turquía) realizó un estudio de casos y controles con un total de 935 pacientes cuyo objetivo era determinar la prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en pacientes con artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Cuando se les comparó con los controles sanos se constató que de las tres patologías, la artritis reumatoide era la que más asociación tenía con las atopías previamente mencionadas: para rinitis alérgica el OR fue de 2.14 (95% CI: 1.18 – 3.89, $p < 0.05$); para dermatitis atópica, de 1.77 (95% CI: 1.00 – 3.18, $p < 0.05$); y para asma, de 3.45 (95% CI: 1.10 – 10.87, $p < 0.05$). Únicamente la rinitis alérgica fue un factor de riesgo importante para la espondilitis anquilosante (OR: 1.52, 95% CI: 1.00 – 2.41, $p < 0.05$), y solo en la artritis reumatoide la prevalencia de las tres fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Además, el uso de corticoides parece no afectar en la prevalencia de trastornos de hipersensibilidad en pacientes con artritis reumatoide ($p > 0.05$). (18)

Hemminki et al en (2010, Suecia) publicó los resultados de un estudio de cohorte en la que se siguió a un total de 4006 pacientes que habían sido hospitalizados por crisis asmáticas y en la que se quería comprobar el riesgo subsecuente de desarrollar enfermedades autoinmunes, entre ellas, la artritis reumatoide, encontrándose que la tasa de incidencia de esta última (SIR 1.83, 95% CI: 1.63 – 2.04) aumentaba a mayor número de episodios de hospitalizaciones por crisis asmáticas, apareciendo la enfermedad por lo menos después de 5 años de seguimiento. (17)

Yoshihiro et al (2016, Japón) encontró en un estudio de casos y controles con 227 pacientes que entre un grupo diagnosticado con artritis reumatoide había

una prevalencia elevada de enfermedades atópicas en comparación con los controles sanos: 8.1% vs 3.9% para asma y 11.1% vs 4.4% para urticaria. Solo en los casos de rinitis alérgica y dermatitis atópica se observó que había más prevalencia entre los controles que los casos (31.3 % vs 30.3 % y 2% vs 3.4% respectivamente) (19)

Sheen et al (2018, Estados Unidos) quiso demostrar mediante un estudio de casos y controles la relación entre enfermedades mediadas por células Th₂ (asma, hipersensibilidad alimentaria, dermatitis atópicas, entre otros) con el riesgo de desarrollar artritis reumatoide, en un total de 439 pacientes. De los 221 casos, 53 (24%) fueron diagnosticados con asma, en comparación con los 35 (16%) de los controles, obteniéndose un OR de 1.68 (95% CI: 1.04 – 2.71, $p < 0.05$). También se tomó en cuenta la proporción de asma con síntomas activos o inactivos, pero no hubo una asociación significativa ($p > 0.05$). Se destaca además la prevalencia elevada de otros trastornos de hipersensibilidad en pacientes con artritis reumatoide comparados con aquellos que no la tienen (OR 1.91 vs 1.29, 95% CI). De todas ellas la rinitis alérgica resultó ser un factor de riesgo para artritis reumatoide (OR 1.61, 95% CI: 1.05 – 2.48, $p < 0.05$), situación que no se observó para los casos de dermatitis atópica e hipersensibilidad alimentaria ($p > 0.05$). Los antecedentes familiares de asma, el uso de corticoides, el hábito tabáquico y el nivel de educación tampoco fueron estadísticamente significativos ($p > 0.05$) (25)

Las nuevas evidencias sugieren que el asma predispone a un estado inflamatorio sistémico y no solo local, y si a largo plazo se le suman otros factores como la exposición continua a estímulos ambientales nocivos podría predisponer a la aparición de otras enfermedades crónicas inflamatorias. De comprobarse claramente esta asociación se podrían tomar medidas preventivas para pacientes asmáticos jóvenes (especialmente mujeres) e impedir en el futuro una disminución de la calidad de vida que representaría la artritis reumatoide.

1.1. Enunciado del problema:

¿Es el asma un factor de riesgo de artritis reumatoide?

1.2. Objetivos:

Objetivo general: Determinar que el asma es un factor de riesgo de artritis reumatoide.

Objetivos específicos:

- Estimar la frecuencia de asma en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.
- Estimar la frecuencia de asma en pacientes que no tienen diagnóstico de artritis reumatoide.
- Determinar si la edad, el sexo, la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y la EPOC están relacionados con el desarrollo de artritis reumatoide.

1.3. Hipótesis:

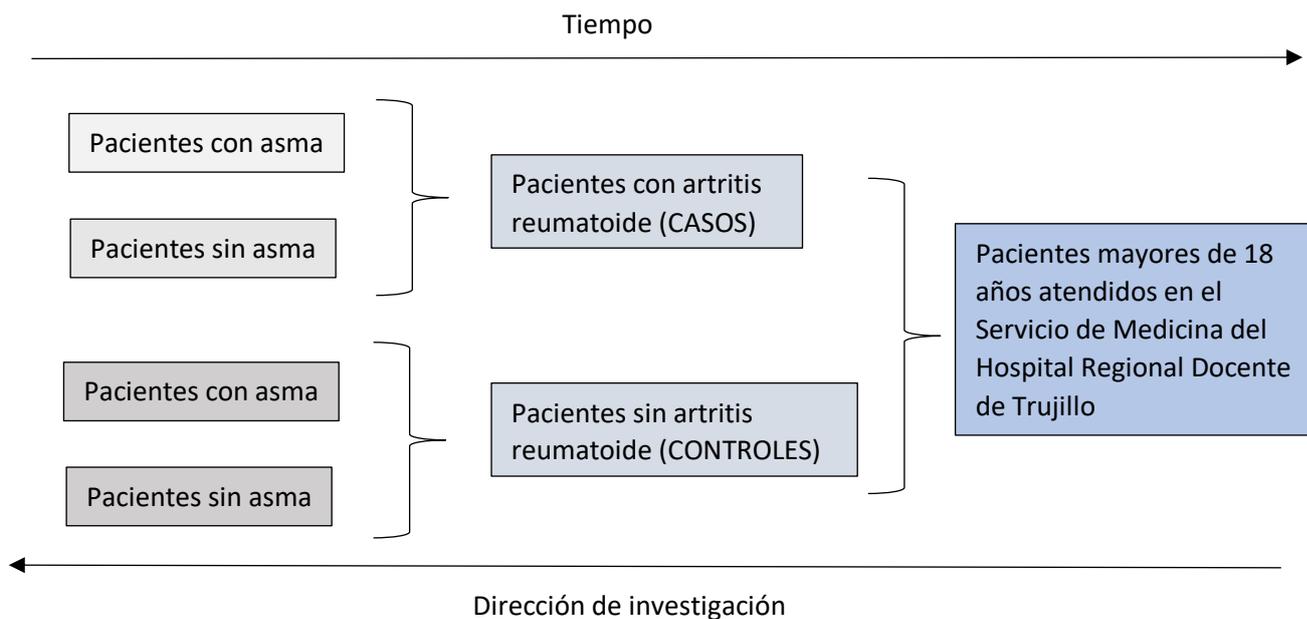
Hipótesis alterna (Hi): El asma es un factor de riesgo de artritis reumatoide.

Hipótesis nula (H0): El asma no es un factor de riesgo de artritis reumatoide.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio:

El presente estudio es catalogado como observacional, transversal, retrospectivo y de casos y controles.



2.2. Población y muestra:

Población universo: Todos los pacientes atendidos en el servicio de Medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Población de estudio: Pacientes atendidos en el servicio de Medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo, entre enero de 2015 y marzo de 2020, y que además cumplan con los criterios de selección del estudio, que son los siguientes:

Criterios de inclusión para casos:

- Pacientes mayores de 18 años.

- Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.
- Pacientes con diagnóstico de asma.
- Pacientes cuyas historias clínicas estén completas y tengan presentes los datos a investigar.

Criterios de inclusión para controles:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico negativo para artritis reumatoide.
- Pacientes con o sin diagnóstico de asma.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes oncológicos.
- Pacientes con antecedentes de tabaquismo y exposición constante a humo.
- Pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar.
- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar.
- Pacientes con antecedentes de otros trastornos autoinmunes además de artritis reumatoide.
- Pacientes con historia clínica incompleta o con datos inexactos.

Unidad de análisis: Pacientes mayores de 18 años atendidos en el servicio de Medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo entre enero del 2015 a marzo del 2020.

Unidad de muestreo: Historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años atendidos en el servicio de Medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo entre enero del 2015 a marzo del 2020.

Tipo de muestreo: Aleatorio simple.

Tamaño de la muestra: Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula estadística de casos y controles para determinar la proporción poblacional.

$$n = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

$$(1) p = \frac{p_1 + p_2}{2} \quad (2) p_1 = \frac{w \cdot p_2}{(1-p_2) + w \cdot p_2}$$

Donde:

n: Es número de casos

m: Es número de controles, se obtiene de $c=nm$

c: Número de controles por caso

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ Para un nivel de confianza del 95%

$Z_{1-\beta} = 0.84$ Para un nivel de potencia estadística de 80%

w= Odds Ratios a detectar

p_1 : Frecuencia de Exposición entre los casos

p_2 : Frecuencia de Exposición entre los controles

Según los datos obtenidos del estudio realizado por **Sheen et al (25)**:

$p_2=16.1\%$ $w=1.74m$ aproximamos $w=2$

$p_1=27.7\%$ (valor al reemplazar en fórmula 2)

Entonces tenemos que:

GRUPOS	TAMAÑO DE MUESTRA
CASOS	160
CONTROLES	160
TOTAL	320

CASOS: Pacientes con diagnóstico confirmado de artritis reumatoide = **160**

CONTROLES: Pacientes SIN diagnóstico de artritis reumatoide = **160**

TOTAL MUESTRAL: **320** pacientes

2.3. Definición operacional de variables:

Variable	Tipo	Escala	Definición operacional	Registro
Independiente: Asma	Cualitativa	Nominal	Presencia de un criterio espirométrico positivo, es decir, reducción de FEV ₁ /FVC por debajo de parámetros preestablecidos, y un criterio clínico de obstrucción e hiperreactividad bronquial; registrado en la historia clínica. (2)	SÍ NO
Dependiente: artritis reumatoide	Cualitativa	Nominal	Conjunto de múltiples criterios tanto clínicos (articulaciones afectadas, tiempo de enfermedad) como laboratoriales (niveles de VSG, factor reumatoideo, etc), registrado en la historia clínica. (20)	0: SÍ 1: NO
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos en el momento de la última atención y constatado en la historia clínica.	AÑOS
Sexo	Cualitativa	Nominal	Dato en la historia clínica que clasifica como hombre o mujer.	0: Masculino 1: Femenino
EPOC	Cualitativa	Nominal	Enfermedad pulmonar crónica y degenerativa, manifestado como enfisema y/o bronquitis crónica, que presenta hipoperfusión pulmonar demostrada por espirometría (24);	0: SÍ 1: NO

			constatado en la historia clínica.	
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Presencia de IMC mayor o igual a 30 kg/m ² (21)	0: SÍ 1: NO
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg, en al menos tres medidas. (22)	0: SÍ 1: NO
Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa	Nominal	Glicemia ≥ 200 mg/dl en pacientes sintomáticos, Glicemia ≥ 126 mg/dl en dos oportunidades en pacientes no sintomáticos, Glicemia ≥ 200 mg/dl con prueba de tolerancia oral a glucosa. (23)	0: SÍ 1: NO

2.4. Procedimientos y técnicas:

- Se realizará el permiso tanto para la institución académica en fin de autorizar el estudio, y para el Hospital Regional Docente de Trujillo y la posterior recolección de historias clínicas según los criterios ya mencionados anteriormente, usando un instrumento diseñado para la misma (ANEXO 1).
- Una vez obtenidos los datos, se los clasificará tanto en casos (pacientes con artritis reumatoide) como en controles (pacientes sin artritis reumatoide) en el programa Excel 2019 y se constará la presencia o no de las variables pertinentes: asma, hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, EPOC y la clasificación según sexo y edad.
- Con todos los datos correctamente recopilados y clasificados, se procederá a calcular el Odds Ratio y el análisis estadístico junto

con la prueba del Chi Cuadrado para determinar las asociaciones entre las variables independiente e intervinientes con la dependiente.

2.5. Plan de análisis de datos:

Se hará uso de Excel 2019 e IBM SPSS versión 26 en el almacenamiento y posterior procesamiento y análisis de los datos.

Estadística descriptiva: Los resultados de los cálculos para las variables cualitativas se harán en forma de porcentajes y frecuencias y serán expuestos en gráficos de barras para su mejor comprensión.

Estadística analítica: Para determinar la relación entre las distintas variables se utilizará la Prueba de Chi Cuadrado y se asumirá significativa si el valor de p resulta ser menor de 0.05. Como estadígrafo se usará el Odds Ratio con un intervalo de confianza de 95%.

ASMA (exposición)	ARTRITIS REUMATOIDE	
	Presente	Ausente
Presente	a	b
Ausente	c	d

Odds Ratio: $a \times d / c \times b$

2.6. Aspectos éticos:

Este estudio se rige bajo los lineamientos de bioética planteados en la Declaración de Helsinki y según las leyes de salud que protegen a la población peruana. Previo a la recolección se ha emitido un permiso formal a la Universidad Privada Antenor Orrego y al Hospital Regional Docente de Trujillo y los datos recopilados en el instrumento (ANEXO 1) aseguran la confidencialidad y anonimato de los participantes. Al ser un estudio de casos y controles no existen riesgos de que la población estudiada se vea afectada directamente.

Asimismo, el autor se compromete a salvaguardar la confidencialidad de las historias clínicas según se estipula en los artículos 63 y 89 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú. (26)

III. RESULTADOS

Se registraron un total de 320 historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, todos ellos atendidos en el servicio de Medicina. De los 320 pacientes, 160 (casos) tenían diagnóstico de artritis reumatoide y los otros 160 (controles) no lo tenían. De los 160 casos se encontró que 20 tenían diagnóstico de asma (el 12.5%) y de los 160 controles, 9 tenían diagnóstico de asma (el 9%). Por tanto, 140 casos no tenían asma (el 87.5%) y 151 controles tampoco (el 94.4%). (Figura 1)

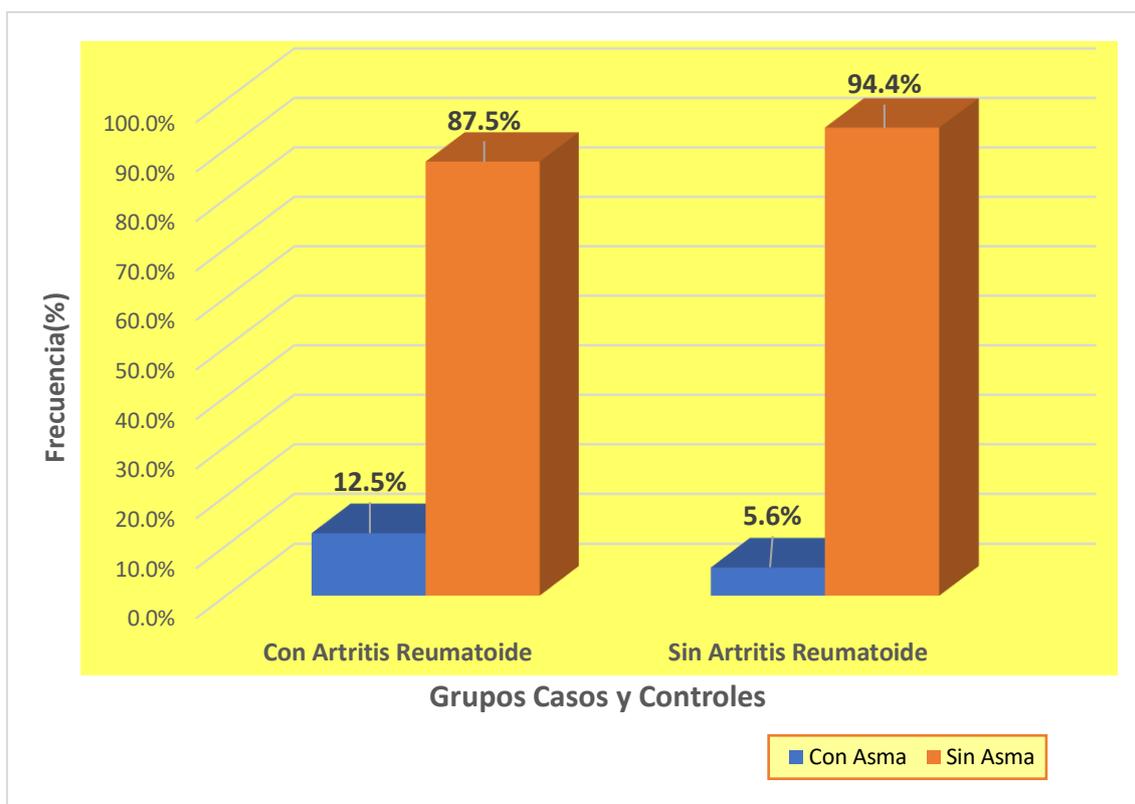
El Odds Ratio calculado a partir de los datos previos resultó ser de 2.4, con los límites inferior y superior de 1.1 y 5.4 respectivamente con un intervalo de confianza de 95%, y al ser estos valores superiores a 1 constata que el asma es un factor de riesgo de artritis reumatoide. La prueba de Chi cuadrado arrojó un valor de $p = 0.032$, por lo que, al ser menor que 0.05, la asociación es estadísticamente significativa. (Tabla 1)

En el caso de las covariables, el sexo femenino fue predominante tanto en casos como controles (85.6% y 76.3% respectivamente). De todas las patologías tomadas en consideración como covariables, la hipertensión arterial resultó ser la más frecuente, con 40% para casos y 28.1% para controles. Con respecto a la edad, la el promedio de los casos fue de 52.9 años y de los controles 56.1 años. (Figura 2)

De todas las variables intervinientes únicamente el sexo femenino (OR: 1.86, 95% CI: 1.05 – 3.09, $p = 0.033$) y la hipertensión arterial (OR: 1.70, 95% CI: 1.07 – 2.73, $p = 0.025$) resultaron ser estadísticamente significativos. La edad, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la EPOC no tuvieron una significancia adecuada ($p > 0.05$), por lo que no se puede asegurar la existencia de una asociación positiva con la artritis reumatoide (Tabla 2). Al momento de realizar el análisis multivariado de las variables, de la que se excluyó el sexo femenino por ser un factor de riesgo de sobra conocido, solo el asma (OR ajustado: 2.223, 95% CI: 1.02 - 5.273, $p = 0.039$) y la hipertensión arterial (OR ajustado: 1.627,

95% CI: 1.01 – 2.264, $p = 0.046$) siguen manteniéndose como factores de riesgo importantes. (Tabla 3)

Figura 1:
Frecuencia porcentual de presencia de asma



Fuente: historias clínicas recogidas del Hospital Regional Docente de Trujillo entre enero de 2015 y marzo de 2020.

