



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“CORRELACIÓN ENTRE TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN
ARTRITIS REUMATOIDE”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. MAURICIO EDUARDO RUBIO SÁNCHEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. FIDEL CERDA TELLEZ

DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA

2015



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.

**CORRELACIÓN ENTRE TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y
MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN ARTRITIS REUMATOIDE**

DR. MAURICIO EDUARDO RUBIO SÁNCHEZ

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**CORRELACIÓN ENTRE TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y
MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN ARTRITIS REUMATOIDE**

DR. MAURICIO EDUARDO RUBIO SÁNCHEZ

Vo. Bo.

DR. FIDEL CERDA TELLEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL XOCO

Vo. Bo.

DR. ALBERTO RUBIO GUERRA

JEFE DE ENSEÑANZA DEL
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi madre Esperanza Sánchez Cordero la cual me ha acompañado todo este tiempo con apoyo, comprensión, consejos, sabiduría, sin duda alguna sin ella no lo hubiera logrado.

A mi familia de la cual siempre he recibido apoyo incondicional, en especial a mis tías Ignacia y Martha Sánchez, a mis hermanos David y Raquel Rubio.

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	27
Pregunta de investigación.....	27
Justificación.....	28
Hipótesis.....	28
Objetivos.....	28
Material y métodos.....	29
Diseño del estudio.....	30
Definición de variables.....	30
Tipo de muestreo.....	33
Procedimientos.....	33
Análisis estadístico.....	35
Cálculo del tamaño de muestra.....	35
Resultados.....	36
Conclusiones.....	43
Discusión.....	44
Referencias bibliográficas.....	46
Anexos	
Cronograma de actividades.....	48
Hoja de recolección de datos.....	49

RESUMEN

Introducción: Una gran variedad de alteraciones renales pueden ocurrir en pacientes con Artritis Reumatoide (AR), debido a la enfermedad de base, a fármacos utilizados como tratamiento y a enfermedad renal concomitante no relacionada con AR, la cual es más probable en pacientes adultos mayores con comorbilidades significantes. Se ha establecido a la PCR como factor de riesgo cardiovascular. En pacientes Factor Reumatoide (FR) positivos con AR pueden experimentar enfermedad articular más agresiva, erosiva y manifestaciones extraarticulares comparados con los que tienen FR negativos así como estudios han demostrado una relación directa entre el grado de proteinuria y la VSG se ha observado en pacientes con enfermedad glomerular en el que el VSG fue de aproximadamente 10 veces la tasa diaria de la excreción de proteínas.

Objetivo: Determinar si existe correlación entre la disminución de Tasa de filtración glomerular y los niveles de marcadores séricos de inflamación (VSG, PCR, FR) en pacientes con Artritis Reumatoide

Hipótesis: En pacientes con Artritis Reumatoide la disminución de la Tasa de Filtrado Glomerular se correlaciona negativamente con los niveles de marcadores séricos de inflamación (VSG, PCR, FR)

Tipo de Estudio: Transversal, Descriptivo, Observacional, Retrolectivo

Material y Métodos: Se determinó una muestra de 40 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, de los cuales se obtuvieron los siguientes datos de su expediente: Ficha de identificación, peso, talla, edad, genero, tiempo de diagnóstico de la AR, medicamentos que utiliza, estudios de laboratorio como BH, QS, PFH, VSG, PCR, FR; con lo cual de determino la TFG por medio de CKD-EPI, MDRD (6) y Cockcroft-Gault y se obtuvieron datos clínicos para calcular DAS 28 y CDAI

Análisis Estadístico: Se utilizó estadística inferencial para correlacionar la variable TFG con las variables VSG, PCR y FR por medio del coeficiente de correlación de Pearson. También se calculó el coeficiente de determinación. Para calcular la p se utilizó la distribución t y se consideró una significancia estadística de 0,05.

Resultados: En el estudio se incluyeron 40 pacientes femeninos con una media de edad de 47.9 años, Se determinó la correlación entre la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI y la VSG encontrando un valor de $r = -0.45$ y un valor de $p = 0.003$ (95% del IC de -0.677 a -0.169). Se determinó la correlación entre la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI y el puntaje de actividad CDAI, con un valor de $r = -0.327$ y un valor de $p = 0.039$ (95% del IC de -0.613 a -0.044).

Conclusiones: Se concluye que existe correlación negativa entre la TFG y la VSG así como la TFG y el puntaje de actividad CDAI.

ABSTRACT

Introduction: A variety of renal disorders may occur in patients with rheumatoid arthritis (RA), due to the underlying disease, drug used as treatment and concomitant renal disease unrelated to AR, which is more likely in elderly patients with significant comorbidities. It has been established CRP as a cardiovascular risk factor. In positive rheumatoid factor (RF) patients with RA may experience disease more aggressive, erosive and extra-articular manifestations articular compared with those with negative FR and studies have shown a direct relationship between the degree of proteinuria and ESR was observed in patients with glomerular diseases in which the ESR was approximately 10 times the daily rate of the protein excretion.

Objective: To determine whether there is a correlation between the decrease in glomerular filtration rate and serum levels of inflammatory markers (ESR, CRP, RF) in Rheumatoid Arthritis patients

Hypothesis: In patients with rheumatoid arthritis decreased glomerular filtration rate is negatively correlated with serum levels of inflammatory markers (ESR, CRP, FR)

Type of Study: Transversal, descriptive, observational, retrospective

Material and Methods: A sample of 40 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, of which the following data were obtained her file was determined: Listing identification, weight, height, age, gender, time since diagnosis of RA drugs used, laboratory studies and BH, QS, LFTs, ESR, CRP, FR; with which to determine GFR by CKD-EPI, MDRD (6) and Cockcroft-Gault and clinical data were obtained to calculate DAS28 and CDAI

Statistical Analysis: inferential statistics were used to correlate with GFR variable ESR, CRP and FR by the Pearson correlation coefficient variables. The coefficient of determination was also calculated. To calculate the p t distribution was used; was considered a statistical significance of 0.05.

Results: 40 female patients were included in the study with a mean age of 47.9 years, the correlation between glomerular filtration rate by CKD-EPI and ESR finding a value of $r = -0.45$ and P value was determined 0.003 (95% del IC de -0.677 a -0.169). The correlation between glomerular filtration rate by CKD-EPI and CDAI score of activity, with a value of $r = -0.327$ and a value of $p = 0.039$ (95% del IC de -0.613 a -0.044) was determined.

Conclusions: We conclude that there is negative correlation between ESR and GFR and also between ESR and CDAI score of activity.

INTRODUCCIÓN

Marco teórico

La artritis Reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, autoinmune de etiología desconocida, la cual afecta primariamente a las articulaciones pero también puede tener múltiples manifestaciones extraarticulares¹; la cual afecta aproximadamente 0.5% a 1% de la población mundial adulta y de la cual ocurren entre 20 y 50 casos por cada 100 000 habitantes al año, principalmente en mujeres.²

En México se cuenta con una prevalencia de 1.6% de pacientes con Artritis Reumatoide de acuerdo a un estudio de 5 regiones del país, en donde se toma en cuenta la ciudad de México con una población total de 8 720 916, y con una prevalencia de 1% de la artritis reumatoide.^{4, 5}

La distribución de la enfermedad en términos de ocurrencia y expresión clínica no está bien definida geográficamente lo que refleja la asociación genética, factores ambientales y determinantes sociodemográficos. La Artritis Reumatoide está asociada con un incremento en la mortalidad comparado con la población general y la esperanza de vida en pacientes con AR se encuentra disminuida de 3 a 10 años. La principal causa de muerte en pacientes con AR es la enfermedad cardiovascular, enfermedades por malignidad así como por infecciones.⁶

Múltiples genes han sido implicados en la susceptibilidad de Artritis Reumatoide, esta situación se conoce desde más de 30 años, la posibilidad de que un familiar de primera línea comparta el diagnóstico de Artritis Reumatoide es de 2 a 10 veces más que en la población general. Los alelos conocidos que confieren mayor factor de riesgo para la Artritis Reumatoide se encuentran en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). La mayoría pero probablemente no todos de estos riesgos, se asocian con la variación alélica HLA-DRB1 la cual codifica para la cadena β de la molécula MHC-II. La enfermedad asociada a HLA-DRB1 comparte una secuencia y posiciones de aminoácidos entre 70-74 en la tercera región hipervariable de la cadena HLA-DR β , las cuales se denominan epitopes compartidos. El portador de alelos con epitopes compartidos se asocia con la producción de anticuerpos anticitrulinados y peor desenlace de la enfermedad.²

Las terapias de tratamiento han cambiado desde el cambio de siglo; el énfasis es ahora en la intervención temprana con la mira en prevenir la discapacidad y el daño irreversible, lo cual resulta en averiguar el punto más temprano para tratar la enfermedad seguramente. Las erosiones las cuales llevan a un subsecuente daño de articulación ocurren tempranamente en el curso de la enfermedad y progresan rápidamente. Recientemente la EULAR y el Colegio Americano de Reumatología publicaron una clasificación de criterios clínicos y de laboratorio los cuales se enfocan en las características tempranas de la enfermedad. La sinovitis es un aspecto principal en los

nuevos criterios los cuales incluyen articulaciones, anormalidades serológicas reactivas de fase aguda y duración de los síntomas⁵.

Enfermedad Renal en pacientes con Artritis Reumatoide

Una gran variedad de alteraciones renales pueden ocurrir en pacientes con Artritis Reumatoide (AR), debido a la enfermedad de base, a fármacos utilizados como tratamiento y a enfermedad renal concomitante no relacionada con AR, la cual es más probable en pacientes adultos mayores con comorbilidades significantes.

Las alteraciones más comunes asociadas a AR son la nefropatía membranosa, amiloidosis secundaria, la glomerulonefritis mesangial proliferativa, focal, la vasculitis reumatoide, nefropatía por analgésicos. Otras alteraciones como la nefropatía por IgA y la enfermedad por cambios mínimos también se han reportado en pacientes con AR, aunque estos puedan representar enfermedad incidental coexistente.

La enfermedad renal en pacientes con artritis reumatoide ha sido atribuida secundariamente a amiloidosis y vasculitis renal; los pacientes con AR reciben comúnmente AINEs en algún tiempo durante su enfermedad, Los fármacos modificadores de la enfermedad como la D penicilamina y las sales de oro también son nefrotóxicos; por lo tanto es difícil determinar la verdadera incidencia del daño renal debido solamente a la artritis reumatoide.

Existe evidencia que las anormalidades funcionales como histopatológicamente, las lesiones pueden ser atribuidas a la ingesta de fármacos, a vasculitis o a amiloidosis.

Se han clasificado las alteraciones renales en 3 categorías:

Aquellas debidas a AR y sus complicaciones, las secundarias al tratamiento con fármacos y la tercera a nefropatía por artritis reumatoide.⁷

Prevalencia

La prevalencia reportada de enfermedad renal crónica en pacientes con AR ha variado desde 5 hasta 50% en diferentes series. En el estudio MATRIX de 129 pacientes, 20% tuvieron una Tasa de filtrado glomerular de 60 a 89% ml/min por 1.73m², y 15 %tuvieron una TFG de 30 a 59 ml/min por 1.73m²; la Enfermedad Renal Crónica pueden estar asociadas a enfermedades renales asociadas con AR.⁸

Las fórmulas utilizadas para calcular la Tasa de Filtrado Glomerular (Cockcroft-Gault y MDRD) contienen la creatinina sérica la cual debe de ser estable y factores que afecten la masa muscular (peso corporal, edad, género y raza) y consecuentemente afecten la creatinina sérica independientemente de la TFG.

Diagnostico

Un historial adecuado y el tiempo de inicio pueden usualmente ayudar a distinguir entre las diferentes causas de enfermedad renal en pacientes con

AR. Solo los pacientes con artritis crónica activa están en riesgo para amiloidosis secundaria, aunque la nefropatía membranosa puede ocurrir en este escenario. En contraste la nefropatía membranosa es más común cuando se desarrolla proteinuria después de un periodo de enfermedad quiescente la cual es frecuente inducida por drogas.

En estos pacientes un examen general de orina es otro factor de riesgo con el cual se puede establecer el tipo de enfermedad que está presente.

La nefropatía membranosa y la amiloidosis secundaria son condiciones no inflamatorias que están típicamente asociadas con proteinuria de moderada a grave, un sedimento urinario blando y una concentración de creatinina sérica relativamente normal. La glomerulonefritis proliferativa focal y la vasculitis reumatoide generalmente ocasionan un sedimento activo (eritrocitos cilindros granulosos de eritrocitos u otras células. La nefropatía por analgésico está asociada con un sedimento urinario blando, con posibles episodios de dolor en flanco debido al paso papilas desprendidas.

De cualquier forma estas correlaciones clinicopatologicas no son absolutas y no predisponen a la necesidad de biopsia renal en ciertos pacientes para establecer un diagnóstico. En un estudio de 19 pacientes con nefropatía membranosa y 3 de 33 pacientes con amiloidosis se presentaron solamente con hematuria aislada.⁷

Histología

Se han reportado un mínimo incremento en células mesangiales y matriz de glomérulos con engrosamiento de la capsula de Bowman en 7 de 18 pacientes en un estudio en donde los pacientes. En otro estudio en el cual se realizaron necropsias a pacientes con AR con una media de 14.3 años se evidencio fibrosis intersticial en 43% y un incremento de la matriz mesangial en 38% comparado con ninguna en los controles. Hubo una marcada proliferación de la íntima en las arteriolas del grupo de pacientes con AR (30%) sin ninguna significancia clínica de hipertensión llevando a la conclusión de los autores en que la falla renal ocurre en base a nefritis intersticial y nefroarterioesclerosis. La incidencia de amiloidosis y azotemia fue baja (7% y 9% respectivamente) en ese estudio.

En otro estudio publicado basados en la histología renal (microscopia de luz) en 132 pacientes con artritis reumatoide se realizó la necropsia con una media de duración de la enfermedad de 14.5 años en el cual no se encontró algún patrón específico. Las lesiones glomerulares incluyeron glomerulonefritis proliferativa en 11 pacientes (6 de los cuales presentaban vasculitis sistémica) glomerulonefritis membranosa en 9, glomeruloesclerosis focal en 5 y membranoproliferativa en 1 caso; el estudio incluyo una alta proporción de pacientes con vasculitis sistémica. La vasculitis renal estuvo presente en 8 casos. El daño en casos con vasculitis fue extenso y fue asociada con glomerulonefritis exudativa y proliferativa grave la cual llevo a la uremia. La alta incidencia de nefroesclerosis benigna (91%) fue atribuida a

hipertensión concomitante. Se notó una clara relación entre la severidad de la nefroesclerosis y la duración de la Artritis Reumatoide, sugiriendo que la AR por si misma podría ser un factor etiológico adicional al desarrollo de la nefroesclerosis.

En un estudio retrospectivo japonés de 31 pacientes con artritis reumatoide (17 con síndrome nefrótico, 5 proteinuria aislada, 2 con proteinuria y hematuria y 7 con falla renal) 16 pacientes tuvieron nefropatía membranosa, 2 glomerulonefritis proliferativa, 2 anomalías glomerulares mínimas, y 2 con nefritis túbulo intersticial. 11 de los 16 pacientes con GN Membranosa estuvieron en tratamiento con sales de Oro o D penicilamina. 2 casos de GNM fueron asociados a síndrome nefrótico. La falla renal aguda fue asociada a AINEs. El estudio concluyó que los hallazgos en la histología variaron en los pacientes con AR y las exámenes con biopsia fueron de utilidad.

En otro estudio de 110 casos de pacientes con AR con enfermedad renal clínica relacionada a AR o a terapia antirreumática, se les realizó biopsia. Los resultados fueron sugestivos de glomerulonefritis mesangial en 40 casos, amiloidosis en 33 casos glomerulonefritis membranosa en 19 casos, glomerulonefritis focal proliferativa en 4 casos, nefropatía por cambios mínimos en 3 y nefritis intersticial aguda en 1 caso. La GN mesangial vs la GN membranosa fueron asociadas con AR de larga duración y se relacionó probablemente con la misma enfermedad. La vasculitis necrotizante

asociada con glomerulonefritis rápidamente proliferativa y la proliferación extra capilar se encontró como una complicación rara de la AR.

En un estudio por Korpela et al (1997) estudio la inmunofluorescencia mesangial en 37 pacientes con AR los cuales se presentaron con hematuria y/o proteinuria y se intentó correlacionar la naturaleza de los inmunodepositos glomerulares con la clínica, niveles de inmunoglobulina sérica y los títulos de factores reumatoides séricos. Dos patrones principales de inmunofluorescencia fueron encontrados IgM e IgA. La intensidad de los depósitos granulares de IgM no se correlacionaron con la severidad de la AR o con los niveles de inmunoglobulinas séricas. De cualquier forma una correlación significativa fue encontrada entre la intensidad de depósitos de IgM y niveles séricos de IgM clase factor reumatoide. La intensidad de los depósitos mesangiales de IgA se correlacionaron significativamente con la duración y la severidad de AR y especialmente con los niveles séricos de IgA. Se concluyó que la glomerulonefritis mesangial está relacionada a la artritis reumatoide y debe de ser considerada una manifestación extraarticular.¹⁰

Marcadores de Inflamación

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva es una proteína de fase aguda la cual es rápidamente inducida como parte de la respuesta innata inmediata en respuesta al daño y a la infección. Durante décadas la PCR ha sido considerada como un

marcador de inflamación sistémica y recientemente también como un predictor de riesgo cardiovascular. La evidencia acumulada ha demostrado que la PCR participa directamente en la formación de lesiones ateroscleróticas y en la inestabilidad de la placa de ateroma promoviendo el desarrollo de síndromes coronarios agudos. En los últimos años varias investigaciones han sugerido un rol principal de la PCR en el aclaramiento de las células apoptóticas en una manera no inflamatoria activando tempranamente los componentes del complemento.

Actualmente los niveles séricos mayores a 10 mg/L se consideran como un marcador que indica la presencia de una respuesta inflamatoria aguda. Niveles por debajo de 1 mg/L se encuentran en individuos sanos, y la presencia de PCR en cantidades de entre 1 y 10 mg/L se consideran como relacionadas con un riesgo incrementado de padecer, a plazos indefinidos, enfermedades coronarias.

La proteína C reactiva fue la primera proteína de fase aguda que se describió y su nombre deriva de su capacidad para precipitar al polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*. La respuesta de fase aguda es un fenómeno fisiopatológico de emergencia que aparece al desequilibrarse ciertos mecanismos homeostáticos (destinados a mantener en equilibrio las condiciones fisiológicas) que mantienen funcional al organismo ante diversos retos. La PCR forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular, infecciones, procesos inflamatorios y neoplasias. Es producida principalmente por los hepatocitos y su expresión

está regulada por proteínas producidas por las distintas poblaciones celulares del sistema inmune denominadas citocinas, como las pro-inflamatorias interleucina 1 (IL-1) e IL-6 y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α).

La proteína C reactiva pertenece a una familia de proteínas cíclicas pentaméricas llamadas pentraxinas. A pesar de ser moléculas altamente conservadas en el proceso evolutivo, entre las PCR de las diversas especies, existen diferencias estructurales derivadas por ejemplo de su glucosilación diferencial y funcionales, como la capacidad del organismo de regular la síntesis basal y de fase aguda de la proteína o de fiesta de activar al complemento. Debido a estas diferencias es necesario tener extremo cuidado para realizar extrapolaciones de resultados obtenidos en modelos animales al humano.

En individuos donadores sanos, la concentración media de PCR es de 0.8 mg/L mientras que durante un estímulo de fase aguda, estos niveles pueden incrementar hasta más de 10,000 veces su valor normal, con la síntesis de novo en hígado. En estas condiciones, las concentraciones séricas comienzan a elevarse a las 6 horas (momento en el cual pueden detectarse concentraciones de hasta 5 mg/L), alcanzando sus niveles máximos aproximadamente 48 horas después del estímulo inicial. La vida media en plasma de la proteína C reactiva es relativamente corta (aproximadamente de 20 horas) pero su concentración plasmática es constante bajo cualquier condición y no es afectada por la ingestión de alimentos ni presenta variación

circadiana; en contraste con las proteínas de coagulación y demás proteínas de fase aguda. Es decir, su índice de producción es lo único que determina los niveles circulantes de PCR, por lo tanto estos reflejan directamente la intensidad de los procesos patológicos que estimulan su síntesis. Una vez que el estímulo que promovió su producción cesa por completo, la concentración en circulación de la PCR disminuye rápidamente hasta alcanzar sus niveles basales. Se ha observado que los niveles séricos de PCR tienden a incrementar con la edad probablemente como reflejo de algún incremento en la incidencia de procesos inflamatorios subclínicos o el incremento de fenómenos apoptóticos (muerte celular no necrótica por digestión del material genético). Por otro lado, se conoce desde hace varios años que las mujeres por lo general presentan niveles más elevados en circulación que los varones.

La PCR se une con gran afinidad a los residuos de fosfocolina (componente de la membrana celular de muchos procariontes y de casi la totalidad de los eucariontes), así como a algunos otros ligandos autólogos y extrínsecos, lo que provoca la agregación o precipitación de aquellas estructuras celulares o moleculares que poseen estos ligandos. Algunos de estos ligandos autólogos incluyen a componentes de células apoptóticas o de membranas celulares dañadas, como diversos fosfolípidos o partículas pequeñas de ribonucleoproteínas y a lipoproteínas plasmáticas nativas o modificadas. Los ligandos extrínsecos incluyen a ciertos grupos de glucanos, fosfolípidos y

componentes capsulares o somáticos de microorganismos como bacterias, hongos y parásitos.

Diversas observaciones han sugerido que muchos de los marcadores inflamatorios (en particular la PCR) asociados con el riesgo elevado para desarrollar eventos coronarios agudos no están promovidos únicamente por procesos inflamatorios infecciosos o por daño tisular. Por ejemplo, un elevado índice de masa corporal, el síndrome de resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en general se asocian frecuentemente con niveles de PCR mayores a 10 mg/L. Esto se debe al hecho de que los adipocitos son fuente importante para la síntesis de IL-6 y otros factores pro-inflamatorios como derivados del ácido araquidónico.

El uso de anticonceptivos orales y sistémicos (que involucran a todo el cuerpo u organismo, generalizado) (pero no transdérmicos), y la terapia de reemplazamiento hormonal post-menopáusica, también están asociados con un incremento significativo de las concentraciones basales de PCR sin ningún signo de daño tisular e inflamación.

Existen otros factores que parecen incrementar los niveles de PCR circulante, como la enfermedad periodontal, el tabaco, la fibrilación auricular, el consumo de café y el estrés. Por el contrario, se ha observado una disminución de los niveles séricos de PCR relacionada con la pérdida de peso, la ingesta moderada de alcohol y el ejercicio.

Es importante reconocer que la respuesta de la PCR no es específica y puede ser modificada por diversos factores no relacionados con la enfermedad cardiovascular.

Para que la PCR tenga utilidad real y eficiente como marcador y predictor de riesgo cardiovascular, es necesario primero descartar otros procesos que se asocian a un aumento en los valores basales de PCR. En muchos padecimientos, un aumento en los niveles circulantes de PCR refleja procesos inflamatorios importantes.¹¹

Factor Reumatoide

Los factores reumatoides (FR) son anticuerpos dirigidos contra la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG). El factor reumatoide, como se describe inicialmente por Waaler y Rose en 1940 y como comúnmente se mide en la práctica clínica, es un FR IgM, aunque se han descrito otros tipos de inmunoglobulinas, incluyendo IgG e IgA.

Las pruebas de FR se utiliza principalmente para el diagnóstico de la artritis reumatoide (AR), sin embargo, el FR también puede estar presente en otras enfermedades reumáticas y las infecciones crónicas.

El origen del factor reumatoide (FR) no se comprende.¹² Una respuesta inmune anormal aparece para seleccionar, a través de la estimulación antigénica, de alta afinidad de FR desde el repertorio de anticuerpos naturales del huésped. Esto puede ocurrir en enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide (AR), y en un número de enfermedades inflamatorias caracterizadas por la exposición crónica a antígenos, tales

como endocarditis bacteriana subaguda. El desarrollo de FR después de tales infecciones se ha sugerido que representan una respuesta de anticuerpos a los anticuerpos que han reaccionado con los microbios. Esta posibilidad es apoyada por la evidencia experimental que muestra que los ratones inmunizados con el virus de la estomatitis vesicular con recubrimiento de IgM (VSV) desarrollan factores reumatoides.^{13,14}

El tejido linfoide normal humano comúnmente posee linfocitos B con expresión de FR en la superficie celular. Sin embargo, el FR no es rutinariamente detectable en la circulación en ausencia de un estímulo antigénico. La inmunoglobulina modificada G (IgG) podría ser un estímulo para la producción de FR y puede ser un componente importante de la patogénesis de la AR, este concepto se apoya en estudios que observaron una asociación de FR y AR más graves con auto anticuerpos al producto final de la glucosilación avanzada (AGE) con IgG dañada o IgG agalactosyl. La coestimulación de las células B, tal vez mediadas por los receptores tipo Toll (TLR), puede permitir que las células B con receptores de baja afinidad para IgG puedan activarse. Los TLR son componentes del sistema inmune innato y proporcionan señales después de activar diversos productos bacterianos y virales.

Se desconoce como las infecciones crónicas y enfermedades reumáticas conducen a un aumento del FR en suero, pero una hipótesis atractiva sugiere que la coestimulación de las células B con receptores de baja afinidad para IgG a través de TLRs por ácido desoxirribonucleico (ADN) o

ácido ribonucleico (ARN) que contienen complejos inmunes pueden jugar un papel.¹⁵

Los estudios en pacientes con AR han mejorado nuestra comprensión del origen de la RF:

- Células CD14 positivo (monocitos) de la médula ósea estimulan a las células B productoras de FR. Además, el FR se encuentra en la sangre periférica, probablemente se origina dentro de la médula ósea.
- El FR en líquido sinovial puede ser producido por las células sinoviales, derivados de CD20 negativo, células plasmáticas CD 38 positivo.
- Las células B circulantes requieren interleucina IL-10 para la producción de FR.

En pacientes FR negativos con AR, las células B capaces de producir FR son menos en número y son menos sensibles a las células T cooperadoras que en los pacientes FR positivos con AR. En un estudio, la frecuencia de FR, las células IgM positivos B se aumentó más de 50 veces en pacientes seropositivos (7 a 20% de las células B IgM positivas frente a menos del 1% en las normales); pacientes con AR seronegativos tuvieron valores intermedios (1,5 a 6% de las células B IgM positivos).¹⁶

El consumo de cigarrillos, un factor de riesgo para la AR más grave, se asocia con una mayor prevalencia de FR

En la AR, como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, la evidencia de la autoinmunidad a menudo precede a la enfermedad clínica. El FR se ha encontrado hasta 30 años antes del diagnóstico clínico de la AR, y altos títulos de RF son más propensos a estar asociados con el desarrollo futuro de la AR.¹⁷

Los Factores reumatoides poseen heterogeneidad significativa en relación con mutaciones dentro de los genes de cadena pesada y ligera. Por lo tanto, los FR IgM de pacientes con AR reaccionan con una variedad de sitios antigénicos de IgG autólogos. También pueden reaccionar contra una variedad de antígenos celulares y de tejidos, pero pueden tener diferente actividad biológica en diferentes huéspedes y localizaciones anatómicas. Como un ejemplo, un informe de FR derivada de linfocitos de tejido sinovial en un paciente con AR encontró especificidad para los núcleos de las glándulas gástricas y del músculo liso; en contraste, FR derivado de sangre periférica de un paciente de control no mostró este patrón de reactividad.¹⁸

La función de FR es poco conocida las funciones posibles incluyen:

- Unión y procesamiento de antígenos integrados en complejos inmunes
- Presentación de antígenos a los linfocitos T en presencia de moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA) moléculas
- Tolerancia Inmune

- La amplificación de la respuesta humoral a la infección bacteriana o parasitaria
- Aclaramiento de inmunocomplejos.

El papel de los FR en la patogénesis y la perpetuación de la AR u otras enfermedades reumáticas es desconocido. Una alta correlación para FR se ha observado entre los gemelos idénticos con AR, lo que sugiere que los factores genéticos influyen tanto en función de FR y desarrollo de la enfermedad, algunos estudios han demostrado que los pacientes con AR de FR negativo tienen alelos de susceptibilidad HLA similares a las de los pacientes de RF positivas. Puede, por lo tanto, ser una predisposición inmunogenética similar a la AR en estos pacientes que es independiente de FR.¹⁹

Un factor reumatoide positivo se puede encontrar en las enfermedades reumáticas, en los trastornos reumáticos, y en sujetos sanos.

Los pacientes pueden tener FR detectable en suero en una variedad de trastornos reumáticos, muchos de los cuales comparten características similares, tales como la poliartritis simétrica y síntomas constitucionales.

Estos incluyen:

- La artritis reumatoide el 26 y 90 por ciento
- El síndrome de Sjögren - del 75 al 95 por ciento
- Enfermedad mixta del tejido conectivo 50 a 60 por ciento
- Crioglobulinemia mixta (tipos II y III) 40 a 100 por ciento

- Lupus eritematoso sistémico - de 15 a 35 por ciento
- La polimiositis o dermatomiositis - 5 a 10 por ciento.²⁰

La sensibilidad reportada de la prueba de FR en la artritis reumatoide ha sido tan alta como 90 por ciento. Sin embargo, los estudios basados en la población, que incluyen pacientes con enfermedad leve, se encontraron tasas mucho más bajas de RA FR positivo (26 a 60 por ciento). Esta diferencia puede reflejar criterios de clasificación que llevó publicaciones de series de pacientes con AR a estar sesgados hacia la más grave y más seropositivo de la enfermedad, la sobreestimación de ese modo la sensibilidad de FR en la AR.²¹

Otros auto anticuerpos, incluyendo anticuerpos anti péptidos citrulinados (ACPA, que incluyen péptidos citrulinados anticíclicas (anti-CCP), pueden estar presentes en pacientes con sospecha de AR establecida o que son de FR negativo, así como aquellos que son positivos para FR. El uso clínico óptimo de las pruebas de ACPA y su relación con las pruebas de FR siguen siendo inciertas. Aunque la ACPA y RF tienen una sensibilidad similar para el diagnóstico de la AR, la ACPA es un marcador más específico para la AR. Es de destacar que los criterios de clasificación revisados 2010 para la AR incluyen tanto la RF y ACPA.²²

Los FR IgG e IgA están ocasionalmente presente en los pacientes con AR en ausencia de IgM FR. La medición de estos FR no IgM no está ampliamente disponible, sin embargo, pueden ser de valor pronóstico, ya que existen pruebas que sugieren que la inmunoglobulina G (IgG), FR IgA e IgM 7S se

asocian con una enfermedad más grave; este riesgo parece ser independiente de antígeno leucocitario humano (HLA) alelos asociados con la enfermedad grave.²³

Enfermedades no reumáticas caracterizadas por la estimulación antigénica crónica (especialmente con complejos inmunes circulantes o activación de los linfocitos B policlonales) comúnmente inducen la producción de FR. Incluido en este grupo son:

Infección indolente o crónica, como ocurre con SBE o la hepatitis B o C. Los estudios han demostrado que la infección por virus de la hepatitis C (VHC) se asocia con un FR positivo en el 54 al 76 por ciento de los casos y es incluso más común en pacientes con VHC y crioglobulinemia mixta. La producción de FR típicamente cesa con la resolución de la infección. Estas moléculas pueden ser producidas por los linfocitos hepáticos activados enfermedades pulmonares inflamatorias o fibrosantes, como sarcoidosis malignidad, particularmente en neoplasias de células B la cirrosis biliar primaria.²⁴

Los factores reumatoides se han encontrado hasta en un 4 por ciento de los individuos jóvenes y sanos. La incidencia puede ser mayor en los sujetos de edad avanzada sin enfermedad reumática, que van de 3 a 25 %. Parte de esta variación podría explicarse por una mayor incidencia de FR entre los adultos mayores con enfermedades crónicas en comparación con los pacientes de edad avanzada sanos; sin embargo, otros estudios han reportado que la prevalencia de FR entre los individuos mayores sanos es

baja y no aumenta con la edad. En un gran estudio poblacional representativo en los Estados Unidos, el FR estuvo presente en el 5 por ciento de la población de más edad. Cuando está presente, el FR se encuentra típicamente en título bajo (1:40 a 1:160) a moderada en los individuos sin enfermedad reumática o inflamatoria demostrable.

Los estudios poblacionales han demostrado que algunas personas sanas con un factor reumatoide positivo desarrollaran artritis reumatoide (AR) con el tiempo, especialmente si más de un isotipo es persistentemente elevado y si los pacientes tienen niveles altos de FR. Estudios retrospectivos de muestras de sangre almacenadas recopilados como parte de la donación de sangre de rutina han demostrado que casi el 30 % de los que más tarde desarrollan la AR tiene FR presente en el suero durante un año o más antes del diagnóstico (mediana de 4,5 años). Del mismo modo, entre los reclutas militares que son diagnosticadas con lupus eritematoso sistémico (LES), la presencia de inmunoglobulina G (IgG) o IgM FR en suero almacenada a menudo precede al desarrollo de la artritis. La presencia tanto de FR y los anticuerpos anti-péptido citrulinados (ACPA) en personas aparentemente sanas aumenta sustancialmente la probabilidad de tener la AR, con la presencia de los dos auto anticuerpos asociados con un riesgo relativo de aproximadamente 70 en un estudio de población; sin embargo, las personas más asintomáticas con un FR positivo no progresan a la AR o LES y como resultado, la medición de FR es una prueba pobre de detección para la enfermedad reumática futura.²⁵

El título de FR se debe considerar en el análisis de su utilidad. Cuanto mayor sea el título, la mayor es la probabilidad de que el paciente tiene una enfermedad reumática. Hay, sin embargo, excepciones a esta regla frecuentes, sobre todo entre los pacientes con uno de los trastornos inflamatorios crónicos señalados anteriormente. Además, el uso de un título más alto para diagnóstico disminuye la sensibilidad de la prueba, ya que aumenta simultáneamente la especificidad (por la disminución de la incidencia de resultados falsos positivos). En un estudio, por ejemplo, un título de RF de 1:40 o mayor era 28 por ciento sensible y 87 por ciento específica para la AR, en comparación, un título de 1:640 o mayor aumentó la especificidad de 99 por ciento (es decir, casi ninguna falsa resultados positivos) pero redujo la sensibilidad a 8 por ciento.²¹

En pacientes FR positivos con AR pueden experimentar enfermedad articular más agresiva, erosiva y manifestaciones extra articulares comparados con que los que tienen FR negativos. Resultados similares han sido observados en la artritis idiopática juvenil; Estas observaciones generales son de utilidad limitada en un paciente individual debido a una gran variabilidad entre pacientes. En esta configuración, la predicción precisa de la evolución de la enfermedad no es posible desde la RF sola.

Algunos han sugerido que la enfermedad erosiva se puede predecir con precisión mediante el análisis de la combinación de antígeno leucocitario humano HLA-DRB1 y el estado de FR entre los pacientes con AR Sin embargo, estas pruebas tienen un valor limitado en un paciente individual, ya

que casi la mitad de los pacientes de alto riesgo no tenía erosiones en un año.

El estado de FR puede ser útil en combinación con otros indicadores, incluyendo la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación de globular y la gravedad de la sinovitis en el examen físico, para predecir la progresión de los cambios radiográficos en pacientes con AR y para guiar el tratamiento. Repetir las pruebas de FR puede ser útil si el diagnóstico de un paciente sigue siendo incierto, sin embargo, no hay ningún beneficio claro para las pruebas en serie en un paciente con AR establecida. Los título de FR pueden caer con un tratamiento eficaz de la AR en pacientes que son originalmente de RF positivo, sin embargo, la fluctuación de los niveles de RF no se correlaciona estrechamente con la actividad de la enfermedad. El FR no debe ser utilizado rutinariamente para controlar la actividad de la enfermedad RA en la práctica clínica.²⁶

La presencia de FR puede ser detectado por una variedad de técnicas; estos incluyen la aglutinación de glóbulos rojos de oveja sensibilizados IgG, de bentonita o de látex partículas recubiertas con IgG humana; radioinmunoensayo; ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), y nefelometría. La medición de FR no ha sido estandarizada en muchos laboratorios, lo que lleva a problemas con resultados inconsistentes.^{13,14}

Velocidad de Sedimentación Globular

La medición de la velocidad de sedimentación globular (VSG) es una prueba para evaluar la respuesta inflamatoria durante la fase aguda de diversos padecimientos infecciosos y no infecciosos. Su historia se remonta a la observación de Fahraeus en 1918, de una rápida sedimentación de los eritrocitos en el plasma de una mujer gestante que no ocurría en otra mujer no embarazada.¹⁶ Sin embargo, fue hasta 1941 cuando MacLeod describió la VSG como reactante de fase aguda.

El fenómeno se debe a la tendencia de los eritrocitos de agregarse en forma de columnas de monedas (fenómeno de Rouleaux) como resultado de un proceso electroquímico reversible. En la sangre normal, los eritrocitos tienen una carga negativa (potencial zeta) en su superficie, que hace que se “repelan” entre sí, lo cual da por resultado una velocidad de sedimentación de menos de 10 milímetros (mm) por hora. Por el contrario, todas las condiciones asociadas con procesos inflamatorios que cambian el potencial zeta favorecen el fenómeno de Rouleaux e incrementan la VSG.

La VSG se incrementa en infecciones agudas y crónicas, necrosis tisular, lesiones malignas, enfermedades de la colágena y reumáticas, niveles séricos anormales de proteínas y embarazo, así como en pacientes con falla renal crónica en hemodiálisis y pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, entre otras.²⁷

La velocidad de sedimentación globular (VSG) esta elevada (superior a 25 mm/h por el método de Westergren) en casi todos los pacientes con el síndrome nefrótico o enfermedad renal en etapa terminal²⁸⁻³⁰. Dos tercios de los pacientes tienen una VSG por encima de 60 mm / h, mientras que el 20 por ciento tienen elevaciones extremas a por encima de 100 mm / h, un nivel generalmente asociado con trastornos tales como infecciones, cáncer (especialmente si es metastásico), o enfermedades del colágeno vascular como arteritis de la temporal. La VSG no se ve afectada por la hemodiálisis ya que se encontraron valores similares pre y postdialisis.³⁰

Es probable que los factores plasmáticos, en particular el aumento de los niveles de fibrinógeno, sean responsables de la elevación de la VSG. La anemia y la hipocalcemia no parecen jugar un papel y la VSG no disminuye por diálisis. Una relación directa entre el grado de proteinuria y la VSG se ha observado en pacientes con enfermedad glomerular en el que el VSG fue de aproximadamente 10 veces la tasa diaria de la excreción de proteínas.³¹

La elevación frecuente de la VSG en la insuficiencia renal o el síndrome nefrótico es importante clínicamente, debido a este hallazgo por sí sola no es una indicación para evaluar un paciente para un trastorno sistémico subyacente. Esta cuestión es importante en una condición como la nefropatía membranosa en la que una minoría de los pacientes tiene una malignidad asociada. La malignidad oculta debe ser excluida si el paciente tiene algún hallazgo sugerente, como la pérdida de peso, heces hemopositiva o anemia inexplicable, pero no un aumento aislado de la VSG.³²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica que puede afectar otros tejidos y órganos así como las articulaciones sinoviales. Antes se creía que las manifestaciones extra articulares solo ocurrían en enfermedad prolongada o grave pero ahora se sabe que pueden ocurrir en recién diagnosticados.

El estado de FR puede ser útil en combinación con otros indicadores, incluyendo la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación de globular y la gravedad de la sinovitis en el examen físico, para predecir la progresión de los cambios radiográficos en pacientes con AR y para guiar el tratamiento. Contar con un buen control de los pacientes con artritis reumatoide en consulta externa resulta crucial, ya que es una enfermedad sistémica, la vigilancia de la función renal es importante debido a los múltiples factores de riesgo en este tipo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe alguna correlación entre la Tasa de filtración Glomerular y los niveles de reactantes de fase aguda velocidad de sedimentación globular, Proteína C Reactiva y Factor Reumatoide?

JUSTIFICACIÓN

La AR afecta aproximadamente 0.3% a 1% de la población mundial adulta y de la cual ocurren entre 20 y 50 casos por cada 100 000 habitantes al año, principalmente en mujeres.

En México se tiene una prevalencia de 1.6% lo que resulta en 1 millón 700 mil habitantes.

En el DF la prevalencia es del 1% aproximadamente.

La prevalencia reportada de enfermedad renal crónica en pacientes con AR han variado desde 5 hasta 50% en diferentes series.

Evaluar y vigilar la función renal en pacientes con artritis reumatoide es parte de una atención integral que deben de llevar este tipo de pacientes, debido a los factores de riesgo que presentan por la misma enfermedad y por el consumo de medicamentos neurotóxicos.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

- ⊙ H_A: En pacientes con Artritis Reumatoide la disminución de la Tasa de Filtrado Glomerular se correlaciona negativamente con los niveles de marcadores séricos de inflamación (VSG, PCR, FR)

Hipótesis nula.

- ⊙ H₀: En pacientes con Artritis Reumatoide la Tasa de Filtrado Glomerular no presenta correlación con niveles de marcadores séricos de inflamación (VSG, PCR, FR).

OBJETIVOS

Objetivo primario:

- ⊙ Determinar si existe correlación entre la disminución de Tasa de filtración glomerular (calculada por CKD-EPI) y los niveles de marcadores séricos de inflamación (VSG, PCR, FR) en pacientes con Artritis Reumatoide.

Objetivos secundarios:

- ⊙ Determinar si existe correlación entre la TFG (calculada por MDRD-6) con las proteínas de inflamación (VSG, PCR, FR) en pacientes con AR
- ⊙ Determinar si existe correlación entre la TFG (calculada por CKD-EPI y MDRD6) y el índice de actividad DAS 28, en pacientes con AR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio:

- Descriptivo
- Observacional
- Transversal
- Retrolectivo

Se realizó en Hospital General Xoco obteniendo la información de expedientes de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide; se llevó a cabo de Diciembre del 2013 a Junio del 2014

Criterios de inclusión:

- ⊙ Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide (criterios ACR 1987)
- ⊙ Edad de 18 a 80 años
- ⊙ Pacientes que cuenten con estudios de laboratorio determinados el mismo día como Biometría Hemática, Química Sanguínea, Pruebas de Función Hepática, Velocidad de Sedimentación Globular, Proteína C Reactiva, Factor Reumatoide
- ⊙ Pacientes que cuenten con determinación de índices de actividad como DAS 28 o CDAI

Criterios de exclusión:

- ⊙ Pacientes con diagnóstico de otra enfermedad autoinmune (sx Sjogren, LES, Sarcoidosis)
- ⊙ Pacientes con diagnóstico agregado de: DM, HAS, Hiperuricemia, Monoreno,
- ⊙ Antecedentes de Nefrectomía por cualquier causa.
- ⊙ Pacientes con diagnóstico de infecciones crónicas (VHC, VHB, VHI, Sífilis, etc)
- ⊙ Pacientes amputados
- ⊙ Pacientes embarazadas o en Lactancia

Criterios de eliminación:

- ⊙ Expedientes Incompletos

Definición de variables

Tipo de escala		Definición operacional
Cualitativas	Cuantitativas	
Genero		Mujer Hombre
Raza		Afroamericano No afroamericano
Edad		18-80 años
IMC		< 18 desnutrición 18-25 normal 26-30 sobrepeso > 31 obesidad

	TA	70/110 – 80/120 mmHg
	Tiempo Dx de AR	Años
Metotrexate		Si o No
AINES		Cual
Paracetamol		Si o No
Sulfasalazina		Si o No
Cloroquina		Si o No
Otro fármaco		Cual

Tipo de escala		Definición operacional
Cualitativas	Cuantitativas	
	TFG	CKD-EPI MDRD(6)
	VSG	0-10 mm/hr
	FR	0-15 UI
	PCR	0-10 UI
	Albumina	3.5-5.5 mg/dl
	Creatinina	0-1.2 mg/dl
	Urea	20-40 mg/dl
	BUN	5-25 mg/dl
	Hemoglobina	12-16 mg/dl
	Proteinuria	
DAS 28		Baja < 2.4 Moderada 2.4-3.3 Alta >3.4
CDAI		Remision 0 -2.8 Actividad baja 2.9-10 Moderada 10.1-22 Actividad alta 22.1-76

Tipo de muestreo

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico del tipo intencional o de conveniencia

Procedimientos

1. Se captaron pacientes y expedientes de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión de la consulta externa o del área de hospitalización del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco.

2. Debido a que el protocolo de estudio fue aceptado por el comité de Ética de dicho hospital, se solicitaron los expedientes del archivo clínico de donde se obtuvo la información requerida la cual, se utilizó solamente para el protocolo con bases en la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud.

3. Se tomaran datos de estudios de laboratorio realizados la misma fecha como:
 - BH (leucocitos, Hb, Hto, Plaquetas, HCM, VCM)
 - QS (creatinina, Urea, BUN, Ácido Úrico)
 - PFH (albumina)

- Velocidad de sedimentación globular
 - Factor Reumatoide
 - Proteína C reactiva
4. Se tomaron datos para calcular el índice de actividad DAS 28 o CDAI, se corroboró que los datos para el cálculo de estas fórmulas se realizara con los mismos datos de laboratorio
5. Se determinó la Tasa de filtrado Glomerular por medio de las siguientes formulas:
- ⊙ CKD-EPI: Genero (Hombre-Mujer), Raza (Afroamericano-no afroamericano), Edad, nivel sérico de creatinina en mg/dl
 - ⊙ MDRD de 6 elementos: genero (hombre-mujer), raza (afroamericano-no afroamericano), Edad, Nivel sérico de creatinina en mg/dl, BUN en mg/dl, albumina en gr/dl
 - ⊙ Cockcroft Gault: Edad, Peso, nivel sérico de creatinina, Genero (hombre o mujer)

Se tomaron en cuenta los grados de la KDOQI para estadificar la TFG³³:

Grado I mayor de 90ml/min/m²

Grado II de 60 a 89 ml/min/m²

Grado III de 30 a 59 ml/min/m²

Grado IV de 15 a 29 ml/min/m²

Grado V menor de 15 ml/min/m²

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión para la descripción de las características demográficas de base y las variables en estudio.

Para evaluar la correlación entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal. Se obtuvo la “r” y su intervalo de confianza con un nivel de confianza del 95% y un α de .05.

Para establecer si la correlación es estadísticamente significativa (para obtener la p) se utilizó la dispersión t de student. Se calculó el coeficiente de determinación. Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 20. Se consideró como estadísticamente significativa una p menor de 0.05.

Cálculo del tamaño de la muestra

$$N = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0.5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

- \ln = logaritmo natural o neperiano
- $r = (-0.4)$ Valor del coeficiente de correlación que se supone existe en la población
- $Z\alpha = 1.96$, Con NC 95% y α de 0.05

- $Z\beta = 0.84$, Poder del 80% y error β del 20%

n= 35 pacientes redondeado a: n= 40 pacientes

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 40 pacientes femeninos con diagnóstico de Artritis reumatoide, quienes presentaron las siguientes características demográficas y clínicas.

VARIABLE	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	S (DE)
Edad	18	82	47.9	11.5
Tiempo de Dx (años)	6 meses	31	11.2	8.3
DAS 28	0	7	3.4	1.4
VSG	3	65	29.9	16.2
PCR	0	110	12.9	23.8
FR	0	1500	247.9	335.5
CKD-EPI	59	138	99.7	18.8
MDRD	44	183	98.7	26.1

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Todos los pacientes estaban bajo tratamiento farmacológico, de los cuales el esquema más frecuentemente utilizado era MTX + AINE + Paracetamol (15% de los pacientes), seguido por MTX + Cloroquina + Paracetamol (12.5% de los pacientes).

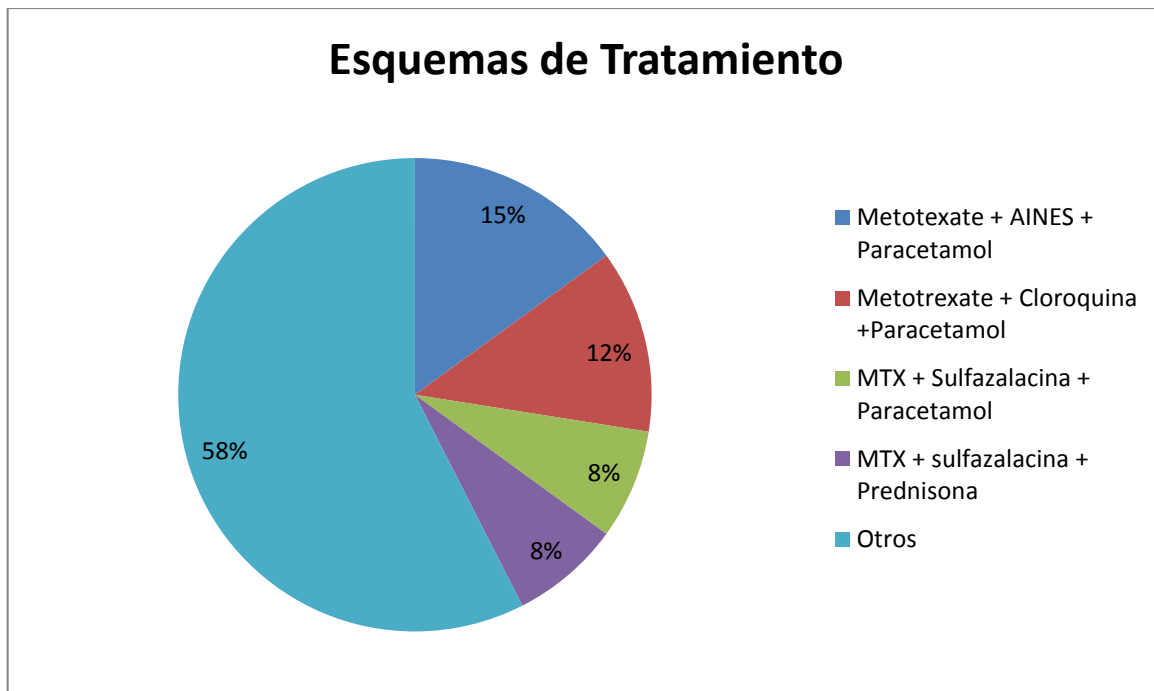


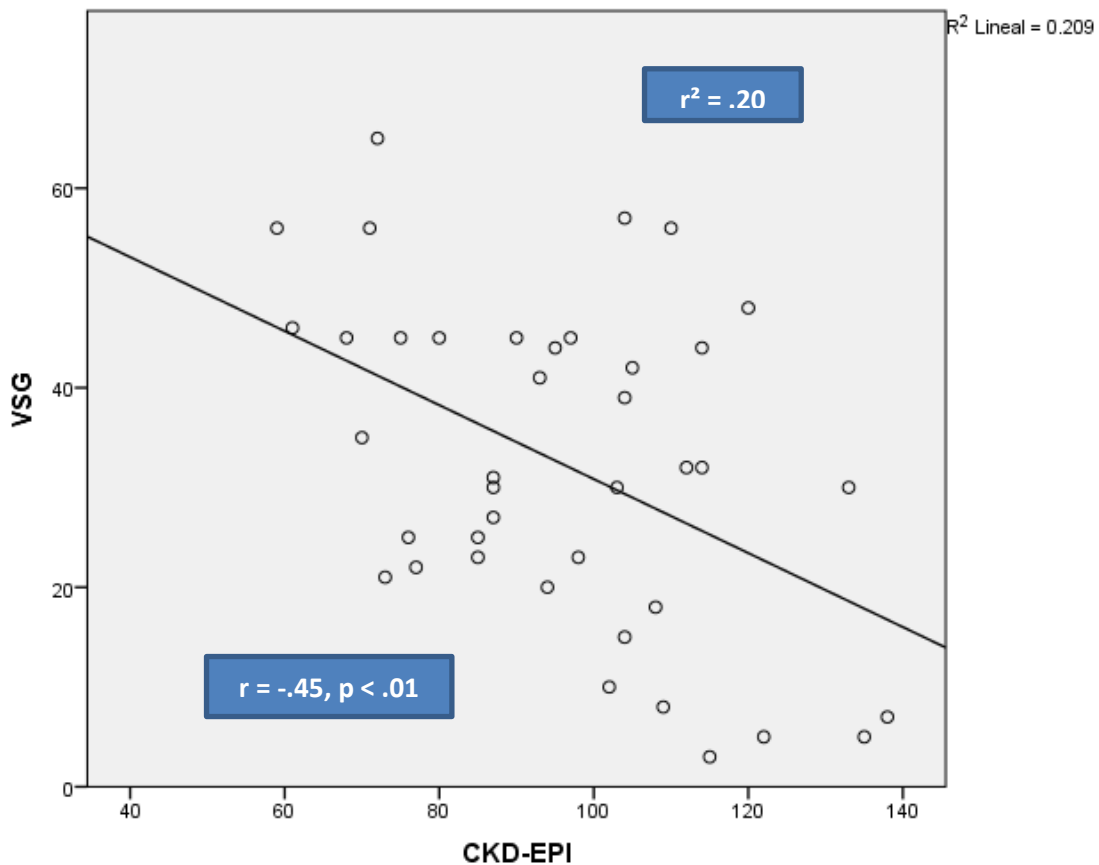
Grafico 1. Esquemas de Tratamiento

Se determinó la correlación entre la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI y la VSG por medio del coeficiente de correlación de Pearson encontrando un valor de $r = -0.45$ y un valor de $p = 0.003$. (95% del IC de -0.677 a -0.169)

Correlaciones

		VSG	CKD-EPI	
VSG	Correlación de Pearson	1	-.458**	
	Sig. (bilateral)		.003	
	N	40	40	
	Bootstrap ^c	Sesgo	0	.009
		Típ. Error	0	.133
	Intervalo de confianza al 95%	Inferior	1	-.677
		Superior	1	-.169
CKD-EPI	Correlación de Pearson	-.458**	1	
	Sig. (bilateral)	.003		
	N	40	40	
	Bootstrap ^c	Sesgo	.009	0
		Típ. Error	.133	0
	Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.677	1
		Superior	-.169	1

Tabla 2. Correlación de Pearson con SPSS



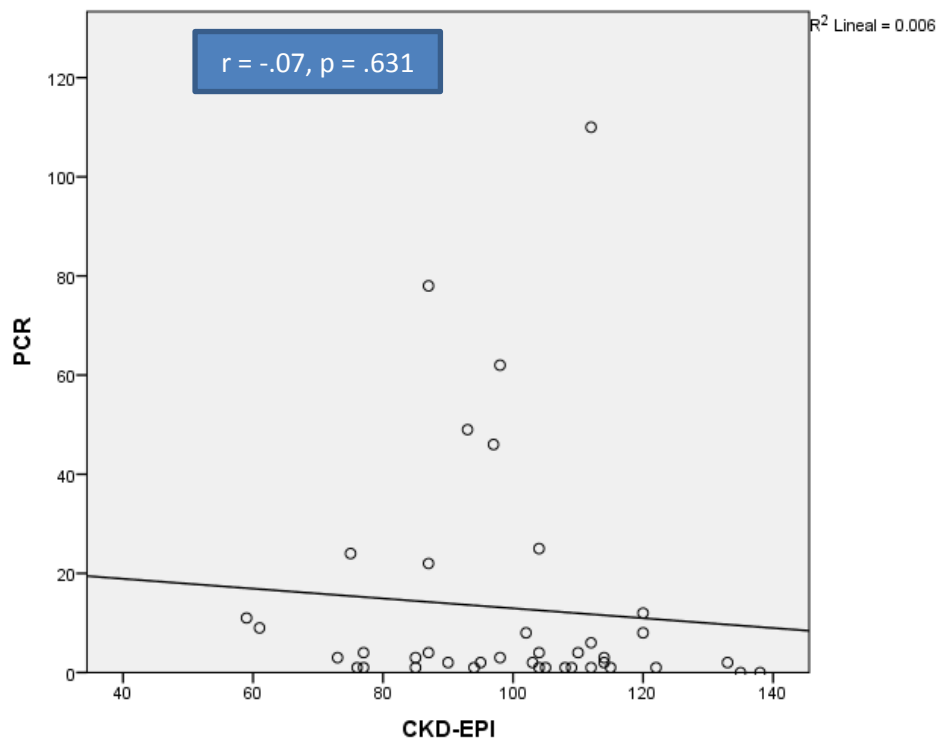
Grafica 2. Correlación entre VSG y TFG por CKD-EPI

Se determinó la correlación entre la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI y la PCR, encontrando un valor de $r = -0.078$ y un valor de $p = 0.631$

Correlaciones

		CKD-EPI	PCR
CKD-EPI	Correlación de Pearson	1	-.078
	Sig. (bilateral)		.631
	N	40	40
PCR	Correlación de Pearson	-.078	1
	Sig. (bilateral)	.631	
	N	40	40

Tabla 3. Correlación entre PCR y CKD-EPI

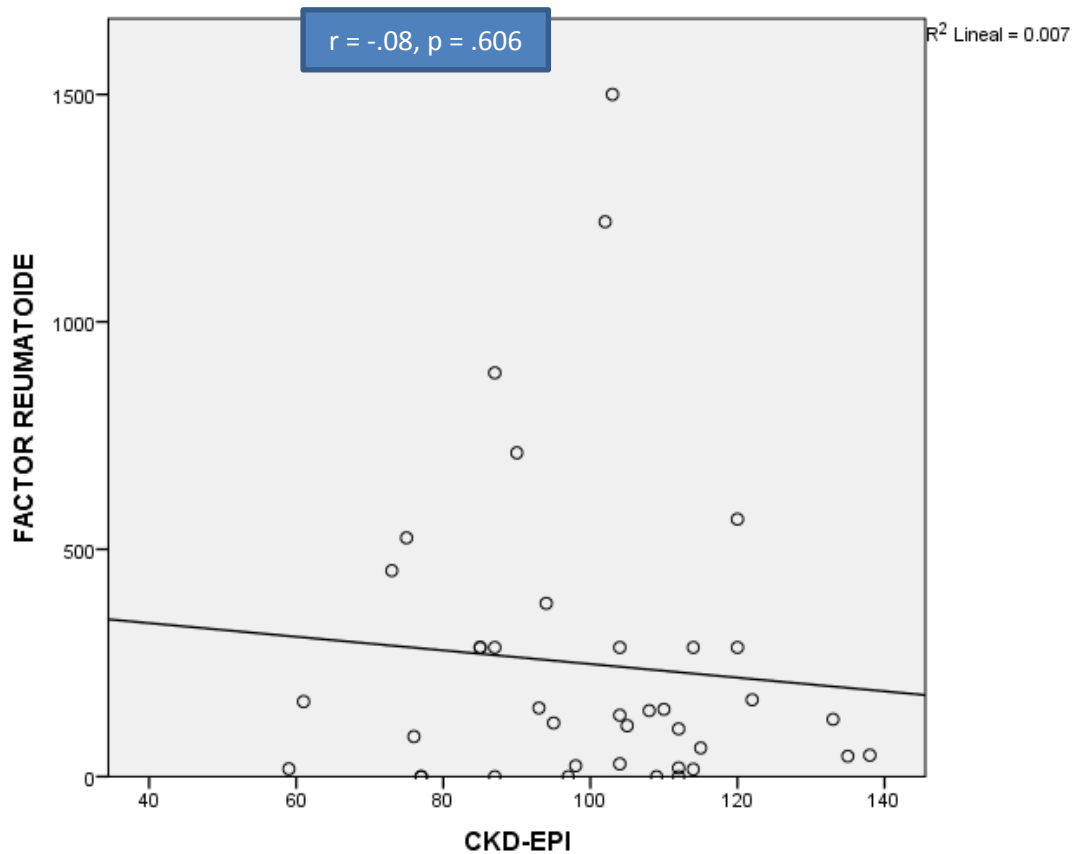


Gráfica 3. Correlación entre PCR y CKD-EPI

Se determinó la correlación entre la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI y el Factor reumatoide, encontrando un valor de $r = -.085$ y un valor de $p = .606$

		CKD-EPI	FACTOR REUMATOIDE
CKD-EPI	Correlación de Pearson	1	-.085
	Sig. (bilateral)		.606
	N	40	39
FACTOR REUMATOIDE	Correlación de Pearson	-.085	1
	Sig. (bilateral)	.606	
	N	39	39

Tabla 4. Correlación entre Factor Reumatoide y CKD-EPI



Grafica 4. Correlación entre Factor Reumatoide y CKD-EPI

Se determinó la correlación del nivel de filtrado glomerular calculado por MDRD o CKD-EPI y los reactantes de inflamación (PCR y FR) y el puntaje de actividad DAS 28, obteniendo los siguientes resultados:

	PCR	FACTOR REUMATOIDE	DAS 28
MDRD	r = -.01, p = .95	r = -.08 , p = .59	r = -.03 , p = .83
CKD-EPI			r = -.05 , p = .73

Tabla 5. Correlación entre CKD-EPI, MDRD con PCR, FR y DAS 28

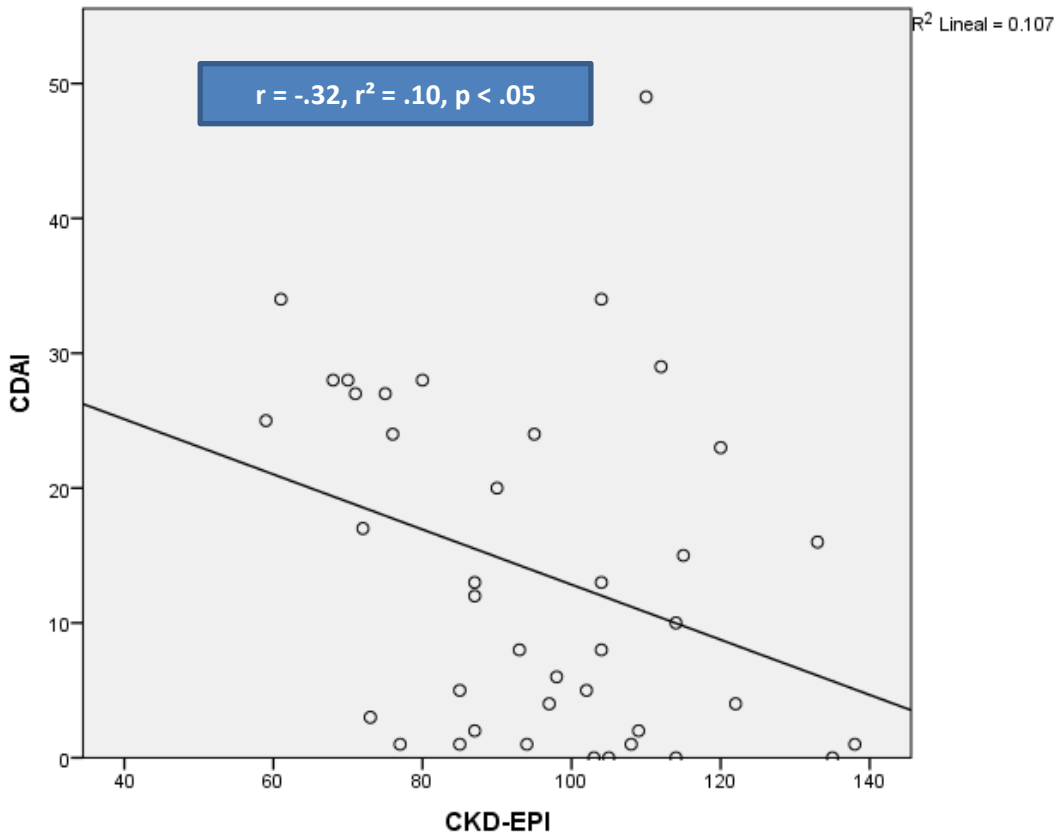
Se determinó la correlación entre la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI y el puntaje de actividad CDAI, con un valor de $r = -.327$ y un valor de $p = .039$ (IC al 95% de -0.613 a -0.044)

Correlaciones

		CKD-EPI	CDAI	
CKD-EPI	Correlación de Pearson	1	-.327*	
	Sig. (bilateral)		.039	
	N	40	40	
	Bootstrap ^c	Sesgo	0	-.008
		Típ. Error	0	.152
	Intervalo de confianza al 95%	Inferior	1	-.613
		Superior	1	-.044
CDAI	Correlación de Pearson	-.327*	1	
	Sig. (bilateral)	.039		
	N	40	40	
	Bootstrap ^c	Sesgo	-.008	0
		Típ. Error	.152	0
	Intervalo de confianza al 95%	Inferior	-.613	1
		Superior	-.044	1

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 6. Correlación entre CDAI y CKD-EPI



Grafica 5. Correlacion entre CDAI v CKD-EPI

Se decidió realizar un análisis multivariado considerando los reactantes de fase aguda en conjunto y su posible influencia sobre la tasa de filtrado glomerular medida por CKD-EPI.

Con este análisis multivariado se encontró una asociación entre la VSG y la tasa de filtrado glomerular con una $p = .012$, interpretando que por cada mm/hr que aumenta la VSG la tasa de filtrado glomerular disminuye .52 ml/min.

Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		Sig.	Intervalo de confianza de 95.0% para B	
	B	Error típ.	Beta	t		Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	114.449	7.299		15.679	.000	99.631	129.268
VSG	-.524	.198	-.423	-2.643	.012	-.927	-.122
PCR	-.095	.143	-.106	-.662	.512	-.385	.196
FACTOR REUMATOIDE	-.002	.009	-.032	-.216	.830	-.020	.017

a. Variable dependiente: CKD-EPI

Tabla 7. Análisis multivariado CKD-EPI y VSG, PCR y FR

CONCLUSIONES

Se confirma que la Artritis Reumatoide afecta predominantemente a la población femenina y que el tratamiento más utilizado es el uso de fármacos modificadores de la enfermedad, dentro de los cuales el Metotrexate es el más utilizado. El medicamento más utilizado para el dolor fue paracetamol seguido de la administración de AINEs.

Con la estadística inferencial se evaluó la variable de desenlace primaria con la correlación de Pearson encontrando que existe correlación inversa estadísticamente significativa entre la VSG y la tasa de filtrado glomerular medida por CKD-EPI ($r = -.45$, $r^2 = .20$, $p < .01$; IC del 95% de -0.677 a -0.169).

Con el coeficiente de determinación se puede decir al menos en nuestros datos que la variable VSG explica un 20% la variabilidad (descenso) de la tasa de filtrado glomerular.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la PCR y el FR y la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la tasa de filtrado glomerular por MDRD(6) y los reactantes de fase aguda (VSG, PCR y FR).

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre el puntaje de actividad DAS 28 y la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI ni por MDRD(6).

Con el análisis multivariado en donde se consideró a los 3 marcadores de inflamación, se perdió fuerza de asociación (aunque mantuvo significancia estadística) entre la VSG y la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI ($p=0.012$).

Se concluye que existe correlación inversa estadísticamente significativa entre el puntaje de actividad de AR evaluado por CDAI y la tasa de filtrado glomerular medida por CKD-EPI ($r = -.32$, $r^2 = .10$, $p < .05$; IC al 95% de -0.613 a -0.044). Con el coeficiente de determinación se puede decir al menos en nuestros datos la variable CDAI explica un 10% la variabilidad (descenso) de la tasa de filtrado glomerular.

DISCUSIÓN

El actual estudio de investigación trata un tema que ha sido poco abordado en estudios previos, sin embargo, los resultados apoyan lo planteado en el substrato fisiopatológico, es decir, la tasa de filtrado glomerular disminuye conforme aumenta la VSG.

Nuestros resultados no demuestran fuerza de correlación con el resto de los reactantes de fase aguda y la tasa de filtrado glomerular, lo que nos indica que la inflamación reflejada en la PCR no influye de manera importante sobre la filtración glomerular, lo cual si consigue la viscosidad que implica valores elevados de VSG.

Llama la atención que aunque el DAS 28 incluye la VSG esta no se encontró correlacionada con la filtración glomerular. Por otro lado el puntaje de actividad CDAI sí se correlacionó con la tasa de filtrado glomerular, la cual podría estar alterada de tipo operador dependiente.

A la luz de estos resultados se pueden implementar estrategias diagnóstico-terapéuticas que consideren con mayor énfasis tanto al puntaje CDAI como al valor de VSG sobre la evaluación, pronóstico y tratamiento de la enfermedad renal manifestado por filtración glomerular en pacientes con Artritis Reumatoide.

A manera de perspectiva esta investigación genera el marco de apertura de una línea de investigación en estudios futuros idealmente multicéntricos que incluya mayor cantidad de pacientes y diferente diseño metodológico para determinar con mayor precisión la correlación evaluada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical aspects of rheumatoid arthritis; Ritu Khurana, Seth Mark Berney; *Pathophysiology* 12 (2005) 153–165
2. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality; Elena Myasoedova & John M. Davis III, Cynthia S. Crowson & Sherine E. Gabriel; *Curr Rheumatol Rep* (2010) 12:379–385
3. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology, Ingris Peláez-Ballestas, Luz Helena Sanin, José Moreno-Montoya, José Álvarez-Nemegyei, Rubén Burgos-Vargas, Mario Garza-Elizondo, Jacqueline Rodríguez-Amado, María-Victoria Goycochea-Robles, Marco Madariaga, Jorge Zamudio, Natalia Santana and Mario H. Cardiel, *J Rheumatol* 2011;86;3-8
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía México: INEGI; 2008. Available at: www.inegi.org.mx
5. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria; An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative; Daniel Aletaha et al; *Arthritis & Rheumatism* Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581
6. Rheumatoid Arthritis; Loreto Carmona, MD, PhD a,*, Marita Cross, PhD b, Ben Williams Marissa Lassere, MD, PhD d, Lyn March, MD, PhD Best Practice & Research Clinical Rheumatology 24 (2010) 733–745
7. Renal disease in patients with rheumatoid arthritis. John P Forman, MD, MSc. Richard J Glassock, MD, MACP, RN Maini, BA, MB BChir, FRCP, FMedSci, FRS, Alice M Sheridan, MD, *Uptodate.com*, sep 12, 2012.
8. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study S. Karie, F. Gandjbakhch, N. Janus, V. Launay-Vacher, S. Rozenberg, C. U. Mai Ba, P. Bourgeois2 and G. Deray. *Rheumatology* 2008;47:350–354
9. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis LaTonya J. Hickson, MD, Cynthia S. Crowson, MS, Sherine E. Gabriel, MD, MSc, James T. McCarthy, MD, and Eric L. Matteson, MD, MPH; *Am J Kidney Dis.* 63(2):206-213.
10. Rheumatoid Arthritis and The Kidney. E Pathan, VR Joshi; *JAPI*, Vol 52 June, 2004. www.japi.org
11. Proteína C reactiva: más que un marcador sistémico de inflamación; Martha Rashidi Springall del Villar y Rafael Bojalil Parra; Departamento de Inmunología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez", *Contacto S* 60, 37{41 (2006)
12. Origin and utility of measurement of rheumatoid factors; Robert H Shmerling, MD, Mark H Wener, MD, Paul L Romain, MD; *Uptodate.com*.
13. The structure and origin of rheumatoid factors. Sutton B, Corper A, Bonagura V, Taussig M. *Immunol Today* 2000; 21:177.
14. Rheumatoid factors: what's new?; Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:379.
15. Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease. Rifkin IR, Leadbetter EA, Busconi L, et al. *Immunol Rev* 2005; 204:27
16. Increased responsiveness of rheumatoid factor-producing B cells in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. He X, Zhong W, McCarthy TG, et al *Arthritis Rheum* 1996; 39:1499.

17. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. Halldórsdóttir HD, Jónsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:149
18. Duquerroy S, Stura EA, Bressanelli S, et al. Crystal structure of a human autoimmune complex between IgM rheumatoid factor RF61 and IgG1 Fc reveals a novel epitope and evidence for affinity maturation. *J Mol Biol* 2007; 368:1321
19. Heterogeneity of disease phenotype in monozygotic twins concordant for rheumatoid arthritis. MacGregor AJ, Bamber S, Carthy D, et al. *Br J Rheumatol* 1995; 34:215
20. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. Shmerling RH, Delbanco TL. *Am J Med* 1991; 91:528.
21. How useful is the rheumatoid factor? An analysis of sensitivity, specificity, and predictive value. Shmerling RH, Delbanco TL. *Arch Intern Med* 1992; 152:2417.
22. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. Lee DM, Schur PH. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:870
23. Disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: relation to IgG, IgA, and IgM rheumatoid factor. Eberhardt KB, Truedsson L, Pettersson H, et al. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:906.
24. Clonal analysis of intrahepatic B cells from HCV-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia. Sansonno D, De Vita S, Iacobelli AR, et al. *J Immunol* 1998; 160:3594.
25. Rheumatoid factors: what do they tell us? Newkirk MM. *J Rheumatol* 2002; 29:2034.
26. Serum IgM rheumatoid factor by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) delineates a subset of patients with deforming joint disease in seronegative juvenile rheumatoid arthritis. Aggarwal A, Dabadghao S, Naik S, Misra R. *Rheumatol Int* 1994; 14:135.
27. Determinación de la velocidad de sedimentación globular mediante micrométodo comparado con el método Wintrobe, María de Lourdes Lemus Varela, Alberto Villaseñor Sierra *ENF INF MICROBIOL* 2009 29 (2): 66-69
28. The erythrocyte sedimentation rate in end-stage renal failure. Bathon J, Graves J, Jens P, et al. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:34.
29. Factors influencing erythrocyte sedimentation in patients with chronic renal failure. Shusterman N, Kimmel PL, Kiechle FL, et al. *Arch Intern Med* 1985; 145:1796.
30. Do erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels have diagnostic usefulness in patients with renal failure?. Arik N, Bedir A, Günaydin M, et al. *Nephron* 2000; 86:224.
31. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. Sox HC Jr, Liang MH. *Ann Intern Med* 1986; 104:515.
32. Erythrocyte sedimentation rate in glomerular disease: association with urinary protein. Liverman PC, Tucker FL, Bolton WK. *Am J Nephrol* 1988; 8:363.
33. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm. Accessed September 16, 2009.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2014	Enero	Feb	Mar	Abril	Mayo	Junio
Elaboración de Protocolo	X	X	X			
Comité de ética				x		
Obtención de la muestra				x		
Análisis estadístico					x	
Envío a publicación					x	X

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Correlación entre tasa de filtrado glomerular y marcadores de inflamación en
Artritis Reumatoide

Nombre: _____

Telefono: _____ celular: _____

Edad _____ años Peso: _____ kg Talla: _____ IMC _____ TA: _____
Expediente: _____

Tiempo de Diagnostico de AR _____ años Otra Enfermedad
reumática _____

Articulaciones Inflamadas _____ Articulaciones Dolorosas _____ EVA
paciente _____ EVA medico _____

Medicamentos: Metotrexate _____
Sulfasalazina _____ Cloroquina _____

AINES: _____

Otros _____

Fecha:

BH: HB: _____ Hto: _____ VCM: _____ HCM _____ Plaquetas _____

QS: Creatinina: _____ Urea: _____ BUN: _____ Ácido Úrico _____

PFH: albúmina: _____

VSG _____ PCR _____ Factor Reumatoide _____

MDRD (6): _____ ml/min CKD-EPI : _____ ml/min Cockroft Gault: _____
ml/min

CDAI _____ DAS 28 _____

RECOLECTO: Mauricio Eduardo Rubio Sánchez RMI _____