

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González



“Asociación de niveles de anticuerpos en pacientes con artritis reumatoide
con la alteración de la geometría ventricular del ventrículo izquierdo”

Presenta:

Dr. Salvador Lugo Pérez

Como requisito para obtener el grado de especialista en Medicina Interna

Diciembre 2024

“Asociación de niveles de anticuerpos en pacientes con artritis reumatoide
con la alteración de la geometría ventricular del ventrículo izquierdo”

Aprobación de la tesis:



Dr. Med. José Ramón Azpiri López

Director de la tesis

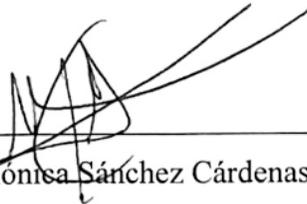


Dr. Med. Dionicio Ángel Galarza Delgado

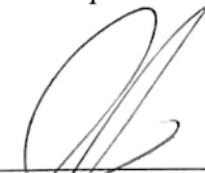
Codirector de la tesis



Dr. Med. Luis Adrián Rendón Pérez
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dra. Mónica Sánchez Cárdenas
Coordinadora de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. Med. 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 AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser mi guía y fortaleza a lo largo de este camino.

A mis padres y abuelos, por su amor, sacrificios y enseñanzas; gracias por inspirarme a seguir adelante en los momentos más difíciles y por creer en mí cuando más lo necesitaba.

A mi novia, Alejandra, por ser mi compañera incondicional, por su comprensión, apoyo y amor. Este logro también es tuyo, gracias por compartirlo a mi lado.

Al Dr. Azpiri, mi mentor, por su guía, conocimiento y experiencia, y por ser un ejemplo a seguir como persona y profesional.

Finalmente, a mis pacientes, quienes confiaron en mí y me enseñaron el verdadero significado de la dedicación y el servicio, permitiéndome crecer no solo como médico, sino también como ser humano. A todos ustedes, mi más sincero y profundo agradecimiento.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. Resumen	8
Capítulo II	
2. Marco teórico y Antecedentes	9
Capítulo III	
3. Justificación	14
Capítulo IV	
4. Objetivos	15
Capítulo V	
5. Hipótesis	16
Capítulo VI	
6. Materiales y Métodos	17

Capítulo VII	
7. Resultados	23
Capítulo VIII	
8. Discusión	26
Capítulo IX	
9. Conclusiones	30
Capítulo X	
10. Anexos	33
Capítulo XI	
11. Bibliografía	43
CAPÍTULO XII	
12. Resumen bibliográfico	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tablas	Página
Tabla 1. Variables independientes y dependientes.	33
Tabla 2. Comparación de características clínicas y demográficas.	35
Tabla 3. Comparación de características de la enfermedad.	36
Tabla 4. Comparación de laboratorios clínicos, niveles de anticuerpos y variables ecocardiográficas.	37
Tabla 5. Correlación entre niveles de anticuerpos y la presencia de remodelado del VI	38
Tabla 6. Correlación entre niveles de anticuerpos y el tipo de remodelado del VI.	38
Tabla 7. Regresión logística binaria: probabilidad de presencia de Remodelado del Ventrículo Izquierdo	39
Tabla 8. Área bajo la curva de anticuerpos y presencia de remodelado VI.	40
Tabla 9. Sensibilidad y especificidad de niveles de anticuerpos y la presencia de Remodelado VI	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Área de bajo de la curva Títulos de anti-CCP y presencia de Remodelado VI	41
Figura 2 Área de bajo de la curva Títulos de FR IgA y presencia de Remodelado VI	41
Figura 3 Área de bajo de la curva Títulos de FR IgM y presencia de Remodelado VI	42

CAPÍTULO I

Introducción

Los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) y el factor reumatoide (FR), marcadores de la actividad de la artritis reumatoide (AR), están asociados con resultados cardiovasculares adversos, lo que sugiere una posible relación entre la AR y la remodelación cardíaca.

Nuestro estudio tuvo como objetivo explorar la correlación entre los niveles de anticuerpos (anti-CCP y FR) y la remodelación del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes con AR sin enfermedad cardíaca conocida. Además, buscó identificar otros factores relacionados con la enfermedad que correlacionan con la remodelación del VI.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal de 124 pacientes con AR mayores de 18 años, clasificados según los criterios ACR/EULAR 2010. Se recolectaron muestras de sangre para medir CRP y niveles de anticuerpos ($FR \geq 20$ UI/ml y $anti-CCP \geq 5$ UI/ml mediante ELISA). Se realizó ecocardiografía transtorácica (ETT) utilizando un método lineal en una ventana 2D paraesternal de eje largo. Sesenta y dos pacientes presentaron remodelación del VI y se emparejaron con 62 pacientes sin ella. Las variables ecocardiográficas incluyeron aquellas para calcular el grosor relativo de la pared (GRP, valor de corte 0.42) y el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI, valores de corte de 43-95 g/m² en mujeres y 49-115 g/m² en hombres) junto con los volúmenes diastólico final (LVIDd) y sistólico final (LVIDs) del VI, y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se emplearon la prueba de Chi-cuadrado, la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney según correspondiera, y las correlaciones se evaluaron utilizando el coeficiente rho de Spearman. Se realizó un análisis del área bajo la curva (AUC) de los niveles de anticuerpos y la presencia de remodelación cardíaca, y se estableció un nivel de significancia de $p \leq 0.05$.

Resultados

El tipo más común de alteración del VI en nuestro estudio fue la remodelación concéntrica (74.2%). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de títulos de Anti-CCP 193.85 UI/ml ($p < .001$), FR IgM 200.00 UI/ml ($p < .001$) e IgA 185.5 UI/ml ($p < .001$) en pacientes con remodelación del VI. Los niveles de anticuerpos Anti-CCP y FR IgA mostraron una correlación moderada con la presencia de remodelación del VI, con un coeficiente rho de 0.387 ($p < .001$) y 0.344 ($p < .001$), respectivamente. El GRP mostró una correlación moderada con los títulos de Anti-CCP, con un coeficiente rho de 0.298 ($p < .001$). Un análisis del área bajo la curva (AUC) de los títulos de Anti-CCP demostró un mejor rendimiento diagnóstico para la existencia de remodelación cardíaca (0.722, IC 95% 0.628-0.816, $p < .001$), FR IgA (0.696, IC 95% 0.602-790, $p < .001$) e IgM (0.650, IC 95% 0.563-755, $p < .002$).

Conclusión.

En resumen, entre los pacientes con AR sin insuficiencia cardíaca (IC), la remodelación del VI y el aumento del GRP se correlacionan con los niveles de anticuerpos independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Los pacientes con geometría alterada del VI presentan títulos de anticuerpos más altos, destacando la necesidad de biomarcadores relacionados con la AR que se correlacionen con cambios en la estructura y función del VI. Reconocer la asociación entre la autoinmunidad y el desarrollo de IC tiene implicaciones significativas tanto para la prevención como para las estrategias de tratamiento en pacientes con AR.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad en comparación con la población general incluso después del ajuste de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (FRCV). La enfermedad es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) lo que se traduce que el fenotipo miocárdico, la diferencia en la sintomatología y los altos índices de mortalidad relacionado a una etiología cardiovascular sugieren diferentes mecanismos cuando se compara con pacientes sanos. ^(1, 2)

En pacientes con AR se ha asociado la presencia de factor reumatoide (FR) con el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (ECV), mortalidad CV, e IC, aunado a la presencia de anticuerpos anti-péptido citrulinado (anti-CCP) que se asocia a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, disfunción diastólica o lesiones valvulares, reportando también una tendencia a mayor riesgo de muerte cardiovascular. ⁽³⁾

Los anti-CCP aparecen en fases preclínicas de la AR y van dirigidos a proteínas del sinovio como lo son la vimentina, biglicano y fibronectina, mismos que son expresados en el tejido miocárdico. Una característica clínica de los pacientes AR seropositivos es la presencia de niveles altos de anticuerpos como el FR, anti-CCP, entre otros, asociados de manera frecuente con un peor pronóstico cardiovascular en los pacientes con AR. ^(3, 4)

Existe evidencia de efecto sinérgico entre FR y anti-CCP para mediar la actividad de la enfermedad e inflamación asociada a la AR. ⁽⁴⁾ Además, se reportó la vinculación entre los anticuerpos anti-CCP y la disfunción miocárdica debido a la presencia de proteínas citrulinadas en el intersticio miocárdico en altos niveles. ⁽⁵⁾

Por lo que el presente estudio pretende evaluar la asociación entre los niveles de FR, anti-CCP y el remodelado del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes con AR.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Los pacientes con AR y alteración en la geometría ventricular tienen títulos más elevados de anticuerpos (FR y anti-CCP) que los pacientes sin alteración de la geometría ventricular?

ANTECEDENTES.

Existe una mayor incidencia en el diagnóstico de IC en pacientes con AR está bien estudiado comparado con pacientes sin AR, tal y como los resultados obtenidos de Gabriel et al donde se encontró un riesgo relativo de 1.6 (95% CI, 1.12-2.7) comparado con controles aun ajustando variables como edad, sexo y comorbilidades de base. ⁽⁶⁾

El diagnóstico de un padecimiento crónico autoinflamatorios como lo es la AR es un factor independiente para el desarrollo de ECV mayores, particularmente por el desarrollo de aterosclerosis acelerada, aumento de rigidez arterial, cambios en la geometría ventricular y una mayor prevalencia de los FRCV tradicionales, sin embargo no está bien esclarecido los mecanismos entre el estado pro inflamatorio, agentes inmunomoduladores, citotóxicos y la progresión que lleva a una mayor incidencia de IC. Nicola et al resalta en las conclusiones de su estudio la relevancia de la presencia de anticuerpos en los desenlaces cardiovasculares, en dicho estudio se compara pacientes con AR con FR negativo y positivo con un riesgo de desarrollo de IC 1.34 y 2.29 HR respectivamente comparado con controles sanos ajustados a variables como edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular. Al estudiar artropatías no inflamatorias como osteoartritis (OA), es clara que la prevalencia ajustada durante toda la vida de IC en AR es mayor comparada con controles con diagnóstico de OA como se observa en el estudio de Wolfe et al 3.9% y 2.3% respectivamente. ⁽⁷⁾

Dentro del curso natural de la enfermedad de la AR el involucro vascular e implicación en la geometría ventricular del lado izquierdo surgen al inicio de la enfermedad, sin embargo, hay controversia en la existencia de una fase asintomática de la enfermedad cardiaca en la que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) subclínica toma relevancia como el inicio a la progresión de desenlaces de cardiovasculares adversos.⁽⁸⁾

Giovanni et al en su estudio incluyó a 198 pacientes con diagnóstico de AR y realizó un ecocardiograma transtorácico (ECOTT) Doppler para obtener como variable principal la velocidad del pico sistólico anular mitral S' como diagnóstico de DSVI. Los pacientes se encontraban sin síntomas y signos clínicos de ECV. Se comparo con controles sanos emparejados en edad, sexo e índice de masa corporal (IMC), reportando en sus resultados que el diagnóstico de AR es una condición clínica estrechamente relacionada a una reducción de la velocidad de acortamiento longitudinal del ventrículo izquierdo (VI) S' en pacientes sin presencia de historia o síntomas de ECV, por lo que se sugiere con estos hallazgos considerar un ECOTT Doppler de manera rutinaria para un subgrupo específico de pacientes con AR y alto riesgo de ECV adversos principalmente de cardiopatía isquémica e IC.

Giovanni Coffi et al describió que los cambios en la geometría ventricular están relacionados a alteraciones en los mecanismos de la pared media del VI que se puede evaluar por ECOTT al medir la fracción de acortamiento corregida con estrés de la pared media (sc-MS) del VI. Esta última variable se puede identificar en alteraciones tempranas de la función sistólica del VI (FSVI) circunferencial a pesar de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada, por lo que puede ser un indicador confiable de la transición entre una función cardiaca normal a IC⁽⁹⁾.

Los cambios en el remodelado ventricular, como lo es la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) son un proceso adaptativo a condiciones fisiológicas o patológicas como lo es la presencia de comorbilidades, de las cuales en el caso de HVI la hipertensión arterial sistémica (HAS) y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) aunado al sobrepeso y obesidad son principales causas.⁽¹⁰⁾ En la población general la HVI se desarrolla de manera

asintomática y crónica y predice un peor desenlace cardiovascular en la población general. En su estudio Giovanni Cioffi analizó la incidencia de HVI en una población con diagnóstico de AR normoglucémicos y normotensos, reportando una incidencia de 16% en una población que en teoría es una población de baja probabilidad para el desarrollo de HVI por la ausencia de comorbilidades. En este estudio las variables asociadas a la presencia de HVI al momento de la evaluación fueron una edad e IMC mayor, duración de la enfermedad y positividad a anticuerpos anti-péptido citrulinado (anti-CCP). Además se dio un seguimiento de 60 meses para evaluar la frecuencia libre de ECV, donde se encontró 3 veces más en aquellos pacientes con presencia de HVI, por lo que el uso del ECOTT en estos pacientes agrega un factor pronóstico adicional en el riesgo de ECV incluso en el grupo de pacientes con AR sin otros factores de riesgo CV como lo es DM y HAS y resalta en este estudio la importancia de buscar la positividad anticuerpos anti-CCP en este grupo de pacientes por su estrecha asociación tanto en HVI y peores desenlaces CV.

Estos hallazgos se correlacionan con los resultados de Pascale et al donde se evidenció una dilatación excéntrica confirmada con una disminución del grosor parietal relativo (GPR) en comparación con controles sanos. Las variables identificables directamente asociadas con la disminución de GPR en los pacientes con AR son la edad e inversamente correlacionada con la función diastólica. Otro dato importante que resaltar es la correlación inversamente proporcional con la disminución de GPR y los niveles totales de proteínas plasmáticas y gammaglobulinas, independientemente del valor de albúmina.⁽¹¹⁾ Los anti-CCP son marcadores específicos de la AR y pueden ser encontrados en fases tempranas de la enfermedad, un nivel >60 U/ml indica una condición avanzada en AR, estos niveles sobre todo se encuentran en pacientes entre la quinta y sexta década de la vida con valores que van entre 60-2000 U/ml y en los cuales se ha identificado como el subgrupo de pacientes con una significativa correlación inversa entre GPR y el valor de anti-CCP y por ende con la actividad de la enfermedad.

Existe controversia el rol de los anti-CCP en relación con el incremento de riesgo de IC en pacientes con AR no está esclarecido, y el riesgo aumentado de muerte de origen CV en este grupo de pacientes se debe a diferentes mecanismos patológicos asociados a la enfermedad aun no bien estudiados, independiente de los factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con AR representan un grupo de población que podría beneficiarse de prevención primaria cardiovascular independientemente de la presencia de FRCV e intensificación de terapias de modificación del estilo de vida, farmacológicos y estudios como ECOTT por los hallazgos encontrados en la literatura incluso en fases tempranas de la enfermedad aun en ausencia de síntomas de ECV con el objetivo de mejorar los desenlaces CV y sobrevida de estos pacientes.

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN

La alteración de la geometría ventricular en pacientes con AR se ha asociado a mayor riesgo de ECV, así como IC y cardiopatía isquémica, al igual que mayores títulos de FR y anti-CCP se han relacionado con aumento de mortalidad CV, disfunción diastólica y ECV, sin embargo, no se ha estudiado la relación existente entre los niveles de FR, anti-CCP y la geometría ventricular izquierda.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo General.

Comparar niveles de anticuerpos en pacientes con AR y alteración de la geometría ventricular y pacientes con AR sin alteración de la geometría ventricular.

Objetivos Secundarios.

- Comparar los niveles de actividad de la enfermedad calculados por DAS28-PCR, CDAI y SDAI en pacientes con AR que presentan alteración de la geometría ventricular y pacientes sin alteración de la geometría ventricular.
- Comparar el tratamiento de los pacientes con AR que presentan alteración de la geometría ventricular y los pacientes sin alteración de la geometría ventricular.
- Correlacionar los títulos de anticuerpos (FR y anti-CCP) con el grosor parietal relativo y el índice de masa del ventrículo izquierdo.
- Identificar factores independientes propios de la enfermedad para la presencia de remodelado ventricular izquierdo.
- Realizar un análisis de área debajo de la curva para determinar puntos de corte de los títulos de anticuerpos y valorar su sensibilidad y especificidad para la presencia de remodelado del VI.

CAPÍTULO V

HIPÓTESIS

Hipótesis Alterna: Los pacientes con AR y alteración de la geometría ventricular tienen niveles más elevados de anticuerpos (FR y anti-CCP) que los pacientes sin alteración de la geometría ventricular.

Hipótesis Nula (0): Los pacientes con AR y alteración de la geometría ventricular no tienen niveles más elevados de anticuerpos (FR y anti-CCP) que los pacientes sin alteración de la geometría ventricular.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño.

Transversal, observacional y comparativo.

Población:

Pacientes que acudan a la Consulta 11 de Medicina Interna y 12 del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, y pacientes que ya sean parte de la clínica de Cardio-Reuma del Hospital Universitario, que tengan ecocardiograma transtorácico, historia clínica y laboratorios completos.

Sitio de Reclutamiento.

Consulta 11 de Medicina Interna y 12, Servicio de Reumatología y pacientes de la clínica de Cardio Reuma del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Tamaño de la Muestra.

El cálculo de la muestra se realizó con la fórmula de estimación de diferencia de media en dos poblaciones, considerando un poder del 80% (K 7.9) y un nivel de significancia de dos colas de 0.05, esperando una media de 112.1 UI/ml IgM FR(σ_1) \pm 153 (μ_1) en pacientes con AR disfunción diastólica comparado con una media de 51.8 UI/ml IgM FR(σ_1) \pm 48 (μ_1) en pacientes con AR si disfunción diastólica reportado previamente en la literatura en un el estudio de Bożena Targońska-Stepniak, y colaboradores.⁽¹²⁾ Finalmente se agregó un 10% total de pacientes por grupo para la corrección de la comparación por el uso de pruebas no paramétricas.

Número de pacientes para el estudio: $n = 80$ (40 pacientes por grupo).

Fórmula de estimación de diferencia de media en dos poblaciones.

$$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

σ_1 = desviación estándar de la población 1.

σ_2 = desviación estándar de la población 2.

μ_1 = Media del grupo 1.

μ_2 = Media del grupo 2.

K = *Constante K* determinada por valores de $z\alpha$ y $z\beta$.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de AR que cumplan con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010.
- Edad ≥ 18 años.
- Pacientes que acudan a consulta de Reumatología y Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que padezcan otra enfermedad reumatológica autoinmune.
- Antecedentes personales patológicos: enfermedad cardiovascular (infarto agudo al miocardio, evento cerebrovascular o enfermedad arterial periférica).
- Mujeres embarazadas.

METODOLOGÍA

Fase de reclutamiento.

Al paciente que cumpla con los criterios de inclusión se le invitará a participar explicando de forma verbal los objetivos y procedimientos del estudio y se enfatizará en que no existen complicaciones asociadas a la realización del ECOTT y en palabras coloquiales se explicará mediante que mecanismo se obtendrán las imágenes para el estudio, una vez que no existan dudas y el paciente decida participar se programará la cita para dicho estudio. De manera retrospectiva se reclutarán pacientes de la Clínica de Cardio Reuma que previamente se hayan realizado un ECOTT, historia clínica y laboratorios completos. Se incluirán los pacientes en dos grupos, el primero será el grupo con alteración de la geometría ventricular y el segundo, será un grupo control sin alteración de la geometría ventricular con los resultados obtenidos del ECOTT.

Historia clínica.

A ambos grupos se les realizará una breve historia clínica, donde se les pregunten datos demográficos (edad, sexo), factores de riesgo cardiovascular tradicionales (DMT2, HAS, dislipidemia y tabaquismo). Además de interrogar características de la enfermedad como duración, tratamiento y síntomas. También se les realizará una exploración física para obtener presión arterial, peso, talla para calcular el índice de masa corporal (IMC) y realizar la evaluación de articulaciones dolorosas e inflamadas.

Laboratorios clínicos.

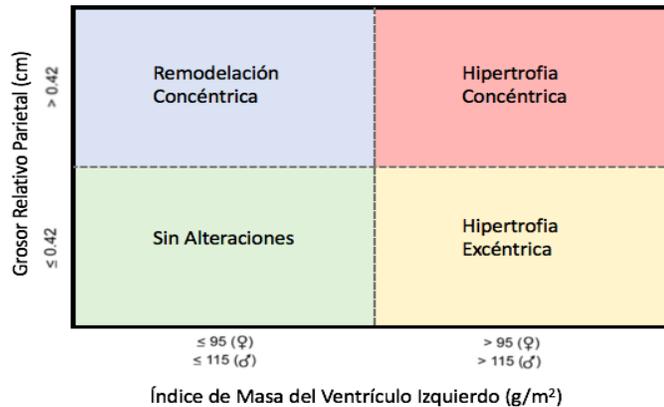
A los dos grupos se les realizará toma de muestras séricas de laboratorio para valorar niveles de Proteína C-Reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) así como biometría hemática completa y perfil bioquímico completo. Además, de medición de anticuerpos (se considerará positivo con punto de corte FR ≥ 20 UI/ml y anti-CCP ≥ 5 UI/ml) mediante el método de ELISA (Euroimmun, Lübeck, Germany) y se calculará la actividad de la enfermedad mediante los índices de DAS28-PCR, CDAI y SDAI. Las definiciones de las variables obtenidas en la historia clínica y exploración física se presentan en la *tabla 1*.

Ecocardiograma Transtorácico.

A todos los pacientes incluidos se les realizará un ECOTT de acuerdo con las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía por dos cardiólogos certificados y las diferencias entre observadores se concluirán por consenso. Se obtendrán las alteraciones de la geometría ventricular izquierda de acuerdo con las guías específicamente en la ventana paraesternal eje largo, tomando como referencia: sexo, grosor parietal relativo y el índice de masa del ventrículo izquierdo para clasificarlos como normal, remodelado concéntrico, hipertrofia concéntrica o hipertrofia excéntrica (*Figura 1*). Se utilizará una máquina de ultrasonido cardiovascular Vivid 9 (GE Healthcare, WI, EE. UU.), con un transductor cardíaco de 5,1 MHz. Los datos ecocardiográficos se analizarán utilizando el software EchoPAC (GE Healthcare, WI, EE. UU.)

Las medidas ecocardiográficas serán las siguientes obtenidas por método lineal en una ventana paraesternal largo 2D: septum interventricular en diástole (SIVd), diámetro interno del ventrículo izquierdo en diástole (DIVId), pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (PPVId), septum interventricular en sístole (SIVs), diámetro interno del ventrículo izquierdo en sístole (DIVIs) y pared posterior del ventrículo izquierdo en sístole (PPVIs) con las cuales se obtendrán la masa ventricular izquierda y su valor indexado con el área de superficie corporal. Se utilizará el índice de masa del ventrículo izquierdo IMVI ya que permite la comparación entre sujetos de diferentes complejidades corporales, según ASE IMVI de 43-95 g/m² en mujeres y 49-115 g/m² en hombres es considerado normal. Además, se obtendrá el grosor parietal relativo con la fórmula $GPR = 2 \times SIVd + PPVId / DIVId$, tomando como punto de corte de 0.42 en ambos sexos. El IMVI y GPR nos permitirán clasificar la geometría ventricular de cada paciente (*ver figura 1*). Se obtendrán también volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) y se entregará al paciente un reporte oficial de dicho estudio.

Figura. Remodelado Ventricular Izquierdo.



Aspectos éticos.

Para la realización del presente estudio, se somete a cumplimiento a las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y su última revisión (Fortaleza, Brasil, 2013); para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, se apega a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

El trabajo fue enviado, estudiado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con número de registro MI23-00011.

Para mantener la confidencialidad, los sujetos de investigación serán identificados de acuerdo con el número de folio consecutivo asignado durante la captura de datos del expediente clínico sin utilizar datos personales. Los datos serán recopilados en una base de datos, la cual se encontrará en una computadora que tendrá contraseña y solamente será de conocimiento del grupo de investigadores.

Análisis estadístico.

La normalidad de las variables cuantitativas se determinará con la prueba Kolmogórov-Smirnov. El análisis descriptivo se realizará con frecuencias (%) para las variables cualitativas, media \pm DE o mediana (p25-p75) para variables cuantitativas paramétricas y no paramétricas, respectivamente.

Comparaciones se realizarán con prueba Chi-cuadrada o exacta de Fisher para variables cualitativas y T de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Las correlaciones se realizarán con coeficiente de Pearson o Spearman-rho para variables paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Se realizará una regresión logística binaria para variables cualitativas y una regresión lineal para variables cuantitativas paramétricas. Se utilizará el análisis del área bajo la curva (AUC) para valorar rendimiento diagnóstico de los títulos de los anticuerpos para el diagnóstico de remodelado ventricular izquierdo, se utilizarán el índice de Youden para establecer los puntos de corte y estimar la sensibilidad y especificidad de estos. Un valor de $p < 0.05$ se considerará como estadísticamente significativo. Se analizarán los datos con el paquete estadístico SPSS versión 25 (IBM, Nueva York, Estados Unidos).

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 124 pacientes con el diagnóstico AR. La presencia de remodelado del ventrículo izquierdo fue identificada en 62 pacientes, los cuales se parearon con 62 pacientes con AR y sin remodelado del ventrículo izquierdo. La mayoría de los pacientes en nuestro estudio eran mujeres (92.7%) con una media de edad de 54 años.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en las variables de sexo, edad, FRCV (consumo activo de tabaco, presencia de dislipidemia, DMT2 e HAS) y medidas antropométricas ($p > .05$). En las terapias farmacológicas para las comorbilidades de base solo destaca una diferencia significativa en el uso de beta bloqueadores, siendo más frecuente en los pacientes con remodelado VI ($p .048$).

En los pacientes con AR y remodelado del VI se reportó una mediana de duración de la enfermedad de 11.23 años en comparación con 5.24 años en los pacientes sin remodelado ($p .001$). La seropositividad a cualquiera de los anticuerpos (anti-CCP, FR IgG, IgM e IgA) fue más frecuente en los pacientes con remodelado del VI (96.8% vs 85.5%, $p 0.27$). El uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) sintéticos y biológicos no fue diferente entre grupos ($p > .05$). El puntaje de actividad de la enfermedad por DAS 28 PCR, CDAI y SDAI no difirió entre los pacientes con y sin remodelado ($p > .05$). Ambos grupos presentaron una incidencia de remisión de la enfermedad (DAS 28 PCR < 2.6) de 37.1%. Un mayor número de pacientes con AR sin remodelado VI fueron clasificados con baja actividad (DAS 28 PCR 2.6 a < 3.2) 25.8% vs 8.1 %, $p .008$, contrastado con el grupo con remodelado VI donde un 48.4% se catalogó en actividad moderada (DAS 28 PCR 3.2 a 5.1), $p .009$. Los resultados completos se muestran en la tabla 3.

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de títulos de Anti-CCP 193.85 UI/ml vs 6.04 UI/ml, $p < .001$, FR IgM 200.00 UI/ml vs 137.72UI/ml, $p < .001$ e IgA 185.5 UI/ml vs 33.91 UI/ml, $p < .001$ en los pacientes con y sin remodelado del VI respectivamente. No se reportaron diferencias entre grupos en tanto a los niveles de FR IgM, PCR, VSG y perfil lipídico ($p > 0.05$).

En la evaluación ecocardiográfica los pacientes con AR y remodelado ventricular presentaban un mayor GPR (0.47 vs 0.35, $p < .001$), IMVI (76.93 vs 66.10, $p < .001$), PPVId 1.00 vs 0.80, $p < .001$ y un menor DVId 4.10 vs 4.40, $p < .001$ en comparación de aquellos sin remodelado del VI. La mediana de la FEVI fue 61% en ambos grupos ($p > .05$). En el grupo de remodelado del VI se identificó un 74.2% de los pacientes con remodelado concéntrico, 14.5% hipertrofia concéntrica y 11.3% hipertrofia excéntrica.

Los niveles de anticuerpos anti-CCP y FR IgA mostraron una correlación moderada con la presencia de remodelado del VI con un r_s 0.387, $p < .001$ y r_s 0.344, $p < .001$, y una correlación baja con el FR IgM con un r_s 0.287, $p .001$. De las características de la enfermedad la duración de la enfermedad en años mostro una correlación moderada con la presencia de alteraciones de la geometría ventricular (r_s 0.294), y tanto la seropositividad a cualquiera de los anticuerpos (r_s 0.199) como la actividad moderada por DAS 28 PCR (r_s 0.234) mostraron una correlación baja estadísticamente significativa, $p < .05$.

El GPR presento una correlación moderada con los títulos de anti-CPP con un r_s 0.298, $p .001$ y una correlación débil con FR IgA r_s 0.266, $p .003$, por el contrario, no se mostró una correlación estadísticamente significativa con el IMVI.

Calculamos un modelo de regresión logística binaria para la presencia de remodelado ventricular izquierdo, identificando como factores independientes a la, niveles de anti-CCP en UI/ml (OR 1.011, IC 95% 1.004-1.017) y FR IgA UI/ml (OR 1.012, IC 95% 1.003-1.021). El valor de R^2 de Cox-Snell fue 0.378 y R^2 de Nagelkerke de 0.504.

Se realizó un análisis del área bajo la curva (AUC) entre los títulos de anticuerpos y la presencia de remodelado del VI, donde los títulos de anti-CCP demostraron un mejor rendimiento diagnóstico con un AUC 0.722, IC 95% 0.628-0.816, $p < .001$, se determinó un punto de corte de ≥ 100 U/ml que otorgó una sensibilidad de 74.2% y especificidad de 69.4% para la detección de remodelado del VI. El FR IgA presentó un AUC 0.696, IC 95% 0.602-0.790, $p < 0.001$ y FR IgM demostró un menor rendimiento diagnóstico con un AUC 0.659, IC 0.562-0.755, $p .002$. Se determinó como punto de corte ≥ 60 U/ml de FR IgA e IgM otorgaba una sensibilidad de 77.4% y 74.2% y una especificidad de 56.5% y 41.9% respectivamente.

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio proporcionan evidencia que, en pacientes con AR sin antecedentes de enfermedad cardíaca e independientemente de los FRCV tradicionales, existe una correlación entre presencia de remodelado ventricular izquierdo y títulos más altos de anti-CPP, FR IgA e IgM.

Los pacientes con diagnóstico de AR y la presencia de remodelado del VI tenía una mediana de duración de la enfermedad mayor en comparación con aquellos pacientes sin remodelado VI, un factor relevante en los desenlaces cardiovasculares como lo demuestra Hiroshi M y et al en su estudio, donde encontraron a la duración de la enfermedad como un factor independiente para el desarrollo de ECV (muerte por causa CV, síndrome coronario agudo, evento cerebrovascular sintomático e IC) con un Hazard ratio 1.57, 95% CI 1.09–2.30, p 0.02, cabe resaltar que la media de duración de la enfermedad en este estudio fue similar a nuestra población con una media de 11 años.

Dentro de la evaluación de la actividad de la enfermedad, un 48% de los pacientes con remodelado ventricular tenía una actividad moderada por DAS 28 PCR, al igual por las escalas CDAI y SDAI, sin embargo, no hubo una diferencia significativa con la media del puntaje de DAS28 PCR en los pacientes sin remodelado cardíaco. Hallazgos similares reportó Batista y et al donde no encontró una asociación entre la media por DAS 28 PCR de su población (baja actividad, 2.7 ± 0.9), y su incidencia reportada de alteraciones en la geometría ventricular izquierda (56.7%) y dilatación de la aurícula izquierda (25.8%) Esta observación pone de manifiesto una correlación limitada en las manifestaciones extraarticulares.

En el análisis de los niveles de anticuerpos, los títulos de anti-CPP, FR IgM e IgA fueron mayores en el grupo de pacientes con remodelado ventricular siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Existe controversia de los mecanismos fisiopatológicos que conducen al fenotipo de la IC en los pacientes con AR y a su alta prevalencia en este grupo

de pacientes independientemente de la presencia de enfermedad coronaria o FRCV. De acuerdo con el estudio de Giles et al, resalta la importancia de la citrulinación miocárdica en un estudio inmuohistopatológico de muestras de miocardio de pacientes con AR comparado con pacientes con escleroderma o miocarditis fatal, presentando una mayor citrulinación en el intersticio miocardio de pacientes con AR, concluyendo en su artículo el probable vínculo entre la autoinmunidad y la disfunción miocárdica.

En la exploración ecocardiográfica encontramos que la alteración en la geometría ventricular más prevalente es el remodelado concéntrico, consistente con los resultados de Park et al en su cohorte prospectiva, donde confirmaron que el remodelado concéntrico es el tipo de remodelado más prevalente en pacientes con AR sin IC y que su prevalencia incrementa durante el tiempo.

Nuestros resultados de un mayor GPR, DVI_d, PPVI_d y el IMVI en los pacientes con remodelado cardiaco también son congruentes con Park et al durante el seguimiento de su estudio encontraron un incremento estadísticamente significativo del GPR, IMVI y el DVI_d, además en este mismo observaron una asociación entre las medidas inflamatorias (IL6) y el remodelado concéntrico durante el seguimiento. Geraldino et al en sus resultados del análisis de dos cohortes (ESCAPE-RA y RHYTHM) demostraron una asociación en pacientes AR sin enfermedad CV con títulos altos de anti CCP (\geq percentil 75 del valor de referencia) dirigidos contra fibrinógeno y vimentina citrulinados y una media mayor de masa del ventrículo izquierdo, remarcando a la seroactividad como un papel importante en el remodelado VI en estos pacientes. En contraste con estos hallazgos Davis et al encontró una disminución en el IMVI, PPVI_d y el grosor septal del VI durante 5 años de seguimiento en una cohorte de pacientes con AR, lo que podría deberse a la diferencia entre las variables demográficas de los pacientes, teniendo un media de edad mayor, y una incidencia superior de hipertensión, obesidad, enfermedad coronaria e IC, así como diferencias en un mayor uso de FARMES tanto sintéticos como biológicos, y fármacos que influyen en el remodelado ventricular como aquellos que actúan en el sistema renina angiotensina y beta bloqueadores, dicha controversia abre la posibilidad de revalorar mediante ECOTT a los pacientes incluidos en este estudio en un periodo de

tiempo de 5 años y determinar el incremento o disminución de estas variables ecocardiográficas.

En nuestro estudio la FEVI de ambos grupos se encontraba dentro de los valores de referencia de normalidad, lo cual apoya a los hallazgos de diversos artículos de que la IC de los pacientes con AR mantiene de FEVIp y con un menor número de síntomas, así mismo suele asociarse a fases subclínicas con disfunción diastólica y a la presencia de remodelado concéntrico¹⁶.

Identificamos una correlación moderada entre la presencia de remodelado del VI y los títulos de anti-CPP, FR IgA y la duración de la enfermedad en el análisis bivariado. Así como una correlación baja con la seropositividad y el FR IgM. Estos FR tienen una importancia pronóstica en la AR, la elevación persistente de los niveles de IgM-FR o la presencia de IgA-FR se asocia con una progresión acelerada de la enfermedad y a la presencia de síntomas extraarticulares.

A nuestro conocimiento este es el primer estudio que correlaciona los títulos de anticuerpo con la presencia de alteraciones en la geometría ventricular en una población hispana.

El remodelado concéntrico se debe a un aumento del GRP con un IMVI normal¹⁷, por lo que realizamos un análisis de correlaciones bivariados con estas variables ecocardiográficas. Determinamos una correlación moderada entre el GPR y los títulos de anti-CPP y una correlación baja con los niveles de FR IgA, pero estadísticamente significativa. Los pacientes con remodelado, aunque presentaron un IMVI mayor en comparación con aquellos sin remodelado ventricular, la mediana se mantenía dentro de los rangos de normalidad, así como no encontramos correlación entre esta variable y los títulos de anticuerpos. Esto resalta que a pesar de que nuestros pacientes tenían FRCV que influyen en la masa del ventrículo izquierdo como lo son el sobrepeso u obesidad, la presencia de HAS y DMT2, estos parámetros se encontraban dentro de los valores de referencia.

En nuestro modelo de regresión logística encontramos a los anti-CPP, FR IgA y a la actividad de la enfermedad moderada por DAS 28 PCR como factores independientes para la presencia de remodelado ventricular izquierdo. El valor de pseudo-R² del modelo de regresión logística indica que las variaciones en el anti-CCP y RF IgA explican aproximadamente el 37.8 % de la varianza en las anomalías del ventrículo izquierdo.

Notablemente, los odds ratios (OR) calculados para el anti-CCP (OR 1.011, IC 95% 1.004- 1.017, p .002) y los títulos de FR IgA (OR 1.012, IC 95% 1.003–1.021, p .009) demuestran que cada IU/ml en títulos de anti CCP y FR IgA adicional aumenta las probabilidades de remodelación cardíaca en aproximadamente un 1.1% a 1.2% respectivamente. Giovanni Cioffi et al también en su estudio resalta a la duración de la enfermedad, una actividad de la enfermedad moderada-alta (CDAI) y la presencia de positividad a los anti-CCP como factores independientes en su caso para un deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con AR y sin síntomas o enfermedad cardiaca de base. Tanto la disfunción del ventrículo, izquierdo y la presencia de remodelado ventricular preceden el desarrollo de IC por lo que la identificación de estos factores relacionados con la enfermedad ayudaría a considerar la necesidad de un ECOTT de manera oportuna.

Analizamos además el rendimiento diagnóstico de los títulos de los anticuerpos con la presencia de remodelado del ventrículo izquierdo, tomando en cuenta que tanto los anti-CPP y FR tienen relevancia clínica en el diagnóstico cuando son tres veces mayor al límite superior de referencia. Valores de anti-CPP ≥ 90 U/ml y FR ≥ 100 IU/ml, se han asociado sobre todo a manifestaciones extraarticulares principalmente a nivel pulmonar¹⁹. Establecimos como punto de corte tres y cinco veces el límite superior de referencia tanto de FR (≥ 60 y ≥ 100 UI/ml) y para anti-CPP cinco veces el límite superior (≥ 25 UI/ml) y ≥ 100 U/ml con los cuales obtuvimos una sensibilidad de hasta el 82.3% con anti-CCP, un 77.4% con FR IgA y 74.2% con FR IgM con los diferentes puntos de corte. Esto pudiera tener un impacto clínico importante, para de manera objetiva en el seguimiento de estos pacientes con niveles de anti-CCP y FR, solicitar la valoración ecocardiográfica de un especialista.

Las limitaciones de nuestro estudio son que los pacientes fueron reclutados de un solo centro, el diseño transversal y el riesgo de sesgo de inclusión sobre todo la presencia de FRCV. Además, nuestra población masculina fue menor al 8%, por lo que se requieren estudios que con una mayor incidencia de pacientes con AR del sexo masculino para extrapolar estos resultados.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIÓN

En pacientes hispanos con AR sin IC, la presencia de remodelado VI y el GPR tienen una correlación con los títulos de anticuerpos independientemente de los FRCV tradicionales. Existe mayores niveles de anticuerpos en pacientes con presencia de alteraciones en la geometría ventricular izquierda en comparación con pacientes con AR y sin remodelado.

El principal tipo de remodelado del VI fue el remodelado concéntrico. El DVI_d, PPVI_d, IMVI y el GPR fueron mayores en el grupo de remodelado del VI, sin embargo la FEVI y el IMVI se encontraba dentro de los valores de referencia.

La actividad moderada DAS 28 PCR, los títulos de anticuerpos anti-CPP y FR IgA son factores independientes para la presencia de remodelado del VI.

La sensibilidad para la presencia de remodelado ventricular con un punto de corte de tres veces el valor de referencia de los anti-CPP fue del 82.3% y de 74.2% con un punto de corte de ≥ 100 UI/ml. De igual manera un punto de corte para FR IgA de tres y cinco veces su límite superior otorgó una sensibilidad de 77.4 y 66.1%, y para FR IgM tuvo una sensibilidad de 67.5 y 74.2%, respectivamente.

Lo que resalta la necesidad de biomarcadores propios de la AR para la detección de alteraciones en la función y geometría del ventrículo izquierdo. Comprender el vínculo de la autoinmunidad y el desarrollo de IC tiene una importancia preventiva y terapéutica en los pacientes con AR.

CAPÍTULO X

ANEXOS

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN	INDICADOR	FUENTES
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	F:Femenino. M: Masculino	Paciente Expediente clínico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Años después del nacimiento	Paciente Expediente clínico
Artritis Reumatoide	Presencia de criterios de la ACR/EULAR 2019	Presente Ausente	Paciente Expediente clínico

VARIABLES DEPENDIENTES

Actividad AR	Presencia y/o severidad Artritis reumatoide de acuerdo con síntomas, laboratorios y examen físico	Alta: DAS28: >5.1, SDAI: >26, CDAI: >22, Mod: DAS28: >3.2-≤5.1, SDAI: >11-≤26, CDAI: >10-≤22 Leve: DAS28: 2.6-3.2, SDAI: >3.3-11, CDAI: >2.8-10 Remisión: DAS28: <2.6, SDAI: ≤3.3, CDAI: ≤2.8	Paciente Expediente clínico
Duración de AR	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad	Años, meses	Paciente Expediente clínico
Enfermedad CV	Presencia o ausencia de eventos cardiovasculares mayores: IAM, EVC, EAP, AIT, Angina, ICP, cirugía revascularización miocárdica)	Ausente Presente	Paciente Expediente clínico
Hipertensión Arterial	La hipertensión arterial sistémica es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras \geq 140/90 ml/Hg.	Ausente Presente	Paciente Expediente clínico

Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Ausente Presente	Paciente Expediente clínico
Alcoholismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas.	Ausente Presente	Paciente Expediente clínico
Diabetes Mellitus	Trastorno que se caracteriza por concentraciones elevadas de glucosa en sangre, debido a la deficiencia parcial en la producción o acción de la insulina	Ausente Presente	Paciente Expediente clínico
Medicamentos	Lista de medicamentos que actualmente consume el paciente	Ausente Presente	Paciente Expediente clínico
Reactantes de Fase Aguda	Marcadores biológicos que indican actividad inflamatoria (VSG, PCR)	Alta: PCR >0.9 mg/dL VSG >20 mm/H Referencia: PCR 0.01-0.9 mg/dL VSG 0-20 mm/H	Paciente Expediente clínico
Anti-CCP	Los anticuerpos anti-péptido cíclicos citrulinados (anti-CCP)	Referencia: <5 U/mL Alta: 5-25 U/mL	Expediente clínico
Factor Reumatoide	Anticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG).	Referencia < 20.0 U/mL	Paciente Expediente clínico
Perfil Lípidos	Análisis sanguíneo de Colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos.	Colesterol total: Referencia 0.0- 200.0 mg/dL Triglicéridos: Referencia 0-150 mg/dL HDL: Referencia 40-60 mg/dL LDL: Referencia 0-150.0 mg/dL VLDL: Referencia 1.0-62.0 mg/dL	Paciente Expediente clínico
Glicemia	Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo	Referencia: 74- 106 mg/dL	Paciente Expediente clínico

Tabla 1. Variables Independientes y dependientes. AR: Artritis Reumatoide, ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism,

TABLAS

Características	AR sin remodelado del VI	AR con remodelado del VI	<i>p</i>
	(<i>n</i> 62)	(<i>n</i> 62)	
Sexo femenino, <i>n</i> (%)	60 (96.8)	55 (88.7)	.166
Edad, <i>media</i> ± <i>DE</i>	53 ± 10.1	55 ± 8.97	.099
Consumo activo de tabaco, <i>n</i> (%)	8 (12.9)	5 (8.1)	.379
Dislipidemia, <i>n</i> (%)	21 (33.9)	18 (29.0)	.562
Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%)	7 (11.3)	9 (14.5)	.592
Hipertensión Arterial, <i>n</i> (%)	13 (21)	18 (29)	.300
IMC, <i>n</i> (<i>p</i> 25- <i>p</i> 75)	27.5 (25.0-31.20)	27.2 (23.9-29.9)	.463
Normal, <i>n</i> (%)	13 (21.0)	20 (32.3)	
Sobrepeso, <i>n</i> (%)	30 (48.4)	27 (43.5)	
Obesidad, <i>n</i> (%)	17 (27.4)	14 (22.6)	
PAS <i>mmHg</i> <i>n</i> (<i>p</i> 25- <i>p</i> 75)	120 (110-130)	118 (110-123)	.505
PAS >140 <i>mmHg</i> , <i>n</i> (%)	10 (16.1)	6 (9.7)	.284
IECA, <i>n</i> (%)	3 (4.8)	7 (11.3)	.187
ARA2, <i>n</i> (%)	8 (12.9)	12 (19.4)	.329
Beta bloqueador, <i>n</i> (%)	2 (3.2)	8 (12.9)	.048
ASA, <i>n</i> (%)	4 (6.5)	1 (1.6)	.361
Estatina, <i>n</i> (%)	8 (12.9)	13 (21.0)	.231

Tabla 2. Comparación de características clínicas y demográficas. AR, artritis reumatoide; ARA2, antagonista del receptor de angiotensina 2; ASA, ácido acetil salicílico; DE, desviación estándar; IAM, infarto agudo al miocardio; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IMC, índice de masa corporal; NS, no significativo; PAS, presión arterial sistémica; VI, ventrículo izquierdo.

Características de la enfermedad	AR sin remodelado del VI	AR con remodelado del VI	<i>p</i>
	(<i>n</i> 62)	(<i>n</i> 62)	
Duración de la enfermedad años, <i>n</i> (p25-75)	5.24 (2.0-10.7)	11.23 (4.0-19.9)	.001
Seropositividad, <i>n</i> (%)	53 (85.5)	60 (96.8)	.027
Prednisona, <i>n</i> (%)	31 (50.0)	35 (56.5)	.472
Dosis prednisona mg/día, <i>n</i> (p25-75)	5.0 (5.0-7.5)	5.0 (5.0-5.0)	.139
Metotrexato, <i>n</i> (%)	47 (75.8)	49 (79)	.668
Dosis metotrexato mg/sem, <i>n</i> (p25-75)	20.0 (7.5-25.0)	20.0 (10.0-25.0)	.322
Leflunomida, <i>n</i> (%)	9 (14.5)	11 (17.7)	.625
Sulfasalazina, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	.432
Hidroxicloroquina, <i>n</i> (%)	9 (14.5)	9 (14.5)	1.000
Dosis hidroxicloroquina mg/día, <i>n</i> (p25-75)	200 (200-200)	200 (200-200)	.300
Cloroquina, <i>n</i> (%)	7 (11.3)	7 (11.3)	1.000
FARMES biológicos, <i>n</i> (%)	5 (8.1)	10 (16.1)	.169
<i>Adalimumab</i> , <i>n</i> (%)	1 (1.6)	3 (4.8)	
<i>Rituximab</i> , <i>n</i> (%)	3 (4.8)	0	
<i>Etanercept</i> , <i>n</i> (%)	0	2 (3.2)	
<i>Tocilizumab</i> , <i>n</i> (%)	0	1 (1.6)	
<i>Abatacept</i> , <i>n</i> (%)	0	2 (3.2)	
<i>Baricitinib</i> , <i>n</i> (%)	0	2 (3.2)	
<i>Infliximab</i> , <i>n</i> (%)	1 (1.6)	0	
DAS 28 PCR, <i>media</i> ± <i>DE</i>	3.05 ± 1.37	3.16 ± 1.41	.676
Remisión, <i>n</i> (%)	23 (37.1)	23 (37.1)	1.00
Actividad baja, <i>n</i> (%)	15 (25.8)	5 (8.1)	.008
Actividad moderada, <i>n</i> (%)	16 (25.8)	30 (48.4)	.009
Actividad alta, <i>n</i> (%)	7 (11.3)	4 (6.5)	.343
CDAI	8.0 (2.00-17.25)	10.0 (2.70-20.25)	.457
SDAI	9.24 (2.94-18.93)	11.3 (2.98-20.30)	.522

Tabla 3. Comparación de características de la enfermedad. AR, artritis reumatoide; CDAI, *clinical disease activity index*; DAS 28, *disease activity score 28*; DE, desviación estándar; FARMES b, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; NS, no significativo; SDAI, *simple disease activity index*.

	AR sin remodelado del VI (n 62)	AR con remodelado del VI (n 62)	<i>p</i>
Colesterol Total mg/dl, media ± DE	177.75 ± 29.85	173.75 ± 34.35	.490
Colesterol HDL mg/dl, n (p25-75)	53.65 (44.00-61.87)	53.25 (44.02-67.72)	.871
Colesterol LDL mg/dl, media ± DE	96.85 ± 24.69	87.83 ± 28.92	.064
Colesterol VLDL mg/dl, n (p25-75)	22.35 (18.02-30.10)	26.70 (18.35-31.67)	.230
Triglicéridos mg/dl, n (p25-75)	116.90 (90.07-150.40)	133.40 (91.85-158.62)	.219
PCR mg/l, n (p25-75)	0.56 (0.26-1.07)	0.64 (0.23-1.23)	.812
VSG mm/h, n (p25-75)	21.00 (14.75-34.25)	29.00 (15.00-42.50)	.384
Anti-CCP U/ml, n (p25-75)	6.04 (1.64-132.78)	193.85 (90.42-200.00)	<.001
FR IgG U/ml, n (p25-75)	3.76 (2.00-13.19)	6.89 (2.00-16.48)	.496
FR IgM U/ml, n (p25-75)	137.72 (25.79-200.00)	200.00 (75.77-200.00)	<.001
FR IgA U/ml, n (p25-75)	33.91 (5.04-175.97)	185.53 (67.16-200.00)	<.001
DVIId, n (p25-75)	4.40 (4.20-4.70)	4.10 (3.80-4.30)	<.001
PPVId, n (p25-75)	0.80 (0.70-0.82)	1.00 (0.90-1.00)	<.001
IMVI, n (p25-75)	66.10 (56.61-78.23)	76.93 (64.27-98.10)	<.001
GPR, n (p25-75)	0.35 (0.32-0.39)	0.47 (0.43-0.52)	<.001
FEVI %, n (p25-75)	61 (57-65)	61 (58-65)	.796
Tipo de Remodelado			
Normal, n (%)	62 (100)	0 (0.0)	
Remodelado concéntrico, n (%)	0 (0)	46 (74.2)	
Hipertrofia excéntrica, n (%)	0 (0)	7 (11.3)	
Hipertrofia concéntrica, n (%)	0 (0)	9 (14.5)	

Tabla 4. Comparación de laboratorios clínicos, niveles de anticuerpos y variables ecocardiográficas. Anti-CCP, anticuerpos anti-péptido citrulinado; AR, artritis reumatoide; DE, desviación estándar; DVIId, diámetro diastólico de la pared posterior del VI; FR, Factor reumatoide; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPR, grosor parietal relativo; HDL, *high density lipoprotein*; IMVI, índice de masa ventricular izquierda; LDL, *low density lipoprotein*; NS, no significativo; PCR, proteína C reactiva; PPVId grosor diastólico de la pared posterior del VI; VI, ventrículo izquierdo; VLDL, *very low density lipoprotein*; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Presencia de Remodelado del VI (n 124)		
VARIABLES	Coefficiente de correlación (rs)	p
Duración de la enfermedad, años	0.294	.001
Seropositividad	.199	.027
Actividad moderada DAS28 PCR	.234	.009
Anticuerpos anti-CCP, UI/ml	0.387	< .001
FR IgA, UI/ml	0.344	< .001
FR IgM, UI/ml	0.287	.001

Tabla 5. Correlación entre niveles de anticuerpos y la presencia de remodelado ventricular izquierdo. Anti-CCP, anticuerpos anti-péptido citrulinado; FR, Factor reumatoide

Títulos de Anticuerpos, UI/ml	GPR		IMVI	
	Coefficiente de correlación (rs)	p	Coefficiente de correlación (rs)	p
Anticuerpos anti-CCP	0.298	.001	0.060	.507
FR IgA	0.266	.003	.096	.291
FR IgM	0.176	.05	.026	.771

Tabla 6. Correlación entre niveles de anticuerpos y el tipo de remodelado ventricular izquierdo. Anti-CCP, anticuerpos anti-péptido citrulinado; FR, Factor reumatoide

Variable	OR	IC 95%	<i>p</i>
Sexo	6.714	0.728 – 61.88	.093
Edad	1.045	0.989 – 1.104	.195
Tabaquismo	3.149	0.556 - 17. 828	.195
Dislipidemia	0.435	0.144 – 1.316	.140
Diabetes Mellitus tipo 2	0.673	0.147 – 3.093	.140
Hipertensión arterial sistémica	0.928	0.298 – 2.888	.897
Duración de la enfermedad, años	1.017	0.984 - 1.051	.321
Seropositividad	0.708	0.092 - 5.421	.400
Actividad de la enfermedad DAS28 PCR	0.505	0.181 – 1.405	.191
Anti CCP, UI/ml	1.011	1.004 - 1.017	.002
FR IgA, UI/ml	1.012	1.003 - 1.021	.009
FR IgG, UI/ml	1.013	0.999 - 1.026	.063
FR IgM, UI/ml	0.995	0.987 - 1.004	.286
<i>n</i>		124	
R ² (Cox-Snell; Nagelkerke)		0.378; 0.504	
Prob > chi-cuadrado		< .001	

Tabla 7. Regresión logística binaria: probabilidad de presencia de Remodelado del Ventrículo Izquierdo. Anti-CCP, anticuerpos anti-péptido citrulinado; DAS 28, *disease activity score 28*; FR, Factor reumatoide.

Presencia de Remodelado del VI (n 124)			
Títulos de Anticuerpos UI/ml	Área bajo la curva	IC 95%	p
Anticuerpos anti-CCP	0.722	0.628 – 0.816	< .001
Factor Reumatoide IgM	0.659	0.562 – 0.755	.002
Factor Reumatoide IgA	0.696	0.602 – 0.790	< .001

Tabla 8. Área bajo la curva de anticuerpos y presencia de remodelado VI. Anti-CCP, anticuerpos anti-péptido citrulinado; IC, intervalo de confianza.

Presencia de Remodelado del VI (n 124)		
Anticuerpos	Sensibilidad %	Especificidad %
Anticuerpos anti-CCP ≥ 100 U/ml	74.2	69.4
Anticuerpos anti-CCP ≥ 50 U/ml	77.4	62.9
Anticuerpos anti-CCP ≥ 25 U/ml	82.3	58.1
Factor Reumatoide IgM ≥ 100 U/ml	74.2	41.9
Factor Reumatoide IgM ≥ 60 U/ml	67.5	21.3
Factor Reumatoide IgA ≥ 100 U/ml	66.1	66.1
Factor Reumatoide IgA ≥ 60 U/ml	77.4	56.5

Tabla 9. Sensibilidad y especificidad de niveles de anticuerpos y la presencia de Remodelado VI. Anti-CCP, anticuerpos anti-péptido citrulinado

FIGURAS

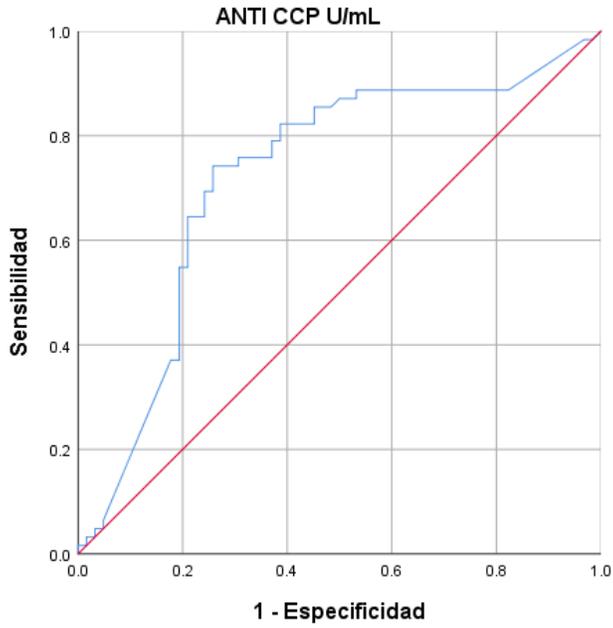


Figura 1. Área de bajo de la curva Títulos de anti-CCP y presencia de Remodelado VI.

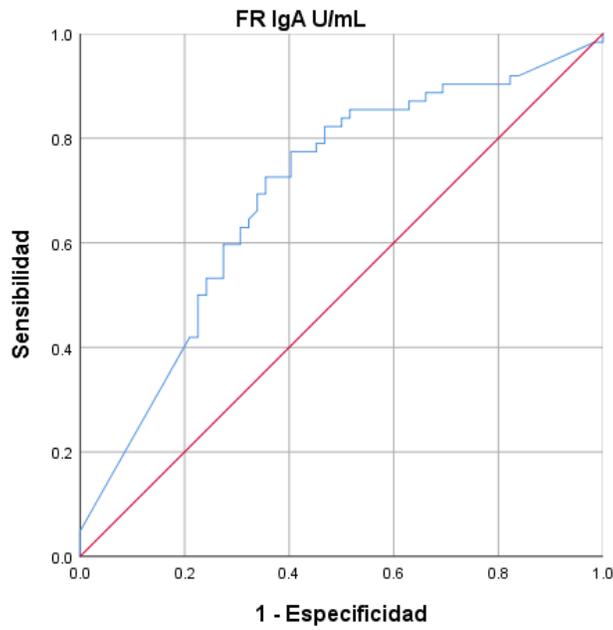


Figura 2. Área de bajo de la curva Títulos de FR IgA y presencia de Remodelado VI.

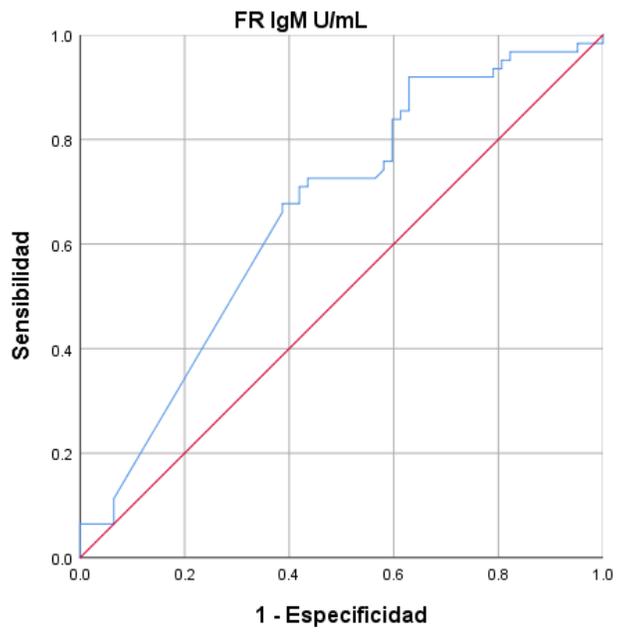


Figura 3. Área de bajo de la curva Títulos de FR IgM y presencia de Remodelado VI.

CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):412-20.
2. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, 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 Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28.
3. Fazeli MS, Khaychuk V, Wittstock K, Breznen B, Crocket G, Pourrahmat MM, et al. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: Risk Factors, Autoantibodies, and the Effect of Antirheumatic Therapies. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2021;14:11795441211028751.
4. Geraldino-Pardilla L, Russo C, Sokolove J, Robinson WH, Zartoshti A, Van Eyk J, et al. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):534-40.
5. Giles JT, Fert-Bober J, Park JK, Bingham CO, 3rd, Andrade F, Fox-Talbot K, et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R39.
6. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 1(0 1):i61-4.
7. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004;116(5):305-11.
8. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F, Dalbeni A, Gatti D, Adami S, et al. Prevalence and factors related to left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic patients with rheumatoid arthritis. A prospective tissue Doppler echocardiography study. *Herz.* 2015;40(7):989-96.

9. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F, Fracassi E, Giollo A, Adami S, et al. Prevalence and Factors Associated with Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction Evaluated by Mid-Wall Mechanics in Rheumatoid Arthritis. *Echocardiography*. 2016;33(9):1290-9.
10. Cioffi G, Viapiana O, Orsolini G, Ognibeni Sonographer F, Dalbeni A, Gatti D, et al. Left ventricular hypertrophy predicts poorer cardiovascular outcome in normotensive normoglycemic patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(4):510-8.
11. Pascale V, Finelli R, Giannotti R, Coscioni E, Izzo R, Rozza F, et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2018;8(1):5867.
12. Targońska-Stepniak, Bożena et al. “Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity.” *Clinical rheumatology*. 2019: 1131-1137.
13. Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Sanin LH, Perez-Barbosa L, Trejo-Valdivia B, Santana N, et al. Association of regional and cultural factors with the prevalence of rheumatoid arthritis in the Mexican population: a multilevel analysis. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(2):57-62.
14. Giles JT, Fernandes V, Lima JA, Bathon JM. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):195-207.
15. You S, Cho CS, Lee I, Hood L, Hwang D, Kim WU. A systems approach to rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(12):e51508.
16. Ahlers, M. J., Lowery, B. D., Farber-Eger, E., Wang, T. J., Bradham, W., Ormseth, M. J., Chung, C. P., Stein, C. M., & Gupta, D. K. (2020). Heart Failure Risk Associated With Rheumatoid Arthritis-Related Chronic Inflammation. *Journal of the American Heart Association*, 9(10), e014661.
17. Park, E., Ito, K., Depender, C., Giles, J. T., & Bathon, J. (2023). Left ventricular remodeling in rheumatoid arthritis patients without clinical heart failure. *Arthritis research & therapy*, 25(1), 124.

18. Davis, J. M., 3rd, Lin, G., Oh, J. K., Crowson, C. S., Achenbach, S. J., Therneau, T. M., Matteson, E. L., Rodeheffer, R. J., & Gabriel, S. E. (2017). Five-year changes in cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *International journal of cardiology*, 240, 379–385.
19. Mori, S., Koga, Y., & Sugimoto, M. (2012). Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respiratory medicine*, 106(11), 1591–1599

CAPÍTULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Salvador Lugo Pérez

Candidato para el Grado de
Especialista en Medicina Interna

Tesis:

“Asociación de niveles de anticuerpos en pacientes con artritis reumatoide con la alteración de la geometría ventricular del ventrículo izquierdo”

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en la ciudad de Nuevo Laredo, Tamaulipas, el 7 de septiembre de 1995, hijo de Salvador Lugo Amador y Leticia Pérez Castillo.

Educación: En enero 2014 inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León finalizando en enero del 2020 siendo el Tercer Lugar de su generación y obteniendo Mención Honorífica.

De enero del 2020 a enero del 2021 realizó su servicio social en investigación en el servicio de Cardiología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”, obteniendo Mención Honorífica del proyecto de investigación por parte de Secretaria de Salud.

En marzo del 2021 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.