Tabla 1:

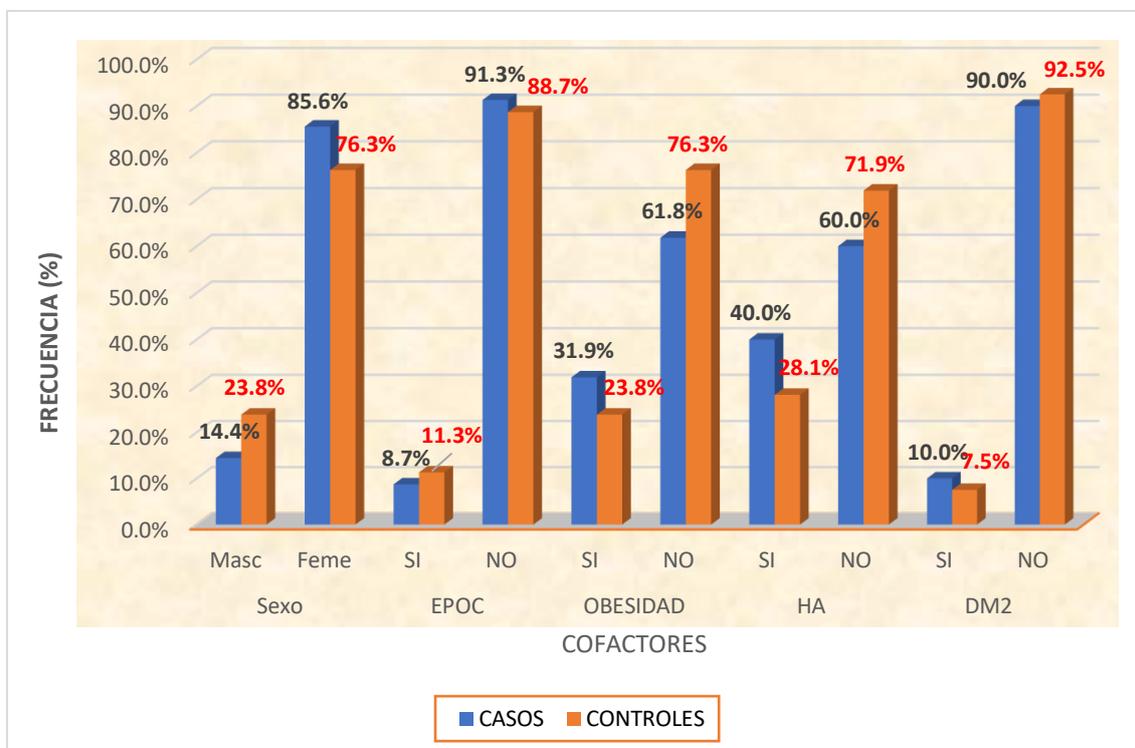
Asma como factor de riesgo de artritis reumatoide

Factor de riesgo Presencia de Asma	Presencia de Artritis Reumatoide				Total	Prueba Chi- Cuadrada
	SÍ presentan (casos)	%	NO presentan (controles)	%		
SÍ	20	12.5	09	5.6	29	$\chi^2 = 4.59$ $p=0.032(*)$ OR=2.4 IC(1.1-5.4)
NO	140	87.5	151	94.4	291	
TOTAL	160	100.0	160	100.0	320	

Fuente: historias clínicas recogidas del Hospital Regional Docente de Trujillo entre enero de 2015 y marzo de 2020.

Figura 2:

Frecuencia porcentual según sexo, hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y EPOC



Fuente: historias clínicas recogidas del Hospital Regional Docente de Trujillo entre enero de 2015 y marzo de 2020.

Tabla 2:

Variables intervinientes con probable asociación con artritis reumatoide

Variables intervinientes	Presencia de Artritis Reumatoide				Total	Prueba Chi-Cuadrada
	SI presentan (casos)	%	NO presentan (controles)	%		
FEMENINO	137	85.6	122	76.4	259	$\chi^2 = 4.557$ p=0.033(*) OR=1.86 IC(1.05-3.29)
MASCULINO	23	14.4	38	23.8	61	

EPOC	14	8.7	18	11.3	32	$\chi^2 = 0.556$
SIN EPOC	146	91.3	142	88.7	288	$p=0.456$ OR=0.756 IC(0.36-1.58)
OBESIDAD	51	31.9	38	23.8	89	$\chi^2 = 2.63$
SIN OBESIDAD	109	61.8	122	76.3	231	$p=0.105(ns)$ OR=1.50 IC(0.92-2.46)
HTA	64	40.0	45	28.1	109	$\chi^2 = 5.023$
SIN HTA	96	60.0	115	71.9	211	$p=0.025(*)$ OR=1.70 IC(1.07-2.72)
DM2	16	10.0	12	7.5	28	$\chi^2 = 0.626$
SIN DM2	144	90.0	148	92.5	292	$p=0.429$ OR=1.37 IC(0.63-3.00)
Edad promedio	52.9 años		56.1 años			$P=0.064$

Fuente: historias clínicas recogidas del Hospital Regional Docente de Trujillo entre enero de 2015 y marzo de 2020.

Tabla 3:

Análisis multivariado de factores asociados a artritis reumatoide.

Factores	Estadísticos				Valor P
	OR	IC 95%	Wald	Coefficiente B	
Hipertensión Arterial	1.627	(1.01-2.264)	3.98	0.487	0.046
Asma	2.223	(1.02-5.273)	5.75	1.01	0.048
Obesidad	1.394	(0.833-2.332)	1.597	0.332	0.206
Diabetes Mellitus tipo 2	1.044	(0.459-2.376)	0.01	0.043	0.787
Constante			2.968	-2.261	0.000

IV. DISCUSIÓN

En nuestro país, el asma continúa siendo una de las enfermedades respiratorias más comunes, tanto en la infancia como en la edad adulta, y si bien es cierto que sus complicaciones a nivel pulmonar han sido ampliamente estudiadas, su relación con otras patologías sistémicas e inflamatorias aún se están dilucidando. De todas ellas, es la artritis reumatoide una de las más llama la atención, al estar fuertemente asociada al sexo femenino, igual que el asma, y compartir con ella algunos componentes fisiopatológicos.

El presente estudio obtuvo un Odds Ratio de 2.4 (95% CI: 1.1 – 5.4, $p < 0.05$), lo que significa que la artritis reumatoide puede presentarse 2.4 más veces en pacientes asmáticos que en los no asmáticos. Esta relación es estadísticamente significativa. Los resultados son idénticos a los reportados por Sheen et al (OR: 1.68, 95% CI: 1.04 – 2.71, $p < 0.05$), en el que además se analiza la presencia de otras enfermedades atópicas relacionadas con la artritis reumatoide, destacando especialmente la rinitis alérgica. (25) Un estudio de cohorte realizado por Lai et al no solo demostró que el asma está asociada a la artritis reumatoide (HR: 1.74, 95% CI: 1.29 – 2.23, $p < 0.05$), sino que pacientes asmáticos con otras atopías presentes, como rinitis alérgica, dermatitis atópica e hipersensibilidad alimentaria, tienen un riesgo mayor de desarrollarla que aquellos con solo asma (HR: 2.06, 95% CI: 1.64 – 2.86, $p < 0.05$). (27) Otro gran estudio de cohorte es el de Hemminki et al, que trabajó solo con pacientes hospitalizados por crisis asmáticas y demostró que mientras más graves y frecuentes eran dichas crisis mayor era la probabilidad de desarrollar artritis reumatoide en el futuro (SIR: 1.81, 95% CI: 1.66 – 1.98). (17) Dos estudios de casos y controles a destacar son los de Jeong et al y Hassan et al. En el primero, que utiliza un tamaño muestra más grande (506 pacientes) corroboramos lo que habíamos encontrado anteriormente, es decir, que el asma con rinitis alérgica tiene una mayor asociación con la artritis reumatoide (OR: 3.12, 95% CI: 2.77-3.51, $p < 0.001$), (28) mientras que el segundo reporta que aquellos pacientes con artritis reumatoide tienen muchos más antecedentes de sibilancias que los controles (18% vs 4%, $p < 0.05$) y que la función pulmonar estaba marcadamente disminuida. (29)

Ahora, si queremos explicar la relación fisiopatológica entre el asma y la artritis reumatoide, existen ciertos componentes inflamatorios de enfermedades de la vía Th₂ que están presentes o directamente inducen a la obstrucción bronquial del asma y que tiempo después aparecen en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, que es considerada una enfermedad de la vía Th₁ y posee sus propios mecanismos inherentes, sugiriendo así que la presencia aumentada de los primeros influye en la inflamación articular subsecuente. (16) Entre estos componentes destaca la IL-17, asociada a la hipersensibilidad e inflamación de la vía aérea y a la eosinofilia, y que en la artritis reumatoide aparece estimulando la expresión de enzimas proteolíticas de los fibroblastos sinoviales. Otro componente importante es una proteína de membrana llamada NKG2D (*natural killer group 2D*) que se expresa de forma anómala en la superficie de las células NK y que reacciona a los alérgenos ambientales estimulando la cascada inflamatoria del asma. Una vez más, esta proteína es encontrada entre las células T del líquido sinovial favoreciendo la destrucción articular mediante respuesta autoinmune, pues los tejidos sinoviales expresan en sus membranas una proteína ligando de la NKG2D. (16, 30) Se ha visto también que la exposición al humo del tabaco es un factor de riesgo independiente tanto para el asma como para la artritis reumatoide, ya que estimula la formación de anticuerpos autoinmunes anti-CPP (antipéptido cíclico citrulinado), presentes en ambas patologías. (15) Sin embargo, aun si no se tiene en cuenta la presencia del hábito tabáquico, como en nuestro estudio, la asociación sigue siendo positiva, como lo comprobó el estudio de Kronzer et al (OR: 1.28, 95% CI: 1.04 – 1.28, p < 0.05), donde pacientes con asma y sin antecedentes de tabaquismo tenían riesgo de desarrollar artritis reumatoide. (30)

En lo que respecta a las covariables, existen algunas diferencias entre nuestros resultados y los de otros autores. Por ejemplo, según Álvarez et al hay una relación importante entre la obesidad y la artritis reumatoide (p < 0.05), no solo en prevalencia sino también en la severidad del cuadro, mientras que en nuestro estudio la relación fue estadísticamente no significativa (p > 0.05).(31) La discrepancia podría explicarse por el tamaño de la muestra y el diseño (cohorte); en aquellos estudios con un tamaño muestral elevado, como el ya mencionado, se concluye en una correlación positiva, mientras que otros, como el realizado

por Akar et al y que sólo selecciona a 96 pacientes, no muestra asociación entre un índice de masa corporal elevado y la aparición de artritis reumatoide ($p > 0.05$). (32)

Los factores de riesgo cardiovasculares, especialmente la hipertensión arterial, también son importantes para el desarrollo de numerosas patologías autoinmunitarias como la artritis reumatoide, tal como comprobó Qiu et al (OR: 1.15, 95% CI: 1.05–1.26, $p < 0.05$), (33) y como comprobamos también nosotros, y se ha visto además que el grosor de las capas media e íntima de la arteria carótida está más aumentada en los pacientes con artritis reumatoide que en pacientes sanos. (34)

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo de artritis reumatoide hay también discrepancias entre las fuentes consultadas. En nuestro estudio la relación fue estadísticamente no significativa, de igual manera que aquella concluida por Sheen et al ($p > 0.05$), (25) pero según un estudio mucho más grande (9238 pacientes), el de Rehling et al, sí que existe una fuerte relación entre la diabetes y otros trastornos reumáticos, incluidos dolores crónicos de las columnas lumbar y cervical, osteoartritis y artritis reumatoide (OR: 2.3, 95% CI: 2.1–2.5, $p < 0.001$). (35) Una vez más, como en el caso de la obesidad, la diferencia entre los resultados podría explicarse por el tamaño de la muestra.

Por último, la edad y la presencia de EPOC tampoco fueron estadísticamente significativos y se corrobora con los hallazgos de Bergstrom et al, en el que se analiza la relación entre enfermedades respiratorias crónicas y la artritis reumatoide. El tabaquismo está asociado a la artritis reumatoide (OR 1.79, 95% CI: 1.32 – 2.42, $p < 0.05$), pero al momento de relacionar la EPOC y sus estadios clínicos con la artritis reumatoide se concluye que en ninguno de ellos es factor de riesgo ($p > 0.05$). (36)

Respecto a las limitaciones de este estudio, una de las más importantes es el registro incompleto de antecedentes patológicos y de otros diagnósticos en las historias clínicas, que de otro modo podría haber consistido en una fuente más completa de factores de riesgo a tener en cuenta. Esto es realmente significativo con respecto al asma y otros trastornos de hipersensibilidad, que muchas veces nunca son diagnosticados o, si es que lo son, se infravaloran y no se les registra.

El tamaño de la muestra tampoco nos permite tener una visión más amplia del verdadero impacto de las covariables, tal como hemos visto en los casos de obesidad y diabetes mellitus.

Finalmente, el diseño del estudio, al ser casos y controles, podría arrojarnos algo de claridad sobre la relación entre el asma y la artritis reumatoide, pero en ningún momento es absoluto, y se requeriría investigaciones de mayor complejidad en nuestro medio y con datos extraídos de fuentes más grandes.

V. CONCLUSIONES

1. El asma es un factor de riesgo para el desarrollo de artritis reumatoide.
2. La frecuencia de asma en pacientes con artritis reumatoide es de 12.5%.
3. La frecuencia de asma en pacientes que no tienen artritis reumatoide es de 5.6%.
4. El sexo femenino y la hipertensión arterial son factores de riesgo para el desarrollo de artritis reumatoide.

VI. RECOMENDACIONES

- Siendo el asma una de las patologías respiratorias más frecuentes, sería importante establecer en estos pacientes una vigilancia más estricta y adoptar una política de prevención primaria que incluya cambios en el estilo de vida para disminuir el impacto que un posible diagnóstico de artritis reumatoide podría tener en la población vulnerable.
- Se requiere la realización de estudios de mayor nivel y con acceso a muestras grandes para esclarecer la asociación entre el asma y otros trastornos de hipersensibilidad con artritis reumatoide.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patel SJ, Teach SJ. Asthma. *Pediatrics In Review*. 2019;40(11):549-67.
2. Ramsahai JM, Hansbro PM, Wark PAB. Mechanisms and Management of Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):423-32.
3. Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux PO, Clarenbach C, Eich-Wanger C, Meyer F, et al. Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines. *Respiration*. 2018;95(5):364-80.
4. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FEH. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respiratory Medicine*. 2019;149:16-22.
5. Reyes M, Vilchez A, Soto G, Navarro R, otros editores. *Boletín epidemiológico del Perú*. Lima: Ministerio de Salud; 2021.
6. Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: The female lung. *Pharmacological Research*. 2017;119:384-90.
7. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2020;110
8. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
9. Otón T, Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. octubre de 2019;33(5)
10. Vega-Hinojosa O, Cardiel MH, Ochoa-Miranda P. Prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas y discapacidad asociada en una población peruana urbana habitante a gran altura. Estudio COPCORD. *Estadio I. Reumatología Clínica*. septiembre de 2018;14(5):278-84.
11. Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2019;56(3):333-45.
12. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(1):3-18.

13. De Jong PHP, Dolhain RJEM. Fertility, Pregnancy, and Lactation in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(2):227-37.
14. Littlejohn EA. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020;64:52-8.
15. Wu CY, Yang HY, Lai JH. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis. *IJMS*. 2020;21(11).
16. Rolfes MC, Juhn YJ, Wi CI, Sheen YH. Asthma and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Insight into the Heterogeneity and Phenotypes of Asthma. *Tuberc Respir Dis*. 2017;80(2):113.
17. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Subsequent Autoimmune or Related Disease in Asthma Patients: Clustering of Diseases or Medical Care? *Annals of Epidemiology*. 2010;20(3):217-22.
18. Karatay S, Yildirim K, Ugur M, Senel K, Erdal A, Durmus B, et al. Prevalence of atopic disorders in rheumatic diseases. *Modern Rheumatology*. 2013;23(2):351-6.
19. Yoshihiro K, Yoshizawa S, Kishikawa R, Shimoda T, Iwanaga T. Comorbidity of Allergic Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. febrero de 2016;137(2).
20. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
21. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2022;39(4):174-94.
22. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020;126(11):1477-500.
23. ADA. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S1–S2
24. Martínez Luna M, Rojas Granados A, Lázaro Pacheco RI, Meza Alvarado JE, Ubaldo Reyes L, Ángeles Castellanos M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Bases para el médico general. *Rev Fac Med*. 2020;63(3):28-35.

25. Sheen YH, Rolfes MC, Wi CI, Crowson CS, Pendegraft RS, King KS, et al. Association of Asthma with Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Case-Control Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6(1):219-26.
26. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología [Internet]. oct 19, 2007 p. 30. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wpcontent/uploads/2020/01/CODIGO-DE-ETICA-YDEONTOLOG%C3%8DA.pdf>
27. Lai NS, Tsai TY, Koo M, Lu MC. Association of rheumatoid arthritis with allergic diseases: A nationwide population-based cohort study. *Allergy Asthma Proc*. 2015; 36(1): 99–103
28. Jeong HE, Jung SM, Cho SI. Association between Rheumatoid Arthritis and Respiratory Allergic Diseases in Korean Adults: A Propensity Score Matched Case-Control Study. *International Journal of Rheumatology*. 2018; 2018(1):1-8.
29. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53:511–4.
30. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Vassallo R, Davis JM. Investigating Asthma, Allergic Disease, Passive Smoke Exposure, and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. agosto de 2019;71(8):1217-24.
31. Alvarez-Nemegyei J, Pacheco-Pantoja E, González-Salazar M, López-Villanueva RF, May-Kim S, Martínez-Vargas L, et al. Asociación entre sobrepeso/obesidad y estado clínico en artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2020;16(6):462-7.
32. Akar S, Sarı İ, Çömlekci A, Birlik M, Önen F, Göktay Y, Özaksoy D, Akkoç N. Body composition in patients with rheumatoid arthritis is not different than healthy subjects. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(3):106-110.
33. Qiu S, Li M, Jin S, Lu H, Hu Y. Rheumatoid arthritis and cardio-cerebrovascular disease: A Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2021;12(7)
34. Van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeben D, Klop B, van de Geijn G-JM, Janssen HJW, Hazes M JMW, et al. Association of Cardiovascular Risk Factors with Carotid Intima Media Thickness in Patients with

- Rheumatoid Arthritis with Low Disease Activity Compared to Controls: A Cross-Sectional Study. *PloS One*. 2015;10(10)
35. Rehling T, Bjørkman ASD, Andersen MB, Ekholm O, Molsted S. Diabetes Is Associated with Musculoskeletal Pain, Osteoarthritis, Osteoporosis, and Rheumatoid Arthritis. *Journal of Diabetes Research*. 2019;2019: 1-6.
36. Bergstrom U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11)
37. Zaccardelli A, Liu X, Ford JA, Cui J, Lu B, Chu SH, et al. Asthma and elevation of anti-citrullinated protein antibodies prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):246.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“ASMA COMO FACTOR DE RIESGO DE ARTRITIS REUMATOIDE”

Hospital Regional Docente de Trujillo

Número de ficha:

Número de historia clínica:

Edad:

Sexo: M () F ()

Artritis reumatoide: SI () NO ()

Asma: SI () NO ()

EPOC: SI () NO ()

Obesidad: SI () NO ()

Hipertensión arterial: SI () NO ()

Diabetes mellitus tipo 2: SI () NO ()