



**UNIVERSIDAD PERUANA  
CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

**PERFIL LIPÍDICO Y SU ASOCIACIÓN CON LA ACTIVIDAD DE LA  
ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN UN  
HOSPITAL GENERAL**

*LIPID PROFILE AND ITS ASSOCIATION WITH ACTIVITY DISEASE IN  
PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN A GENERAL HOSPITAL*

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCION DEL TITULO  
PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO**

**ALUMNO(S):**

JANNIN PAMELA SALCEDO MATIENZO

CILENE ANTONELLA RAMIREZ GUTIERREZ

**ASESOR(ES)**

Dr. ROBERTO MIGUEL HUAMANCHUMO GUZMÁN

Dr. JOSÉ AGUILAR OLANO

LIMA - PERÚ

2020

**JURADOS**

COORDINADOR DEL JURADO: DRA. ELENA ZELAYA ARTEAGA

PROFESOR CALIFICADOR: DR. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PROFESOR CALIFICADOR: DR. HECTOR SOSA VALLE

**ASESORES**

Dr. ROBERTO MIGUEL HUAMANCHUMO GUZMÁN

Dr. JOSÉ AGUILAR OLANO

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO**

Este proyecto de tesis está dedicado a nuestras familias por habernos apoyado a lo largo de toda nuestra carrera universitaria y a lo largo de nuestras vidas. A todas las personas especiales que formaron parte de nuestra vida en esta etapa, que creyeron en nosotras y nos acompañaron hasta el final, aportando a nuestra formación tanto profesional así como ser humano.

Agradecemos a nuestros asesores, el Dr. José Aguilar y el Dr. Roberto Huamanchumo, y a todo el servicio de Inmuno-Reumatología, así como al Dr. Ernesto Zavala Flores por su apoyo y paciencia durante todo el proceso en la realización de este proyecto de tesis. También al Hospital Cayetano Heredia y la Universidad Peruana Cayetano Heredia, quienes nos acogieron durante estos 7 años, nos inculcaron sus enseñanzas y nos dieron tantas experiencias enriquecedoras. Finalmente agradecemos a nuestros amados padres, quienes nos han apoyado desde siempre y nos guiaron durante todos los años de nuestras vidas.

## **DECLARACIÓN**

Los autores declaran que no tener ningún conflicto de interés con el presente estudio.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 1. RESUMEN                       |    |
| 2. ABSTRACT                      |    |
| 3. INTRODUCCIÓN.....             | 1  |
| 4. MATERIALES Y MÉTODOS.....     | 5  |
| Diseño y lugar del estudio.....  | 5  |
| Población.....                   | 5  |
| Procedimientos y técnicas.....   | 5  |
| Definición de variables.....     | 6  |
| Aspectos éticos del estudio..... | 6  |
| Plan de análisis.....            | 7  |
| 5. RESULTADOS.....               | 8  |
| 6. DISCUSIÓN.....                | 9  |
| 7. CONCLUSIONES.....             | 12 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA.....             | 13 |
| 9. ANEXOS.....                   | 18 |

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** Estudios evidencian una asociación inversa entre la actividad de Artritis Reumatoide (AR) y el perfil lipídico, denominada: “paradoja de los lípidos”. Luego de una búsqueda sistemática, se encontraron escasos estudios que asocien de forma cualitativa el perfil lipídico con la actividad de la enfermedad, por lo que se planteó determinar si existen diferencias significativas entre estos dos factores en pacientes con AR en nuestra población.

**Objetivo:** Determinar las diferencias en el perfil lipídico y su asociación con la actividad de la enfermedad en pacientes con AR.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico en 120 pacientes con diagnóstico de AR que acudieron al servicio de Inmuno Reumatología, donde fueron clasificados según el score DAS-28 en severos y no severos. Luego se recolectó los valores de perfil lipídico, PCR, VSG, e índice aterogénico. Finalmente se analizaron los valores del perfil lipídico vs la actividad de la enfermedad.

**Resultados:** Del total de participantes, se encontró que el 80.83% (n =97) presentó algún tipo de dislipidemia, siendo el aumento de LDL-c la más frecuente (63.3%). Al comparar la media de colesterol total y HDL entre los pacientes No severos y Severos, se encontró un  $p=0.81$  y  $p=0.43$  respectivamente. Al realizar el análisis multivariado, ajustado por edad, sexo, IMC y tratamiento, se estimó un  $p=0.25$  y  $p=0.24$  respectivamente.

**Conclusiones:** No se encontró diferencia significativa entre el perfil lipídico y la severidad de AR.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, dislipidemia, lípidos, índice de severidad de la enfermedad.



## **ABSTRACT**

**Background:** Studies show an inverse association between the activity of Rheumatoid Arthritis (RA) and the lipid profile, called "lipid paradox". After a systematic search, few studies were found in which the lipid profile was qualitatively associated with the activity of the disease, so it was considered to determine if there are significant differences between these two factors in patients with RA in our population.

**Objectives:** Determine differences in lipid profile and its association with disease activity in patients with RA.

**Materials and methods:** An observational, cross-sectional and analytical study was carried out in 120 patients with a diagnosis of RA who attended the Immuno Rheumatology service, who were classified according to the DAS-28 score in severe and non-severe. Then the values of lipid profile, CRP, ESR, and atherogenic index were collected. Finally, the values of the lipid profile vs. disease activity were analyzed.

**Results:** Of all the participants, it was found that 80.83% (n = 97) presented some type of dyslipidemia, with the increase in LDL-c being the most frequent (63.3%). When comparing the mean total cholesterol and HDL between the Non-severe and Severe patients, a  $p = 0.81$  and  $p = 0.43$  respectively were found. When performing the multivariate analysis, adjusted for age, sex, BMI and treatment, a  $p=0.25$  and  $p=0.24$  respectively were estimated.

**Conclusions:** No significant difference was found between the lipid profile and the severity of RA.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, Dyslipidemia, lipid profile, severity of the disease.

## **INTRODUCCIÓN**

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune, sistémica y crónica cuya prevalencia a nivel mundial es 0.3 a 1.2% (1,2). En Norte América su frecuencia es de 0.9-1.1%, siendo mayor en los nativos americanos (5.3-6.0%); en el norte Europeo de 0.8-1.1%; en Asia de 0.1 a 0.3% y en África de 0-0.3%(3,4). En Sudamérica el promedio está entre 0.1-0.5%, bordeando el límite inferior de la prevalencia mundial (3-5) y en Perú específicamente se ha registrado una prevalencia aproximada de 0.3-0.5% (6).

La edad de presentación oscila entre los 40-60 años; con un pico a los 50 años. Presenta mayor prevalencia en el sexo femenino con un ratio entre mujeres y hombres de 3:1(3,4,7,8). En Perú la edad promedio es 54.9 años  $\pm$  13 años y el ratio entre mujeres y hombres es 5.8:1 (9,10).

La presentación clásica de la enfermedad es la inflamación simétrica y rigidez matutina de articulaciones pequeñas y grandes, típicamente metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, que indican a su vez, actividad de la enfermedad (11,12). El diagnóstico se realiza según los criterios del Colegio Americano de Reumatología/EULAR del 2010, los cuales comprenden el compromiso inflamatorio articular, exámenes de laboratorio como factor reumatoide (FR), anticuerpo proteína anticitrulinada (anti-ccp), Proteína C reactiva (PCR) y/o Velocidad de sedimentación (VSG), y tiempo de enfermedad (12,13).

Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares representan la causa más importante de muerte entre los pacientes con AR y la dislipidemia es un factor de riesgo contribuyente (14, 15). En el 2009, van Halm VP et al, determinó que el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en pacientes con AR es de 2

a 3 veces mayor que en pacientes no diabéticos, casi equiparable al de pacientes con diabetes tipo 2 (16). En el 2008, un meta-análisis realizado por Aviña-Zuvieta JA et al, encontró que hay un mayor riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes con AR, siendo un 50% mayor en comparación con la población general, y las causas más frecuentes de mortalidad fueron los eventos cerebro vasculares (ACV) y enfermedades isquémicas cardíacas (IMA) (17).

Contrario a la población general, el riesgo cardiovascular en pacientes con AR no está completamente asociado a los factores de riesgo tradicionales como: tabaquismo, hipertensión arterial (HTA) y diabetes tipo 2; sino que se asocia principalmente a la alta carga inflamatoria sistémica; relacionada a su vez a mayor actividad de la enfermedad y aceleración de la aterosclerosis (15, 18). En el año 2015 en EEUU, Solomon DH et al. siguió una cohorte de 24,989 pacientes con AR durante 2.7 años, evaluó actividad de la enfermedad con el Clinical Disease Activity Index (CDAI) y registró eventos cardiovasculares o muerte por alguna causa cardiovascular, encontrando que la reducción de 10 puntos del CDAI se traducía en una disminución de un 21% del riesgo cardiovascular y un 53% de la actividad de la enfermedad. Se concluyó que a mayor actividad de la enfermedad existía un mayor riesgo cardiovascular. (17)

Dentro de los factores de riesgo cardiovasculares contribuyentes en la población general y el paciente con AR tenemos a la dislipidemia, definida como el aumento del LDL, colesterol total o disminución del HDL (15-20). En 2015, Deswal S et al. en Reino Unido, reclutó 50 mujeres entre 30 a 50 años con AR, quienes presentaron un aumento del perfil lipídico y un patrón lipídico aterogénico o de dislipidemia (21). La prevalencia de dislipidemia en pacientes con AR va entre

55-65%, y se ha observado con mayor frecuencia en etapas temprana de la enfermedad, incluso antes del diagnóstico del AR. (22). En 2016, un estudio transversal, prospectivo, realizado por Batún Garrido JA et al. en México, se encontró que de los 82 pacientes con AR reclutados, el 54,9% presentaban dislipidemia, siendo el 61% de estos pacientes en remisión (no actividad de la enfermedad).(23).

Bajo este contexto, existen estudios que demuestran una asociación inversa entre la inflamación de la AR, la alteración lipídica y el riesgo cardiovascular que este representa, bajo la denominación de “la paradoja de los lípidos”; sin embargo aún existen ciertas controversias con respecto al tema (24-31). En un estudio realizado por Hadda V et al, en India con 96 pacientes, se observó que el nivel de actividad de AR, medido de manera cuantitativa bajo los parámetros del DAS-28, presentaba una asociación inversa con los valores del perfil lipídico, resultando en un aumento de todos los valores de este al disminuir el valor del DAS-28, mas no fueron significativos, a excepción del HDL (32). En Argentina, Asbert P et al. en una muestra de 31 pacientes evaluó la asociación cuantitativa entre el perfil lipídico y la actividad de la enfermedad en AR temprana, con un promedio de DAS-28 aproximado de 5, se dividió el total de pacientes en 2 grupos con un punto de corte de DAS-28  $<3.2$  y  $\geq 3.2$ ; sin embargo, no se obtiene diferencias significativas entre el perfil lipídico entre ambos grupos (33). En Perú, Galindo J et al. en el año 2011, realizó un estudio transversal para calcular la prevalencia de dislipidemia en 44 pacientes con AR en el Hospital Cayetano Heredia; la cual resultó en 75%. Se describió además mayor valor cuantitativo del perfil lipídico

en pacientes con actividad moderada en comparación a la actividad severa, mas no se hizo un análisis estadístico (34).

Luego de una revisión sistemática en buscadores como pubmed, scholar google, science direct, elsevier, scielo, etc., no se logró encontrar estudios en población peruana que asocien de manera cualitativa la actividad de la enfermedad de AR con la alteración lipídica, y dada la alta prevalencia de dislipidemia en pacientes con AR en Perú y el riesgo que este representa, se propone realizar este estudio.

En el presente se determinará si existen diferencias significativas entre la actividad de la enfermedad y el perfil lipídico en pacientes con AR. De acuerdo a lo planteado en la literatura se hipotetiza que existe asociación inversa entre en el perfil lipídico y la actividad de la enfermedad en AR (leve, moderado y severo).

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño y lugar de estudio**

Se realizó un estudio observacional transversal analítico en pacientes que acudían al servicio de Inmuno Reumatología del Hospital Cayetano Heredia.

### **Población**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR que acudían al servicio de Inmuno Reumatología a su consulta médica. Estos debían tener entre 18-80 años de edad y el diagnóstico de AR que cumpliera con los criterios del Colegio Americano de Reumatología/EULAR del 2010. Se excluyeron gestantes, pacientes con superposición de otra enfermedad autoinmune concomitante, diabetes tipo 2, enfermedad renal, tratamiento actual con hipolipemiantes y que usaran más de 10 mg de Prednisona o equivalentes.

Para el cálculo del tamaño muestral, previamente se tomó como referencia lo encontrado por Ostojic P et al (36). Se estableció una desviación estándar esperada del colesterol total para los pacientes con DAS-28 <5.1 de 46.39 mg/dl, y para los pacientes con DAS-28  $\geq$  5.1 de 42.53 mg/dl, estimando una diferencia de medias a detectar de 23.20 mg/dl de colesterol total. Una vez definido los valores referenciales se usó el programa estadístico EPIDAT 4.2 y se calculó un tamaño muestral de 60 pares, entendiéndose 120 pacientes (60 pacientes para grupo actividad severa y 60 para el grupo sin actividad severa), con una potencia del 80% y nivel de confianza del 95%.

### **Procedimientos y técnicas**

Durante la consulta médica se verificó si el paciente cumplía con los criterios de elegibilidad, una vez confirmado se iniciaba la recolección de los datos los cuales

eran otorgados tanto por el paciente como por el médico reumatólogo. En cada caso se recopiló el perfil lipídico (colesterol total, HDL, triglicéridos, LDL calculado), PCR, VSG, índice aterogénico (relación colesterol total (CT) / HDL) así como antecedentes de la enfermedad. Luego de esto, los participantes fueron clasificados según la actividad de la enfermedad mediante el score DAS-28 en severo y no severo (33).

### **Definición de variables**

En el estudio se realizó la clasificación de la actividad de la enfermedad en AR según el score DAS-28 el cual fue aplicado durante la consulta por el médico reumatólogo encargado como parte de la evaluación rutinaria. Este score comprende: número de articulaciones dolorosas (0-28), número de articulaciones inflamadas (0-28), valoración global del paciente de su estado de salud (0-100), PCR y/o VSG. Finalmente la clasificación fue: actividad no severa con DAS-28 <5.1 y actividad severa con DAS-28  $\geq$  5.1

### **Aspectos éticos**

A los pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad se les explicaba en qué consistía el estudio, se les daba una hoja informativa y se les invitaba a participar en el mismo. De aceptar, se los enrolaba en el estudio. Todos los datos recolectados fueron registrados en una hoja Excel donde se codificaron los nombres de los pacientes. Solo los investigadores principales tuvieron acceso a la base de datos. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Hospital Cayetano Heredia.



## **Plan de Análisis**

Para el análisis de las variables dependientes (perfil lipídico, índice aterogénico, PCR, VSG), así como los covariables: edad, tiempo de enfermedad, índice de masa corporal, se utilizó la media y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión, respectivamente. La comparación fue mediante diferencias de medias mediante la prueba t de Student (distribución paramétrica) o Mann-Whitney (no paramétrica) según corresponda.

Para las variables categóricas (covariables: sexo, uso de FARME, uso de corticoides, tabaquismo) se utilizó la prueba de chi-cuadrado. En ambos casos se estableció la significancia estadística para un valor  $p < 0.05$  y un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para responder a la hipótesis alterna de si existen diferencias significativas entre el perfil lipídico y la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide en un hospital público. Del mismo modo se realizó un ajuste por co-variables, para posibles confusores mediante regresión lineal múltiple, en cumplimiento de los supuestos (No multicolinealidad, homocedasticidad, independencia de los errores, distribución normal de los errores, independencia y linealidad).

## **RESULTADOS**

Se recolectaron un total de 120 participantes con AR, 60 pacientes con actividad severa ( $DAS28 \geq 5.1$ ) y 60 con actividad no severa ( $DAS28 < 5.1$ ), encontrándose un DAS28 promedio de 4.8 en el total de la población; siendo la media de 3,5 en varones y 4.9 en mujeres.

La edad media de la población fue 55.7 años, siendo 42.8 años la media de edad al momento del diagnóstico. La proporción entre varones y mujeres fue de 1:14, siendo el 100% de varones no severos. **TABLA 1**

El 68.3% (n=82) del total de pacientes usaron prednisona, de los cuales el 80% eran pacientes con actividad severa ( $p < 0.01$ ). El fármaco modificador de la enfermedad (FARME) más usado fue el metotrexato (n = 89), encontrándose que el 85% de los pacientes con actividad no severa fueron tributarios del mismo, encontrándose un  $p < 0.01$  en comparación con los severos. El 64.16% (n=77) del total de pacientes usó algún FARME como monoterapia, siendo el 37.5% en el grupo con actividad no severa. **TABLA 1**

Se encontró que la media de colesterol total de pacientes severos y no severos fue de 195.51 y 197.23 respectivamente, y la del HDL fue de 55.71 y 53.45 respectivamente. Al comparar la media de colesterol total y HDL entre los grupos no severos y severos, se encontró un  $p=0.81$  y  $p=0.43$  respectivamente. Al realizar el análisis multivariado, ajustado por edad, sexo, IMC y tratamiento, se estimó un  $p=0.25$  y  $p=0.24$  respectivamente. **TABLA 2**

Del total de la población se encontró que el 80.83% (n = 97) presentó algún tipo de dislipidemia, siendo la dislipidemia por LDL-c la más frecuente (63.3%).

**TABLA 3**

## **DISCUSIÓN**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune con predilección por el sexo femenino, cuya proporción estimada es 3:1 en relación con el sexo masculino (3,4); sin embargo en el estudio peruano COPCORD se encontró un ratio 5.8:1 (10). En el presente estudio se estimó una relación mujeres - hombres de 14:1, si bien la proporción es mayor a lo encontrado en la literatura, esta disparidad podría deberse a los criterios de elegibilidad propuestos en nuestro estudio.

Se observó que el 100% de pacientes varones (n=8) fueron no severos, esto es comparable a lo encontrado por Intriago et al. en Guayaquil (37), donde se observó que las mujeres presentaron mayor severidad en comparación con los varones, encontrándose un promedio de DAS-28 de 2.5 en varones y 3.4 en mujeres (p=0.01). Si bien la proporción es similar, en nuestro estudio se encontró mayor nivel de actividad (DAS-28 de 3.5 y 4.9 en varones y mujeres respectivamente con p= 0.01).

Del mismo modo, se evidenció que la media de edad fue de 42.8 años al momento del diagnóstico de la artritis reumatoide, resultado que difiere de lo hallado en un estudio nacional por Medina et al. (9), donde se estimó una edad media de diagnóstico de 54.9 años. Esto podría explicarse porque en el presente estudio, se encontraron 26 pacientes que debutaron con AR antes de los 30 años.

En cuanto al tratamiento, se reporta que el uso de prednisona fue mayor en los pacientes con actividad severa (80%) en comparación con los no severos (56,6%), resultado que podría guardar relación con el objetivo de controlar la cascada inflamatoria con el uso de corticoterapia en la fase aguda de la actividad de la

enfermedad. Por otro lado, se encontró que el metotrexato fue el FARME más usado, 74.1% (n=89), en combinación o monoterapia; seguido por la leflunomida, 14.1% (n=17); sulfasalazina, 8.3% (n=10); azatioprina, 2.5% (n=3) e hidroxicloroquina, 2.5% (n=3). Cuando se evaluó la combinación o no de terapia FARME, se encontró que la monoterapia con metotrexato se presentó en el 64.1% (n=77), siendo más frecuente en el grupo con actividad no severa, 37.5% (n=45). La doble terapia FARME se encontró en 17.5% (n=21), siendo la combinación metotrexato + leflunomida la más frecuente.

Por otro lado, se encontró que el 16.6% (n=20), no usaba ningún tipo de FARME. Esto podría explicar por tratarse de pacientes de reciente diagnóstico y se iniciaría el tratamiento al momento en el que se realizaba el estudio, así como posibles casos de abandono del tratamiento.

Es conocido que los pacientes con AR presentan elevado riesgo cardiovascular, en el estudio CARRE se encontró que el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR es 2 a 3 veces mayor que la población no diabética, considerándose equiparable a la diabetes mellitus (16). Es conocido que la alteración del nivel de lípidos es un factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares, se estima que la prevalencia de dislipidemia en los pacientes con AR es de 55 – 65% (22,38); por otro lado, Galindo et al. (34) en Perú, en el Hospital Cayetano Heredia encontró una prevalencia del 75% (n=33). Estos resultados son coherentes con lo encontrado en el presente estudio, donde se halló que el 80.83% (n=97) de los pacientes con AR tiene algún tipo de dislipidemia, siendo la elevación de LDL-c la más frecuente (63%), seguido por la elevación del colesterol total (46%).

El comportamiento de los lípidos en la AR tiene un efecto paradójico en relación con la inflamación. A este fenómeno se le conoce como la paradoja de los lípidos en la AR (29,32). Esta contempla un efecto inversamente proporcional entre el nivel de lípidos, el efecto inflamatorio (PCR, VSG) y el riesgo cardiovascular. Donde a menor nivel de lípidos, existe un riesgo mayor de presentar eventos cardiovasculares (29). Sin embargo, es poca la evidencia donde se busca la asociación entre la actividad de la AR y el nivel de lípidos.

En cuanto al análisis de la asociación entre el perfil lipídico y la severidad de la actividad de la AR, se encontró que la diferencia de medias de las variables principales (colesterol total y HDL) no presentaron asociación ( $p=0.24$  y  $p=0.25$  respectivamente) luego de realizar el ajuste por edad, sexo, IMC y tratamiento. Resultado que guarda relación con lo encontrado por Ostojic et al. (36), quien no encontró asociación entre severidad y colesterol total; sin embargo, la asociación entre HDL-c y la severidad fue significativa ( $p= 0.04$ ).

Debido a la naturaleza del estudio, se contó con algunas limitaciones, como no poder estimar causalidad entre la severidad de la actividad de la AR y la alteración de los niveles del perfil lipídico. Del mismo modo no se realizó un ajuste estadístico que considere la dieta y la posible asociación con el perfil lipídico.

Dentro de las fortalezas destaca el hallazgo de la elevada prevalencia de dislipidemia en los pacientes con AR, la determinación de la asociación entre la severidad de la actividad y el perfil lipídico ajustado por las variaciones correspondientes.

## **CONCLUSIONES**

En el presente estudio no se encontró asociación significativa entre la severidad de la AR y los niveles de colesterol total y HDL-c, pero se sugieren futuros estudios con poblaciones más grandes que permita determinar diferencias significativas entre dichos valores. También hay que destacar el hallazgo del porcentaje de pacientes con dislipidemia, los cuales representaron el 80.83% de la población estudiada.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Silman A, Horchberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. Oxford: Medical Publications, 1993.
2. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. Rev española Reumatol. 2002;29:86–9.
3. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2005;4(3):130–6.
4. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. Autoimmunity Reviews The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease :Rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2010;9:288–92.
5. Hernández P, Hernández S, Rodríguez M, Morejón G, Rodríguez M, Cuellar H. Caracterización clínico-epidemiológica y tratamiento precoz en la artritis reumatoide temprana. Rev Cuba Reumatología. 2012;14.
6. Gamboa DR, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho J, Gutiérrez C, et al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal : resultados del primer estudio Copcord en el Perú. Rev Peruana de Reumatología. 2009;15(1):40–6.
7. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Rheumatoid arthritis and mortality. Curr Rheumatol Rep. 2010;12(5):379–85.
8. Bautista-Molano W, Fernández-Avila D, Jiménez R, Cardozo R, Marín A, Soler M del P, et al. Perfil epidemiológico de pacientes colombianos con artritis reumatoide evaluados en una clínica especializada de atención integral. Reumatol Clin. 2016;12(6):313–8.

9. Medina M, Acevedo-Vásquez E, Gutierrez C, Perich R, Sanchez-Torres A, Ponce De Leon D, et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in an urban mestizo population. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(4):1–10
10. Acevedo-Vásquez EM. Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú. *Rev Soc Peru Med interna*. 2012;25(1):31–7.
11. Mendoza-vázquez G, Rocha-muñoz AD, Guerra-soto ADJ, Ramírez-villafaña M, González-sánchez AG, Gámez-nava JI, et al. Artritis reumatoide y dislipidemias. *El residente*. 2013;8(1):12–22.
12. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2014;49:48–52.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism. J Am Coll Rheumatol*. 2010;62(9):2569–81.
14. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR, et al. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence , Diagnosis , Therapy, and Policy Issues A Report From the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25).
15. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2009; 8(8): 663-667
16. Van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular



- disease: A cross-sectional study, the CARRÉ Investigation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(9): 1395-1400
17. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, y Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care and Research*. 2008; 59(12): 1690-1697
  18. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z and Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology*. 2014; 53(12): 2143-2154
  19. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, et al. Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events. *Arthritis and Rheumatology*. 2015; 67(6): 1449-1455
  20. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinol Nutr*. 2004; 51(5): 254-65
  21. Deswal S, Deswal M, Goel V, Singh H. Dyslipidemia in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Health Sciences & Research*. 2016; 6(1): 180-184
  22. Bag-Ozbek A, Giles JT. Inflammation, Adiposity, and Atherogenic Dyslipidemia in Rheumatoid Arthritis: Is There a Paradoxical Relationship?. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015; 15(497)

23. Batún JAdJ, Hernández E, Olán F. Dislipidemia y riesgo aterogénico en pacientes con artritis reumatoide. *Clin Investig Arterioscler*. 2016; 28(3): 123-131
24. Mendoza-Vázquez G, Rocha-Muñoz AD, Guerra-Soto ADJ, Ramírez-Villafaña M, González-Sánchez AG, Gámez-Nava JI, et al. Artritis reumatoide y dislipidemias. 2013;8(1):12–22.
25. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Michael E, et al. The Association Between Reduction in Inflammation and Changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015; 1–8.
26. Seven A, Aslan M, Hamuryudan V. Lipid, protein, DNA oxidation and antioxidant status in rheumatoid arthritis. *ELSEVIER*. 2008; 41: 538–43.
27. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid Arthritis : A Disease Associated with Accelerated Atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 35:8–17.
28. González-Gay MA, González-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis : bridging an apparent paradox. *Ann Rheumatol Dis*. 2014; 73(7):1281–3.
29. Amezaga M, Suarez-Almazor ME. Lipid Paradox in Rheumatoid Arthritis : Changes With Rheumatoid Arthritis Therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2012; 14:428–37.
30. Liao KP, Cai T, Gainer VS, Cagan A, Murphy SN, Liu C, et al. Lipid and Lipoprotein Levels and Trend in Rheumatoid Arthritis Compared to the

- General Population. American College of Rheumatology 2013;65(12):2046–50.
31. Bag-Ozbek A, Giles JT. Inflammation , Adiposity , and Atherogenic Dyslipidemia in Rheumatoid Arthritis : Is There a Paradoxical Relationship? *Curr Allergy Asthma Rep* 2015
  32. Hadda V, Handa R, Aggarwal P, Lakshmy R, Kumar U, Pandey RM. Diseases activity and lipids in rheumatoid arthritis: A prospective study. *Indian J Rheumatol.* 2007;2(4):137–40.
  33. Asbert, P; Alba, P; Alessio, D; Subils, G; Dotto, G; Demarchi, M; Albiero, E; Salica, D; Martinez F. Prevalencia de dislipidemia en artritis temprana y su relación con actividad inflamatoria. *Rev Fac Cienc Med.* 2017;74(3):256–62
  34. Galindo J, Natividad J, Orellano C, Calvo A, Berrocal A. Dislipidemia en pacientes con artritis reumatoide atendidos en un hospital general . *Rev Med Hered.* 2011;22:47–53.
  35. Fransen J, van Riel P. The Disease Activity score and EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin N Am.* 2009. 35(4): 745–757
  36. Ostojic P, Bartolovic D. Disease activity, obesity, functional disability, and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2016; 75:716–722
  37. Intriago M, Maldonado G, Cárdenas J, Ríos C. Clinical Characteristics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Differences between Genders. *The Scientific World Journal.* 2019; 2019.
  38. Kavanaugh A. Dyslipoproteinaemia in a subset of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:551–2.

## ANEXOS

**Tabla 1.** Características basales de la población de estudio.

|   | <b>DAS28 &lt; 5.1<br/>(NO SEVERO)</b> | <b>DAS28 ≥ 5.1<br/>(SEVERO)</b> | <b>P valor</b> |
|---|---------------------------------------|---------------------------------|----------------|
| <b>Edad</b>                                   | 51.5 ± 13.9 años                      | 59.9 ± 20.7 años                | 0.01           |
| <b>Sexo</b>                                   |                                       |                                 | < 0.01*        |
| <b>Femenino</b>                               | 52 (86.67%)                           | 60 (100%)                       |                |
| <b>Masculino</b>                              | 8 (13.33%)                            | 0 (0%)                          |                |
| <b>IMC</b>                                    | 26.65 ± 4.33                          | 26.75 ± 4.66                    | 0.90           |
| <b>Tiempo de enfermedad</b>                   | 13.6 ± 10.6 años                      | 12.2 ± 10.4 años                | 0.46           |
| <b>Tiempo de tratamiento<br/>FARME actual</b> | 4.8 ± 3.9 años                        | 1.9 ± 1.5 años                  | 0.01*          |
| <b>VSG</b>                                    | 34.8 ± 20.9                           | 49.8 ± 22.5                     | < 0.01*        |
| <b>Uso de Prednisona</b>                      |                                       |                                 | < 0.01*        |
| <b>SI</b>                                     | 34 (56.67%)                           | 48 (80.00%)                     |                |
| <b>NO</b>                                     | 26 (43.33%)                           | 12 (20.00%)                     |                |
| <b>Dosis de Prednisona</b>                    | 5.7 ± 2.3 mg                          | 6.4 ± 2.4 mg                    | 0.19           |
| <b>Uso de Metotrexato</b>                     |                                       |                                 | < 0.01*        |
| <b>SI</b>                                     | 51 (85.00%)                           | 38 (63.33%)                     |                |
| <b>NO</b>                                     | 9 (15.00%)                            | 22 (36.67%)                     |                |
| <b>Dosis de Metotrexato</b>                   | 15.7 ± 3.5 mg                         | 15.0 ± 5.9 mg                   | 0.52           |
| <b>Uso de leflunomida</b>                     |                                       |                                 | 0.22           |
| <b>SI</b>                                     | 7 (11.67%)                            | 10 (16.67%)                     |                |
| <b>NO</b>                                     | 53 (88.33%)                           | 50 (83.33%)                     |                |
| <b>Dosis de leflunomida</b>                   | 17.1 ± 4.8 mg                         | 20 ± 01 mg                      | 0.07           |
| <b>Uso de sulfasalazina</b>                   |                                       |                                 | 0.10           |
| <b>SI</b>                                     | 3 (5.00%)                             | 7 (11.67%)                      |                |
| <b>NO</b>                                     | 57 (95.00%)                           | 53 (88.33%)                     |                |
| <b>Dosis de sulfasalazina</b>                 | 1,3 ± 1,3 gr                          | 1.7 ± 0.9 gr                    | 0.47           |
| <b>Uso de azatioprina</b>                     |                                       |                                 | 0.31           |
| <b>SI</b>                                     | 2 (3.33%)                             | 1 (1.67%)                       |                |
| <b>NO</b>                                     | 58 (96.67%)                           | 59 (98.33%)                     |                |

|                                 |                |             |       |
|---------------------------------|----------------|-------------|-------|
| <b>Dosis de azatioprina</b>     | 87.5 ± 12.5 mg | 50 mg       | 0.2   |
| <b>Uso de hidroxiclороquina</b> | 1 (1.67%)      | 2 (3.33%)   | 0.31  |
| <b>SI</b>                       | 59 (98.33%)    | 58 (96.67%) |       |
| <b>NO</b>                       |                |             |       |
| <b>Monoterapia FARME</b>        | 45 (37.5%)     | 32 (26.66%) | 0.01* |
| <b>Doble terapia FARME</b>      | 8 (6.66%)      | 13 (10.88%) | 0.2   |
| <b>Triple terapia FARME</b>     | 1 (0.83%)      | 1 (0.83%)   | 1     |
| <b>No tratamiento FARME</b>     | 6 (5%)         | 14 (11.66%) | 0.02  |
| <b>Hábito tabáquico</b>         | 0              | 1 (0.83%)   | -     |

IMC: Índice de Masa Corporal, VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, FARME: fármaco modificador de la enfermedad.

\*Se establece significancia estadística para un P valor: <0.05 con un intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 2. Asociación entre la severidad de la actividad de la artritis reumatoide y el perfil lipídico.**

|  | <b>Colesterol total</b><br>$\bar{x}$ (DS) | <b>HDL</b><br>$\bar{x}$ (DS) | <b>LDL</b><br>$\bar{x}$ (DS) | <b>Triglicéridos</b><br>$\bar{x}$ (DS) | <b>IA</b><br>$\bar{x}$ (DS) |
|--|---|------------------------------|------------------------------|--|-----------------------------|
| <b>DAS 28 &lt; 5.1</b><br>(No severos)         | 197.23<br>± 46.67                         | 53.45<br>± 15.32             | 113<br>± 39.81               | 143.43<br>± 83.25                      | 3.90<br>± 1.27              |
| <b>DAS 28 ≥ 5.1</b><br>(severos)               | 195.51<br>± 34.26                         | 55.71<br>± 16.09             | 109.02<br>± 28.33            | 153.91<br>± 69.12                      | 3.79<br>± 1.37              |
| <b>P valor*</b>                                | 0.81                                      | 0.43                         | 0.48                         | 0.47                                   | 0.65                        |
| <b>Análisis multivariado</b><br>†<br>(P valor) | 0.25                                      | 0.24                         | 0.25                         | 0.25                                   | 0.55                        |

IA: índice aterogénico (colesterol total / HDL), HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad.

$\bar{x}$ : media, DS: desviación estándar

\*P valor: <0.05 indica significancia estadística entre la diferencia de medias del perfil lipídico entre pacientes severos y no severos con un intervalo de confianza del 95%.

† Análisis multivariado ajustado por edad, sexo, IMC (índice de masa corporal) y tratamiento.

**Tabla 3. Frecuencia de dislipidemia en pacientes con artritis reumatoide según ATPIII**

| <b>Número de pacientes con dislipidemia</b>               | <b>N (%)</b>       |
|---|--------------------|
| <b>Número total de pacientes con dislipidemia</b>         | <b>97 (80.83%)</b> |
| <b>Número de pacientes según el tipo de dislipidemia</b>  |                    |
| <b>CT <math>\geq</math> 200mg/dl</b>                      | <b>56 (46.67%)</b> |
| <b>HDL-c <math>&lt;</math> 40 mg/dl</b>                   | <b>20 (16.67%)</b> |
| <b>Triglicéridos elevados <math>\geq</math> 150 mg/dl</b> | <b>48 (42.50%)</b> |
| <b>LDL-c <math>\geq</math> 100 mg/dl</b>                  | <b>76 (63.33%)</b> |

CT: colesterol total, HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad.