

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”**

**ASOCIACIÓN DE NIVELES DE ANTICUERPOS Y ACTIVIDAD CLÍNICA
DE LA ENFERMEDAD CON GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

POR

ALDO VALDOVINOS BAÑUELOS

**Como requisito parcial para obtener el grado de ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

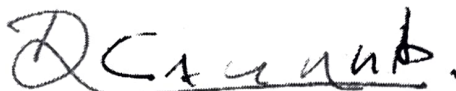
Noviembre, 2021

**ASOCIACIÓN DE NIVELES DE ANTICUERPOS Y ACTIVIDAD CLÍNICA DE LA
ENFERMEDAD CON GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE**

Aprobación de la tesis:



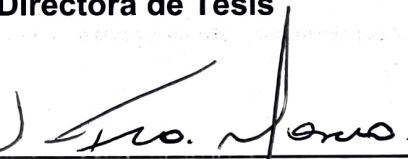
Dr. Med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación de Medicina Interna



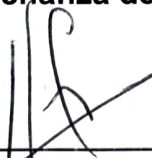
Dr. Med. Dionicio Ángel Galarza Delgado
Director de Tesis



Dra. Iris Jazmín Colunga Pedraza
Co-Directora de Tesis



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



Dr. Med. Homero Náñez Terreros
Jefe del Departamento de Medicina Interna

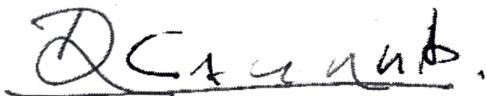


Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

**ASOCIACIÓN DE NIVELES DE ANTICUERPOS Y ACTIVIDAD CLÍNICA DE LA
ENFERMEDAD CON GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE**

Presentado por: Dr. Aldo Valdovinos Bañuelos

Este trabajo se realizó en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", bajo la asesoría del Dr. Med. Dionicio Ángel Galarza Delgado y la co-asesoría de la Dra. Iris Jazmín Colunga Pedraza con recursos propios del Servicio de Reumatología.



Dr. Med Dionicio Ángel Galarza Delgado

Director de Tesis



Dra. Iris Jazmín Colunga Pedraza

Co-Directora de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Med. Dionicio Ángel Galarza Delgado, asesor de mi tesis. Así como a la Dra. Iris Jazmín Colunga Pedraza, por su valiosa colaboración como co-asesora. Al Dr. Med. Jorge Antonio Esquivel Valerio y al Dr. Miguel Ángel Villarreal Alarcón por sus sugerencias e interés en la revisión de este trabajo.

Al Servicio de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Subdirección de Estudios de Posgrado del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", a mis maestros, a mis amigos y a mi familia por el apoyo que me brindaron en todo momento.

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFÍA	16

RESUMEN

Aldo Valdovinos Bañuelos

Noviembre de 2021

Universidad Autónoma de Nuevo León

Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

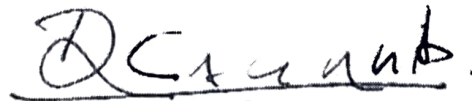
Título del Estudio: Asociación de Niveles de Anticuerpos y Actividad Clínica de la Enfermedad con Grosor Íntima-Media Carotídeo en Pacientes con Artritis Reumatoide.

Número de Páginas: 17

Candidato al Grado de Especialista en Medicina Interna

Área de Estudio: Medicina Interna/Reumatología

En este estudio la edad promedio de los pacientes fue de 55.8 años, el 94.7% de ellos fueron mujeres, 16.4% tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, 35.3% de hipertensión arterial, 43.3% de dislipidemia, 9.7% dijo fumar de manera activa al momento de su inclusión en el estudio y 79.7% tenían sobrepeso u obesidad. El 77.3% de los pacientes se encontraba en tratamiento con metotrexato, 12.1% con algún FARME biológico y 55.6% con prednisona. La duración mediana de la enfermedad fue de 8 años, el DAS-28-PCR promedio fue de 3.1 (nivel bajo de actividad de la artritis). El grosor íntima-media carotídeo promedio fue de 0.76 mm. Se encontró aterosclerosis subclínica (hipertrofia íntima o placa carotídea) en el 48.8% de los pacientes. El factor reumatoide IgM se encontró positivo en el 82.6% de los pacientes, el IgG en el 21.7% y el IgA en el 63.3%. Los anticuerpos anti-CCP se encontraron positivos en el 63.3% de los pacientes. No se encontraron correlaciones significativas entre el grosor íntima-media carotídeo y la positividad de anticuerpos específicos de artritis reumatoide. Esto puede deberse a la relativamente baja seropositividad de los pacientes, así como a la alta prevalencia de factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular. Al dividir a los pacientes de acuerdo a su nivel de actividad de la artritis, no hubo diferencias significativas entre los grupos. Se encontró mayor prevalencia de aterosclerosis en el grupo de actividad moderada de la artritis. El grupo de actividad leve de la artritis tuvo niveles más altos de anticuerpos. Entre las limitantes del estudio destacan que la mayoría de los pacientes estudiados se encontraban en remisión o con un nivel bajo de actividad de la enfermedad y que el ensayo que se utiliza para medir los anticuerpos en el laboratorio no puede medir niveles superiores a 200 UI/ml, por lo que se desconoce el nivel real de anticuerpos en los pacientes que presentaron un resultado >200 UI/ml. El estudio también reafirma la importancia de solicitar un ultrasonido carotídeo a todo paciente con diagnóstico de artritis reumatoide, sin importar el nivel de anticuerpos que presente, así como realizar medidas preventivas como: control estricto de la artritis, un adecuado control de enfermedades como diabetes mellitus e hipertensión, exhortar al paciente a que deje de fumar, reafirmarle la importancia de la actividad física regular, suplementar de manera adecuada con vitamina D y tratar con estatinas a todo paciente que lo requiera. En conclusión, es necesario realizar un estudio con un mayor número de pacientes para determinar con mayor certeza si existe o no correlación entre el nivel de anticuerpos y el nivel de la actividad de la artritis con el grosor íntima-media carotídeo en pacientes con artritis reumatoide. La población mexicana tiene una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y se debe hacer énfasis en su control óptimo además de mantener un control estricto de la artritis para así lograr una reducción significativa en el riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes. Por lo tanto, se requiere de un abordaje sistematizado; con detección temprana, prevención de riesgo y tratamiento adecuado para la salud cardiovascular, además del manejo antirreumático adecuado en pacientes con artritis reumatoide, ya que los eventos cardiovasculares como infarto agudo al miocardio, eventos vasculares cerebrales y la trombosis constituyen la causa de muerte más frecuente en pacientes con artritis reumatoide.



Dr. Med. Dionicio Ángel Galarza Delgado
Director de Tesis

INTRODUCCIÓN

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

La mortalidad cardiovascular (CV) se encuentra elevada en un 50% en pacientes con AR en comparación con la población general, siendo la enfermedad CV la principal causa de muerte en estos pacientes (2), y encontrándose un riesgo CV equiparable al encontrado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (3). Los factores de riesgo CV tradicionales tales como hipertensión, tabaquismo y diabetes mellitus tipo 2 contribuyen al incremento en la mortalidad en pacientes con AR, pero no lo explican en su totalidad (2,4).

La inflamación crónica se relaciona con disfunción endotelial, aterosclerosis y resistencia a la insulina (5). Además, contribuye a todos los estadios de la aterosclerosis, desde la formación de placa hasta su inestabilidad y posterior ruptura.

Los pacientes con AR son más susceptibles de sufrir infarto agudo al miocardio asintomático y muerte cardíaca súbita, por lo que se ha propuesto establecer marcadores subrogados de aterosclerosis subclínica, los cuales podrían predecir el riesgo y el desarrollo de eventos CV en estos pacientes (6).

La presencia de placa carotídea (PC) en pacientes con AR ha demostrado ser predictor de futuros síndromes coronarios agudos (7), y de acuerdo a las guías más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) la presencia de PC se considera un equivalente de enfermedad CV (8).

El uso de US Doppler es un método sencillo, barato, no invasivo y que no utiliza radiación, y fue aprobado desde el 2004 por la FDA como marcador subrogado de aterosclerosis coronaria, con un alto valor predictivo a 5 años en pacientes con AR (6,9).

HIPÓTESIS

Existe correlación entre el título de anticuerpos y el nivel de actividad clínica de la enfermedad con el grosor íntima-media carotídeo en pacientes con artritis reumatoide.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe asociación de los niveles de anticuerpos y el nivel de actividad clínica de la enfermedad con el grosor íntima-media carotídeo en pacientes con artritis reumatoide.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Determinar el diagnóstico de AR cumpliendo los criterios de la ACR/EULAR 2010.
- 2) Determinar la presencia de placa carotídea y medir el grosor íntima-media mediante US doppler.
- 3) Comparar la prevalencia de placa carotídea y aumento del grosor íntima-media entre grupos de pacientes con distintos niveles de actividad clínica de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR de 40 a 75 años que cumplieron los criterios de clasificación de ACR/EULAR 2010 con al menos dos consultas en la consulta de Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y que se hubieran realizado ultrasonido Doppler carotídeo bilateral como parte del abordaje de riesgo cardiovascular en AR, tomando todos los datos de manera retrospectiva del expediente clínico del paciente. Los criterios de exclusión incluyen la presencia de síndrome de sobreposición, embarazo, uso de estatinas al tiempo de inclusión y antecedente de evento CV aterosclerótico (infarto agudo al miocardio, evento cerebrovascular, enfermedad arterial periférica). Se eliminaron sujetos con datos faltantes. Se realizó a la totalidad de los pacientes somatometría (talla, peso, IMC), medición de presión arterial (en ambos brazos), se aplicó un cuestionario con enfoque en factores de riesgo cardiovascular y antecedentes asociados (IAM, angina estable/inestable, EVC, revascularización) y se tomó una única muestra de sangre para estudio de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) y factor reumatoide (RF). Se recopilaron características específicas de la AR (duración de la enfermedad, actividad de la enfermedad, uso de esteroides, medicamentos y seropositividad para anticuerpos anti-CCP y RF. Se realizó a todos los pacientes ultrasonido Doppler carotideo de alta resolución en modo B para la medición del grosor íntima-media carotideo (CIMT) y la detección de PC 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 por US con las modalidades escala de grises, espectral y doppler color. Todas las velocidades fueron medidas con ángulo Doppler de 45° a 60°. Se definió PC como un engrosamiento focal ≥ 0.5 mm (o >50 %) en comparación con la pared circundante (10), o un CIMT ≥ 1.2 mm (11). Se definió la morfología de la PC como heterogénea, homogénea suave (fibroso) y homogénea dura (calcificada)(12). Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 22.0. Se analizó la distribución mediante Kolmogorov-Smirnov, se utilizó media \pm DE o mediana (p25-p75), según normalidad de distribución de la variable. Se utilizaron frecuencias n (%) para variables categóricas. Comparaciones entre grupos con prueba Kruskal-Wallis. Correlaciones entre variables continuas con Rho de Spearman. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 207 pacientes con diagnóstico de AR, la edad promedio de los pacientes fue de 55.8 años, el 94.7% de ellos fueron mujeres, 16.4% tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, 35.3% de hipertensión arterial, 43.3% de dislipidemia, 9.7% dijo fumar de manera activa al momento de su inclusión en el estudio y 79.7% tenían sobrepeso u obesidad. El 77.3% de los pacientes se encontraba en tratamiento con metotrexato, 12.1% con algún FARME biológico y 55.6% con prednisona. La duración media de la enfermedad fue de 8 años, el DAS-28-PCR promedio fue de 3.1 (nivel bajo de actividad de la artritis). El grosor íntima-media carotideo promedio fue de 0.76 mm. Se encontró aterosclerosis subclínica (hipertrofia intimal o placa carotídea) en el 48.8% de los pacientes. El factor reumatoide IgM se encontró positivo en el 82.6% de los pacientes, el IgG en el 21.7% y el IgA en el 63.3%. Los anticuerpos anti-CCP se encontraron positivos en el 63.3% de los pacientes. No se encontraron correlaciones significativas entre el grosor íntima-media carotideo y la positividad de anticuerpos específicos de AR.

DISCUSIÓN

La ausencia de correlaciones significativas entre el grosor íntima-media carotideo y la positividad de anticuerpos específicos de AR puede deberse a la relativamente baja seropositividad de los pacientes, así como a la alta prevalencia de factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular. Al dividir a los pacientes de acuerdo con su nivel de actividad de la artritis, no hubo diferencias significativas entre los grupos. Se encontró mayor prevalencia de aterosclerosis en el grupo de actividad moderada de la artritis. El grupo de actividad leve de la artritis tuvo niveles más altos de anticuerpos. Entre las limitantes del estudio destacan que la mayoría de los pacientes estudiados se encontraban en remisión o con un nivel bajo de actividad de la enfermedad y que el ensayo que se utiliza para medir los anticuerpos en el laboratorio no puede medir niveles superiores a 200 UI/ml, por lo que se desconoce el nivel real de anticuerpos en los pacientes que presentaron un resultado >200 UI/ml. El estudio también reafirma la importancia de solicitar un ultrasonido carotideo a todo paciente con diagnóstico de artritis reumatoide, sin importar el nivel de anticuerpos que presente, así como realizar medidas preventivas como: control estricto de la artritis, un adecuado control de enfermedades como diabetes mellitus e hipertensión, exhortar al paciente a que deje de fumar, reafirmarle la importancia de la actividad física regular, suplementar de manera adecuada con vitamina D y tratar con estatinas a todo paciente que lo requiera.

CONCLUSIONES

1. Es necesario realizar un estudio con un mayor número de pacientes para determinar con mayor certeza si existe o no correlación entre el nivel de anticuerpos y el nivel de la actividad de la artritis con el grosor íntima-media carotideo en pacientes con artritis reumatoide.
2. La población mexicana tiene una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y se debe hacer énfasis en su control óptimo además de mantener un control estricto de la artritis para así lograr una reducción significativa en el riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes.
3. Se requiere de un abordaje sistematizado; con detección temprana, prevención de riesgo y tratamiento adecuado para la salud cardiovascular, además del manejo antirreumático adecuado en pacientes con artritis reumatoide, ya que los eventos cardiovasculares como infarto agudo al miocardio, eventos vasculares cerebrales y la trombosis constituyen la causa de muerte más frecuente en pacientes con artritis reumatoide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, Di Minno MND. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):916–30.
2. Choy E, Ganeshalingam K, Semb a G, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;(1462–0332 (Electronic)):2143–54.
3. Peters MJL, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1571–9.
4. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(3):435–42.
5. 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(4):939–45.
6. 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.
7. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O’Leary DH, Del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1211–20.

8. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Vol. 33, European Heart Journal. 2012. p. 1635--701.
9. Sahari NS, Shaharir 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.
10. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Vol. 32, European Heart Journal. 2011. p. 1769--818.
11. Park HW, Kim WH, Kim K-H, Yang DJ, Kim JH, Song IG, et al. Carotid plaque is associated with increased cardiac mortality in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol. 2013;166(3):658--63.
12. Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic Examination of the Carotid Arteries. RadioGraphics. 2005;25(6):1561--75.