

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



*DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE NT-PROBNP EN PACIENTES CON
ARTRITIS PSORIÁSICA Y SU ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA DE PLACA
CAROTIDEA DETECTADA POR US DOPPLER.*

Por

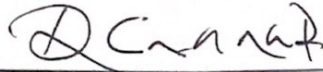
DRA. GISELA GARCÍA ARELLANO

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

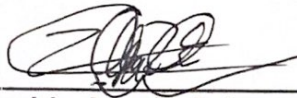
DICIEMBRE, 2021

**DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE NT-PROBNP EN PACIENTES CON
ARTRITIS PSORIÁSICA Y SU ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA DE PLACA
CAROTIDEA DETECTADA POR US DOPPLER.**

Aprobación de la tesis: PI20-00300



Dr. med. Dionicio Ángel Galarza Delgado
Director de tesis



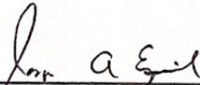
Dra. Iris Jazmin Colunga Pedraza
Co-Director de tesis



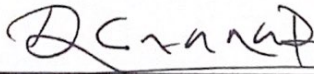
Dra. med. Diana Elsa Flores Alvarado
Co-Director de tesis



Dr. med. Miguel Ángel Villarreal Alarcón
Jefe de Enseñanza de Posgrado de Reumatología



Dr. med. Jorge Antonio Esquivel Valerio
Coordinador de Investigación en el Servicio de Reumatología



Dr. med. Dionicio Ángel Galarza Delgado
Jefe de Departamento de Reumatología



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

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Arturo y Antonieta, a mis hermanos Arturo y Edgar, a mi abuela Elvira[†], quienes representan mi mayor ejemplo de vida, porque gracias a sus enseñanzas y valores he logrado avanzar en cada paso de la vida, por estar ahí en todo momento, por ayudarme a superar cada obstáculo y por creer en mí todos los días, cada logro en mi vida se lo debo a ellos.

A mi pareja Daniel, por su apoyo incondicional, por inspirarme cada día a ser mejor en todos los aspectos de mi vida, por impulsarme en cada paso y por ser ejemplo optimismo y superación.

A mi director de tesis, el Dr. med. Dionicio A. Galarza Delgado, a mis Co-directoras de tesis, la Dra. Iris J. Colunga Pedraza y la Dra. med. Diana E. Flores Alvarado, a quienes admiro y de quienes he aprendido la importancia del esfuerzo, el trabajo diario, la dedicación y la constancia. A todo el grupo de la clínica de Cardio-Reuma, especialmente a la Dra. Natalia Guajardo Jauregui y a la Dra. Alejandra Rodríguez Romero, a todos los compañeros y personal que colaboró en la realización de este proyecto.

A mis compañeros de residencia, con quienes he compartido alegrías, tristezas y conocimiento y a todas aquellas personas que durante estos años colaboraron para que este sueño se hiciera realidad.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
Capítulo I	
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	9
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	10
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	11
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	17
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	26
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	29

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA 30

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 34

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla	Página
Tabla 1	
Características clínicas y demográficas de los pacientes	20
Tabla 2	
Características de la enfermedad	21
Tabla 3	
Concentraciones séricas de NT-proBNP en los grupos	22
Tabla 4	
Comparación de las concentraciones séricas de NT-proBNP entre los pacientes con Artritis psoriásica.....	22
Tabla 5	
Comparación de las concentraciones séricas de NT-proBNP entre los pacientes con Artritis psoriásica con placa carotídea y controles	23
Tabla 6	
Correlación entre las concentraciones séricas de NT-proBNP y actividad de la enfermedad, perfil de lípidos y calculadoras de riesgo cardiovascular	24
Tabla 7	
Análisis de curva ROC.....	25
Figura 1	

Análisis de curva ROC..... 25

CAPÍTULO I

RESUMEN

Dra. Gisela García Arellano

Diciembre 2021

Universidad Autónoma de Nuevo León

Título: *Determinación de los niveles de NT-ProBNP en pacientes con Artritis Psoriásica y su asociación con la presencia de placa carotídea detectada por Us Doppler.*

Número de páginas: 41

Candidato al grado de MEDICO ESPECIALISTA en Reumatología e Inmunología Clínica.

Área de estudio: Reumatología

Los pacientes con artritis psoriásica (APs) tienen un mayor riesgo cardiovascular debido a la inflamación sistémica y una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Los valores elevados de péptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP), un biomarcador de disfunción cardíaca, se han asociado con un peor pronóstico cardiovascular en la población general. En la artritis reumatoide (AR), el NT-proBNP se asoció con la presencia de aterosclerosis subclínica, sin embargo, esto no se ha estudiado en pacientes con APs. El objetivo de este estudio fue determinar si existe una diferencia entre los niveles de NT-proBNP en pacientes con PsA con y sin placa carotídea y controles con placa carotídea (PC).

Realizamos un estudio transversal. Los pacientes sin eventos CV previos fueron reclutados en la clínica de Cardio-Reumatología de nuestro servicio. Todos los pacientes cumplieron con los Criterios de clasificación de 2006 para APs. Se realizó

una ecografía carotídea en modo B en todos los sujetos del estudio por un radiólogo certificado ciego a la información clínica. La PC se definió como un grosor de la íntima media carotídea $\geq 1,2$ mm. Se incluyeron un total de 32 pacientes con APs con PC los cuales fueron pareados con 32 pacientes con APs sin PC y 32 controles con PC. Los pacientes fueron pareados por edad (± 5 años), sexo y factores de riesgo cardiovascular tradicionales. El NT-proBNP se midió con ELISA.

No hubo diferencias significativas respecto a las características demográficas o comorbilidades entre los grupos. No se encontraron diferencias significativas entre los títulos de NT-proBNP en pacientes con PsA con o sin PC (0.040 vs 0.030, $p = 0.103$). Encontramos una diferencia significativa en los títulos de NT-proBNP en pacientes con APs con PC y controles con PC (0,040 vs 0,025, $p = 0,012$), lo que concuerda con estudios previos, donde los pacientes con psoriasis en general presentaron títulos más altos de NT-proBNP que los controles. La relevancia de estos hallazgos es que el NT-proBNP se asocia con un peor pronóstico cardiovascular que incluye un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad. En conclusión, los niveles de NT-proBNP no fueron útiles para detectar PC en pacientes con APs. Sin embargo, los pacientes con APs con PC mostraron títulos de NT-proBNP más altos que el grupo de control con PC. Se debe plantear un seguimiento más estrecho en esta población por la asociación de NT-proBNP con peor pronóstico cardiovascular.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Marco teórico:

La psoriasis es una enfermedad crónica, inmunomediada de la piel que se estima afecta al 2- 3% de la población general, la artritis psoriásica (APs) afecta al 15-30% de los pacientes con psoriasis. (1) Como consecuencia del daño estructural y la pérdida funcional observados hasta en el 50% de los pacientes con artritis psoriásica, ésta se considera una enfermedad crónica y progresiva. (2)

La evidencia actual señala que los pacientes con artritis psoriásica tienen un incremento en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (CV) convencionales. (3) Se estima que la expectativa de vida en pacientes con psoriasis es 3.5 y 4.4 años menor, en hombres y mujeres respectivamente, en comparación con la población general. (4), siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de mortalidad. (5)

Existe un incremento de 43% de enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes en comparación con la población general (OR: 1.43%, Intervalo de confianza IC del 95% 1.24- 1.66),asímismo,elriesgodelIAM,ECV e insuficienciacardiaca se encuentran incrementado un 68%, 22% y 31% respectivamente (OR: 1.68, IC 95%: 1.31-2-15; OR: 1.22, IC 95% : 1.05-1.41; OR: 1.31, IC 95%: 1.11-1.55, respectivamente). (1)

El riesgo de desarrollar enfermedad CV puede explicarse en parte por los factores de riesgo CV tradicionales, sin embargo, el nivel de actividad de la enfermedad y el grado de inflamación sistémica han demostrado ser factores predictores independientes de eventos CV. (6)

Existe evidencia de que pacientes con artritis psoriásica sin factores de riesgo CV tradicionales presentan una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica (disfunción endotelial, mayor grosor de la íntima media carotídea y placa carotídea) que controles sanos.(7)

La predicción del riesgo CV con las escalas ya conocidas como el Framingham Risk Score y el Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) han reportado ser de un valor limitado en identificar correctamente pacientes con artritis psoriásica con alto riesgo CV. (8),(9) Actualmente se sabe que la presencia de aterosclerosis carotídea detectada por US es predictiva de eventos CV futuros en pacientes con enfermedad psoriásica independientemente de los factores de riesgo y escalas de riesgo CV tradicionales. (10) En pacientes con artritis psoriásica se ha demostrado que hasta el 26% de los pacientes son reclasificados como pacientes de muy alto riesgo CV debido a la presencia de placas carotídeas. (11) Por lo tanto, combinar el US carotídeo con datos clínicos y de laboratorio, así como con las escalas de riesgo CV pudiera mejorar la eficacia de la estratificación del riesgo en pacientes con artritis psoriásica.

La identificación de biomarcadores con implicaciones preventivas, diagnósticas y pronósticas de enfermedad CV en pacientes con enfermedad psoriásica pudiera ser de utilidad para la implementación de estrategias de prevención y manejo. El péptido

natriurético tipo B, pudiera ser un buen candidato para ese fin ya que ha demostrado ser de utilidad para predecir enfermedad CV en individuos aparentemente sanos. (4)

Antecedentes

El péptido natriurético tipo B (BNP) es una hormona sintetizada por los cardiomiocitos en respuesta a un incremento en la tensión o isquemia de la pared ventricular; proviene de la prohormona del BNP la cual es escindida por una endoproteasa a una forma activa y una forma inactiva: el fragmento N-terminal de proBNP (NT-proBNP). Su medición tiene un rol establecido en el tamizaje de enfermedad cardíaca, diagnóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca y detección de disfunción sistólica y/o diastólica del ventrículo izquierdo. Se considera un biomarcador confiable para predecir enfermedad CV en individuos aparentemente sanos, incluso niveles mínimamente elevados son predictores de enfermedad y mortalidad CV. (12)(13)

En la práctica clínica una concentración de NT-proBNP ≥ 100 pg/ml tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de insuficiencia cardíaca congestiva y se ha utilizado para la estratificación de pacientes en alto riesgo de insuficiencia cardíaca en el contexto agudo. Los niveles circulantes del NT-proBNP se han asociado a concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) y la Interleucina-6 (IL-6). (13)

En un estudio realizado en una población de pacientes con artritis inflamatoria temprana, las concentraciones de NT-proBNP se asociaron a mortalidad CV independientemente de los factores de riesgo CV tradicionales, en este estudio no se asociaron las concentraciones de esta molécula a la presencia de placa carotídea. (13)

Actualmente se sabe que las concentraciones medias de NT-proBNP son significativamente mayores en pacientes con AR con alta actividad de la enfermedad vs. controles sanos; así mismo, estas concentraciones también son mayores en pacientes con artritis reumatoide con aterosclerosis subclínica diagnosticada por un grosor de la íntima-media carotídea ≥ 0.6 mm. vs. pacientes con artritis reumatoide sin aterosclerosis carotídea [88.8 (70.8) pg/ml vs. 37.7 (21.2) pg/ml ($p < 0.0005$)]. (15)

Por otra parte, se ha demostrado que las concentraciones de NT-proBNP ≥ 200 pg/mL y un riesgo CV $\geq 3\%$ medido por la escala SCORE predicen un incremento en el riesgo (3.5- 5 veces) de mortalidad de todas las causas y eventos CV en pacientes con AR y enfermedad sistémica autoinmune, sin embargo, eso no se pudo demostrar en el grupo de pacientes con espondiloartritis. (16)

En un estudio realizado en pacientes con enfermedad psoriásica se demostró que las concentraciones de NT-proBNP se encuentran significativamente elevadas en este grupo de pacientes en comparación con controles sanos (109.22 pg/mL vs. 35.82, $p = 0.000054$). (4)

En otro estudio publicado recientemente se demostró que los pacientes con artritis psoriásica tenían una concentración significativamente mayor (11%; 55.6 ± 25.7 pg/mL, IC 95%: 31.9– 79.4 pg/mL) que los pacientes con psoriasis sin artritis (35.8 ± 40.6 pg/mL, IC 95%: 24.7– 46.9) ($p < 0.001$). Los niveles de NT-proBNP también correlacionaron de forma positiva con el índice de masa corporal (IMC), el perfil de lípidos y la duración de la enfermedad. (12)

Definición del problema de investigación

Los pacientes con APs presentan un mayor riesgo de padecer enfermedades CV. Cualquier marcador de aterosclerosis podría permitir prevenir de una manera temprana eventos CV en estos pacientes.

Justificación

La principal causa de muerte en pacientes con APs es la enfermedad CV y estos presentan un mayor riesgo de padecerla que la población general. A pesar de los grandes esfuerzos, en la actualidad no existe una herramienta del todo aceptada para la predicción de riesgo CV en pacientes con APs. El US carotideo, como un método de tamizaje para detección de enfermedad aterosclerótica subclínica, pudiera mejorar la estratificación CV en estos pacientes, sin embargo, es una herramienta que no siempre se encuentra disponible y es un procedimiento operador dependiente.

El uso del NT-proBNP pudiera ser una herramienta simple y efectiva para detectar riesgo CV elevado en pacientes con artritis psoriásica, lo que pudiera representar una estrategia más eficiente que las escalas de riesgo CV conocidas para la estratificación confiable de este grupo de pacientes y la implementación temprana de medidas preventivas de eventos y mortalidad CV.

Originalidad y contribución

Originalidad:

A nuestro conocimiento no existen estudios actualmente que evalúen la relación de las concentraciones de esta molécula con la presencia de placa carotídea en pacientes con APs.

Contribución:

La identificación de estos marcadores de aterosclerosis podría justificar estudios a gran escala para evaluar intervenciones dirigidas a pacientes con APs y aterosclerosis carotídea con elevación sérica de esta molécula con el objetivo de disminuir la morbimortalidad CV asociada en estos pacientes.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna:

Las concentraciones del NT-proBNP se encuentran significativamente elevadas en pacientes con artritis psoriásica con placa carotídea en comparación con pacientes sin placa carotídea.

Hipótesis nula:

Las concentraciones del NT-proBNP no se encuentran significativamente elevadas en pacientes con artritis psoriásica con placa carotídea en comparación con pacientes sin placa carotídea.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Comparar los niveles séricos de NT-proBNP en pacientes con artritis psoriásica con y sin aterosclerosis carotíde

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Establecer la relación de los niveles de NT-proBNP en nuestra población con las *escalas de riesgo cardiovascular*: Framingham Lipids y BMI, SCORE, QRISK 3, Reynolds Risk Score, ACC/AHA y ERS-RA.
2. Evaluar la asociación de los niveles de NT-proBNP con la duración de la enfermedad.
3. Establecer la asociación de los niveles de NT-proBNP con la actividad de la enfermedad medida por el DAPSA score (Disease Activity in Psoriatic Arthritis).
4. Estudiar la asociación de los niveles de NT-proBNP con el deterioro funcional y la calidad de vida través del HAQ disability index y el PsAQOL (Psoriatic Arthritis Quality of Life).

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño: Es un estudio transversal, observacional y comparativo. Se incluirán a los pacientes

Población: Pacientes con diagnóstico de Artritis psoriásica que cumplan con los criterios CASPAR 2006. Se incluirán aquellos pacientes de la cohorte de la Clínica Preventiva de Cardio- Reuma.

Lugar y sitio: Consulta #12 del servicio de Reumatología del Hospital Universitario.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Artritis psoriásica > 30 años que cumplan con los criterios CASPAR 2006.
- Al menos dos consultas en la consulta de Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Consentimiento informado.

Criterio de exclusión:

- Síndrome de sobreposición.
- Embarazo.
- Uso de estatinas al tiempo de inclusión.

- Antecedente de evento CV aterosclerótico (infarto agudo al miocardio, evento cerebrovascular, enfermedad arterial periférica).
- Presencia de enfermedades crónicas:
 - VIH
 - Hepatitis
 - Alcoholismo
 - Antecedente de uso de drogas.
 - Insuficiencia hepática
 - Enfermedades Pulmonares Crónicas
 - Síndrome Nefrótico o síndromes de pérdida de proteínas.
 - Antecedente de neoplasia maligna.
- Ausencia de consentimiento informado verbal.

Criterios de eliminación

- Sujetos con datos faltantes.
- Solicitud para retirarse del estudio por parte del paciente.

Cálculo del tamaño de la muestra

Se utilizó una fórmula para estimación de media de dos poblaciones. Se consideró un intervalo de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%.

ESTIMACIÓN DE MEDIA EN DOS POBLACIONES				
	$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$			
valor K	7.9	62.41	73523.167	
sigma 1	88.8	7885.44	9306.73	n = 31.1280322
sigma 2	37.7	1421.29		
valor μ_1	70.8	2361.96		
valor μ_2	22.2			

Se calculó un tamaño de muestra de 32 para cada grupo, pacientes con APs sin y con placa, además se decidió añadir un tercer grupo que incluyera pacientes con aterosclerosis carotídea pero sin diagnóstico de Aps lo cuales fueron usados como controles, con un ratio 1:1:1, los pacientes fueron pareados por sexo, edad, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemia) y se sometieron a la misma evaluación que los pacientes con placa carotídea.

Intervención Planeada.

Al momento de reclutar a los sujetos de investigación, se explicará de forma detallada nuestro objetivo de invitarlos a participar en el estudio de ultrasonido carotídeo como método no invasivo para la valoración de presencia de aterosclerosis subclínica y de la obtención de una muestra de sangre para la medición del biomarcador NT-proBNP. Se hará énfasis en que la información obtenida será utilizada como método de investigación clínica, haciendo diferentes calculadoras de riesgo. uso de medidas apropiadas para mantener la confidencialidad de los sujetos incluidos.

Se documentaron las características sociodemográficas de la población. En todos los pacientes se realizó una evaluación clínica completa. Se obtuvo información sobre comorbilidades previas, factores de riesgo CV tradicionales y características de la Aps (duración, severidad, tratamiento, uso de glucocorticoides). Se obtuvieron muestras de

sangre venosa periférica de cada paciente en una sola toma. Se realizó perfil de lípidos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos), biometría hemática, glucosa, creatinina, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular. Se estableció el riesgo CV de acuerdo a las diferentes calculadoras de riesgo CV. Se realizó la medición de NT-proBNP por medio de ELISA (Euroimmun, Lübeck, Germany).

Se realizó en todos los pacientes ultrasonido carotideo de alta resolución en modo-B para la medición del grosor de la íntima media-carotidea y la detección de placa carotidea con el paciente en posición supina utilizando un transductor lineal de 10-MHz con un sistema de ultrasonido Logiq E9 (GE Healthcare, WI, USA). Se evaluó bilateralmente el bulbo carotideo debajo de su bifurcación y la arteria carótida interna y externa con las modalidades escala de grises, espectral y doppler color. Todas las velocidades fueron medidas con ángulo doppler de 45° a 60°. Cada US fue evaluado por dos radiólogos certificados.

Definición de variables

Placa carotidea:

Se define placa carotidea como una estructura focal que invade el lumen arterial por al menos 0.5 mm o 50% del valor del espesor de la íntima-media o cuando el grosor de la íntima-media es igual o mayor de 1.2 mm medido desde la interfase adventicia-media hasta la interfase íntima-lumen arterial.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adaptada por 52a Asamblea General, en Edimburgo, Escocia en el año 2000 en su Artículo 11, considerando también el artículo 13, el 15 y las últimas enmiendas de la declaración; que señalan que la investigación debe basarse en un conocimiento cuidadoso del campo científico, se revisó detalladamente la bibliografía para redactar los antecedentes y la metodológica del proyecto.

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: MI18-00018.

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 que es el US Doppler carotideo.

El consentimiento informado se obtendrá de forma escrita. Previo al reclutamiento de los participantes, se obtendrá el consentimiento de los pacientes para formar parte del estudio. Esto se realizará explicándoles en qué consiste el estudio, los estudios a realizar, así como los riesgos y beneficios de estos y si están de acuerdo se procederá a firmar. Se realizará de manera individualizada la historia clínica y los datos del

paciente, los cuales se archivarán en el expediente clínico y en la base de datos solamente aparecerá el paciente con sus iniciales y su número asignado al momento de inclusión.

ANÁLISIS DE DATOS

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, utilizando frecuencias (%) para variables categóricas, media \pm DE y mediana (q25-q75) para variables numéricas.

Se utilizó la prueba de kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables cuantitativas.

La comparación entre los grupos se realizó utilizando la prueba de Chi cuadrada para las variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney, t de student, Kurskall wallis y ANOVA para variables numéricas. La correlación entre variables numéricas se evaluó por el coeficiente de correlación rho de Spearman. Se realizó un análisis de curvas ROC para determinar el punto de corte con la sensibilidad y especificidad más alta para evaluar la capacidad discriminativa de la molécula.

El análisis estadístico se realizará utilizando SPSS v.25.0 (IBM, Armonk, NY). Se considerarán valores de $P < 0.05$ como estadísticamente significativos.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron en total 66 pacientes, 32 pacientes con APs con placa carotidea, 32 pacientes con APs sin placa carotidea y 32 pacientes controles (con placa carotidea sin diagnóstico de APs). Las características clínicas y sociodemográficas de todos los sujetos se describen en la Tabla 1. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (53.1%) en los tres grupos de estudio, la mediana de edad fue de 56 años (46-69.75) en el grupo de APs con placa carotidea, 54 años (50-58.75) en el grupo de APs sin placa carotidea y 54.5 años (52-60.5) en el grupo control ($p=0.512$). Entre los factores de riesgo CV tradicionales, 12% de los pacientes con APs y placa carotidea tenían diagnóstico de diabetes mellitus, mientras en el grupo de APS sin placa carotidea y el grupo control 7% y 11%, respectivamente, tenían este diagnóstico ($p=0.361$). En los tres grupos de estudio el porcentaje de dislipidemia fue de 18%. El diagnóstico de hipertensión se presentó en un 15% en el grupo de APs y placa carotidea, mientras que en los grupos de APs sin placa carotidea y el grupo control la frecuencia de este diagnóstico fue de 13% y 12, respectivamente. El antecedente de tabaquismo se reporto en un 5% en los pacientes con APs y placa carotidea, 8% en los pacientes con APs sin placa carotidea y en 7% en el grupo control, $p=0.643$).

En cuanto a las características de la enfermedad, la mediana de la duración de la enfermedad fue de 6 años (3-11.5) en los pacientes APs y placa carotidea y de 4 años (2-8) en aquellos sin placa carotidea ($p=0.303$). En el grupo de APs con placa carotidea

la mediana de la actividad de la enfermedad medida por el DAPSA score fue de 11.74 (5.62-25.04), el 6% se encontraban en remisión de la enfermedad, 12% en actividad baja , 6% en actividad moderada y 8% con actividad alta (Tabla 2). En el grupo de APs sin placa carotidea la mediana de actividad de la enfermedad fue de 13.83 (6.15-22.76), sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los porcentajes de pacientes en remisión, actividad baja, moderada y alta, comparado con el grupo de APs con placa carotidea.

El involucro ungueal (medido por el NAPSI score) difirió entre ambos grupos de forma significativa, siendo mayor en el grupo de pacientes con placa carotidea con una mediana de 6 (0-20) en el puntaje, comparado con 0 (0-6) en el grupo sin placa carotidea (p=0.046).

El tratamiento farmacológico en ambos grupos de pacientes se encuentra en la tabla 2.

Las concentraciones séricas de NT-proBNP difirieron de forma significativa entre los tres grupos de estudio (Tabla 3). La mediana de la molécula fue de 40 pg/ml (20-60) en el grupo de APs con placa carotidea, 30 pg/ml (20-47.5) en los pacientes con APs sin placa carotidea y 25 pg/ml (20-37.5) en el grupo control, p=0.036.

Al realizar el análisis de comparación de las concentraciones de la molécula específicamente entre los dos grupos de pacientes con APs, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 4).

Sin embargo en los pacientes con APs y placa carotidea la concentración de BNP-proBNP fue significativamente mayor respecto al grupo control (40 ng/ml vs. 25 ng/dl; $p=0.012$) (Tabla 5).

Los niveles del BNP-proBNP no correlacionaron de forma significativa con la actividad de la enfermedad (medida por el DAPSA score), con el perfil de lípidos, ni con las escalas tradicionales de riesgo cardiovascular, Tabla 6.

Se realizó un análisis de curva ROC, sin embargo no fue posible determinar un punto de corte con adecuada sensibilidad y especificidad para la detección de placa carotidea, Figura 1; Tabla 7.

Tabla 1.

	Características clínicas y demográficas de los pacientes			
	<i>Artritis psoriásica</i>		<i>Controles</i>	
	<i>Placa carotídea (n= 32)</i>	<i>Sin placa carotídea (n=32)</i>	<i>Placa carotídea (n=32)</i>	<i>P</i>
Mujer n (%)	17 (53.1)	17 (53.1)	17 (53.1)	1.000
Edad, mediana (q25-q75)	56 (46-69.75)	54 (50-58.75)	54.5 (52 -60.5)	0.512
Diabetes Mellitus, n (%)	12 (37.5)	7 (21.9)	11(34.4)	0.361
Hipertensión arterial, n (%)	15 (46.9)	13 (40.6)	12 (37.5)	0.741
Dislipidemia, n (%)	18 (56.3)	18 (56.3)	18 (56.3)	1.000
Obesidad, n (%)	12 (37.5)	13 (40.6)	14 (43.8)	0.878
Índice de masa corporal, media ±DE	29.84 ± 4.97	30.15 ± 5.49	29.41 ±3.81	0.836
Tabaquismo activo, n (%)	5 (15.6)	8 (25.0)	7(21.9)	0.643
Triglicéridos, mediana (q25-q75)	174.25 (109.50-225.17)	144.45 (97.82-181.97)	146 (84.8-173.5)	0.195
Colesterol total, media ± DE	181.65 ± 40.41	187.09 ±31.73	191.80 ± 48. 55	0.614
HDL, media ±DE	47.01 ± 17.47	46.65 ± 9.06	47.44 ±12.15	0.973
LDL, media ±DE	95.80 ± 32.88	107.96 ±34.02	109.60 ±49.08	0.323
Escalas				
FRS lipds, mediana (q25-q75)	12.55 (5.20-26.15)	10.2 (5-15.95)	12.9 (5.62-18.27)	0.369
FRS BMI, mediana (q25-q75)	17.10 (7.20-38.10)	12.5 (6.4-21.10)	12.8 (7.3-30)	0.310
ACC/AHA, mediana (q25-q75)	5.9 (1.65-24.12)	4.3 (2.32-7.17)	5.85 (2.4-967)	0.463
QRISK 3, mediana (q25-q75)	8.2 (2.5-20.1)	4.8 (2.5-8-8)	5.95 (4.52-13.3)	0.082
Reynolds, mediana (q25-q75)	3.5 (1-11-75)	3.5 (2-5.75)	4 (1-7)	0.701
SCORE, mediana (q25-q75)	1 (0-4)	1 (1-2)	2 (1-1)	0.325

Tabla 2.

Características de la Artritis psoriásica			
	<i>Placa carotídea (n=32)</i>	<i>Sin placa carotídea (n=32)</i>	<i>P</i>
Duración de la enfermedad, mediana (q25-q75)	6 (3-11.5)	4 (2-8)	0.303
Actividad de la enfermedad			
DAPSA, mediana (q25-q75)	11.74 (5.62-25.04)	13.83 (6.15-22.76)	0.788
Remisión, n (%)	6(18.8)	5 (15.6)	0.740
Baja, n (%)	12 (37.5)	12 (37.5)	1.000
Moderada, n (%)	6 (18.8)	12 (37.5)	0.095
Alta, n (%)	8 (25)	3 (9.4)	0.098
NAPSI, mediana (q25-q75)	6 (0-20)	0 (0-6)	0.046
PASI, mediana (q25-q75)	1.2 (0-5)	0.65 (0-2-15)	0.627
Medicamentos			
Metotrexate, n (%)	24 (75)	20 (62.5)	0.281
Corticoesteroides, n (%)	4 (12.5)	4 (12.5)	1.000
FARME biológico, n (%)	12 (37.5)	13 (40.6)	0.798

Tabla 3.

Comparación de los niveles de NT-proBNP entre grupos				
	<i>Artritis psoriásica</i>		<i>Controles</i>	
	<i>Placa carotídea (n= 32)</i>	<i>Sin placa carotídea (n=32)</i>	<i>Placa carotídea (n=32)</i>	<i>p</i>
NTP-proBNP (pg/ml), mediana (p25-75)	40 (20-60)	30 (20- 47.5)	25 (20-37.5)	0.036

Tabla 4.

Comparación de los niveles de NT-proBNP entre grupos			
	<i>Artritis psoriásica</i>		
	<i>Placa carotídea (n= 32)</i>	<i>Sin placa carotídea (n=32)</i>	<i>p</i>
NTP-proBNP (pg/ml) mediana (p25-75)	40 (20-60)	30 (20- 47.5)	0.103

Tabla 5.

Comparación de los niveles de NT-proBNP entre grupos			
	<i>Artritis psoriásica</i>	<i>Controles</i>	
	<i>Placa carotídea (n= 32)</i>	<i>Placa carotídea (n=32)</i>	<i>p</i>
NTP-proBNP (pg/ml), mediana (p25-75)	40 (20-60)	25 (20-37.5)	0.012

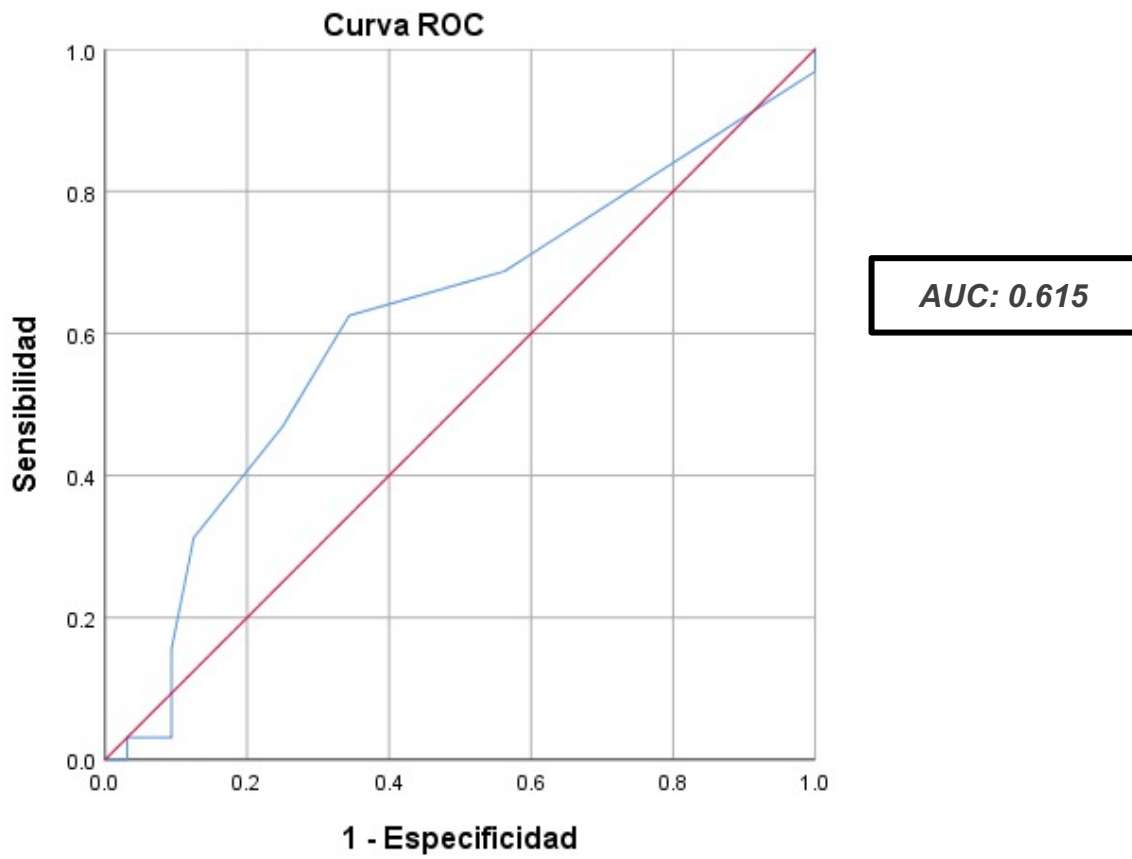
Tabla 6.

Correlación de los niveles de NT-proBNP con características de la enfermedad, perfil de lípidos y escalas de riesgo CV		
	<i>rho</i>	<i>p</i>
Duración de la enfermedad	-0.075	0.557
DAPSA	-0.01	0.939
Perfil de lípidos		
Colesterol total	-0.135	0.288
Colesterol-HDL	-0.068	0.592
Colesterol-LDL	-0.097	0.448
Triglicéridos	-0.014	0.914
Escalas de riesgo cardiovascular		
FRS-BMI	0.024	0.856
FRS-Lipids	-0.032	0.803
Reynolds Risk Score	0.038	0.765
SCORE	-0.034	0.79
QRISK2	-0.014	0.915
Omnibus	0.032	0.799

Tabla 7.

Análisis de Curva ROC							
Punto de corte	LR+	LR-	IC 95%	Sensibilidad	Especificidad	p	ES
35 pg/ml	1.82	0.6	0.474-0.756	62.5%	65%	0.113	0.72

Figura 1.



CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con artritis psoriásica tienen un incremento en el riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular, sin embargo, el rol de diversos biomarcadores con el estudiado en este trabajo, para la estratificación cardiovascular no es clara.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular, escalas de riesgo cardiovascular, así como actividad (excepto por NAPSI) y duración de la enfermedad entre los grupos evaluados.

La mayor parte de los pacientes con artritis psoriásica se encontraban con actividad baja de la enfermedad, sin embargo un porcentaje importante de pacientes se encontraban con actividad moderada de la enfermedad.

No se encontró asociación entre los niveles de NT-proBNP y la presencia de placa carotida en pacientes con artritis psoriásica. Esto difiere de otros estudios realizados en pacientes con AR en los que se ha demostrado que pacientes con aterosclerosis subclínica tienen niveles más elevados de NT-proBNP, lo que pudiera ser explicado

por el hecho de que en nuestro estudio no se excluyeron pacientes con DM e hipertensión (que pudieran influenciar los niveles de NT-proBNP).

Los pacientes con artritis psoriásica tienen niveles mayores de NT-proBNP comparado con los controles sin artritis psoriásica, lo que es consistente con lo reportado en otros estudios. El valor de NT-proBNP no fue significativamente mayor en pacientes con artritis psoriásica con placa carotídea comparado con pacientes con artritis psoriásica sin placa carotídea, lo que contrasta con reportado pacientes con otras artropatías inflamatorias. Los valores de NT-proBNP, aunque fueron menores de 100 pg/ml (menor a lo reportado para predecir mortalidad), tuvieron una diferencia significativa entre el grupo de pacientes con artritis psoriásica con placa y controles con placa carotídea sin artritis psoriásica.

Aunque diversos estudios han demostrado que los niveles de NT-proBNP, pudieran estar incrementados en procesos inflamatorios, en nuestro estudio no fue posible establecer una correlación positiva entre los niveles de NT-proBNP con la actividad de la enfermedad, así como tampoco con la duración de la misma. La medición de la actividad de la enfermedad se realizó una sola vez, por lo tanto, el estado inflamatorio a lo largo del tiempo no pudo ser evaluado y no conocemos su variación en el curso de la enfermedad.

No se encontró una correlación significativa con el perfil de lípidos y las escalas de riesgo cardiovascular, así mismo se demostró que las escalas de riesgo

cardiovascular no son suficientes para clasificar de forma adecuada el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes.

Nuestro estudio tiene diversas fortalezas: a nuestro conocimiento es el primer estudio en demostrar mayores niveles de NT-proBNP específicamente en pacientes con APs y aterosclerosis subclínica comparado con controles, no hay diferencia entre los grupos en cuanto a comorbilidades, niveles de colesterol y variables específicas de la enfermedad y además tuvimos la inclusión de un grupo control de pacientes sin diagnóstico de APs.

Las debilidades del estudio son que es una muestra pequeña, además se trata de un estudio transversal, no se conoce la actividad de la enfermedad a lo largo de la evolución y tampoco contamos con seguimiento a largo plazo para valorar la presencia de eventos CV y mortalidad.

CAPITULO VII

CONCLUSIÓN

Concluimos que los niveles de NT-proBNP no fueron útiles en la detección de placa carotídea en pacientes con artritis psoriásica, sin embargo se demostró que los pacientes con artritis psoriásica con placa carotídea tienen concentraciones mayores de la molécula comparado con los controles sin artritis psoriásica con placa carotídea.

Se requiere un seguimiento a largo plazo para establecer el significado clínico de este hallazgo y su impacto en la morbimortalidad de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Ari Polachek, Zahi Touma, Melanie Anderson, et al. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jan;69(1):67-74.
2. Boehncke WH, Boehncke S. Cardiovascular mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: Epidemiology, pathomechanisms, therapeutic implications, and perspectives. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(4):343–8.
3. Kibari A, Cohen AD, Gazitt T, Bitterman H, Lavi I, Feldhamer I, et al. Cardiac and cardiovascular morbidities in patients with psoriatic arthritis: a population-based case control study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(8):2069–75.
4. Pietrzak A, Bartosinska J, Blaszczyk R, Chodorowska G, Brzozowski W, Hercogova J, et al. Increased serum level of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide as a possible biomarker of cardiovascular risk in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(5):1010–4.
5. Peluso R, Caso F, Tasso M, Sabbatino V, Lupoli R, DiMinno MND, et al. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2019;11:143–56.
6. Eder L, Wu Y, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1680–6.

7. Palmou-Fontana N, Martínez-Lopez D, Corrales A, Rueda-Gotor J, Genre F, Armesto S, et al. Disease Activity Influences Cardiovascular Risk Reclassification Based on Carotid Ultrasound in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;jrheum.190729.
8. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The framingham risk score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1990–6.
9. Rosales Alexander JL, Cantero-Hinojosa J, Salvatierra J, Magro Checa C, González-Gay MÁ, Raya Álvarez E. Cardiovascular risk assessment according to a national calibrated score risk index in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Jt Bone Spine [Internet]*. 2014;81(2):164–8.
10. Sobchak C, Akhtari S, Harvey P, Gladman D, Chandran V, Cook R, et al. Value of Carotid Ultrasound in Cardiovascular Risk Stratification in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1651–9.
11. Martínez-Vidal MP, Fernández-Carballido C. Is the SCORE chart underestimating the real cardiovascular (CV) risk of patients with psoriatic arthritis? Prevalence of subclinical CV disease detected by carotid ultrasound. *Jt Bone Spine [Internet]*. 2018;85(3):327–32.
12. Shahidi-Dadras M, Niknezhad N, Niknejad N, Zargari O. Can serum level of N-terminal pro B-type natriuretic peptide be used in patients with psoriasis as a predictor of cardiovascular disease? *Dermatol Ther*. 2019;32(3):1–3.
13. Mirjafari H, Welsh P, Verstappen SMM, Wilson P, Marshall T, Edlin H, et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in

early inflammatory polyarthritis: Results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):684–90.

14. Provan SA, Angel K, Semb AG, Atar D, Kvien TK. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: Results from 10-year follow-up of the EURIDISS study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1946–50.
15. Targońska-Stępnia B, Majdan M. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(1):61–9.
16. Breunig M, Kleinert S, Lehmann S, Kneitz C, Feuchtenberger M, Tony HP, et al. Simple screening tools predict death and cardiovascular events in patients with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol*, 2018;47(2):102–9.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Gisela García Arellano

Candidato para el Grado de Especialista en Medicina Interna

Tesis: Determinación de los niveles de NT-ProBNP en pacientes con Artritis Psoriásica y su asociación con la presencia de placa carotídea detectada por Us Doppler.

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México el día 27 de Agosto de 1988.

Educación: En agosto de 2008, inició la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, finalizando en Julio de 2014. En marzo de 2016 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna, en el Hospital Universitario de la UANL, finalizando en marzo de 2020 e iniciando la subespecialidad en Reumatología e Inmunología Clínica.