

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE CON PATOLOGÍA REUMÁTICA

Servicio de Pediatría

Hospital Clínico Universitario de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Carlos Benítez Ballesteros

6º Curso Medicina UVA

Trabajo de Fin de Grado

Tutoras: Elena Urbaneja Rodríguez

Rebeca Garrote Molpeceres

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	3
II.	INTRODUCCIÓN	4
III.	OBJETIVOS.....	5
IV.	METODOLOGÍA.....	6
V.	RESULTADOS.....	8
VI.	DISCUSIÓN.....	18
VII.	CONCLUSIONES	19
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	21
IX.	ANEXO	23

I. RESUMEN

Introducción: La Reumatología Pediátrica es la subespecialidad de la Pediatría que estudia las patologías músculo-esqueléticas no traumáticas en la infancia. Dentro del total de pacientes, los adolescentes afectados de este tipo de enfermedades tienen unas características propias que podrían contribuir al desarrollo de un mayor riesgo cardiovascular.

Objetivos: Valorar la posible existencia de factores de riesgo cardiovascular en una muestra de pacientes adolescentes con patología reumática.

Material y métodos: Estudio observacional transversal que incluyó a adolescentes (12-18 años) diagnosticados de patología reumatológica durante la infancia. El estudio se realizó mediante la revisión de historias clínicas. Se realizaron análisis descriptivo y analítico de eventos cardiovasculares (ECV) y factores predisponentes (como los definitorios del síndrome metabólico) comparando grupos de pacientes etiquetados según su patología reumatológica de base en “patología sistémica” vs “no sistémica”.

Resultados: Se incluyeron un total de 31 pacientes, siendo un 67,7% (21) mujeres. Mediana etaria al diagnóstico: 10 años (8 – 12), mediana etaria actual: 15 años (14 – 17) y mediana de tiempo de evolución de enfermedad: 4 años (3 – 6). Las patologías más frecuentes fueron: 41,9% (13) Artritis idiopática juvenil (AIJ), 12,9% (4) enfermedades autoinflamatorias y otro 12,9% (4) esclerosis localizadas. Un 29% (9) tuvo antecedentes familiares de riesgo cardiovascular y un 48,4% (15) de autoinmunidad. Un paciente presentó insuficiencia renal secundaria a nefropatía lúpica. Ningún paciente sufrió diabetes mellitus tipo I ni síndrome metabólico. Un 32,3% (10) refirió ingesta de alcohol y otro 32,3% (10) fumaba. Un 58% (18) siguió dieta mediterránea y un 45% (14) practicó ejercicio físico. La comparación de variables según distribución por “patología sistémica” o “no sistémica” solo mostró diferencias en niveles de 25-OH-vitamina-D ($p < 0,05$), siendo deficitaria en toda la serie. Se registraron 2 ECV (fenómeno de Raynaud), uno en cada grupo.

Conclusiones: En nuestra serie, aunque corta, se objetivó la presencia de ECV en 2 adolescentes, hecho infrecuente en adolescentes sanos. Encontramos bajos niveles de 25-OH-vitamina-D en toda la muestra, menores en niños con “patología sistémica”, lo que se relacionó en algunas series con enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: Eventos cardiovasculares pediátricos, patología reumatológica infantil.

II. INTRODUCCIÓN

La Reumatología Pediátrica es la subespecialidad de la Pediatría que se encarga del estudio de las enfermedades del tejido conectivo y de los trastornos médicos relacionados con el aparato locomotor en niños y adolescentes, con el objetivo último de evitar o reducir su impacto físico, psíquico y social mediante una adecuada prevención, diagnóstico y tratamiento (1).

Este tipo de enfermedades inflamatorias generan un gran impacto económico y biopsicosocial, tanto para los pacientes como para sus familiares, ya que constituyen un grupo heterogéneo de patologías con manifestaciones clínicas y pronóstico muy variables.

La verdadera incidencia y prevalencia de las enfermedades reumáticas en pacientes pediátricos no está del todo aclarada. En general, afectan a todo tipo de razas y zonas geográficas, estimándose entre 1,3% y 1,6% del total de la morbilidad en la infancia (1).

En el Hospital Clínico Universitario de Valladolid existe dicha subespecialidad pediátrica desde la década de los 70, agrupando desde entonces un gran número de pacientes con estas patologías que acuden derivados desde diversos puntos de Castilla y León.

Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen una de las principales causas de muerte en todo el mundo y, según la OMS, se reconoce una auténtica epidemia actual de este tipo de patologías, que conlleva a una importante morbimortalidad y a un gran gasto sanitario.

Aunque las ECV son una causa bien conocida de muerte en adultos, no es así en niños y adolescentes, existiendo muy pocos estudios en la literatura que analicen posibles factores de riesgo cardiovascular en las primeras décadas de la vida en niños sanos y enfermos y la posibilidad de eventos cardiovasculares posteriores (2).

Cabe señalar además que los factores de riesgo cardiovascular son una serie de circunstancias biológicas que pueden ayudar a discernir la posibilidad de padecer un evento vascular posterior, ya sea cardíaco, cerebral o vascular periférico, siendo un término que no necesariamente implica causalidad, sino un mayor riesgo. Son muchos los factores que desempeñan este papel y el poder identificarlos y estudiarlos de forma precoz permitirá poder identificar a pacientes que tengan más probabilidad de problemas cardiovasculares y metabólicos en la edad adulta, pudiendo establecerse una intervención médica temprana mediante unas normas higiénico-dietéticas y un seguimiento estrecho que disminuya su riesgo futuro.

En población adulta está claramente demostrado que las enfermedades inflamatorias (incluyendo las enfermedades reumáticas) se han asociado con un aumento de morbimortalidad cardiovascular y aterosclerosis acelerada, constituyendo por tanto la enfermedad cardiovascular la principal causa de muerte en estos pacientes, comprobándose también que las enfermedades reumáticas se consideran por sí mismas factores de riesgo cardiovascular (3) (4).

Los factores clásicos de riesgo cardiovascular (HTA, DM, obesidad y dislipemia) son cruciales para el desarrollo de ECV en pacientes con patología reumática, pero no explican de manera independiente los trastornos cardiovasculares por sus diferentes caracteres multifactoriales. Debemos destacar que hay una serie de factores propios de las patologías reumáticas que favorecen por sí solos la incidencia de las ECV, como son el estado inflamatorio crónico propio que conlleva la enfermedad (en este estado intervienen numerosos mediadores inmunológicos, componentes inflamatorios y estrés oxidativo que conllevan a daño-disfunción endotelial y activación del complemento, favoreciendo todos ellos el desarrollo de ECV). Además se conoce que otros factores relacionados con estas enfermedades reumáticas (pautas de tratamiento y tipo de fármaco utilizado, tiempo de evolución de la enfermedad, obesidad, sedentarismo, etc) también pueden relacionarse con un aumento del riesgo de ECV (5) (6) (7) (8).

La poca supervivencia y expectativas de vida que han tenido los pacientes reumáticos en décadas pasadas no permitían un seguimiento a lo largo del tiempo y, por tanto, no se daba la oportunidad de poder actuar sobre los componentes que podrían derivar en algún tipo de enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular (9). Actualmente, gracias a los numerosos avances en el manejo de estos enfermos, se pueden identificar factores que influyan en su evolución para poder modificar aquellos que consideramos inadecuados y poder disminuir así su riesgo cardiovascular futuro (10) (11).

III. OBJETIVOS

- OBJETIVO PRINCIPAL:

El objetivo principal del presente trabajo fue valorar la posible existencia de factores de riesgo cardiovascular en una muestra de pacientes adolescentes con patología reumática.

- OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Estudiar la relación entre diferentes parámetros clínicos (sexo, tipo de enfermedad, edad de debut y tiempo de evolución de la enfermedad, gravedad de la misma, hábitos de vida, etc) y la aparición de factores de riesgo cardiovascular (sobrepeso-obesidad, HTA, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperlipidemia) que puedan predisponer a patología cardiovascular precoz en las diferentes patologías reumáticas seleccionadas.
2. Estudiar la relación entre la presencia de antecedentes de ECV en familiares y su posible implicación en la aparición de factores de riesgo y/o patología cardiovascular en nuestros pacientes.
3. Determinar los valores de determinados parámetros analíticos (glucemia, insulina, perfiles lipídico, hepático y renal, reactantes de fase aguda, homocisteína, vitamina A, D, zinc, hierro,

ferritina) en nuestros pacientes y estudiar la posible relación de estos con la aparición de factores de riesgo cardiovascular (sobrepeso-obesidad, HTA, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperlipidemia) que puedan predisponer a patología cardiovascular precoz en las diferentes patologías reumáticas seleccionadas.

4. Estudiar cuántos de nuestros pacientes cumplen criterios de síndrome metabólico.
5. Estudiar si alguno de los pacientes ha desarrollado algún tipo de ECV precoz en las diferentes patologías reumáticas seleccionadas.
6. Determinar en nuestra muestra unos valores de grosor de íntima-media carotídeos en función de la edad y sexo para compararlos con los publicados en la literatura, correlacionarlos con diferentes variables (tipo de enfermedad reumática, duración y actividad de la enfermedad, niveles de TA, dislipemia, IMC, uso de corticoides, etc) y ver si pueden relacionarse con un mayor riesgo de ECV.
7. Definir, si es que existiesen, hábitos de vida que pudiesen favorecer ECV y cuáles son los factores de riesgo cardiovascular más destacados en nuestros pacientes adolescentes con patología reumática con el fin poner en marcha un programa de intervención precoz desde la consulta para promover aquellas recomendaciones y hábitos de vida saludables que puedan disminuir el riesgo de ECV futuras.

IV. METODOLOGÍA

- MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional y transversal sobre una muestra de pacientes adolescentes afectos de diversas patologías reumatológicas diagnosticadas en la infancia, en los que se ha estudiado la existencia de distintos factores de riesgo cardiovascular. Se analizaron diferencias por sexo, edad, tipo de enfermedad y tratamiento, valores analíticos, antecedentes familiares y presencia de ECV.

La población de estudio fue una muestra de 31 pacientes con patología reumática crónica con edades comprendidas entre los 12 y 18 años residentes en Castilla y León, que hayan sido diagnosticados y seguidos en la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por enfermedad reumatológica con debut durante la infancia, con una duración desde el diagnóstico hasta la actualidad de, al menos, 3 años.

Se incluyeron pacientes de todas las enfermedades reumatológicas más prevalentes en Pediatría:

- Artritis idiopática juvenil (AIJ), con representación de todos los subtipos de dicha enfermedad.
- Lupus eritematoso sistémico (LES).
- Esclerosis en sus formas sistémica y localizada.
- Vasculitis.

-Enfermedades autoinflamatorias.

-Uveítis idiopáticas.

-Síndromes de solapamiento.

Las variables de identificación del paciente fueron: Código de identificación del paciente (CIP) y sexo (varón o mujer).

Las variables clínico-epidemiológicas analizadas fueron: Tipo de enfermedad reumática diagnosticada (AIJ, LES, esclerosis sistémica, esclerosis localizada, vasculitis, enfermedad autoinflamatoria, uveítis idiopática, síndrome de solapamiento); edad al diagnóstico (años); tiempo de evolución de la enfermedad (años); edad actual (años), raza (caucásica o no caucásica); antecedentes familiares de patología reumática y/o autoinmune (sí o no); antecedentes familiares de patología cardiovascular (sí o no); antecedentes personales de otra patología autoinmune (sí o no); antecedentes personales de patología cardiovascular (sí o no); consumo tabaco (sí o no); consumo de alcohol (sí o no); tratamiento corticoideo (sí o no); tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (sí o no); tratamiento con fármacos biológicos (sí o no), estado actual de la enfermedad (actividad o inactividad); sedentarismo (sí o no); dieta mediterránea (sí o no).

Las variables analíticas analizadas fueron: IMC en última visita (kg/m^2 y percentil según gráfica de Orbegozo); perímetro de cintura en última visita (cm y percentil según gráfica de Orbegozo) para cálculo del índice cintura/estatura (cm); medición de TA en última visita (mmHg y percentil); estudio de perfil glucémico (glucemia en ayunas e insulina); estudio de perfil renal (creatinina, urea y ácido úrico), estudio de perfil hepático (GOT, GPT y GTT); estudio de perfil lipídico (colesterol y triglicéridos); estudio de reactantes de fase aguda (PCR, VSG y ferritina); estudio de niveles de zinc, homocisteína, hierro y vitaminas A y D.

En una segunda fase del estudio a realizar entre Marzo-Abril 2020, se pretendía analizar mediante ecografía el grosor-diámetro de la íntima-media carotídea de estos pacientes, para determinar unos valores de referencia, compararlos con los escasos estudios publicados en población pediátrica (12) (13) (14) y establecer si existían valores en nuestra muestra que pudiesen predisponer a un mayor riesgo cardiovascular futuro, pero debido a la inesperada situación epidemiológica en la que nos vimos envueltos por la pandemia COVID-19, dicha fase del estudio no se pudo completar, ya que no se ha podido citar a los pacientes para su realización. No obstante, esperamos poder retomar la actividad científica para recoger dichos datos con la mayor brevedad posible y utilizarlos en futuros proyectos de investigación que tomen como base los resultados de este TFG.

- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

De las variables cuantitativas se expresaron la mediana con los cuartiles primero y tercero como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), que reflejó el número de casos en la población establecida durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%). Se ha utilizado el test de Shapiro Wilk para la comprobación de la normalidad.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson, se analizó la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 es mayor de un 20%, se utilizó el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías. Para comparar variables cualitativas con cuantitativas se utilizó el test T de Student para muestras independientes. En el caso de que las variables no cumplieran la normalidad dicho análisis se efectuó con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

- CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El desarrollo del proyecto se ha realizado respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecieron los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se han comprometido a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio fuese separado de los datos de identificación personal de modo que se asegure el anonimato de cada paciente; respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por la que aprobó el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por los que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

El acceso a la información clínica, en este caso con fines docentes o de investigación, correspondió únicamente al Tutor/Profesor Asociado en el Centro Sanitario.

V. RESULTADOS

- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Se incluyeron un total de 31 pacientes en el estudio. Un 67,7% (21) fueron del sexo femenino. La mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad reumática fue de 10 años (8 – 12), con una mediana de edad actual de 15 años (14 – 17) y una mediana de tiempo de evolución de la enfermedad de 4 años (3 – 6).

La distribución de los principales diagnósticos fue: 41,9% (13) con AIJ (4 formas de AIJ poliarticular, 3 AIJ artritis relacionada con entesitis, 2 AIJ oligoarticulares, 2 AIJ indiferenciadas, 1 AIJ sistémica y 1 AIJ psoriásica), 12,9% (4) con enfermedades autoinflamatorias (2 fiebres mediterráneas familiares, 1 enfermedad de Behçet y 1 osteomielitis crónica recurrente multifocal), 12,9% (4) con esclerosis localizada, 9,7% (3) con lupus, 9,7% (3) con vasculitis (2 enfermedades de Kawasaki y 1 púrpura de Schönlein - Henoch), 6,5% (2) con uveítis idiopáticas, 3,2% (1) con esclerosis sistémica y otro 3,2% (1) con escleromiositis (**Figura 1**).

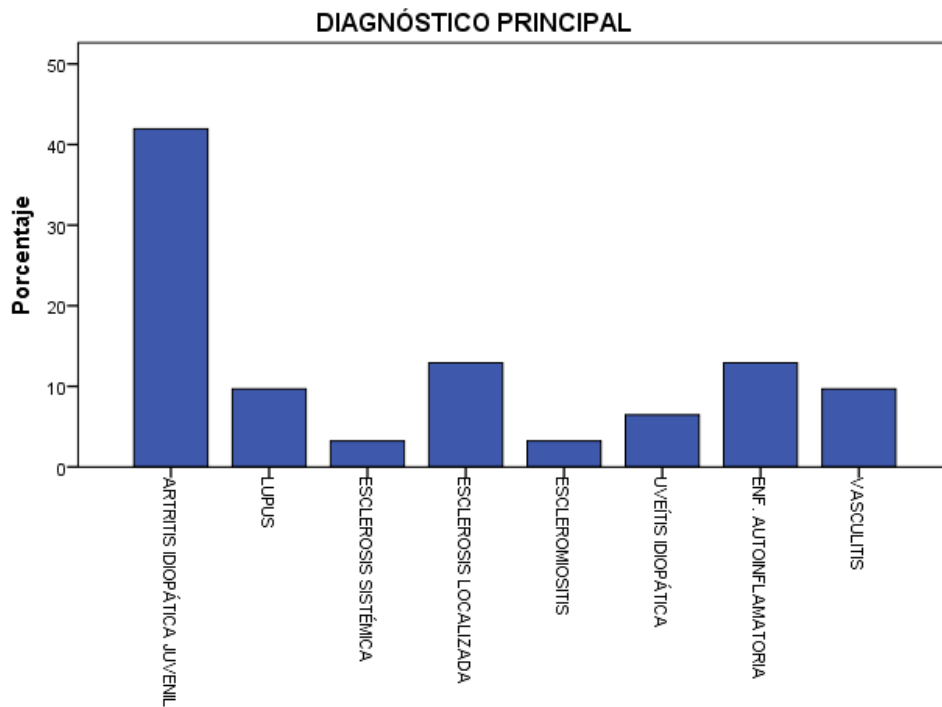


Figura 1: Distribución porcentual de las patologías reumatológicas diagnosticadas.

Respecto a los antecedentes a destacar, un 29% (9) presentó antecedentes familiares de riesgo cardiovascular en familiares de hasta segundo grado y un 48,4% (15) antecedentes familiares de patología reumatológica y/o autoinmune.

Respecto a la asociación en el propio paciente de alguna enfermedad que aumentase el riesgo cardiovascular 2 pacientes presentaron fenómeno de Raynaud (1 esclerosis sistémica y 1 escleromiositis), un único paciente presentó insuficiencia renal secundaria a su enfermedad de base (lupus con nefropatía lúpica grado IV) y ningún paciente asoció diabetes mellitus tipo I.

Respecto a los hábitos de vida un 32,3% (10) refirió ingesta de alcohol los fines de semana y otro 32,3% (10) señaló que había probado el tabaco. Un 58% (18) refirió seguir una dieta mediterránea y un 45% (14) realizó ejercicio físico, al menos, una hora al día.

Respecto a los índices nutricionales analizados en los pacientes, se muestran los resultados detallados en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Índices nutricionales en nuestra muestra de pacientes.

Índice nutricional	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Interpretación
IMC (kg/m ²)	22,4	20,4	25,6	Percentil < 5: Bajo peso, delgadez Percentil 5 – 85: Peso adecuado Percentil ≥ 85: Sobrepeso Percentil ≥ 95: Obesidad
Perímetro cintura (cm)	73	71	79	Percentil ≥ 90: Obesidad

Un 71% (22) presentó un IMC en percentil adecuado según las gráficas de Orbegozo, un 25,8% (8) sobrepeso y un 3,2% (1) delgadez, sin encontrar en nuestra muestra a ningún paciente obeso. La mediana de perímetro de cintura fue de 73 cm (71-79) en ambos sexos, lo que correspondió en mujeres con un percentil 75-90 y un percentil 50 en varones según las gráficas de Orbegozo de perímetro de cintura para ambos sexos de 2 a 18 años.

Se presentan a continuación en la **Tabla 2** los valores analíticos de nuestra muestra:

Tabla 2. Valores analíticos encontrados en pacientes y valores de referencia para cada parámetro

Parámetro analítico estudiado	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Valores de referencia
Glucemia basal en ayunas (mg/dl)	89	83	97	74 – 110
Urea (mg/dl)	25	24	30	18 – 45
Creatinina (mg/dl)	0,64	0,54	0,74	0,7 – 1,2
Ácido úrico (mg/dl)	5	4	5,3	2,4 – 5,7
GOT (U/l)	35	27	45	5 - 27
GPT (U/l)	14	10	20	2 – 41
GGT (U/l)	11	9	14	3 - 60
Fosfatasa alcalina (U/l)	106	74,7	189,2	0 - 390
Zinc (µg/dl)	103	64,7	118	70 - 114
Triglicéridos (mg/dl)	74	59,8	98,8	8 - 200
Colesterol total (mg/dl)	167,3	139,8	188,2	92 -234
HDL (mg/dl)	55	46,1	59,4	40 – 65
LDL (mg/dl)	95,4	68,4	112	90 - 150
Insulina basal (µU/ml)	11,7	10	13,6	2,6 – 24,9
Homocisteína (µmol/l)	9,1	8,4	10,3	5 - 15
Hierro (µg/dl)	70,2	44	98	30 - 109
Ferritina (ng/ml)	43,5	29,3	60,5	30 - 400
25 OH Vitamina D (ng/ml)	15	12,9	17,3	< 10: Déficit severo < 20: Déficit moderado ≥ 20 – 60: Normalidad 60: Toxicidad
Vitamina A (mg/l)	0,4	0,3	0,6	0,3 – 1
PCR (mg/l)	1	1	1	1 -5
VSG (mm)	8	6	11	1 - 20

Todos los valores analizados en la tabla 2 fueron normales en nuestra muestra, salvo los niveles de 25-OH-Vitamina D, que se encontraron bajos en todos nuestros pacientes.

Al analizar los datos referentes al tratamiento, un 58,1% (18) de los pacientes recibió terapia combinada (politerapia) con varios fármacos inmunosupresores a lo largo de la evolución de su enfermedad. Un 61% (19) recibió corticoterapia a dosis altas durante algún momento de su enfermedad. Un 84% (26) del total de pacientes no presentaron actividad actual de la enfermedad.

- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Se dividió a la muestra en dos grupos en función de si su patología reumatológica de base asociaba afectación sistémica grave o no. Se definieron como patologías sistémicas graves las siguientes entidades clínicas: AIJ sistémica, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica, enfermedades autoinflamatorias (enfermedad de Behçet, Fiebre mediterránea familiar, Osteomielitis crónica recurrente multifocal).

Del total de 31 pacientes de la serie un 29% (9) asoció “patología sistémica grave”, encontrándose afectos un solo varón (11,1%) y 8 mujeres (88,9%). En función del sexo se observó mayor porcentaje de patología sistémica en niñas sin llegar a la significación estadística ($p = 0,107$). La mediana de edad de estos pacientes fue de 11 años (8,5-13) frente al grupo de “patología no sistémica”, que mostró una mediana etaria de 9,5 años (6,5-11), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,124$) (**Figura 2**).

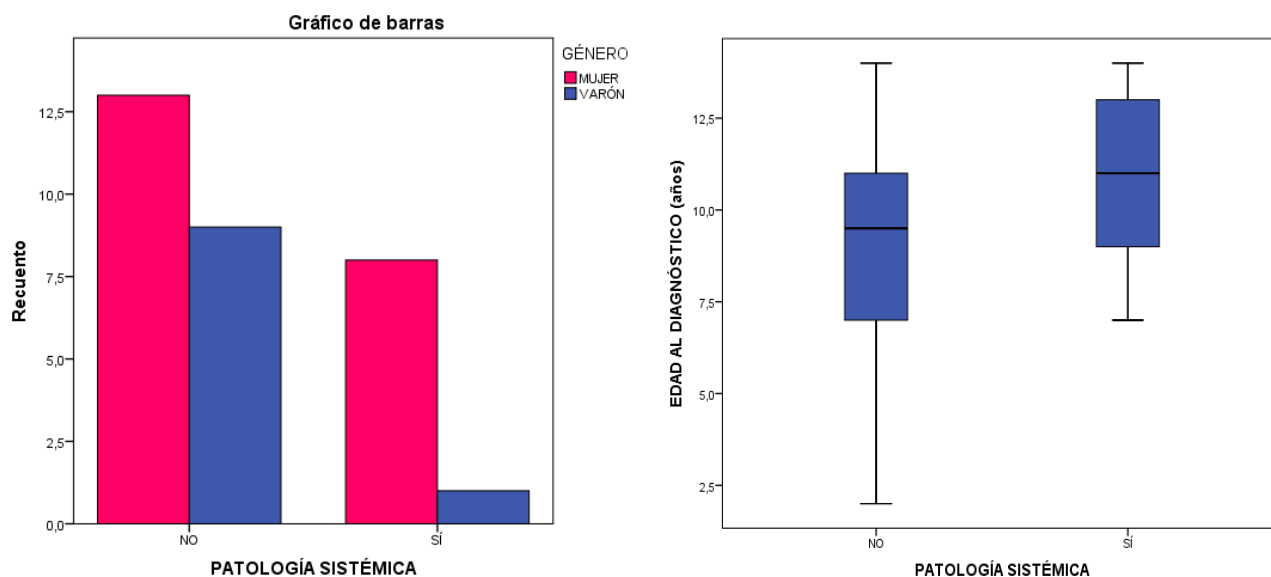


Figura 2: Comparación por sexo y edad de los grupos de estudio (“patología sistémica” vs “patología no sistémica”)

La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de “patología no sistémica” fue de 4 años (3-8,75) frente a 4 años (1,5-5) en el grupo de “patología sistémica grave”, sin diferencias estadísticamente significativas, $p = 0,160$.

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes por patología sistémica grave vs no sistémica.

Tabla 3: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SI LA PATOLOGÍA REUMATOLÓGICA FUE SISTÉMICA O NO SISTÉMICA					
Tipo de patología	Patología Sistémica		Tipo de patología	Patología no sistémica	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Enfermedades Autoinflamatorias	4	44,4	Uveítis idiopática	2	9,1
LES	3	33,3	Vasculitis	3	13,6
AIJ sistémica	1	11,1	Resto formas AIJ	12	54,5
Esclerosis sistémica	1	11,1	Esclerosis localizada	4	18,2
			Escleromiositis	1	4,5
TOTAL	9	100,0	TOTAL	22	100,0

Un 40,9% (9) de pacientes con “patología no sistémica” tuvo antecedentes familiares de patología reumatológica vs 66,7% (6) del grupo de pacientes con “patología sistémica grave”. Los pacientes con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes no mostraron mayor “patología sistémica” ($p = 0,183$ por el test exacto de Fisher). Un 31,8% (7) de pacientes con “patología no sistémica” tuvo antecedentes familiares de patología cardiovascular vs 22,2% (2) del grupo de pacientes con “patología sistémica”. Los pacientes con “patología sistémica” no tuvieron mayor porcentaje de antecedentes de patología cardiovascular familiar ($p = 0,472$ en el test exacto de Fisher).

Al analizar hábitos tóxicos (tabaquismo y consumo de alcohol) se objetivó que un 36,4% (8) de pacientes con “patología no sistémica” tuvieron hábito tabáquico vs 22,2% (2) del grupo de pacientes con “patología sistémica”, esos mismos porcentajes se computaron con respecto al consumo de alcohol. El análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas en el consumo de tóxicos en los pacientes diagnosticados de “patología sistémica” [tabaco ($p = 0,375$) y alcohol ($p = 0,375$)].

Un 59,1% (13) de pacientes con “patología no sistémica” estuvieron tratados con politerapia vs 55,5% (5) del grupo de pacientes con “patología sistémica”. Los pacientes clasificados en “patología sistémica” no presentan mayor porcentaje de tratamiento con politerapia que los clasificados como “no sistémica” ($p = 0,583$).

En cuanto a la medicación de cada uno de estos grupos: “patología sistémica” vs “patología no sistémica” existieron diferencias en el tipo de tratamiento, pero no llegaron a alcanzar la significación estadística ($p = 0,076$) (**Figura 3**).

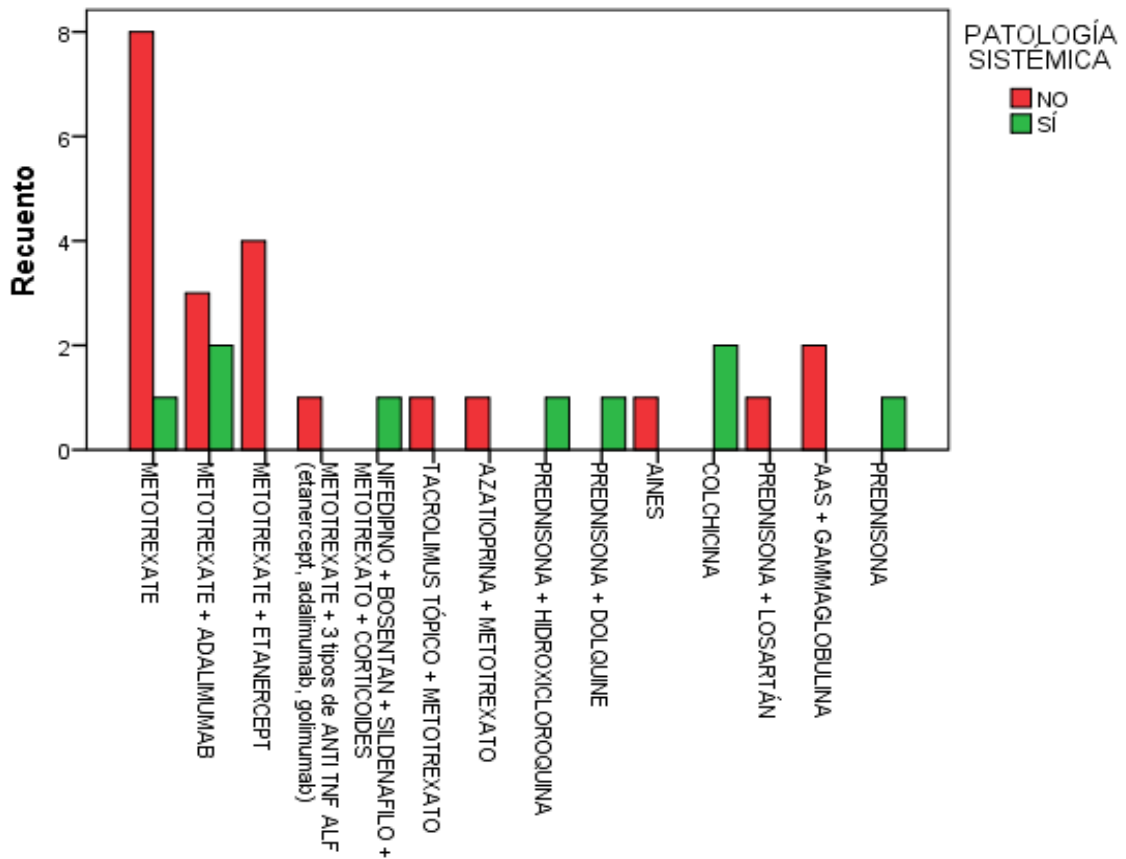


Figura 3: Tipo de tratamiento en función de tener o no patología reumatológica sistémica.

En cuanto al antecedente personal de eventos cardiovasculares se computaron 2 pacientes con dicho antecedente, uno perteneciente al grupo de pacientes de “patología sistémica” y el otro al de “patología no sistémica”, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,503$).

Asimismo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las cifras medianas de tensión arterial sistólica ni diastólica entre los grupos de comparación al analizarlos por edad, sexo y percentil de tensión arterial siguiendo las recomendaciones de la *Task Force for Blood Pressure in Children* (15).

La mediana de IMC en el grupo de pacientes “sin patología sistémica” fue de $22,16 \text{ kg/m}^2$ (20,43-25,79) frente a un IMC del grupo de “patología sistémica” de $23,45 \text{ kg/m}^2$ (19,76-25,21). En el caso del perímetro abdominal, la mediana fue de 73 cm (71-79,25) en el grupo de pacientes “sin patología sistémica” frente a 73 cm (70,5-77,5) en el de “patología sistémica”. El análisis del IMC y del perímetro de cintura entre los grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,881$ en el caso de la comparativa del IMC y $p = 0,983$ en la comparación del perímetro de cintura) (**Figura 4**).

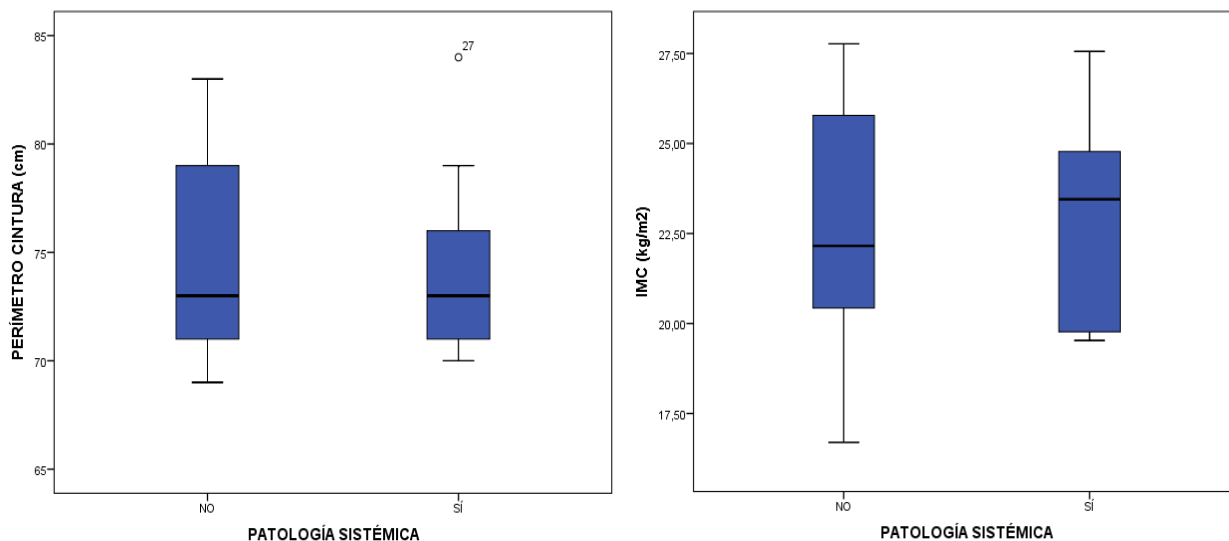


Figura 4: Comparación del IMC (kg/m2) y del perímetro de cintura (cm) según “patología sistémica” o “no sistémica”

El análisis de la actividad física por grupos mostró que el 66,7% (9) del grupo de pacientes con “patología sistémica” practicó actividad física con frecuencia frente al 54,5% (12) de pacientes del grupo de “patología no sistémica”, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,417$) (Figura 5).

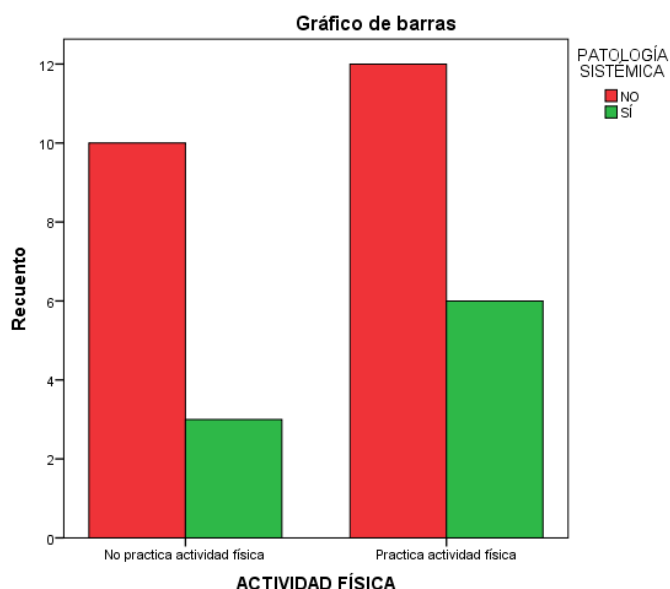


Figura 5: Comparación de los grupos de “patología sistémica” y “no sistémica” en función de si realizan o no actividad física

La comparación de los niveles de 25-OH-vitamina D entre los grupos mostró diferencias que no llegaron a la significación estadística. La mediana de niveles de 25-OH-vitamina D en el grupo de “patología sistémica” fue de 13,1 ng/ml (11,7-16,25) frente a 16 ng/ml (13,6-20,45) en el de “patología

no sistémica”, $p = 0,078$. La mediana de niveles de zinc en el grupo de “patología sistémica” fue de 78 ng/ml (60,5-114,5) frente a cifras de 107 mcg/dl (67-118,25) en el de “patología no sistémica”, $p = 0,334$ (**Figura 6**).

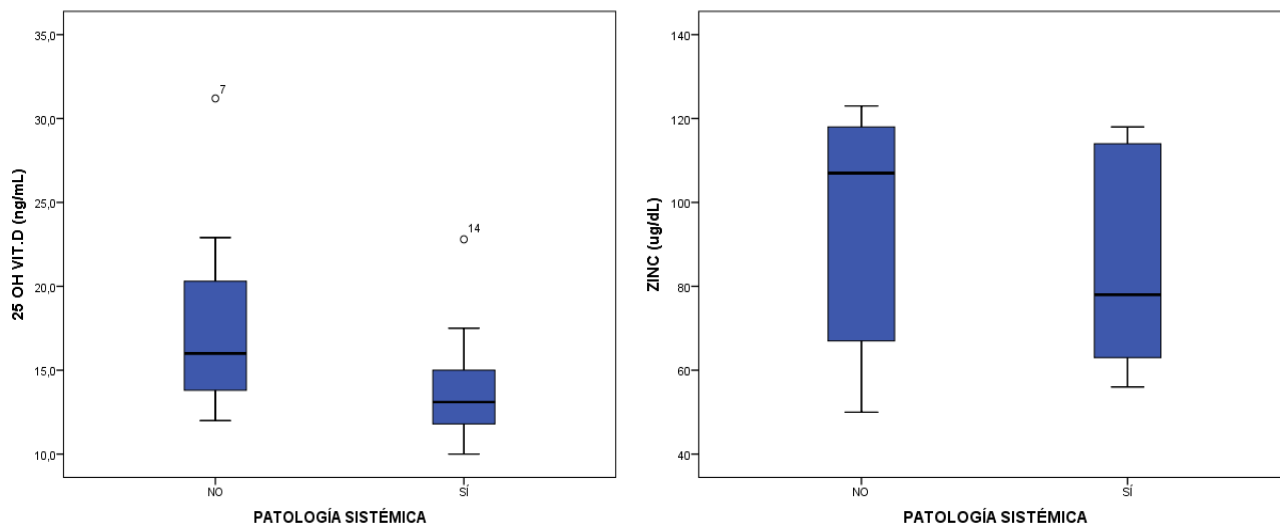


Figura 6: Comparación de los niveles de 25-OH-Vitamina D y zinc entre los grupos

El análisis de los parámetros bioquímicos entre las categorías de “patología sistémica” vs “patología no sistémica” mostró diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de ferritina ($p = 0,037$), con una mediana de 48,45 ng/ml (33,98-93,8) en el grupo de “patología no sistémica” frente a una mediana de 30,6 ng/ml (10,2-49,65) en el grupo de “patología sistémica” (**Figura 7**).

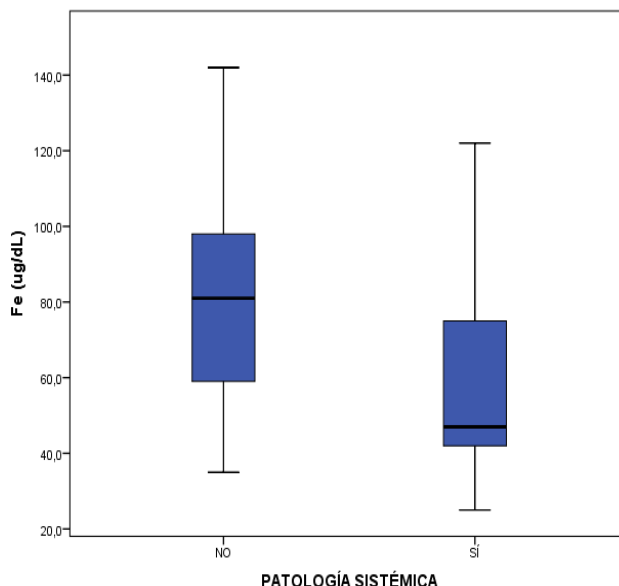


Figura 7: Comparación de los niveles de ferritina entre los grupos

En cuanto al análisis del perfil lipídico, la mediana de niveles de colesterol en el grupo de “patología sistémica” fue de 161 mg/dl (127,5-190) y de triglicéridos de 69 mg/dl (63-108,5), frente al grupo de pacientes con “patología no sistémica”, que mostró niveles de colesterol de 167,3 mg/dl (139,75-

180,75) y de triglicéridos de 75,5 mg/dl (59,25-98,75), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,881$ y $p = 0,882$, respectivamente). (**Figura 8**).

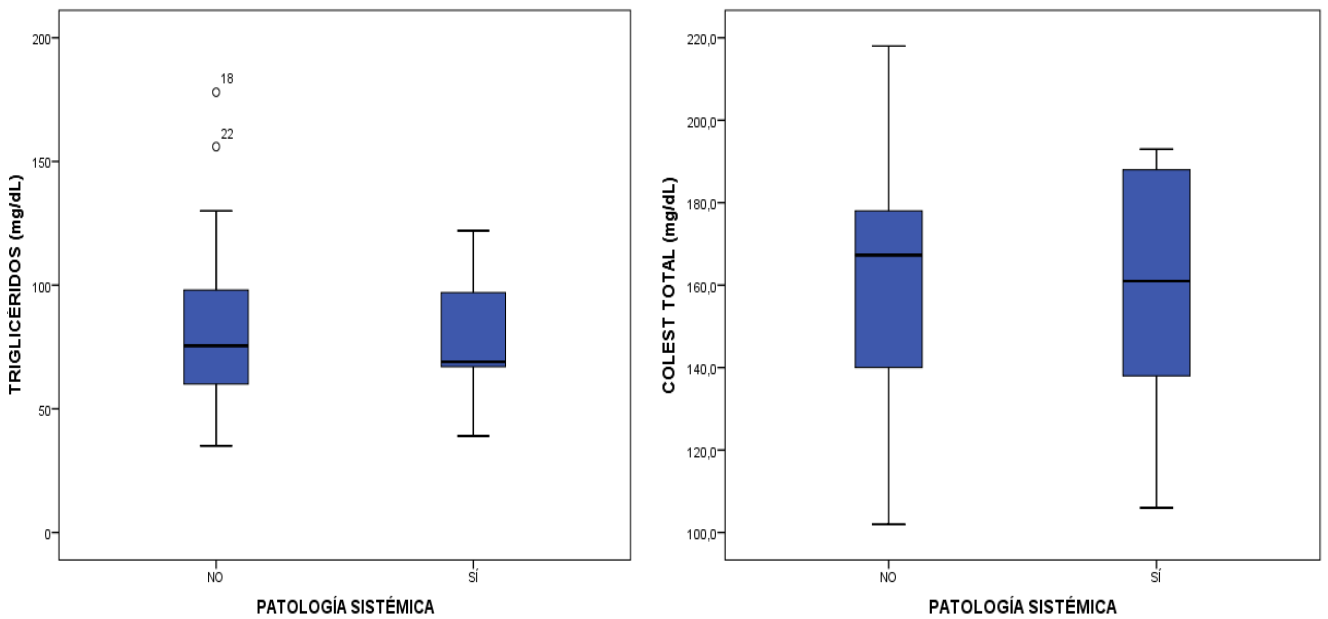


Figura 8: Comparación de cifras de triglicéridos y colesterol por grupos

La mediana de niveles de HDL en el grupo de “patología sistémica” fue de 57 mg/dl (43,25-64,55) y de LDL de 71,8 mg/dl (62,7-113,75), frente al grupo de pacientes con “patología no sistémica”, que mostraron niveles de HDL de 55 mg/dl (47,6-59,08) y de LDL de 95,4 mg/dl (72,95-112), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,623$ y $p = 0,593$, respectivamente).

Análisis del perfil glucémico. La mediana de niveles de insulina en el grupo de “patología sistémica” fue de 10,8 μ U/ml (9,45-13,6) y de glucemia de 83 mg/dl (81-89,5), frente al grupo de pacientes con “patología no sistémica”, con niveles de insulina de 12,4 μ U/ml (10,6-14,5) y de glucosa de 92 mg/dl (85-99,5), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas en los niveles de insulina ($p = 0,304$) y estadísticamente significativas para la glucemia ($p = 0,018$), aunque sin relevancia clínica (**Figura 9**).

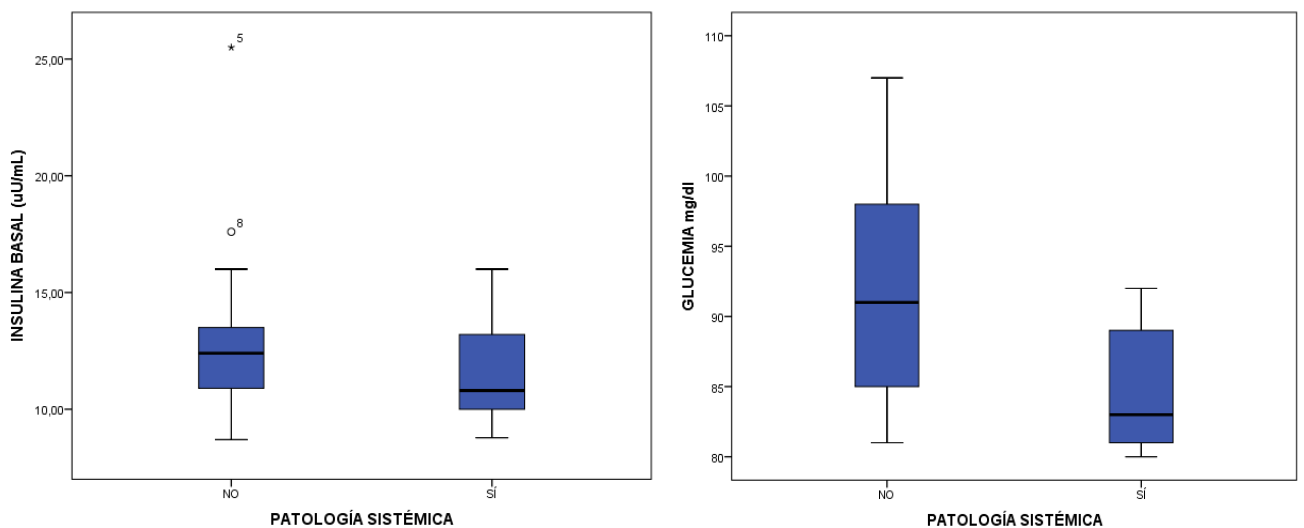


Figura 9: Comparación de cifras de insulina y glucemia por grupos

El análisis comparativo entre grupos del número de plaquetas, coagulación (TTPA, INR, TP, fibrinógeno), perfiles hepático, renal, niveles de vitamina A y reactantes de fase aguda (PCR y VSG) no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$ para todas las variables analizadas). Ningún paciente de la muestra cumplió criterios de síndrome metabólico, por lo que no se pudo efectuar el análisis comparativo en función de esta entidad clínica.

VI. DISCUSIÓN

Dado que no se pudo reclutar a más pacientes con patología reumatológica por la situación epidemiológica vivida los últimos meses, se decidió realizar un análisis comparativo de la muestra global por parámetros bioquímicos con los valores de referencia en la edad pediátrica y, posteriormente, dividir a la muestra en dos grandes grupos en función de si su patología reumatológica fue sistémica grave o no, dado el mayor carácter inflamatorio y predisposición a eventos cardiovasculares en el primer grupo. Los grupos resultaron comparables al no haber diferencias estadísticamente significativas en sexo (predominio femenino en ambos subgrupos) ni a sus medianas de edad ni de años de evolución, aunque se objetivó mayor mediana etaria al diagnóstico en el grupo de patología sistémica, con menor tiempo de evolución de la enfermedad. Se registraron 2 eventos CV, uno en cada grupo. El hecho de que los pacientes hayan tenido adecuados hábitos higiénico-dietéticos y la relativamente corta evolución de la enfermedad sistémica probablemente sean los responsables de no hallar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables de estudio.

Este hecho junto con el bajo número de la muestra, podría ser responsable de que en nuestra serie no se hayan observado diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los parámetros bioquímicos y en las condiciones que definen el síndrome metabólico, como son el IMC, las cifras de TA y los perfiles lipídico y glucémico. De hecho, en nuestra serie ningún paciente cumplió criterios de síndrome metabólico. Tampoco encontramos diferencias en cuanto a hábitos tóxicos (tabaco/alcohol).

La presencia de enfermedades autoinmunes suele asociarse a altos niveles de ferritina como reactante de fase aguda. El grupo de pacientes con “patología sistémica” presentó cifras de ferritina menores de forma estadísticamente significativa. Este hallazgo pudo ser casual o bien podría asociarse a anemia ferropénica en un grupo donde la mayoría de pacientes fueron adolescentes con menstruación establecida.

A pesar de que nuestra serie fue corta, el análisis comparativo de los grupos de “patología sistémica” vs “no sistémica” mostró diferencias en niveles de 25-OH-vitamina D, siendo patológicos y menores en niños con “patología sistémica”, sin alcanzar la significación estadística. Existen varias publicaciones que han objetivado este hecho, como el trabajo de Bizzaro y cols (16), que describió la

presencia de un receptor de vitamina D en casi todas las células inmunes y que algunos de sus polimorfismos estaban asociados con mayor incidencia de enfermedades autoinmunes. Este hallazgo condujo a vincular el déficit de vitamina D y las enfermedades autoinmunes. Los pacientes afectados por diversas enfermedades autoinmunes mostraron bajos niveles de vitamina D. Sin embargo, no siempre está claro si la deficiencia de vitamina D es la causa o más bien una consecuencia de la enfermedad. Las limitaciones de los estudios (pequeño número de pacientes, heterogeneidad de grupos, condiciones ambientales, métodos de medición sérica de vitamina D y otros factores de confusión) no conducen a resultados inequívocos para demostrar dicha asociación, siendo necesarios ensayos aleatorios para aclarar resultados contradictorios.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Somos conscientes de que el número de pacientes incluidos en el estudio fue bajo, lo que implica que los resultados obtenidos del análisis estadístico tienen menor impacto y pueden variar con un número muestral más amplio. El motivo principal de este hecho fue la pandemia por coronavirus, que ha limitado las visitas a la consulta y la inclusión de pacientes en el estudio.

Debido a que en parte de los pacientes no se pudo repetir la analítica de sangre, no se han podido analizar diferencias en algunos parámetros más específicos que se correlacionan en la literatura con mala evolución clínica por complicaciones, como son la homocisteína, fibrinógeno o adipocinas.

Asimismo, en origen se iba a realizar un análisis del grosor mediante ecografía de la carótida interna en todos estos pacientes y comparar con las escasas series publicadas, para determinar si se veía alterado de forma precoz en este tipo de pacientes, pero debido a la pandemia por coronavirus no ha sido posible tampoco completar esta parte del estudio.

VII. CONCLUSIONES

- En la muestra de pacientes estudiada se encontraron solamente 2 pacientes con algún tipo de ECV precoz (2 fenómenos de Raynaud), secundarios a sus enfermedades reumáticas de base.
- En los hallazgos analíticos destacó en todos los pacientes la detección de un déficit de 25-OH Vitamina D, siendo sus niveles menores en el grupo de pacientes con “patología sistémica”, sin alcanzar la significación estadística; planteándose su suplementación, así como consejos de exposición solar controlada en las próximas consultas.
- No se encontraron otras alteraciones analíticas significativas.
- Menos de 1/3 de los pacientes presentaron antecedentes familiares de riesgo cardiovascular aunque casi el 50% presentó antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.
- Ningún paciente de los estudiados cumplió criterios de síndrome metabólico en el momento del estudio.
- 1/3 de los pacientes estudiados fue consumidor de alcohol y tabaco y menos del 50% afirmó realizar ejercicio físico habitual. Estos datos indican que hay que potenciar y reforzar en las

próximas consultas unos hábitos de vida saludables para poder disminuir su riesgo cardiovascular futuro.

- Cuando la situación epidemiológica lo permita, completaremos este estudio con los valores de grosor medio de la arteria carótida interna, comparándolos con los valores de referencia publicados para este rango de edad.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Alcañiz Rodríguez P et al. *Guía de derivación a Reumatología Pediátrica*. Universidad de Murcia. 2015.
2. Escudero Lourdes GV et al. *Riesgo cardiovascular en población infantil de 6 a 15 años con obesidad exógena*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014. 52(1):58-63.
3. Navarro M. et al. *Parámetros inflamatorios, factores de riesgo cardiovascular y generación de trombina en individuos con enfermedades reumáticas*. Universidad de Carabobo, Facultad de Medicina 2019; Número 1.
4. Meek IL et al. *Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases compared with the general population*. Rheumatology (Oxford). 2013;52(1):210-6.
5. Arida A et al. *Systemic inflammatory response and atherosclerosis: The paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases*. Int J Mol Sci. 2018, 19(7).
6. Cuende JI et al. *Cardiovascular disease and systemic inflammatory diseases*. Clin Investig Arterioscler. 2016, 28(2):94-101.
7. Nikiphorou E et al. *Cardiovascular risk factors and outcomes in early rheumatoid arthritis: a population based study*. Heart 2020.
8. Schuett KA et al. *High-risk cardiovascular patients: Clinical features, comorbidities and interconnecting mechanisms*. Front Immunol. 2015. 23;6:591.
9. Radovits BJ et al. *Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis*. Arthritis Care and Reseach 2010;62:362-70.
10. Peters MJ et al. *EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis*. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):325-31.
11. Agca R et al. *EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders:2015/2016 update*. Ann Rheuma Dis 2017;76(1):17-28.
12. Bohr AH et al. *Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures*. PediatrRheumatol Online J. 2016;14(1):3.
13. Agca R et al. *Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders*. Heart 2016;102(10):790-5.
14. Lorenz MW et al. *Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis*. Circulation. 2007;115(4):459-67.
15. De La Cerda Ojeda F., Herrero Hernando C. *Hipertensión arterial en niños y adolescentes*. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:171-89.

16. Bizzaro G., Antico A., Fortunato A., Bizzaro N. *Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit?*. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):438-443.

IX. ANEXO



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcu.v@saludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 7 de mayo de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 7 de mayo de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1794 TFG	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE REUMÁTICO (PEDIATRÍA)	I. P.: ELENA URBANEJA RODRIGUEZ, REBECA GARROTE EQUIPO: CARLOS BENITEZ BALLESTEROS PEDIATRIA
-----------------------	--	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ADOLESCENTE CON PATOLOGÍA REUMÁTICA



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Autor: Carlos Benitez Ballesteros
Estudiante de 6º curso del Grado en Medicina UVA
Tutoras: Elena Urbaneja Rodriguez y Rebeca Garrote Molpeceres
Profesoras asociadas de la Facultad de Medicina de la UVA
Adjuntas del Servicio de Pediatría HCUV Valladolid



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumatológicas pediátricas constituyen un grupo heterogéneo de patologías con manifestaciones clínicas y pronóstico muy variables. En los últimos años numerosos artículos las correlacionan con un incremento de eventos cardiovasculares (ECV) debido al estado de inflamación crónica y de su predisposición a fenómenos tromboticos.

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio fue valorar la posible existencia de factores de riesgo cardiovascular en una muestra de pacientes adolescentes con patología reumática.

Estudiar la relación entre diferentes parámetros clínicos y la aparición de factores de riesgo que puedan predisponer a patología cardiovascular precoz.

Estudiar la relación entre la presencia de antecedentes de ECV en familiares y su posible implicación en la aparición de factores de riesgo y/o patología cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional transversal de las características clínico-epidemiológicas y diversos factores que pueden ser de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares en población pediátrica adolescente (12-18 años) con patología reumática.

Se analizaron diferencias por sexo, edad, antecedentes familiares, tipo de enfermedad, tratamiento, parámetros bioquímicos, hábitos tóxicos y presencia ECV.

Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

N=31 pacientes ♂ 10 (32,3%) VS. ♀ 21 (67,7%) Mediana de edad al diagnóstico = 10 años (8-12) Mediana edad actual = 15 años (14-17)

La distribución de los principales diagnósticos fue: 41,9% (13) con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), 12,9% (4) con enfermedades autoinflamatorias, 12,9% (4) con esclerosis localizada, 9,7% (3) con lupus, 9,7% (3) con vasculitis, 6,5% (2) con uveítis idiopáticas, 3,2% (1) con esclerosis sistémica y otro 3,2% (1) con escleromiositis.

Se dividió a la muestra en dos grupos en función de si su patología reumatológica de base era sistémica o no.

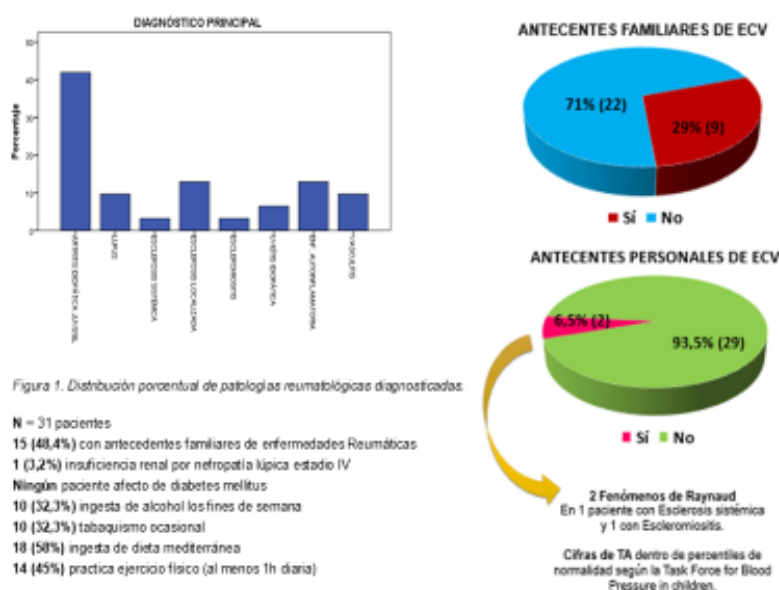


Figura 1. Distribución porcentual de patologías reumatológicas diagnosticadas.

N = 31 pacientes
15 (48,4%) con antecedentes familiares de enfermedades Reumáticas
1 (3,2%) insuficiencia renal por nefropatía lúpica estadio IV
Ningún paciente afecto de diabetes mellitus
10 (32,3%) ingesta de alcohol los fines de semana
10 (32,3%) tabaquismo ocasional
10 (50%) ingesta de dieta mediterránea
14 (45%) practica ejercicio físico (al menos 1h diaria)

Parámetro	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Interpretación
IMC (kg/m ²)	22,4	20,4	25,6	Percentil < 5: Bajo peso, delgadez Percentil 5 – 85: Peso adecuado Percentil ≥ 85: Sobrepeso Percentil ≥ 95: Obesidad
Perímetro cintura (cm)	73	71	79	Percentil ≥ 90: Obesidad
25-OH-Vitamina D (ng/ml)	15	12,9	17,3	< 10: Déficit severo < 20: Déficit moderado ≥ 20 – 60: Normalidad 60: Toxicidad

Tabla 3: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SI LA PATOLOGÍA REUMATOLÓGICA ES SISTÉMICA O NO SISTÉMICA

Tipo de patología	Patología Sistémica		Tipo de patología	Patología no sistémica	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Enfermedades Autoinflamatorias	4	44,4	Uveítis idiopática	2	9,1
LES	3	33,3	Vasculitis	3	13,6
AIJ sistémica	1	11,1	Resto formas AIJ	12	54,5
Esclerosis sistémica	1	11,1	Esclerosis localizada	4	18,2
			Escleromiositis	1	4,5
TOTAL	9	100,0	TOTAL	22	100,0

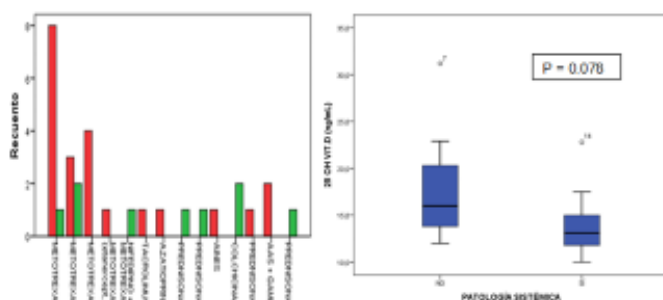


Figura 3: Tipo de tratamiento en función de tener o no patología reumática sistémica

Ningún paciente padeció Sd. Metabólico
El análisis del resto de variables analíticas (perfiles lipídico, IMC, perímetro de cintura, perfil renal, plaquetas, coagulación y vitamina A) no mostró diferencias estadísticamente significativas, salvo ferritina y glucemia, sin relevancia clínica

CONCLUSIONES

- En la muestra de pacientes estudiada se encontraron solamente 2 pacientes con algún tipo de ECV precoz (2 fenómenos de Raynaud), secundarios a sus enfermedades reumáticas de base.
- En los hallazgos analíticos destacó en todos los pacientes la detección de un déficit de 25-OH Vitamina D, siendo sus niveles menores en el grupo de pacientes con "patología sistémica", sin alcanzar la significación estadística; planteándose su suplementación, así como consejos de exposición solar controlada.
- No se encontraron otras alteraciones analíticas significativas.
- Menos de 1/3 de los pacientes presentaron antecedentes familiares de riesgo cardiovascular aunque casi el 50% presentó antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.
- Ningún paciente de los estudiados cumplió criterios de síndrome metabólico en el momento del estudio.
- 1/3 de los pacientes estudiados fue consumidor de alcohol y tabaco y menos del 50% de nuestros pacientes afirmó realizar ejercicio físico habitual. Estos datos nos indican que hay que potenciar y reforzar en las próximas consultas unos hábitos de vida saludables para poder disminuir su riesgo cardiovascular futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Alicafic Rodríguez P et al. Guía de derivación a Reumatología Pediátrica. Universidad de Murcia. 2015.
- Escudero Lourdes GV et al. Riesgo cardiovascular en población infantil de 6 a 10 años con obesidad engorde. Rev Med Int Med Seguro Soc. 2014; 52(1):59-63.
- Navarro M et al. Parámetros inflamatorios, factores de riesgo cardiovascular y generación de trombina en individuos con enfermedades reumáticas. Universidad de Carabobo, Facultad de Medicina 2019; Número 1.
- Arita A et al. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: The paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. Int J M Sd. 2018; 19(7).
- De La Cerda Ojeda F., Herrero-Hernando C. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. Protoc diagn ter pediat. 2014; 1:171-89.
- Bezzaro G, Arico A., Fortunato A., Bezzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? Isr Med Assoc J. 2017; 19(7): 438-443.