

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**



**EVALUACIÓN DE NIVELES DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y PLACA CAROTIDEA: ESTUDIO DE  
CASOS Y CONTROLES**

**Por**

**DRA. ROSA ICELA ARVIZU RIVERA**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**FEBRERO, 2021**

**EVALUACIÓN DE NIVELES DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y PLACA CAROTIDEA: ESTUDIO DE  
CASOS Y CONTROLES**


**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. med. Dionicio Ángel Galarza Delgado**

**Director de tesis**



---

**Dr.med. José Ramón Azpiri López**


**Co-Director de tesis**



---

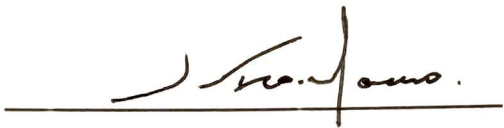
**Dra. MC Iris Jazmín Colunga Pedraza**

**Co-Director de tesis**



---

**Dr. med. Homero Nañez Terreros**  
**Jefe de Servicio o Departamento**



---

**Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril**  
**Coordinador de Enseñanza de Medicina Interna**



---

**Dr. Juan Fernando Góngora Rivera**  
**Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al equipo de la Clínica Preventiva de Cardiología y Reumatología, liderados por el Dr. med. Dionicio A. Galarza Delgado, la Dra. Iris Jazmín Colunga Pedraza y el Dr. José Ramón Azpiri López, por todo su apoyo y las oportunidades brindadas a través de los años. Así mismo, agradezco en especial a Jesús Alberto Cárdenas de la Garza, Raymundo Vera Pineda y Adrián Martínez Moreno, miembros de la clínica, por todo su apoyo en todas las etapas de este y muchos trabajos.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
<b>Capítulo I</b>	
1. RESUMEN .....	1
<b>Capítulo II</b>	
2. INTRODUCCIÓN.....	3
<b>Capítulo III</b>	
3. HIPÓTESIS .....	7
<b>Capítulo IV</b>	
4. OBJETIVOS .....	8
<b>Capítulo V</b>	
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
<b>Capítulo VI</b>	
6. RESULTADOS .....	15
<b>Capítulo VII</b>	
7. DISCUSIÓN .....	17
<b>Capítulo VIII</b>	
8. CONCLUSIÓN .....	19

**Capítulo IX**

9. ANEXOS .....25

    9.1 Aceptación para publicación en revista indexada.....25

**Capítulo X**

10. BIBLIOGRAFÍA .....26

**Capítulo XI**

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....29

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla 1</b>	
Comparación de variables demográficas, clínicas y serológicas entre grupos.....	20
<b>Tabla 2</b>	
Correlación entre niveles de citocinas proinflamatorias y actividad de la enfermedad (medida por Disease Activity Score utilizando 28 articulaciones y PCR, DAS28-PCR).....	23

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Diagramas de caja de la distribución de los niveles séricos de interleucina-1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) .....	24

# CAPÍTULO I

## RESUMEN

**Dra. Rosa Icela Arvizu Rivera**

**Febrero 2021**

**Universidad Autónoma de Nuevo León**

**Título: Evaluación de niveles de citocinas proinflamatorias en pacientes con Artritis Reumatoide y placa carotídea: estudio de casos y controles**

**Número de páginas: 28**

**Candidato al grado de MEDICO ESPECIALISTA en Medicina Interna**

**Área de estudio: Reumatología.**

Antecedentes / Objetivo: Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, siendo la enfermedad cardiovascular aterosclerótica la principal causa de muerte. La inflamación crónica se ha asociado con todas las etapas de la aterosclerosis. Por lo tanto, diseñamos un estudio para evaluar la hipótesis de que los niveles de interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) se encuentran elevados en pacientes con AR y aterosclerosis subclínica, definido como la presencia de placa carotídea (PC) detectada por ultrasonido, en comparación con pacientes con AR sin aterosclerosis subclínica.

Pacientes y métodos. Estudio anidado de casos y controles dentro de la cohorte de la clínica Preventiva de Cardio-Reuma, que incluye pacientes de 40 a 75 años que cumplieran con los criterios de clasificación ACR / EULAR 2010 para AR. Los

pacientes con AR en los que se identificó PC fueron invitados a participar en el protocolo actual y se parearon por edad, sexo, presencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia con pacientes con AR sin PC de la misma cohorte. Los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  se midieron para cada paciente utilizando una técnica ELISA.

Resultados. Se incluyeron un total de 37 pacientes con AR con PC y 34 pacientes con AR sin PC. Los grupos estuvieron equilibrados con respecto a la edad, el sexo y los factores de riesgo cardiovascular. La remisión fue más frecuente en pacientes sin PC ( $p = 0.032$ ). Se encontró una diferencia no estadísticamente significativa entre los pacientes y los controles con respecto a los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ .

Conclusión. Se encontró una diferencia no estadísticamente significativa con respecto a los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  entre pacientes con AR con PC y pacientes con AR sin PC. La medición de los niveles de estas citocinas no parece ofrecer información adicional sobre la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con AR.

## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN

#### **Marco teórico:**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica de etiología multifactorial cuyo sitio de afección principal son las articulaciones sinoviales, y una prevalencia de 0.5-1% dependiendo de la población estudiada (1).

Los pacientes con AR tienen un incremento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, comparable con el aumento en el riesgo encontrado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia) no explican por completo este incremento en el riesgo cardiovascular (2, 3). En pacientes con AR, se han relacionado características propias de AR como la duración y actividad de la enfermedad, el perfil serológico, el estado funcional, la presencia de manifestaciones extraarticulares y exposición a glucocorticoides se han asociado al incremento en el riesgo cardiovascular (4-6).

La inflamación crónica se relacionado con la disfunción endotelial, aterosclerosis y resistencia a la insulina (7), contribuyendo en todos los estadios de la aterosclerosis, desde la formación de placa ateromatosa, hasta su inestabilidad y posterior ruptura. La AR y la aterosclerosis comparten un número de similitudes incluyendo la activación de mastocitos y células T, la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6), y la expresión elevada

de moléculas de adhesión leucocitaria, sugiriendo que la inflamación sistémica característica de la AR pudiera contribuir a la aterogénesis acelerada (8-10).

### **Antecedentes**

Estudios previos han demostrado que los niveles de citocinas proinflamatorias se encuentran elevados en pacientes con aterosclerosis subclínica (11). Sin embargo, la mayoría de los estudios previos han comparado los niveles de citocinas proinflamatorias entre pacientes con AR y sujetos sin AR.

La presencia de placa carotídea (PC), un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares (12), puede ser identificada por medio de ultrasonido (US) carotídeo, un método sencillo, barato, no invasivo y que no requiere radiación; actualmente la presencia de PC se considera como un equivalente de enfermedad cardiovascular de acuerdo con las guías más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), y es un marcador subrogado de aterosclerosis coronaria (13-15).

La posibilidad de medir los niveles de citocinas proinflamatorias como marcadores subrogados para la identificación de aterosclerosis subclínica (en este caso, la PC) en pacientes con AR pudiera mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular de estos pacientes.

### **Definición del problema de investigación**

La principal causa de muerte en pacientes con AR es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La posibilidad de utilizar los niveles séricos de citocinas

proinflamatorios como marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular podría mejorar la evaluación la evaluación del riesgo cardiovascular para la detección temprana de pacientes en mayor riesgo.

### **Justificación**

Hasta la fecha, no se han realizado estudios en evaluando los niveles de citocinas proinflamatorias en pacientes con AR con PC con aquellos pacientes sin PC. Al igualar la presencia de una enfermedad inflamatoria en ambos grupos, podríamos disminuir la posibilidad de sesgo. La identificación de marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular podría mejorar la identificación de pacientes en mayor riesgo.

### **Originalidad y contribución**

#### *Originalidad:*

Primer estudio hasta la fecha en la población mexicana con el objetivo de comparar los niveles de citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  en pacientes con AR y aterosclerosis subclínica con aquellos pacientes con AR sin aterosclerosis subclínica.

#### *Contribución:*

La posibilidad de que los pacientes con AR y aterosclerosis subclínicas presenten niveles más elevados que aquellos pacientes sin aterosclerosis subclínica podría justificar estudios multicéntricos y con un mayor número de pacientes con la finalidad

de evaluar los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  como marcadores subrogados de la presencia de PC en pacientes asintomáticos con AR. Además, podría ayudar a la correcta clasificación y reclasificación del riesgo cardiovascular de estos pacientes.

## **CAPÍTULO III**

### **HIPÓTESIS**

#### **Hipótesis alterna**

Los pacientes con AR en los cuales se detecta la presencia de PC por ultrasonido presentan mayores niveles de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  en comparación con pacientes con AR en los cuales no se detecta PC por ultrasonido.

#### **Hipótesis nula**

No existe diferencia entre los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  entre pacientes con AR y PC detectada por ultrasonido y aquellos pacientes con AR sin PC.

## CAPÍTULO IV

### OBJETIVOS

#### OBJETIVO PRIMARIO

Comparar los niveles séricos de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  pacientes con AR con y sin PC detectada por ultrasonido.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar la presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales entre ambos grupos:

- Diabetes mellitus tipo 2
- Hipertensión Arterial Sistémica
- Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)
- Tabaquismo
- Dislipidemia

3. Comparar características propias de la enfermedad entre ambos grupos:

- Duración de la enfermedad (años)
- Actividad de la enfermedad (DAS28-PCR)
- Presencia de manifestaciones extraarticulares
- Perfil serológico

2. Establecer la asociación de los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  con la *actividad de la enfermedad*:

- Medida usando el puntaje utilizando 28 articulaciones (DAS28) combinado con los niveles de proteína C reactiva (PCR), DAS28-PCR.

## CAPÍTULO V

### MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo y diseño:** Estudio anidado de casos y controles, transversal y observacional.

**Población:** Cohorte de la Clínica Preventiva de Cardiología y Reumatología que incluye pacientes de 40 a 75 años que cumplen con los criterios de clasificación para AR del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea Contra el Reumatismo del 2010.

**Lugar y sitio:** Consulta #12 del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL.

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de AR de 40 a 75 años que cumplieran con los criterios de clasificación del ACR/EULAR 2010.
- Al menos dos consultas en la consulta #12 de Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

#### **Criterio de exclusión:**

- Síndrome de sobreposición, definido como el cumplimiento de los criterios de clasificación de dos o más enfermedades del tejido conectivo en el mismo paciente, consignado en el expediente clínico (16).

- Embarazo
- Uso de estatinas al momento de la inclusión a la cohorte de la Clínica Preventiva de Cardiología y Reumatología
- Antecedente de evento cardiovascular aterosclerótico (infarto agudo al miocardio, evento cerebrovascular, enfermedad arterial periférica).

### **Criterios de eliminación**

- Datos faltantes
- Paciente que no desee participar en el estudio

El tamaño de la muestra se realizó por medio de la fórmula de comparación de dos medias independientes utilizando los valores esperados de TNF- $\alpha$  y una desviación estándar (DE) de 1.75, con un poder del 80% y una significancia  $\alpha = 0.05$ , dando como resultado 31 pacientes en cada grupo.

### **Intervención Planeada**

Se una historia clínica completa, con énfasis en la identificación de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, características propias de la AR como la duración de la enfermedad (medida en años) y la actividad de la enfermedad (utilizando *Disease Activity Scorek* utilizando 28 articulaciones y proteína C reactiva, DAS 28-PCR), el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y el uso de glucocorticoides.

Se obtendrán perfil de lípidos completo, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) de todos los pacientes. Se medirán los anticuerpos anti-

péptido cíclico citrulinado (anti-CCP, IgG) y factor reumatoide (FR, isotipos IgM, IgG, IgA) utilizando un kit de ensayo inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (Euroimmun, Lübeck, Alemania), y valores superiores a 5 RU/ml y 20 UI/ml fueron considerados positivos, respectivamente. El riesgo cardiovascular se calculó utilizando la escala de riesgo de Framingham (FRS) utilizando el índice de masa corporal (FRS-IMC), la FRS utilizando valores de lípidos (FRS-lípidos), la calculadora de riesgo cardiovascular ACC/AHA 2013, la escala QRISK2 y la escala de riesgo de Reynolds (RRS) en los sitios web oficiales de cada escala.

A cada participante se le realizará un ultrasonido (US) carotídeo utilizando un sistema de ultrasonido Logiq E9 de 10 MHz (GE Healthcare, WI, EUA). Se definirá PC como un engrosamiento focal  $\geq 0,5$  mm ( $> 50\%$ ) de la pared circundante [13] o un grosor íntima-media carotídeo (GIMC)  $\geq 1.2$  mm [14].

Se invitará a participar en el protocolo actual a los pacientes con AR en los que se detecte PC mediante US carotídea. Los pacientes se parearon por edad, sexo, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia con pacientes con AR sin PC de la misma cohorte para formar dos grupos de estudios (pacientes con AR y PC, y pacientes con AR sin PC).

Para la medición de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  se obtendrán muestras de sangre, las cuales se centrifugarán, para posteriormente almacenar el suero a  $-80^{\circ}$  C hasta el análisis. Los niveles de citocinas se medirán utilizando kits Abcam® (Cambridge, Reino Unido): para IL-1 (ab100562- kit ELISA de IL-1  $\beta$  humana), para IL-6 (ab46042- kit de ELISA de alta sensibilidad para IL-6 humana) y para TNF - $\alpha$  (ab181421- kit ELISA de TNF

ahumano) con el Sprinter XL (Euroimmun AG, Lübeck, Alemania), un sistema cerrado y totalmente automatizado.

### **Definición de variables**

- ❑ *Placa carotídea*: Las placas son estructuras focales que invaden la luz arterial de, definidas como un engrosamiento focal  $\geq 0,5$  mm ( $> 50\%$ ) de la pared circundante o un grosor íntima-media carotídeo (GIMC)  $\geq 1.2$  mm.

## **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

Aprobación por Comité de Ética y de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León; Código: MI18-00004

Esta investigación, de acuerdo con el "Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud" en su Título 2º, Capítulo 1º, Artículo 17, Fracción II, se considera como investigación con riesgo mínimo ya que los pacientes estarán sometidos a tomas de muestra sanguínea por punción venosa con una frecuencia menor a 2 veces a la semana y a un procedimiento diagnóstico sin riesgo (US Doppler carotideo).

## ANÁLISIS DE DATOS

### **Análisis estadístico:**

El análisis descriptivo se realizó utilizando frecuencias (%), media  $\pm$  DE o mediana y cuartiles (q25-q75), según correspondiera. La distribución de la normalidad se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney o la prueba t de Student para variables numéricas. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 22 (IBM, Armonk, NY), considerando valores de p de dos colas  $<0.05$  como estadísticamente significativos.

## CAPÍTULO VI

### RESULTADOS

A los 312 pacientes con AR de la cohorte de la Clínica Preventiva de Cardio-Reuma se les realizó una ecografía carotídea. Se identificó la presencia de PC en 37 pacientes, los cuales fueron incluidos en el estudio. Este grupo se pareó con 34 pacientes con AR sin PC. La mayoría de los pacientes son mujeres (95,8%), la edad media fue de  $58.9 \pm 7.2$  años, y la duración media de la enfermedad fue de 11.6 (3.8-18.4) años. Las características basales de ambos grupos se muestran en la Tabla 1. Los grupos estaban bien equilibrados, sin diferencia estadística en cuanto a género, edad, comorbilidades cardiovasculares o modalidades de tratamiento ( $p > 0.05$ ). La presencia de remisión (DAS28-PCR  $< 2.6$ ) fue más frecuente en pacientes con AR sin PC (33.3% vs 58.8%,  $p = 0.032$ ).

No hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  entre pacientes con o sin PC ( $p > 0.05$ ). Los resultados completos se muestran en la Tabla 2 y la Figura 1. La puntuación de riesgo cardiovascular fue mayor en los pacientes con AR con PC utilizando FRS-IMC y lípidos, la calculadora de riesgo cardiovascular ACC / AHA 2013, y RRS ( $p < 0.05$ ). No se encontraron diferencias utilizando la calculadora QRISK2 ( $p > 0.05$ ).

En un subanálisis, comparamos pacientes en remisión (DAS 28-PCR  $< 2.6$ ) con aquellos con actividad de enfermedad baja, moderada o alta (actividad por DAS28-

PCR  $\geq 2.6$ ). Solo IL-1 mostró diferencia estadísticamente significativa entre grupos (7.5 ng/ml frente a 8.8 ng / ml,  $p = 0.02$ )

## CAPÍTULO VII

### DISCUSIÓN

En este estudio, no se encontró diferencia significativa en los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  entre pacientes con AR y aterosclerosis subclínica (presencia de PC) y pacientes con AR sin PC.

Estudios anteriores demostraron que los niveles de citocinas proinflamatorias se encuentran elevados en pacientes con AR con aterosclerosis subclínica en comparación con individuos sin AR, en particular IL-6 y TNF- $\alpha$  (17, 18). Esto podría ser deberse a la presencia de una enfermedad autoinmune crónica (AR) y no a aterosclerosis subclínica por sí misma. Además, los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  se han asociado con la presencia de PC y la gravedad de la estenosis carotídea en sujetos sin AR (19). Sin embargo, no encontramos esta asociación en nuestra población.

Un estudio previo encontró niveles séricos más altos de IL-6 y pentraxina-3 en pacientes con AR con PC en comparación con pacientes con AR sin PC. Sin embargo, en este estudio se excluyó a pacientes obesos, y la prevalencia de hipertensión fue diferente entre los grupos comparados, lo que pudiera constituir una fuente de sesgo (20). En nuestro estudio, nuestros pacientes fueron pareados de acuerdo con la presencia de comorbilidades cardiovasculares (hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia), sexo y edad para eliminar los factores de confusión.

Debido a que la presencia de PC es un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares (12), la posibilidad de medir los niveles de IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$  como marcadores sustitutos de aterosclerosis subclínica en pacientes con AR podría mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular en lugares donde obtener un estudio radiológico no es posible. Sin embargo, en nuestra población esto parece ser inadecuado ya que los niveles de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) no se asociaron con la presencia de PC.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas, tales como que nuestros grupos de estudio eran similares con respecto a la presencia de comorbilidades cardiovasculares, perfil de lípidos y características específicas de la AR, lo que disminuye la posibilidad de sesgo al comparar los niveles de citocinas entre grupos. Además, nuestro estudio reporta hallazgos en una población latinoamericana, una población a menudo subrepresentada en grandes estudios.

Sin embargo, también tiene varias limitaciones que deben mencionarse. El tamaño de nuestra muestra se calculó utilizando una diferencia esperada en los valores de TNF- $\alpha$ , lo que puede limitar las conclusiones para IL-1 o IL-6. Además, el tamaño de nuestra muestra dificulta la evaluación de la modificación del efecto en nuestros grupos; y debido a que nuestros grupos fueron pareados por múltiples variables, no se puede descartar la posibilidad de haber realizado un emparejamiento excesivo.

Otra limitación de nuestro estudio es nuestra definición de PC, ya que nuestros resultados pueden no ser comparables a otros estudios que utilizan un punto de corte diferente.

## **CAPITULO VII**

### **CONCLUSIÓN**

En conclusión, no hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  entre pacientes con AR y aterosclerosis subclínica (definida como la presencia de PC por US carotídeo), y pacientes con AR sin aterosclerosis subclínica.

El uso de los niveles séricos de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  pareciera no aportar información adicional para la identificación de pacientes con AR y aterosclerosis subclínica.

## TABLAS

**Tabla 1. Comparación de variables demográficas, clínicas y serológicas entre grupos.**

	Placa (n=37)	Carotídea Sin Carotídea (n=34)	Placa	Valor de p
Edad, mediana (p25-p75)	59.2 (54.8-66.1)	57.7 (53-61.2)		.209
Dislipidemia, n (%)	7 (18.9)	6 (17.6)		.890
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	10 (27.0)	7 (20.6)		.525
Hipertensión, n (%)	12 (32.4)	10 (29.4)		.783
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (p25-p75)	29.09 (26.5-31.1)	27.9(24.6-33.2)		.472
Uso de prednisona, n (%)	17 (45.9)	22 (64.7)		.112
Dosis de prednisona (mg/día), mediana (p25-p75)	5(5-7.5)	5(3.75-8.7)		.438
FARME sintéticos (cualquiera), n (%)	27 (72.9)	24 (70.6)		0.561
FARME biológico, n (%)	3 (8.1)	3 (8.8)		0.622
AINE, n (%)	13 (35.1)	6 (17.6)		0.081

Actividad de la enfermedad medida por DAS28-PCR, mediana (p25-p75)	2.9 (1.5-3.9)	2.39 (1.8-3.1)	.175
Remisión (DAS28-PCR ≤2.6), n (%)	12 (33.3)	20 (58.8)	<b>.032</b>
Seropositividad (cualquiera), (%)	25 (89.3)	14 (82.4)	.507
Duración de la enfermedad >10 años, n (%)	18 (48.6)	15 (44.1)	.702
FRS-lípidos, mediana (p25-p75)	10.8 (8.1-18.9)	7.7 (5.3-12.8)	<b>.025</b>
FRS-IMC, mediana (p25-p75)	13.3 (11.2-23.8)	11 (8.0-17.6)	<b>.033</b>
RRS, mediana (p25-p75)	3.7 (2.4-6.6)	2 (1.4-4.3)	<b>.003</b>
ACC/AHA 2013, mediana (p25-p75)	7.6 (3.5-17.2)	3.4 (2-8.6)	<b>.019</b>
QRISK 2, mediana (p25-p75)	12.1 (6.7-27.2)	7.5 (6.1-19.5)	.063
IL-1 (pg/ml), mediana (p25-p75)	8.7 (6.7-10.1)	7.93(6.1-9.3)	.378

IL-6 (pg/ml), mediana	4.4 (4.1-4.9)	4.4 (3.9-4.8)	.831
(p25-p75)			
TNF- $\alpha$ (pg/ml), mediana	76 (61-101)	76 (61-96)	.876
(p25-p75)			

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; DAS 28, *Disease Activity Score* utilizando 28 articulaciones; PCR, proteína C-reactiva; FRS-Lípidos, escala de riesgo de Framingham utilizando lípidos; FRS-IMC, escala de riesgo de Framingham utilizando el índice de masa corporal; ACC/AHA 2013, calculadora de riesgo cardiovascular ACC/AHA 2013; RRS, escala de riesgo de Reynolds; IL-1, interleucina-1; IL-6, interleucina-6; TNF- $\alpha$ , Factor de necrosis tumoral-alfa

**Tabla 2. Correlación entre niveles de citocinas proinflamatorias y actividad de la enfermedad (medida por *Disease Activity Score* utilizando 28 articulaciones y PCR, DAS28-PCR).**

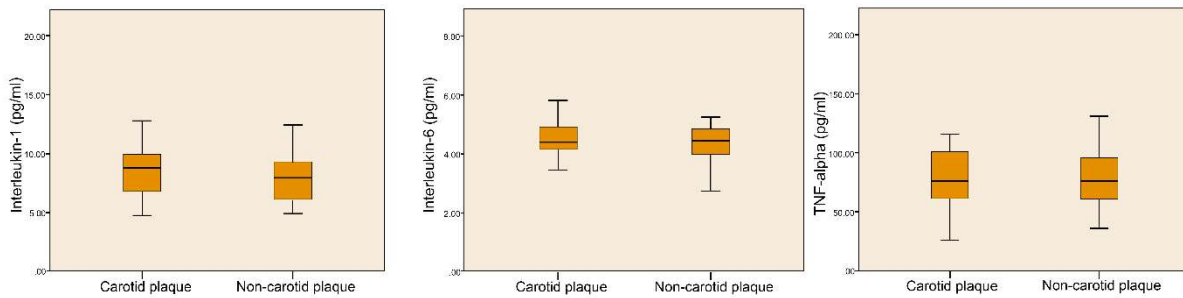
Variables	DAS28-PCR	IL-1 (pg/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
DAS28-PCR		<b>.269*</b>	-0.007	0.092
IL-1 (pg/ml)	<b>.269*</b>		0.068	0.077
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	-0.007	0.068		-0.039
IL-6 (pg/ml)	0.092	0.077	-0.039	

DAS28-PCR, *disease activity score* utilizando 28 articulaciones y PCR (DAS28-PCR)

\* Correlación es significativa al nivel 0.05 (2 colas)

## FIGURAS

**Figura 1. Diagramas de caja de la distribución de los niveles séricos de interleucina-1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). No se muestran los valores atípicos.**



## CAPÍTULO IX

### ANEXOS

#### Aceptación para publicación en revista indexada.

---

**Date:** May 17 2020 11:10:31:873AM  
**To:** "Dionicio Angel Galarza-Delgado"  
dgalarza@medicinauanl.mx  
**cc:** mhcardiel@hotmail.com  
**From:** "Mario H Cardiel" mhcardiel@hotmail.com  
**Subject:** JCR Decision

---

May 17 2020 11:09:16:277AM

RE: JCR-20-244R1, entitled "Carotid Plaque is not Associated with Increased Levels of Interleukin-1, Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha in Rheumatoid Arthritis"

Dear Prof. Galarza-Delgado,

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in the JCR: Journal of Clinical Rheumatology.

Thank you for contributing your article to the JCR: Journal of Clinical Rheumatology.

The JCR is a peer-reviewed semiquarterly journal listed on Medline and dedicated to the study of rheumatologic and musculoskeletal diseases. Each issue contains original articles, case reports, reviews, expert commentary, letters to the editors and more, providing useful clinical information to practicing clinicians, like you.

We encourage you to subscribe yourself and check if your group's/hospital's/institution's library subscribes to the JCR. Go to our website [www.jclinrheum.com](http://www.jclinrheum.com) home page and click on "New Subscription" and subscribe to find the latest practical reports on diagnosis and patient management issues. Please also follow us on Facebook, <https://www.facebook.com/jrheumatology/> and Twitter, <https://twitter.com/JRheumatology>

You will be receiving proofs approximately 2 months prior to the publication date from the publisher with directions on returning them. Please check proofs very carefully, as copy editors have been known to misinterpret words or phrases. Please return the proofs within 48 hours so as not to delay publication.

---

## CAPÍTULO X

### BIBLIOGRAFÍA

1. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001 27:269-81
2. Barber CE, Smith A, Esdaile JM, et al. Best practices for cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2015; 67:169–179.
3. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:64–69.
4. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: A consortium of rheumatology researchers of North America registry study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67:1995–2003.
5. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:482-7
6. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, et al. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74:998-1003
7. Esteve E, Castro A, López-Bermejo A, Vendrell J, Ricart W, Fernández-Real JM. Serum interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in healthy men independently of insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2007;30:939–45.

8. Gerli R, Sherer Y, Bocci EB, et al. Precocious atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Role of traditional and disease-related cardiovascular risk factors. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1108:372–381
9. Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999; 100:2124–2126
10. Wasko MCM, Manzi S. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:321–325.
11. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:1580–1585.
12. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1600–1607.
13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016 37:2315-2381.
14. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid Intima-Media Thickness Predicts the Development of Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(5):366–71.

15. Sahari NS, Shahrir SS, Ismail MR, Rajalingham S, Said MSM. Subclinical atherosclerosis among rheumatoid arthritis patients without overt cardiovascular risk factors. *Mod Rheumatol*. 2014;24(6):920–5.
16. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013; 12:363-73
17. Young HR, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2009; 61:1580–1585.
18. Giles JT, Szklo M, Post W, et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: Comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R36
19. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, et al. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:718329
20. Mabrouk MM, Ghazy MA, Hassan TM. Serum pentraxin 3 and interleukin-6 are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. *Egypt J Immunol*. 2010; 17:87–99

## CAPÍTULO XI

### RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

**Rosa Icela Arvizu Rivera**

Candidato para el Grado de Especialista en Medicina Interna

**Tesis:** Evaluación de niveles de citocinas proinflamatorias en pacientes con artritis reumatoide y placa carotidea: estudio de casos y controles

**Campo de estudio:** Ciencias de la Salud

#### **Biografía**

**Datos personales:** Nacida el día 28 de octubre de 1991 en San Nicolás de los Garza, Nuevo León.

**Educación:** Inició la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León en agosto 2009, finalizando sus estudios en Julio de 2015. En marzo de 2017 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna, en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL.