



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

El índice simplificado de la actividad de artritis reumatoide se
asocia con mayor progresión de la placa aterosclerótica en
población mexicana.

R-2013-3601-196

T E S I S

PRESENTA:

DR. CARLOS ARTURO HERNANDEZ ESQUIVEL.
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA



ASESOR: DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
ASESOR METODOLOGICO: DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA G.”
CMN SIGLO XXI

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.”
CMN SIGLO XXI

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.”
CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. ULRIANNO SEPULVEDA CUTIERRIZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,
O.T. SUR

FECHA 12/07/2013

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

El índice simplificado de la actividad de artritis reumatoide se asocia con mayor progresión de la placa aterosclerótica en población mexicana,

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
N-2013-3601-196

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

ÍNDICE

Resumen	5
Hoja de datos	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	9
Justificación	9
Hipótesis	10
Objetivos	10
Material y métodos	10
Consideraciones éticas	16
Resultados	18
Discusión	22
Conclusiones	23
Bibliografía	25
. Anexo	27

RESUMEN

Antecedentes:

La mortalidad de los pacientes con AR es alta en comparación con la población general que va de un rango de 1.3 a 3 en relación al riesgo relativo. Este exceso es en gran manera atribuido a enfermedad cardiovascular, particularmente aterosclerosis coronaria. La enfermedad CV parece estar aumentada 2 veces en pacientes con AR. Los factores que se han relacionado con este aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide son actividad de la enfermedad, duración de la enfermedad, disminución de la funcionalidad, número de articulaciones afectadas, presencia de nódulos reumatoides. El tabaquismo aun permanece en controversia.

El objetivo del estudio es valorar si existe correlación entre el índice de actividad simplificado (SDAI) de la artritis reumatoide y la progresión de la placa de aterosclerosis medido por ultrasonido carotideo en la intima de la arteria carótida.

METODOLOGIA:

Objetivo. Determinar si existe aumento del riesgo cardiovascular en pacientes mexicanos con artritis reumatoide relacionado con el índice de actividad simplificado de la artritis reumatoide.

Diseño del estudio. Estudio de cohorte.

Recursos e infraestructura. El estudio se llevara a cabo con la población de paciente con artritis reumatoide del Hospital centro médico nacional siglo XXI, hospital de especialidades, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESULTADOS: la actividad de la enfermedad parece presentar una mayor asociación de alteraciones metabólicas y presentan mayor asociación con síndrome metabólico, así como de glucosa de ayuno alterada estos dos valores resultaron con adecuada asociación sin embargo la muestra es insuficiente para considerar que efectivamente hay asociación con incremento de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con AR, de mantenerse esta tendencia se corroboraría lo que otros estudios ha mostrado acerca de un incremento en la incidencia de síndrome metabólico en pacientes con AR.

CONCLUSIONES: El estudio aun continua con la recolección de pacientes, sin embargo en este análisis preliminar podemos observar una tendencia a presentar mayor asociación de la actividad de la artritis reumatoide con glucosa de ayuno alterada y con factores que integran el síndrome metabólico; en los pacientes con AR presentan elevación de los niveles de moléculas proinflamatorias especialmente IL 6 y TNF alfa, con alta expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, estas mismas moléculas interfieren en la formación de la placa de aterosclerosis, el planteamiento del estudio es que a mayor actividad de la enfermedad medida con el SDAI hay mayor engrosamiento de la intima-media carotidea, la cual es un marcador temprano de aterosclerosis, sin embargo también esta descrito que los pacientes con AR presentan una mayor incidencia de dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina, mostrándose en estudios realizados una mayor incidencia de síndrome metabólico con un 33% de los pacientes con AR en estadios tempranos de la enfermedad y un 42% en aquellos con tiempo mas prolongado de la enfermedad(22)la muestra con la que contamos en estos momentos no es suficiente para demostrar que en nuestra población se presenta esta misma asociación pero la tendencia parece estar enfocada hacia este mismo hallazgo, lo que además resulta interesante es que al parecer hay una incidencia mayor de síndrome metabólico asociado con la actividad de la enfermedad en la evaluación realizada con el SDAI

I. HOJA DE DATOS

1. Datos del alumno	
Apellido Paterno:	Hernández
Apellido Materno:	Esquivel.
Nombre (s):	Carlos Arturo.
Telefono:	47566819
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Medicina Interna
No. de cuenta:	300012257
2. Datos de los asesores	
Apellido Paterno:	Nellen.
Apellido Materno:	Hummel.
Nombre (s):	Haiko.
Apellido Paterno:	Noyola
Apellido Materno:	García
Nombre (s):	Maura Estela
3. Datos de la tesis	
Título:	El índice simplificado de la actividad de artritis reumatoide se asocia con mayor progresión de la placa aterosclerótica en población mexicana.
Número de páginas:	35
Año:	2014
Número de registro:	R-2013-3601-196

ANTECEDENTES

El desarrollo del proceso aterotrombótico es considerado como un fenómeno complejo cuya etiología es multifactorial (1). Está representado por la formación de una core lipídica, debido a la oxidación anormal de lipoproteínas con depósitos de colesterol producida por endotelio disfuncional, la cual esta cubierta por células musculares lisas y colágeno, agregados plaquetarios y depósitos de fibrina en la superficie de la misma. La respuesta inflamatoria intensa, con la participación de leucocitos, células monocito/macrófago, moléculas de adhesión y citocinas juega un rol muy importante en todas las fases de la placa desde la génesis hasta la ruptura de la placa. El desarrollo del trombo localizado puede producir una oclusión parcial o total de la luz del vaso arterial. Los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica como es el caso de la artritis reumatoide, se ha propuesto que la inflamación juega un rol importante en la iniciación, progresion y ruptura de la placa predisponiendo al individuo a un riesgo cardiovascular mayor, de hecho la principal causa de mortalidad en pacientes con AR son las causas cardiovasculares.

La mortalidad de los pacientes con AR es alta en comparación con la población general que va de un rango de 1.3 a 3. Este exceso es en gran manera atribuido a enfermedad cardiovascular, particularmente aterosclerosis coronaria. La enfermedad CV parece estar aumentada 2 veces en pacientes con AR. Los factores que se han relacionado con este aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide son actividad de la enfermedad, duración de la enfermedad, disminución de la funcionalidad, numero de articulaciones afectadas, presencia de nódulos reumatoides. El tabaquismo aun permanece en controversia.

De tal forma que el aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide es complejo debido a que en los pacientes con AR se encuentran presentes factores tradicionales (tabaquismo, perfil de lípidos con elevacion de LDL y disminución de la HDL, diabetes mellitus, hipertensión arterial, edad y sexo masculino) los cuales algunos de ellos son mas prevalentes que en la población general, como es el caso de: alteraciones en la función de la HDL en AR y alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con AR, presentándose en 1/3 de los pacientes en fases tempranas y en un 42% de los pacientes con enfermedad prolongada. Lo que se ha propuesto es que la misma inflamación predispone a estos estados de resistencia a la insulina, aumentando la prevalencia de síndrome metabólico en AR.

El engrosamiento de la íntima (IMT) es un importante marcador temprano, preclínico de aterosclerosis y predictor de futuros eventos CV, se valora por USG carotídeo. En un estudio de 4476 de la población general, se encontró que a 6 años un incremento de 0.20mm se asoció con un incremento del 30% de presentar nuevos eventos CV. En un estudio japonés se encontró que un significativo incremento del IMT en 138 pacientes con AR con media de edad de 55 años en comparación con 94 pacientes controles con edad media de 52 de 0.64mm y 0.58mm respectivamente.

La relevancia de la aterosclerosis subclínica ha quedado demostrado en un estudio de cohorte con 47 pacientes con AR a los cuales se les determinó el IMT, libre de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo. Se siguieron a 5 años 17 pacientes experimentaron eventos CV. Se dividió el IMT en cuartiles ninguno de los pacientes con AR con IMT menor de 0.77 tuvo un evento CV y 6 de cada 10 pacientes con AR y con IMT más de 0.91mm presentó evento CV.

Durante la pasada década se incrementó el conocimiento acerca del proceso de inflamación crónica de la arteria, a nivel celular con fuertes similitudes con AR. En ambas enfermedades los anticuerpos contra las proteínas de choque térmico parecen tener un rol importante. Ha sido propuesto que el estado de inflamación crónica asociado con AR se traduce en un estado proinflamatorio a nivel de la pared vascular, resultando en disfunción endotelial, aumentando el riesgo de aterotrombosis.

La actividad de la enfermedad se ha relacionado con aumento del riesgo de presentar progresión de la aterosclerosis, además de otros factores asociados, sin embargo hasta ahora no hay ningún estudio que evalúe la correlación entre el índice de actividad de AR medido en base al índice de actividad simplificado SDAI el cual comprende la actividad de la enfermedad medido en 28 articulaciones con puntaje para articulaciones inflamadas y articulaciones dolorosas, la escala de evaluación global del paciente, la escala de evaluación global subjetiva del médico y PCR, con lo cual se obtiene un puntaje y permite la clasificación de pacientes en control, actividad leve, moderada y severa. Como hemos intentado plasmar el aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR es complejo de interpretar ya que la inflamación en sí misma es un riesgo pero a la vez esta también afecta y/o predispone a otros factores de riesgo cardiovasculares clásicos como la diabetes, que se ve afectada a través del aumento en la resistencia a la insulina que generan las citocinas proinflamatorias presentes en AR (IL -6, TNF alfa), así como afectación de la función de HDL, estas alteraciones se han observado que mejoran con la administración de medicamentos modificadores de la enfermedad al disminuir el estado inflamatorio del paciente, si bien esto aún está por determinarse el efecto preciso de estos medicamentos. El índice de

actividad clínica simplificado CDAI esta bien validado para valorar la actividad de la enfermedad, es sencillo de realizar y se puede realizar prácticamente en cualquier consultorio y únicamente necesita la presencia de PRC como examen complementario, lo que queremos valorar es si la actividad clínica de la enfermedad se correlaciona bien con la progresión de la enfermedad, ya que a mayor índice de actividad de la enfermedad hay un mayor grado de inflamación y esto conllevaría a una mayor progresión de la placa de aterosclerosis valorado en USG carotideo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTAS ESPECÍFICAS

1. ¿Cuál es la correlación entre el índice de actividad SDAI y la progresión de aterosclerosis evaluada por engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida en pacientes con artritis reumatoide?

JUSTIFICACION

La enfermedad aterotrombótica representa una de las causas más importante de morbi-mortalidad en el mundo y en México es una de las primeras causas de muerte, por lo que constituye un problema de salud pública. Hasta el 50% de los pacientes que sufren un evento aterotrombotico no presentan factores de riesgo clásicos, si bien se han estudiado factores genéticos de distintos polimorfismos que intervienen en estos eventos, también hay otros factores que están involucrados dentro de estos se encuentran las enfermedades inflamatorias crónicas, la artritis reumatoide presenta es una de estas enfermedades con mayor prevalencia en el mundo y en México, hasta el 50% de los pacientes que padecen esta enfermedad mueren por causas cardiovasculares, hasta hoy solamente se valora del paciente con artritis reumatoide los factores puramente articulares y no se ha dado peso al factor de riesgo cardiovascular que esta enfermedad condiciona

HIPOTESIS:

El índice de actividad de SDAI se correlaciona con un aumento en el engrosamiento de la intima-media de la arteria carótida en pacientes con artritis reumatoide.

OBJETIVOS:

GENERAL.

Determinar la correlación entre el índice de actividad en AR SDAI, y el engrosamiento de la intima-media carotidea.

ESPECIFICO:

Determinar si la actividad de la AR en relación al SDAI se correlaciona con mayor incidencia de síndrome metabólico.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

1.- LUGAR DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO.

Consulta externa del servicio de reumatología, del Hospital de Especialidades del centro Medico nacional siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

2.- DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Estudio de cohorte prospectivo.

3.- DISEÑO DE LA MUESTRA

3.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con artritis reumatoide, menores de 55 y mayores de 18 años de edad, que no presenten otra enfermedad reumatológica, captados de la consulta externa del servicio de reumatología en un periodo comprendido del 01/julio de 2013 al 31 de agosto de 2013, que no hayan presentado un evento cardiovascular y que cumplan los criterios de inclusión.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Pacientes de ambos géneros.
- 2.- Mayores de 18 y menores de 55 años.
- 3.- Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide establecido por el servicio de Reumatología en base a los criterios de la ACR o los nuevos criterios de artritis Reumatoide.

Criterios de exclusión:

Paciente con EVC previo (IAM, EVC)

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica con depuración de creatinina menor de 30 ml/min.

Pacientes que se conozcan con infecciones por virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis C, virus de hepatitis B.

Criterios de eliminación

Paciente que pierdan el seguimiento y no acudan a su segunda cita para ultrasonido carotideo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No existen estudios donde se evalué la correlación entre actividad en AR y grosor de la íntima carotídea, por lo que se realizará el estudio en todas las pacientes que cumplan criterios de selección y que acudan a la CE de Reumatología en el periodo de reclutamiento.

VARIABLES

INDEPENDENTES:

Índice de actividad en AR SDAI

Definición conceptual: El engrosamiento de la íntima-media carotídea es un marcador de las propiedades de la pared del vaso sanguíneo. Los resultados de estudios han mostrado que el incremento en el grosor de la íntima-media carotídea incrementa la incidencia de infartos al miocardio y de eventos vasculares cerebrales, por lo cual esta aceptado como un indicador del grado de aterosclerosis. La medición de la íntima-media carotídea es un factor independiente asociado con el incremento del riesgo cardiovascular; este parámetro se ha utilizado como marcador de aterosclerosis en estudios realizados en población con AR (Gonzalez-Gay. Referencia 18). En un metaanálisis se valoró si la AR se asocia con incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, en los cuales se haya tomado como marcador

de incremento la medición de la intima-media carotídea (cIMT), la revisión valoro las diferencias de la cIMT en población con AR y controles. En dicho estudio de determino como media de cIMT de la población con AR 0.71mm (95% CI:0.65-0.77) y para los sujetos controles fue la media de 0.62mm (95%CI: 0.56-0.68), resultado una diferencia total de cIMT de 0.09mm (0.07-0.11mm) (Van Sijil. Referencia 2). Estudios previos han reportado que la presencia de un incremento en 0.1mm de cIMT se asocia con un incremento del riesgo de padecer un IAM del 11% (Bost. Referencia 20). Por lo cual los puntos de corte que consideraremos significativos para crecimiento de la cIMT es un engrosamiento mayor de 0.1mm en el seguimiento de los pacientes.

Definición operacional: se realizara medición de la intima-media carotídea por parte del servicio de radiología e imagenología, por personal capacitado con ultrasonido en dos dimensiones obteniendo imágenes de la arteria carótida, considerándose la pared anterior la cercana al transductor y la posterior la lejana al mismo midiéndose las dos líneas luminosas blancas separadas por un espacio hipoecogenico, se medirán ambas líneas correspondientes al engrosamiento de la intima-media carotídea.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Escala de medición: numérica.

VARIABLES DEMOGRAFICAS Y CLINICAS

EDAD:

Definición conceptual. Se considerara una edad menor de 45 años, esto con la finalidad de excluir la edad del paciente como factor de riesgo cardiovascular.

Definición operacional: se realizara interrogatorio a la paciente para conocer su edad, así como su edad registrada en la base de datos del expediente IMSS.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Escala de medición: numérica.

GENERO:

Definición conceptual. Masculino o femenino.

Definición operacional: se realizara interrogatorio al paciente para conocer su genero, así como su registro en la base de datos del expediente IMSS.

Tipo de variable: cualitativa binominal.

Escala de medición: hombre o mujer.

IMC

Definición conceptual. Medición de asociación entre el peso y la talla de un individuo, con rangos de valor de acuerdo con la OMS de: delgadez severa menor de 16, delgadez moderada 16 – 16.99, delgadez moderada 17-18.49, normal 18.5 – 24.99, sobrepeso 25-29.99, obeso tipo I 30 – 34.99, obeso tipo OO 35-39.99, obeso tipo III mas de 40.

Definición operacional: se realizara medición del peso y la talla en todos los pacientes que se incluyan en el estudio y posteriormente se calculara el IMC con la formula $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}$.

Tipo de variable: cuantitativas continuas.

Escala de medición: $IMC \text{ calculado} = \text{peso (Kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}$.

Antecedentes Heredofamiliares con evento cardiovascular.

Definición conceptual: la historia familiar de eventos cardiovasculares es un factor de riesgo independiente, particularmente en aquellos que ocurren a edad temprana, se considera riesgo cuando presenta un familiar de primer grado con infarto agudo al miocardio (IAM), evento vascular cerebral o ataque isquémico transitorio, enfermedad arterial periférica, aneurisma abdominal o muerte cardiovascular, esto en hombres menores de 50 años y en mujeres menores de 60 años.

Definición operacional: se realizara interrogatorio a los pacientes acerca de sus familiares de primer grado en relación a lo eventos colocados arriba y la edad de presentación.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Escala de medición: presencia o no de la característica.

COMORBILIDADES ASOCIADAS:

Diabetes Mellitus.

Definición conceptual. Enfermedad caracterizada por elevación de los niveles de glucosa secundario a trastornos en la resistencia a la acción de la insulina o bien a deficiencia de esta. Clasificada en diabetes mellitus tipo 1, DM 2, DM 1.5 (LADA), DM gestacional y otros tipos de diabetes mellitus.

Definición operacional: se realizara medición de los valores séricos de glucosa en ayuno, al azar y hemoglobina glucosilada considerando definición de DM2 de acuerdo con las guías de la ADA 2013:

glucosa en ayuno mayor de 126 (8 horas de ayuno), Hb glucosilada mayor igual a 6.5% estas 2 pruebas se deben confirmar con una nueva toma confirmatoria con valores comentados, glucosa al azar mayor de 200mg/dL con sintomatología o crisis hiperglucémica asociada.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Escala de medición: valores de glucosa séricos en ayuno y hemoglobina glucosilada.

HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA:

Definición conceptual: definido como la presencia de TA mayor igual a 140 de presión arterial sistólica y mayor igual a 90 de tensión arterial diastólica medida en más de 2 visitas al médico después de un cribado inicial sin tratamiento antihipertensivo. O bien tensión arterial mayor a 135/85 promedio en pacientes con monitor ambulatorio de presión en 24 hrs.

Definición operacional: se realizara medición de la presión arterial sistémica en arterial braquial realizado por el servicio de enfermería en la arterial braquial, con el paciente sentado, 5 minutos al menos posteriores a haber permanecido en reposo, en cada visita o bien se interrogara acerca del diagnostico de hipertensión arterial sistémica o que se encuentre en tratamiento por hipertensión arterial sistémica.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Escala de medición: presión arterial sistémica medica en mmHg.

DISLIPIDEMIA.

Definición conceptual. Trastorno del metabolismo caracterizado por elevación de lipoproteínas (LDL, HDL y triglicéridos), la hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo mayores modificable, se considerara anormal un valor de colesterol LDL mayor de 130mg/dL, o bien colesterol total mayor de 200 y para las HDL un valor menor de 40mg/dL se considerara bajo, se considerara elevado un valor de triglicéridos mayor de 201 con una relación LDL/HDL mayor de 5 y por lo tanto se consideran factor de riesgo cardiovascular, de acuerdo con el ATP III.

Definición operacional: se realizara medición del valor de las LDL, HDL, colesterol total y triglicéridos en todos los pacientes, en el laboratorio del hospital de especialidades del CMN SXXI.

Tipo de variable: cuantitativas continuas.

Escala de medición: valores en mg/dl reportado por el laboratorio.

TIEMPO DE EVOLUCION.

Definición conceptual. Se considera importante el tiempo de progreso de la AR, ya que hay pocos estudios que correlacionan la presencia de AR y el tiempo de evolución.

Definición operacional: se cuestionara acerca del tiempo del diagnostico de la AR realizado por un medico reumatólogo o bien internista.

Tipo de variable: cuantitativa continua discreta.

Escala de medición: tiempo en años.

TRATAMIENTO ACTUAL

AINES, HIPOLIPEMIANTES, TX BIOLÓGICA, MEDICAMENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD. DOSIS Y TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN, USO DE ESTEROIDE.

NOMBRE PCR:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: proteína C reactiva es una proteína reactante de fase aguda que se produce predominantemente en los hepatocitos bajo la influencia de citocinas como IL-6 y TNF alfa. En los pacientes con artritis reumatoide las principales citocinas elevadas son TNF alfa e IL 6 debido a una inclinación de la subpoblación de linfocitos T a TH1.

DEFINICION OPERACIONAL: la medición sérica de PCR se llevara a cabo en el laboratorio del CMN SXXI hospital de especialidades, como parte rutinaria de la valoración que se realiza de estos pacientes, con valores normales menores a 0.5mg/dL. Siendo mayor a esto se aportara como puntaje para el SDAI.

TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa continúa.

ESCALA DE MEDICIÓN: numérica.

NOMBRE: INICE DE ACTIVIDAD SDAI

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: el índice de actividad simplificado (SDAI) emplea 5 variables: articulaciones inflamadas y dolorosas (usando 28 articulaciones), evaluación global del paciente con puntaje del 0-10, evaluación global del evaluador (en este caso medico reumatólogo), y PCR en mg/dL, este índice registra la mejoría del paciente durante el tratamiento.

DEFINICION OPERACIONAL: la medición del SDAI será realizado por medico reumatólogo de la consulta externa del servicio de reumatología, cada 3 meses, el cual quedara registrado en la hoja de recolección

de datos, se considerara valores menores de 3.3 como remisión de la enfermedad, entre 3.3 y 11 actividad leve o baja actividad de la enfermedad, entre 11 y 26 actividad moderada y mas de 26 actividad severa de la enfermedad.

TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa continúa

ESCALA DE MEDICIÓN: numérica en años de evolución, a partir de la fecha del diagnostico.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO PROGRAMA DE ACTIVIDADES

Se reclutaran paciente que acudan a CE de Reumatología del periodo comprendido de abril 15.04.2013 al 31 agosto de 2013 que cumpla los criterios de selección ya comentados.

Se dará cita para 1ra evaluación USG carotideo y medición basal de las variables clínicas demográficas dentro del primer mes de la primera consulta realizada.

Los paciente serán valorados cada 2 meses en CE de Reumatología donde obtendremos SDAI y los estudios de laboratorio: PCR, BH, QS con colesterol total, HDL, LDL, PFH, así como TA, peso y talla y se obtendrá un promedio del Índice de actividad (SDAI) al final del estudio.

Se realizara un seguimiento por 6 meses, donde se evaluaran las mismas variables que en el estado basal.

ANALISIS DE LOS DATOS

Estadística descriptiva: De acuerdo a la distribución de los datos, para variables cuantitativas de acuerdo a la distribución media, media con percentiles.

Estadística inferencial: prueba de T pareada para ver diferencias entre el estado basal y el desenlace, se hará un análisis de correlación.

Análisis secundario se realizaron regresión logística ajustado por variables confusoras.

Será considerado con significancia estadística un valor de $p < 0.05$ (dos colas).

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

Con relación a los aspectos éticos, a todos los pacientes se les dará hoja de consentimiento informado de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, sobre los Principios Éticos para la

Investigación Médica que involucra sujetos humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia 1964, modificada en Tokio, Japón 1975. Quien establece los siguientes lineamientos:

1. El objetivo principal de la investigación médica en humanos consiste en mejorar los procedimientos de

	Total de la población (n 20) Media (DS)
--	--

diagnóstico, terapéuticos y profilácticos, así como también, la comprensión de la etiología y patogénesis de la enfermedad. Aún los métodos profilácticos, de diagnóstico y terapéuticos más probados deben ponerse a prueba de modo continuo a través de la investigación para su efectividad, eficacia, accesibilidad y calidad.

2. Constituye el deber del médico en una investigación médica el proteger la vida, la salud, la privacidad y la dignidad del ser humano.

3. En cualquier investigación sobre seres humanos, cada paciente potencial debe estar debidamente informado respecto a los objetivos, métodos, fuente de los fondos, cualquier conflicto de interés, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios anticipados y peligros potenciales del estudio, así como también, de la incomodidad que el mismo pueda implicar. Se le debe de informar que tiene plena libertad de rehusarse a participar en el estudio y que dicha libertad también alcanza la facultad de retirarse su consentimiento para participar en el estudio en cualquier momento sin ningún tipo de represalia. Luego de asegurarse que el paciente ha entendido la información, el médico deberá obtener el consentimiento informado otorgado voluntariamente por el paciente, de preferencia por escrito. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el consentimiento no escrito debe documentarse de modo formal y se debe dar testimonio del mismo.

4.-El médico deberá de informar al paciente acerca de los aspectos de la atención profesional que se relaciona con la investigación. La negativa del paciente a participar en un estudio nunca ha de interferir con la relación médico-paciente.

CRONOGRAMA

RESULTADOS.

Tabla 1.- Características generales de la población de pacientes con Artritis Reumatoide

RESULTADOS.

Edad	40±7.6
Genero Hombre n (%) Mujer n (%)	2 (10) 18 (90)
IMC Normal n (%) Sobrepeso n (%) Obesidad n (%)	4(20) 10(50) 6(30)
Comorbilidades Etilismo. n (%) Hipertensión. n (%) Dislipidemia. n (%) Hipotiroidismo. n (%) Tabaquismo. n (%)	1(5) 3(15) 1(5) 2(10) 5(25)
Tiempo de diagnostico. MENOS DE 5 AÑOS n (%) ENTRE 5 Y 10 AÑOS n (%) MAS DE 10 AÑOS n (%)	13 (65%) 2 (10%) 5 (5%)
Tratamiento actual de la AR. Metotrexate. n (%) Cloroquina. n (%) Paracetamol. n (%) Leflunomide. n (%) AINES. n (%) ANTI TNF ALFA. n (%) Inhibidor COX2. n (%) Prednisona. n (%) Pravastatina. n (%) Anti CD20. n (%) Sulfasalazina. n (%) Omeprazol. n (%)	15(75) 10(50) 18(90) 7(35) 7(35) 1(5) 7(35) 6(30) 1(5) 1(5) 2(10) 7(35)
Índice de actividad de AR SDAI: Remisión: n (%) Baja. n (%) Moderada. n (%) Severa. n (%)	11(55) 2(10) 6(30) 1(5)

CONTINÚA TABLA 1. **Características generales de la población de pacientes con Artritis Reumatoide**

<u>Exámenes de laboratorio.</u>	
PCR	0.92±0.81
VGS	22.6±18.4
HDL	53.1±14.2
<40 n (%)	4(20)
LDL	97.5±21.9
≥130 n (%)	3(15)
UREA	24.7±5.2
CREATININA	0.66±.11
MDRD	101±22.8
HEMOGLOBINA.	12.5±1.3
HCM	27.5±2.6
VCM	85.5±6.8
PLAQUETAS	289±41
COLESTEROL	161±21
≥200 n (%)	5(25)
TRIGLICERIDOS	111±45
≥150 n (%)	4(20)
GLUCOSA	94±13.8
ALBUMINA	4.3±0.2
GLOBULINAS	3±0.37

GRAFICA 1. Distribucion por genero de los pacientes que cumplan los criterios de inclusion al protocolo con artritis reumatoide.

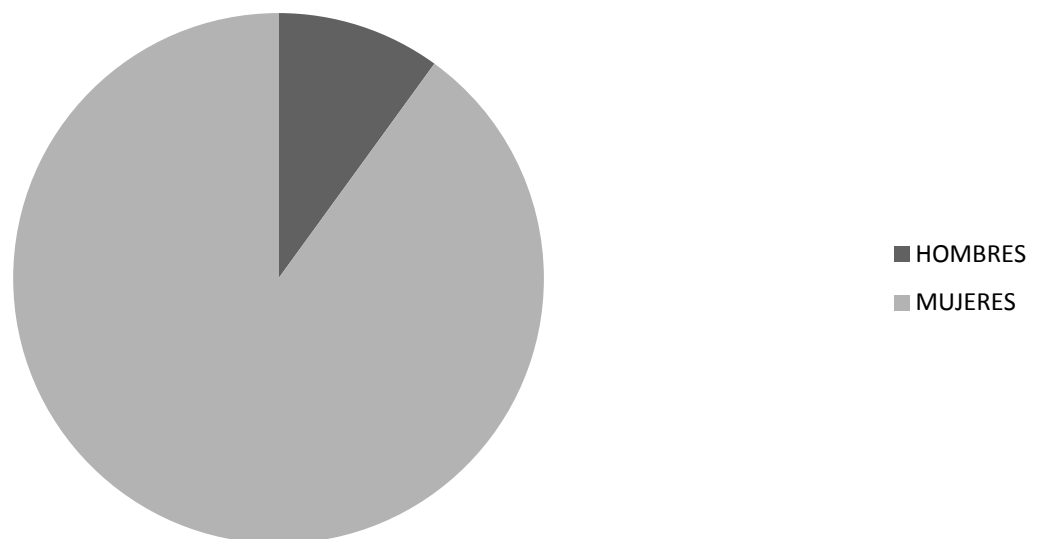
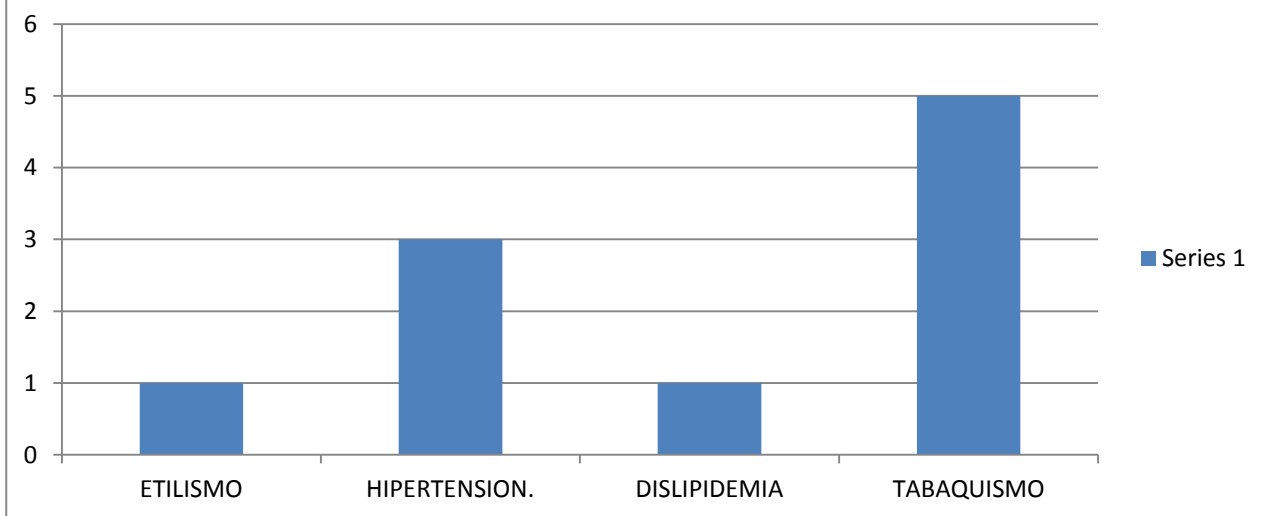
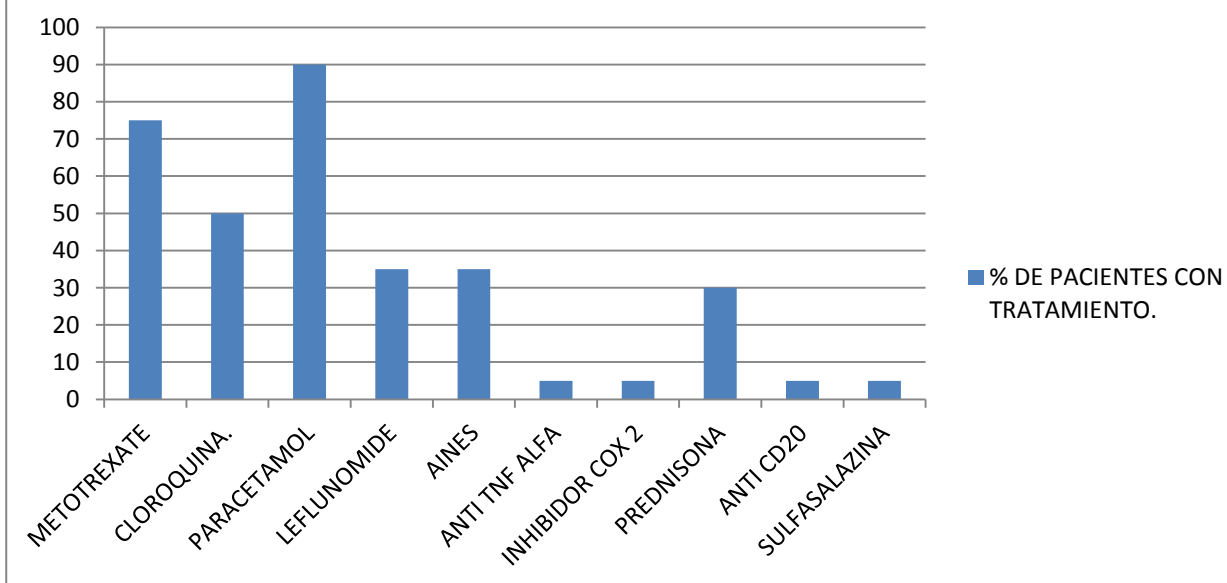


Grafico 2. Comorbilidades de la población en estudio.



GRAFICA 3. tratamiento para la AR en porcentajes.



RESULTADOS.

Características de los pacientes.

Los resultados ofrecidos son preliminares de una cohorte hasta ahora con 20 pacientes con artritis reumatoide (AR) diagnosticados por médico reumatólogo de la consulta externa de acuerdo con los criterios de ACR 1987 o EULAR 2010. De los cuales 2 (10%) son hombres y 18 (90%) son mujeres, como factores de riesgo cardiovasculares presentaban 6(30%) obesidad y 10(50%) sobrepeso, con solo 3 (15%) hipertensos, 1(5%) con dislipidemia, 5(25%) con tabaquismo, la edad no fue un factor de riesgo cardiovascular ya que todos son menores de 55 años para las mujeres y menores de 45 años para los hombres. Los niveles de HDL promedio de la población fueron de 53.1 ± 14.2 y solo 4(20%) de los pacientes presento niveles menores de 40mg/dl de HDL, los niveles promedio de LDL fueron de 97.5 ± 21.9 con 3(15%) pacientes con valores mayores de 130mg/dL, el valor promedio de glucosa de nuestra población fue de 94 ± 13.8 sin embargo a pesar de no haber ningún paciente con diabetes mellitus 4(20%) pacientes presentaron niveles de glucosa mayores de 100mg/dL y menores de 126mg/dL y por último el valor promedio de triglicéridos de la población fue de 111 ± 45 con 4(20%) pacientes con valores mayores a 150mg/dL. Durante la actividad de la enfermedad hay elevación de los niveles de TNF alfa lo cual se ha relacionado con un nivel bajo de HDL. Respecto a los niveles de glucosa en ayuno elevados, resistencia a la insulina, con valores mayores a 100mg/dl los resultados de AR y diabetes mellitus han sido contradictorios pero se pare indicar que los valores de TNF alfa y otras moléculas proinflamatorias presentan incremento del riesgo de resistencia a la insulina y síndrome metabólico (6), así como incremento del estrés oxidativo (1).

Respecto a los años de la enfermedad el 65%(13) tenían menos de 5 años de diagnostico de la enfermedad, el 10%(2) pacientes tenían entre 5 a 10 años de la enfermedad y el 25%(5) restante tenían más 10 años de la enfermedad.

Un 75%(15) de los pacientes se encontraba con uso de metotrexate, un 50%(10) tomaba cloroquina, otros tratamientos modificadores de la enfermedad fueron la leflunomida con 7(35%) y sulfasalazina 10%(2) tomando en cuenta que estos medicamento se han descrito asociados con disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con AR (21), al parecer los mayores beneficios se han observado para el uso de metotrexate encontrándose también en estudios previos que se asocia a una menor incidencia de síndrome metabólico.

Un 35%(7) de los pacientes se encontraba con uso regular de AINES, de los cuales se conoce bien el elevado riesgo relativo para infarto de miocardio. 7(35%) consumía glucocorticoides los cuales se asocian inducen hipertensión, resistencia a la insulina y alteraciones en el perfil de los lípidos, así como obesidad e incluso aumento del estado de hipercoagulabilidad (1), sin embargo si estos promueven un aumento una aterosclerosis acelerada aun se mantiene en controversia. 7(35%) se encontraba bajo tratamiento con celecoxib.

Solo 2 pacientes se encontraban bajo tratamiento con terapia biológica 1 paciente con antiTNF y uno más con anti CD20.

La función renal en nuestra población se encontraba dentro parámetros aceptables con media de tasa de filtrado glomerular de 101 ± 22.8 , ya que se excluyeron pacientes con tasa de filtrado glomerular menor de 30mL/min.

El 55% (11) de los pacientes se encontraba con actividad de la AR de acuerdo con SDAI en remisión de la enfermedad, 2(10%) con actividad leve o baja; 6 (30%) con moderada y solo 1(5%) con actividad severa de la enfermedad.

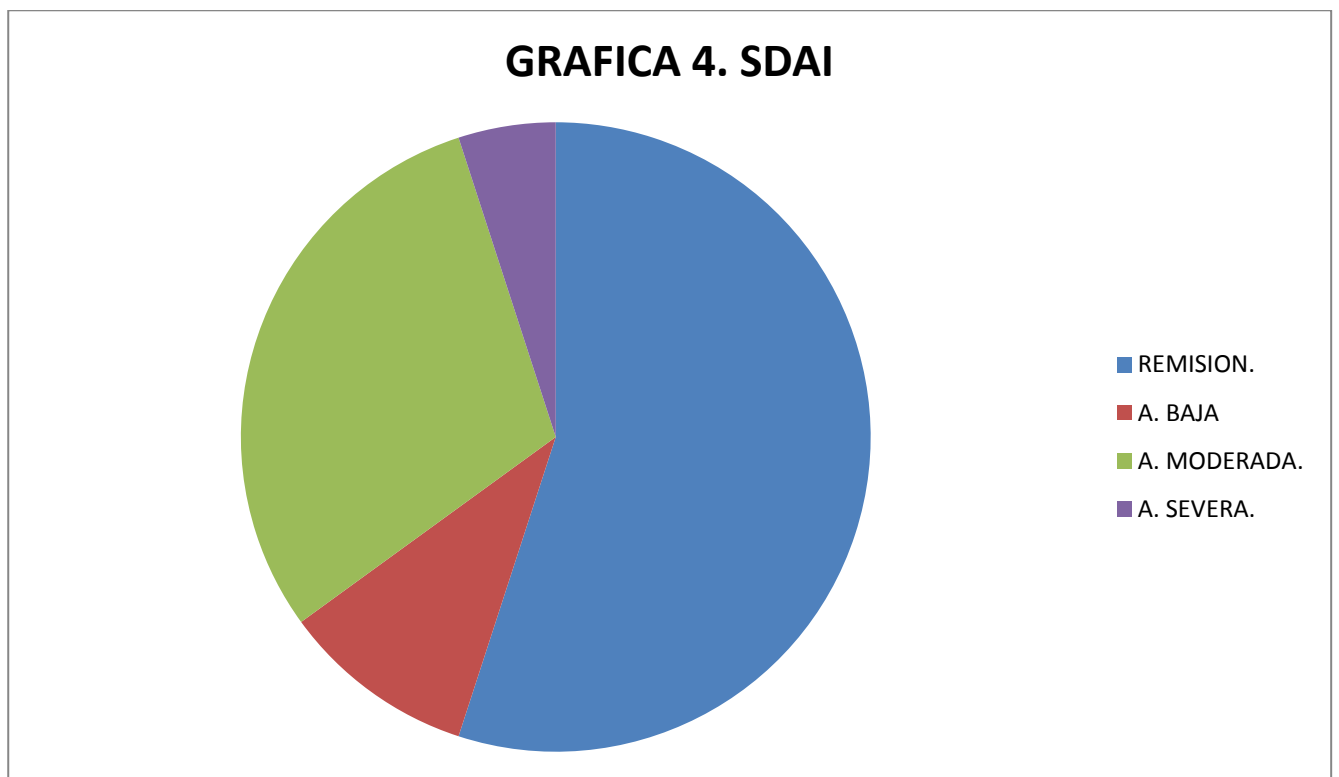


TABLA NUMERO 2. Asociación entre los distintos factores de riesgo y la actividad de la enfermedad.

	Sin actividad de la enfermedad por SDAI ≤ 3.3	Actividad de la enfermedad por SDAI ≥ 3.3
Glucosa de ayuno alterada n (%)	1(25)	3(75)
LDL ≥ 130 n (%)	2(66.7)	1(33.3)
TRIGLICERIDOS ≥ 150 n (%)	2(50)	2(50)
HDL BAJA ≤ 40 n (%)	2(50)	2(50)
IMC ≥ 25 n (%)	9(56)	7(43)
FACTORES DE RIESGO		
CARDIOVASCULAR:		
2 FACTORES n (%)	5(50)	5(50)
3 O MAS FACTORES n (%)	2(50)	2(50)

Resultados parciales.

En la tabla 2 se muestra los resultados de los factores de riesgo cardiovasculares asociados con la actividad de la enfermedad, en los cuales podemos observar que la actividad de la enfermedad parece presentar una mayor asociación de alteraciones metabólicas y presentan mayor asociación con síndrome metabólico 50% de los pacientes con actividad cumplieron 2 o mas criterios de riesgo metabólico con una Odds Ratio de 1.47 (0.23-9.62) y los que cumplieron 3 o mas alteraciones metabólicas de riesgo fueron el 50% con Odds Ratio de 1.27 (0.10-14.8) siendo en este momento no significativo. La glucosa de ayuno alterada mostro ser otra alteración metabólica que mostro asociación con la actividad de la enfermedad con 75% de afección Odds Ratio de 4.60 (0.39-143.6) siendo no significativo debido al tamaño de la muestra.

CONCLUSIONES.

El estudio aun continua con la recolección de pacientes, sin embargo en este análisis preliminar podemos observar una tendencia a presentar mayor asociación de la actividad de la artritis reumatoide con glucosa

de ayuno alterada y con factores que integran el síndrome metabólico; en los pacientes con AR presentan elevación de los niveles de moléculas proinflamatorias especialmente IL 6 y TNF alfa, con alta expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, estas mismas moléculas interfieren en la formación de la placa aterosclerosis, el planteamiento del estudio es que a mayor actividad de la enfermedad medida con el SDAI hay mayor engrosamiento de la intima-media carotídea, la cual es un marcador temprano de aterosclerosis, sin embargo también está descrito que los pacientes con AR presentan una mayor incidencia de dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina, mostrándose en estudios realizados una mayor incidencia de síndrome metabólico con un 33% de los pacientes con AR en estadios tempranos de la enfermedad y un 42% en aquellos con tiempo más prolongado de la enfermedad (22) la muestra con la que contamos en estos momentos no es suficiente para demostrar que en nuestra población se presenta esta misma asociación pero la tendencia parece estar enfocada hacia este mismo hallazgo, lo que además resulta interesante es que al parecer hay una incidencia mayor de síndrome metabólico asociado con la actividad de la enfermedad en la evaluación realizada con el SDAI.

BIBLIOGRAFIA

1. Mariana J. Kaplan. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: Assessment, prevention and treatment. *Rheum Dis Clin N Am* (2010)405-426.
2. Alper M Van Sijil, Peters, Knol, Et all. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 40:389-397.
3. Inmaculada del Rincòn, O'Leary, Freeman, Agustín. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 195 (2007) 354–360.
4. Patrick H Dessen, Joffe and Singh. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2005, 7:R634-R643.
5. Hilal Maradit-Kremers, Nicola, Crowson, Ballman and Gabriel. Cardiovascular Death in Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 52, No. 3, March 2005, pp 722–732
6. Michael T. Nurmohamed. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 8 (2009) 663–667
7. Carlos Gonzalez-Juanatey, Llorca, Martin, Gonzalez-Gay. Carotid Intima-Media Thickness Predicts the Development of Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009.38:366-371
8. Daniel H. O'leary, Polak, Kronmal, Monolio, Burke, et all. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22
9. Gary S. Firestein. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *NATURE*. 15 MAY 2003. VOL 423.
10. Francesca Ingegnoli, Fantini a, Ennio Giulio Favalli a, Amedeo Soldi a, Samantha Griffini b,Valentina Galbiati a, Pier Luigi Meroni c, Massimo Cugno
11. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: Effects of tumor necrosis factor- α blockade
12. Zeynep O, Efe, Cesur, Et all. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 212; 2010:377-282.
13. Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 366-373.

14. Wiklund PG, Nilsson L, Ardnor Nilsson S, Eriksson P, Johansson L, Stegmayr B, Hamstern A, Holmberg D, Asplund K. Stroke. 2005; 36: 1661-1665.
15. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. Thromb Res. 1993; 70: 1-38.
16. Lijnen HR, Collen D. Impaired fibrinolysis and the risk of coronary heart disease. Circulation 1996; 94: 2052-2054.
17. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity clotting factors, and long-term incidence of ischemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. Lancet. 1993; 342; 1076-1079.
18. Miguel A. Gonzalez-Gay, Gonzalez-Juanatey and Martin. Rheumatoid Arthritis: A Disease Associated with Accelerated Atherogenesis. Semin Arthritis Rheum 2005.35:8-17
19. Peter Libby. Role of Inflammation in Atherosclerosis Associated with Rheumatoid Arthritis. The American Journal of Medicine (2008) 121, S21–S31
20. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997;96(5):1432-7.
21. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. Arthritis Res Ther 2008;10(2):R30.
22. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 2008;196(2):756–63.

ANEXO 1

Extracción de la muestra sanguínea: Se extraerá de la vena antecubital 10 ml de sangre total (teniendo cuidado de que el torniquete no sea aplicado con mucha tensión), la cual será colectada en un tubo conteniendo EDTA, el cual será centrifugado a 2500 g por 10 minutos. Posteriormente la capa superior (plasma) será retirada cuidadosamente tratando de no perturbar la siguiente capa, será transferida con una pipeta de transferencia de plástico estéril a un tubo de plástico eppendorf estéril de 1.5 ml. Finalmente el concentrado eritrocitario, el cual se encuentra en la capa inferior se desechará en un contenedor destinado para material (residuos peligrosos).

ANEXO 2

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

SERVICIO DE REUMATOLOGIA –MEDICINA INTERNA.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente yo _____ doy mi autorización al Dr. Haiko Nellen Hummel y colaboradores para participar en el estudio de investigación titulado **“la artritis reumatoide es un factor de riesgo cardiovascular en población mexicana”**, mismo que consiste en la toma de muestra sanguínea (10ml) para la determinación de los niveles de TNF alfa, realización de ultrasonido carotideo y medición del índice brazo -tobillo, forma parte del estudio integral de mi padecimiento; mi participación es voluntaria. En caso de negarme, dicha decisión no repercutirá en lo absoluto en mi tratamiento.

Se me ha explicado ampliamente el procedimiento y debido a que no implica ningún riesgo y conozco de manera precisa la gravedad de mi enfermedad, firmo de conformidad.

Firma del paciente _____

Domicilio _____

Fecha _____

Testigos _____

ANEXO 3
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.
SERVICIO DE REUMATOLOGIA –MEDICINA INTERNA.
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO: “la artritis reumatoide es un factor de riesgo cardiovascular en población mexicana”.

Nombre: _____

No. Afiliación: _____

Edad: _____ Sexo: _____ TEL: _____

_____ Peso: _____ Talla: _____

Sedentarismo: _____ Tabaquismo: _____ Ocupación: _____

Años de diagnostico de AR: _____

Tratamiento actual de la AR:

_____.

Otras co –morbididades:

Diabetes mellitus: SI o NO.

Años de diagnostico: _____.

Tratamiento: -

Hipertensión: SI o NO.

Años de diagnostico: _____.

Tratamiento:

Tabaquismo: años _____ cigarrillos x día _____. Índice tabáquico: _____.

Dislipidemia: SI o NO.

Tipo de dislipidemia _____.

Índice de actividad al momento del paciente

Familiar de 1er grado con IAM: SI o NO.

Edad a la que ocurrió: _____.

Insuficiencia renal: SI o NO.

Estadio de la enfermedad (depuración de Cr ml/min) _____

Articulaciones dolorosas: _____

EVA del paciente: _____

EVA del medico que valora: _____

SDAI: _____

PCR: _____

VSG: _____

Hb: _____

VCM: _____

LDL: _____

HDL: _____

Colesterol total: _____

Glucosa: _____

Proteinuria en muestra aislada de orina relación creatinuria/proteinuria: _____.

RESULTADOS DE

USG CAROTIDEO:

primera medición:

Segunda medición a los 6 meses de la basal:

Tercera medición a los 12 meses de la basal:

Cuarta medición a los 18 meses de la basal:

Quinta medición a los 24 meses de la basal:
