

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



EVALUACIÓN DE INDICES INFLAMATORIOS COMO BIOMARCADORES
PREDICTORES DE PLACA CAROTIDEA EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE

Por

DR. JOSÉ ANTONIO DÁVILA JIMÉNEZ

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE SUB-ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA

Diciembre 2024
"EVALUACIÓN DE INDICES INFLAMATORIOS COMO BIOMARCADORES
PREDICTORES DE PLACA CAROTIDEA EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE"

Aprobación de la tesis:



Dr. Med. Dionicio Ángel Galarza Delgado
Director de la tesis
Jefe del Servicio de Reumatología



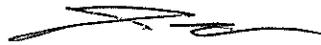
Dra. Iris Jazmín Colunga Pedraza
Codirector de la tesis



Dr. Med. José Ramón Azpiri López
Codirector de la tesis



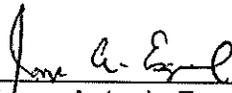
Dra. Rosa Icela Arvizu Rivera
Codirector de la tesis



Dr. Jesús Alberto Cárdenas de la Garza
Codirector de la tesis



Dr. Med. Miguel Ángel Villarreal Alarcón
Jefe de Enseñanza de Posgrado del Servicio de Reumatología



Dr. Med. Jorge Antonio Esquivel Valerio
Coordinador de Investigación del Servicio de Reumatología



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

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios, por bendecirme todos los días.

A mis padres, porque su guía ha sido clave en todos y cada uno de mis logros y sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mis hermanos que siempre me han apoyado en mi camino.

A mi director y mis codirectores de tesis, que han sido pieza fundamental en mi formación como médico.

Y a todo el equipo que contribuyó a que este trabajo se lograra exitosamente.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	9
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	12
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	13
Capítulo V	
5. JUSTIFICACIÓN	14
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS.	15
Capítulo VII	
7. RESULTADOS	20
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN	26
Capítulo IX	

9. CONCLUSIÓN. 29

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA 30

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 35

INDICE DE TABLAS

Tablas	Página
TABLA 1	20
TABLA 2	22

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
FIGURA 1. Curvas ROC	21
FIGURA 2. Análisis de correlación	23

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular al ser comparados con la población general. Este riesgo aumentado parece ser por la aceleración en el proceso aterogénico provocado por la inflamación. Para prevenir esta enfermedad se necesitan métodos de detección temprana de aterosclerosis y los índices inflamatorios son una opción simple y económica que se puede utilizar.

Objetivos: Comparar y determinar cuál es el índice inflamatorio que mejor detecta la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal, observacional para comparar 9 distintos índices inflamatorios para predecir la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide. Se incluyeron pacientes entre 40 y 75 años que cumplieran los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 de artritis reumatoide. A los sujetos de investigación se les realizó una historia clínica centrada en factores de riesgo cardiovasculares y se les realizó estudios de laboratorio y posteriormente un ultrasonido Doppler carotídeo como estándar de oro para el diagnóstico de placa carotídea. Con los resultados de los estudios de laboratorio se calcularon los distintos índices inflamatorios y posteriormente se compararon utilizando curvas ROC. Se comparó sus sensibilidades, especificidades, valores predictivos positivos y negativos.

Resultados: Se incluyeron 193 pacientes con artritis reumatoide de los cuales el 39.9% tenían mínimo una placa carotídea. Al comparar los índices inflamatorios con las curvas ROC se encontró una capacidad discriminativa pobre en todos los índices, con *P* no significativas e intervalos de confianza que tocaban la línea de no discriminación. El índice PCR/Relación Albumina-Globulina fue el índice que demostró una mayor área bajo la curva entre los 9 índices (AUC 0.568; IC 95% 0.484 – 0.653, *P*=0.108).

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que los índices inflamatorios no son una herramienta confiable como métodos de detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con AR.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares como infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral o insuficiencia cardíaca, en comparación con la población general. (Solomon et al., 2004) Este exceso de riesgo es comparable al riesgo cardiovascular aumentado que presentan los pacientes con diabetes mellitus. (Van Halm et al., 2009)(Lindhardsen et al., 2011)

Este exceso de riesgo parece ser consecuencia a la aterogénesis acelerada ocasionada por la inflamación sistémica ocasionada por esta enfermedad. Distintos estudios previos han evidenciado que todas las etapas del proceso aterogénico parecen estar aceleradas en la artritis reumatoide; empezando desde el aumento en la rigidez arterial, seguida del aumento del grosor de la íntima media carotídea, con posterior formación de placas ateromatosas en arterias coronarias y carótidas que pueden calcificarse, romperse y finalmente ocasionar eventos cardiovasculares mayores. (Corrao et al., 2013)

Actualmente la disfunción endotelial y el aumento de grosor de la íntima media-carotídea son medidos con ayuda del ultrasonido Doppler y sus hallazgos son usados como predictores de resultados cardiovasculares adversos. (Naqvi & Lee, 2014) La disfunción endotelial representa un proceso patológico temprano de la aterosclerosis y está fuertemente relacionado con marcadores de inflamación sistémica. (Kozera et al., 2011)

Los índices inflamatorios son biomarcadores de inflamación sistémica simples y económicos que se han utilizado como marcadores diagnósticos y pronósticos en distintos tipos de enfermedades. (Eissa et al., 2021) Recientemente múltiples estudios han usado estos índices en artritis reumatoide como biomarcadores para diagnóstico y monitoreo. Los resultados parecen prometedores y sugieren que los índices inflamatorios son un buen indicador de inflamación crónica subclínica. (Chen et al., 2019)(Erre et al., 2019)(Du et al., 2017)(Apple et al., 2005)(Popa et al., 2012)(Chandrashekara et al., 2017)(Hao et al., 2017)(Sargin et al., 2018)(Massiot et al., 2019)

En 2016 la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) publicó una serie de recomendaciones sobre el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide; entre estas recomendaciones menciona que el reumatólogo es el responsable de asegurar el asesoramiento y manejo cardiovascular en sus pacientes. Estas recomendaciones cobran importancia debido a que la primera causa de mortalidad en esta población son los eventos cardiovasculares mayores como los infartos agudos al miocardio. (Agca et al., 2016)

A pesar de estas recomendaciones y múltiples estudios al respecto, aún existe la incógnita de cuando es pertinente referir a un paciente con enfermedad reumatológica al cardiólogo y cuando realizar un ultrasonido Doppler carotideo para valorar el riesgo cardiovascular de un paciente con artritis reumatoide.

Debido a que la presencia de placas carotideas detectadas por ultrasonido Doppler es un predictor independiente de eventos cardiovasculares y su tratamiento oportuno se ha visto asociado a efectos benéficos a largo plazo (estabilización de la placa carotidea, menor tasa de eventos cardiovasculares

mayores, mayor sobrevida), es necesario un mayor número de herramientas de tamizaje cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide. (Blanken et al., 2021)(Ferraz-Amaro et al., 2021)

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (H1):

Existen diferencias significativas entre los índices inflamatorios para predecir la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide.

Hipótesis nula (H0):

No existen diferencias significativas entre los índices inflamatorios para predecir la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS.

Objetivo primario

- Comparar y determinar cuál es el mejor índice inflamatorio para predecir la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide.

Objetivos secundarios

1. Demostrar cual es el índice inflamatorio con mayor sensibilidad para detectar la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide.
2. Demostrar cual es el índice inflamatorio con mayor especificidad para detectar la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide.
3. Demostrar cual es el índice inflamatorio con mayor valor predictivo positivo para detectar la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide.
4. Demostrar cual es el índice inflamatorio con mayor valor coeficiente de probabilidad positivo para detectar la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide.
5. Evaluar la prevalencia de la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide.
6. Evaluar la correlación de los índices inflamatorios con el grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con artritis reumatoide.

CAPÍTULO V

JUSTIFICACIÓN

Razón: A la fecha actual no hay algún estudio que compare distintos índices inflamatorios como biomarcador para predecir la presencia de placa carotidea ateromatosa en pacientes con artritis reumatoide.

La detección temprana de placas ateromatosas en la arteria carotidea puede detectar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un infarto agudo al miocardio, siendo estos los pacientes que más se benefician de tratamiento hipolipemiante como prevención primaria. Debido a estos beneficios se diseñó y se realizó este estudio con el fin de valorar si algún índice inflamatorio evaluado sirve como biomarcador subrogado para detectar presencia de placas carotideas.

Beneficio: El fin del estudio es detectar el índice inflamatorio con mayor eficacia para predecir la presencia de placas carotideas y así poder utilizarlo en la práctica clínica diaria como método de tamizaje cardiovascular. Con esto se plantea poder decidir de forma más justificada cual paciente con artritis reumatoide se beneficiaría de un ultrasonido Doppler carotideo y cual no.

Tras la identificación oportuna de una placa carotidea los pacientes con artritis reumatoide se volverían candidatos especiales para ser referidos a cardiología por su reumatólogo o médico internista que lo está valorando. Estas acciones podrían disminuir en parte el riesgo cardiovascular ya establecido.

Relevancia: Es el primer estudio que compara y estudia nueve distintos índices inflamatorios para predecir la presencia de placa carotidea en pacientes con artritis reumatoide.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal, observacional que comparó nueve índices inflamatorios para predecir la presencia de placa carotídea en pacientes con AR.

Se reclutaron pacientes ambulatorios que acudieron a su consulta de Reumatología en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), esto en el periodo de noviembre 2023 a noviembre 2024.

Criterios de selección

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes de entre 40 y 75 años
 - Que cumplan los criterios de clasificación de artritis reumatoide del 2010 ACR/EULAR y/o de 1987 ACR (Aletaha et al., 2010)
 - Que acudan a consultas de control en la consulta externa de Reumatología del Hospital Universitario "Dr. José E. González"
 - Que acepten participar en el estudio

- Criterios de exclusión:
 - Síndrome de sobreposición

- Antecedente de enfermedad cardiovascular mayor (infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral, enfermedad vascular periférica)
- Embarazadas

Metodología

A los pacientes reclutados se les realizó una historia clínica centrada en los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (índice de masa corporal, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia) y no tradicionales (actividad y duración de la enfermedad y tratamiento para la enfermedad)

Se tomaron muestras de laboratorio generales a los sujetos de investigación con ayuno mínimo de 8 horas. La biometría hemática fue procesada por método de impedancia con el analizador de hematología CELL-DYN Emerald. El perfil bioquímico fue procesado por metodología de química seca con el analizador Vitros 250.

Con los resultados de laboratorio se calcularon nueve índices inflamatorios en los sujetos de investigación los cuales se muestran a continuación con su nombre y la ecuación con lo que fueron calculados:

Índice Neutrófilo/Linfocito	• (INL) Neutrófilos/Linfocitos
Índice Plaqueta/Linfocito	• (IPL) Plaquetas/Linfocitos
Índice Neutrófilo/Linfocito derivado	• (INLd) Neutrófilos/(Leucocitos - Neutrófilos)
Índice Inflamatorio Sistémico	• (ISS) (Neutrófilos x Plaquetas)/Linfocitos
Índice PCR/Linfocito	• (IPCL) PCR/Linfocitos
Índice PCR/Albumina	• (IPA) PCR/Albumina
Índice PCR/Relación Albumina-Globulina	• (IPAG) PCR/(Albumina/Globulina)
Índice Triglicéridos-Glucosa	• (ITG) $\text{Ln} [(TG \times \text{Glu})/2]$
Índice Aterogénico del Plasma	• (AIP) $\log (TG/HDL-C) \text{ mg/dL}$

Previo información y aceptación del procedimiento, se les realizó un ultrasonido Doppler carotideo, esto de acuerdo a las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

Las alteraciones de la arteria carotidea fueron evaluadas siguiendo las recomendaciones en adultos para la medición del grosor de la íntima-media y placa carotidea por ultrasonido Doppler carotideo en base al consenso de la "American Society of Echocardiography: Carotid Intima Media Thickness Task Force". (Naqvi & Lee, 2014)

Todos los datos y variables registrados fueron depositados en una base de datos de Excel la cual fue utilizada posteriormente para el análisis de datos.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó por muestro no probabilístico por casos consecutivos. Se utilizó la fórmula para una prueba diagnóstica con nivel de significación alfa a dos colas de 0.05 con un $Z\alpha$ de 1.96. Basado en un estudio previo se esperaba una sensibilidad de 85% en los índices inflamatorios con un intervalo de confianza de $\pm 5\%$. Con estos datos se requirió incluir en el estudio a 193 pacientes para obtener un nivel de confianza de 95% y una significación del 5%.

Análisis estadístico

Se analizaron los datos utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21 (IBM, Nueva York, Estados Unidos). La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se determinó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables con distribución normal se mostraron como media \pm desviación estándar y las variables con distribución no-normal se describieron con mediana y percentil 25 y 75 (p25 – p75).

El rendimiento diagnóstico fue calculado usando curvas ROC tomando en cuenta el ultrasonido Doppler carotideo como estándar de oro para diagnóstico de placa carotídea ateromatosa. Se determinó la capacidad discriminativa de los nueve índices inflamatorios mediante la medición del área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza (IC) al 95%.

Se calcularon las sensibilidades, especificidades, valores predictivos positivos, valores predictivos negativos y el coeficiente de probabilidad de distintos puntos de corte de los nueve índices inflamatorios.

Se determinó el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad mediante el cálculo del índice de Youden (Sensibilidad + Especificidad – 1).

Por último, se realizó un análisis de correlación lineal entre los nueve índices inflamatorios y el grosor de la íntima-media carotídea (GIMC) utilizando la prueba de *Pearson* o *Spearman*, dependiendo de la normalidad de las variables.

Una $P < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativa.

Comité de ética

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina "Dr José Eleuterio González" con el registro RE23-00006.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 193 sujetos con artritis reumatoide. Describiendo sus características demográficas, la mayoría de los pacientes fueron del género femenino (175, 90.7%), la media de edad fue 56 ± 9.8 años. La duración de la enfermedad tuvo una mediana de 7 años (p25 – p75, 3.0 – 14.1). La actividad de la enfermedad medida por DAS 28-PCR fue de una media de 3.37 ± 1.54 , lo que nos indica que la mayoría de los sujetos tenían actividad baja de la artritis reumatoide. En cuantos sus comorbilidades, el 32.6% presentaba obesidad, el 20.8% tenía diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y el 40.1% de los pacientes tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (ver tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas.

Característica	Valor
Edad (años), media \pm DE	56 ± 9.8
Mujeres, n (%)	175 (90.7)
Duración de la enfermedad (años), mediana (p25 - p75)	7.0 (3.0-14.1)
DAS-28-PCR, media \pm DE	3.37 ± 1.54
Obesidad, n (%)	62 (32.6)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	40 (20.8)
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	77 (40.1)

DE: Desviación estándar, DAS-28: Escala de actividad de la enfermedad usando 28 articulaciones

En la evaluación ultrasonográfica se encontró que el 39.9% (77) de los sujetos estudiados presentaban alguna placa carotídea ateromatosa, ya sea unilateral o bilateral.

Al analizar las curvas ROC, se puede observar que todas las áreas bajo la curva de los 9 índices inflamatorios son parecidas, con áreas pobres y tocando la línea de no discriminación (ver figura 1). Al analizar estos datos en números se observa que el índice PCR/Relación albumina-globulina es el índice con mayor área bajo la curva al compararse con los otros 8 índices (AUC 0.568, IC 95% 0.484 – 0.653, $P=0.108$). Sin embargo, podemos notar que el valor de P es no significativo, al igual que el resto de los índices (ver tabla 2).

Figura 1. Curvas ROC

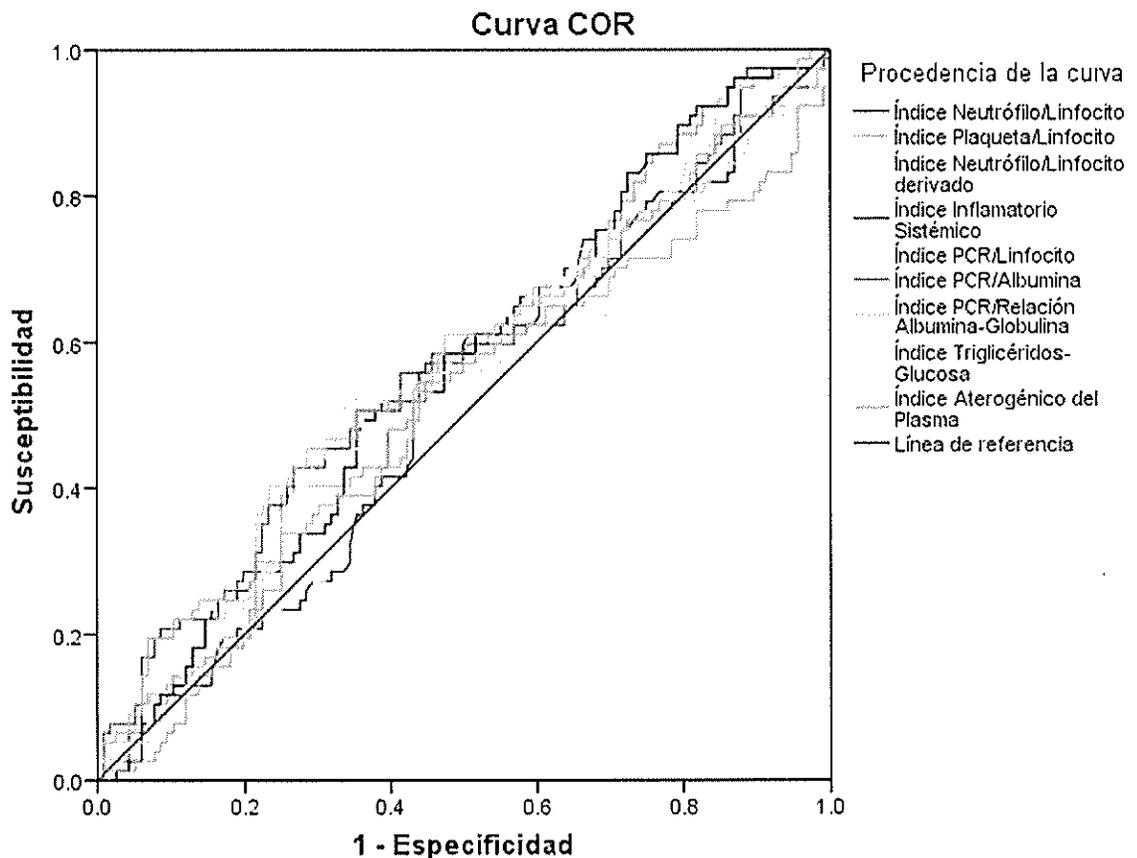


Tabla 2. Capacidad discriminativa de los índices inflamatorios

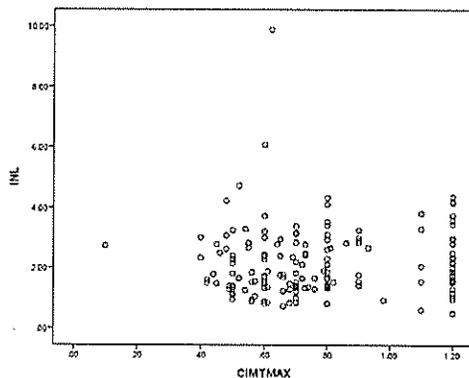
Índice Inflamatorio (punto de corte)	AUC	IC 95%		P	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
		Inferior	Superior							
Índice Neutrófilo/Linfocito (1.84)	0.524	0.441	0.607	0.58	57.1	55.2	56	56.2	1.26	0.77
Índice Plaqueta/Linfocito (156)	0.555	0.473	0.637	0.199	39	75	60.9	55.1	1.56	0.81
Índice Neutrófilo/Linfocito Derivado (1.26)	0.547	0.465	0.629	0.271	71.4	42.2	55.2	59.6	1.23	0.67
Índice Inflamatorio Sistémico (554)	0.558	0.476	0.64	0.172	51.9	61.2	58.5	55.9	1.34	0.78
Índice PCR/Linfocito (0.302)	0.565	0.48	0.65	0.127	62.3	53.4	57.2	58.6	1.33	0.7
Índice PCR/Albumina (0.239)	0.56	0.475	0.645	0.161	42.9	73.3	61.6	56.2	1.6	0.77
Índice PCR/Relación Albumina-Globulina (0.765)	0.568	0.484	0.653	0.108	40.3	76.6	63.3	56.2	1.72	0.78
Índice Triglicéidos-Glucosa (8.7)	0.54	0.455	0.624	0.353	50.6	68.1	61.3	57.9	1.58	0.72
Índice Aterogénico del Plasma (0.359)	0.497	0.412	0.583	0.948	54.5	56	55.3	55.1	1.23	0.81

AUC: Área bajo la curva, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, LR+: Coeficiente de probabilidad positivo, LR-: Coeficiente de probabilidad negativo, PCR: Proteína C reactiva.

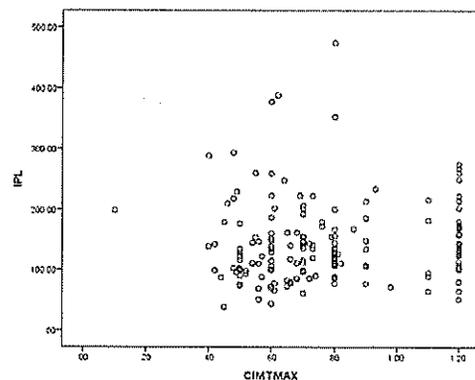
Al comparar las distintas pruebas diagnósticas calculadas en base a el punto de corte, obtenido con el índice de Youden más alto, podemos observar que el índice Neutrófilo/Linfocito derivado presenta la mayor sensibilidad de 71.4% utilizando el punto de corte de 1.26. El índice PCR/Relación albumina-globulina fue el índice con una mayor especificidad (76.6%) y mayor valor predictivo positivo (1.72) utilizando el punto de corte de 0.765 (ver tabla 2).

En la figura 2 se muestran los análisis de correlación entre los nueve distintos índices y el grosor de la íntima-media carotídea. Podemos observar que el índice PCR/Albumina fue el índice con mayor correlación de los nueve, obteniendo una P significativa ($r= 0.296, P=0.01$). El índice PCR/Linfocito y el índice PR/Relación albumina-globulina también lograron una correlación regular pero estadísticamente significativa ($r= 0.253, P=0.01$; $r= 0.277, P=0.01$; respectivamente).

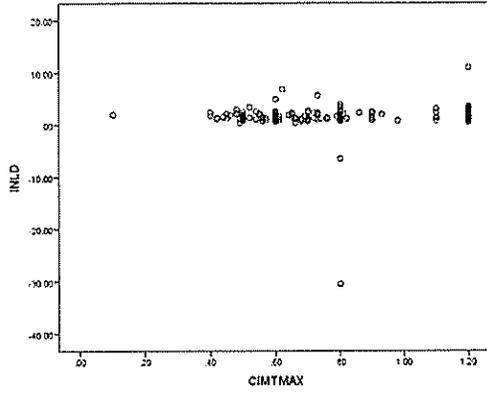
Figura 2. Análisis de correlación con grosor de íntima-media carotídea



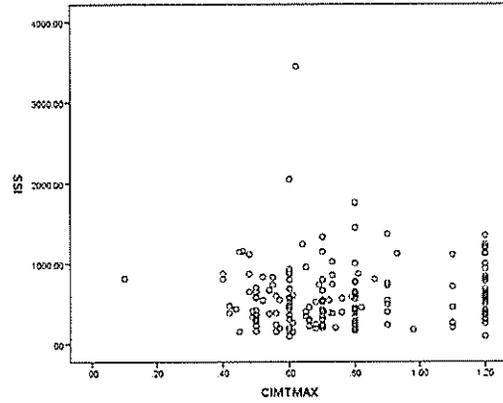
Índice Neutrófilo/Linfocito
 $r= 0.056, P=0.47$



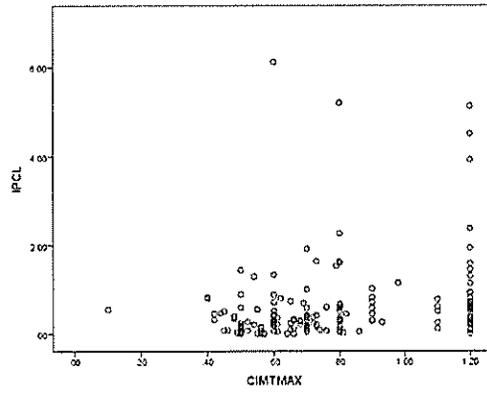
Índice Plaqueta/Linfocito
 $r= 0.07, P=0.37$



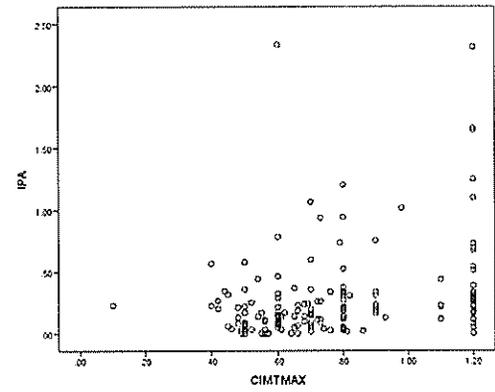
Índice Neutrófilo/Linfocito Derivado
 $r = 0.042, P = 0.59$



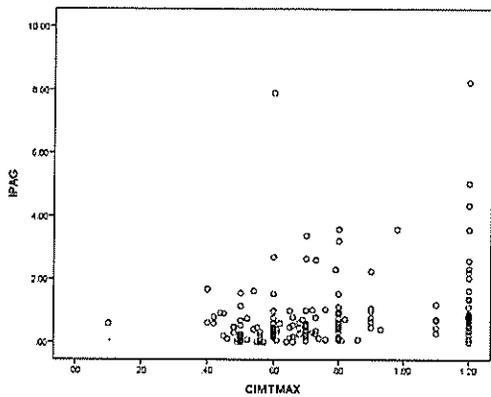
Índice Inflamatorio Sistémico
 $r = 0.08, P = 0.30$



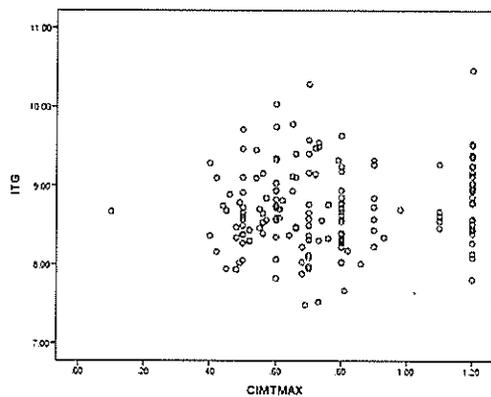
Índice PCR/Linfocito
 $r = 0.253, P = 0.01$



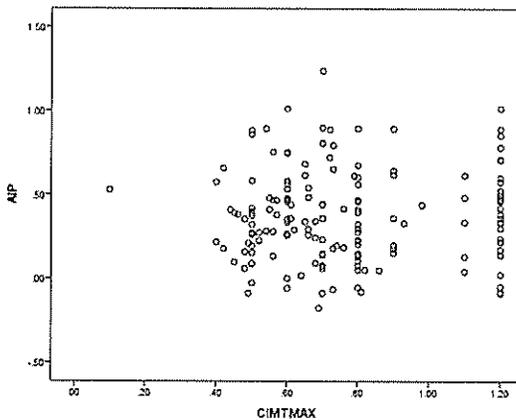
Índice PCR/Albumina
 $r = 0.296, P = 0.01$



Índice PCR/Relación Albumina-Globulina
 $r= 0.277, P=0.01$



Índice Triglicérido/Glucosa
 $r= 0.103, P=0.18$



Índice Aterogénico del Plasma
 $r= 0.031, P=0.18$

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN.

En nuestro estudio se encontró que el índice PCR/Relación Albumina-Globulina fue el índice con mayor área bajo la curva al compararse por curvas ROC. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los nueve índices para predecir la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide. Asimismo, las pruebas diagnósticas realizadas con distintos puntos de corte demostraron pobres valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. El índice neutrófilo/linfocito derivado fue el índice con mayor sensibilidad mientras que el índice PCR/Relación albumina-globulina fue el índice con mayor especificidad. Este último también obtuvo el mayor coeficiente de probabilidad positivo de 1.7, esto indica que los pacientes con artritis reumatoide tienen 1.7 veces más probabilidades de tener placa carotídea si sobrepasan el punto de corte de 0.76.

Al realizar el análisis de correlación de estos índices con el grosor de la íntima-media carotídea, sí se encontró una correlación estadísticamente significativa en tres índices (índice PCR/Linfocito, índice PCR/Albumina e índice PCR/Relación albumina-globulina). Llama la atención que estos tres índices fueron los únicos que utilizaban la proteína C reactiva como numerador. Esta correlación positiva entre la proteína C reactiva y el grosor de la íntima media carotídea ha sido previamente descrita en estudios previos como el de Tutoglu, et.al. (Tutoğlu et al., 2014)

Existen estudios que han demostrado asociación entre algunos de estos índices inflamatorios y el riesgo cardiovascular de enfermedades autoinmunes. En un estudio de Peng, et.al. se demostró que el índice plaquetas/linfocitos está asociado con la inflamación subclínica en pacientes con artritis reumatoide. (Peng et al., 2015) Asimismo, en un estudio de Lee et.al. se demostró que este mismo índice está asociado con una mayor mortalidad por cualquier causa en pacientes con enfermedad coronaria. (Lee et al., 2018) Esta asociación se puede deber a que la activación plaquetaria es un paso fundamental de la respuesta inflamatoria en la enfermedad coronaria. Durante la inflamación múltiples citocinas (IL-1, IL-3, IL-6) estimulan a los megacariocitos los cuales aumentan las cuantas plaquetarias periféricas. Estas plaquetas activadas liberan otras citocinas y factores de la coagulación que forman parte importante en el inicio y progresión de la aterosclerosis.

En un estudio de Yang et. al. el índice inflamatorio sistémico fue estudiado en pacientes con enfermedad coronaria y se encontró una mayor asociación con el riesgo de presentar una muerte cardíaca, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal e insuficiencia cardíaca. Asimismo, se demostró que este índice mejora el rendimiento predictor de eventos CV en comparación con factores de riesgo tradicionales. Esto se puede deber a que los neutrófilos liberan mediadores proinflamatorios y provocan la formación de trampas extracelulares de neutrófilo (NETs). Estas NETs pueden desencadenar la formación de placas ateromatosas y alterar la estabilidad de trombos. (Yang et al., 2020)

En cuanto a el índice aterogénico, el estudio de Dessie et.al. no demostró diferencias entre el grupo con artritis reumatoide y controles, pero si encontró asociación con los niveles de proteína C reactiva y la actividad de la enfermedad. (Dessie, 2022) Esta interacción entre inflamación y enfermedad cardiovascular es cada día más evidente y es mejor representada y fundamentada con el ensayo

CANTOS, un estudio aleatorizado, doble ciego que demostró que la terapia anti-IL-1 con canakinumab, en pacientes con antecedente de infarto agudo al miocardio, reduce los niveles de la proteína C reactiva y disminuye la tasa de eventos cardiovasculares recurrentes. (Ridker et al., 2017)

El actual estudio no está libre de limitaciones que son importantes de recalcar; este es un estudio transversal por lo que no se dio seguimiento a los pacientes para valorar si hubo algún cambio en sus valores de laboratorio o en su anatomía carotídea. Asimismo, solo se incluyeron pacientes con artritis reumatoide de un solo centro, por lo que los resultados obtenidos no se pueden extrapolar a otras poblaciones del país u otra nación. No se incluyó un grupo control en este estudio para comparar si los hallazgos aquí obtenidos también se observan en la población sin artritis reumatoide. Por último, los sujetos de investigación ya contaban con tratamiento antiinflamatorio en forma de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides. Estos medicamentos cumplen la mayoría de las veces con su función de disminuir la inflamación sistémica de la artritis reumatoide pudiendo alterar los marcadores de inflamación, así como interactuar directamente con las células sanguíneas causando citopenias.

La mayor fortaleza del estudio recae en su originalidad ya que no se encontró en la literatura otro estudio similar que comparara tantos índices inflamatorios y que a su vez utilizara el ultrasonido Doppler carotídeo para el diagnóstico de placa carotídea, el cual es el estándar de oro mundialmente reconocido.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio que compara nueve índices inflamatorios para predecir la presencia de placa carotídea en pacientes con artritis reumatoide. El índice PCR/Relación albúmina-globulina mostró la mayor capacidad discriminativa entre los nueve índices (AUC 0.568; IC 95% 0.484 – 0.653, $P=0.108$) sin embargo con una P no significativa. El índice PCR/Albumina demostró la mayor correlación con el grosor de la íntima-media carotídea en comparación con los otros ocho índices con una P significativa ($r=0.296$, $P=0.01$).

Nuestros resultados sugieren que los índices inflamatorios no son una herramienta confiable como métodos de detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con artritis reumatoide y aun no sustituyen otras herramientas de riesgo cardiovascular más reconocidas como las calculadoras de riesgo cardiovasculares, el ultrasonido Doppler carotídeo o técnicas de imagen más avanzadas como el puntaje de calcio arterial coronario. Se necesitan más estudios para evaluar la verdadera utilidad de los índices inflamatorios como predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

- Agca, R., Heslinga, S. C., Rollefstad, S., Heslinga, M., McInnes, I. B., Peters, M. J. L., Kvien, T. K., Dougados, M., Radner, H., Atzeni, F., Primdahl, J., Södergren, A., Wallberg Jonsson, S., Van Rompay, J., Zabalán, C., Pedersen, T. R., Jacobsson, L., De Vlam, K., Gonzalez-Gay, M. A., ... Nurmohamed, M. T. (2016). EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 17–28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Apple, F. S., Wu, A. H. A., Mair, J., Ravkilde, J., Panteghini, M., Tate, J., Paganí, F., Christenson, R. H., Mockel, M., Danne, O., & Jaffe, A. S. (2005). Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clinical Chemistry*, 51(5), 810–824. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.046292>
- Blanken, A. B., Agca, R., van Sijl, A. M., Voskuyl, A. E., Boellaard, R., Smulders, Y. M., van der Laken, C. J., & Nurmohamed, M. T. (2021). Arterial wall inflammation in rheumatoid arthritis is reduced by anti-inflammatory treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 51(2), 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.03.008>

- Chandrashekhara, S., Mukhtar Ahmad, M., Renuka, P., Anupama, K. R., & Renuka, K. (2017). Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(10), 1457–1467. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13157>
- Chen, Q., Chen, D. Y., Xu, X. Z., Liu, Y. Y., Yin, T. T., & Li, D. (2019). Platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/lymphocyte ratios as biomarkers in patients with rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Medical Science Monitor*, 25, 6474–6481. <https://doi.org/10.12659/MSM.916583>
- Corrao, S., Messina, S., Pistone, G., Calvo, L., Scaglione, R., & Licata, G. (2013). Heart involvement in Rheumatoid Arthritis: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 167(5), 2031–2038. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.057>
- Dessie, G. (2022). Association of atherogenic indices with C-reactive protein and risk factors to assess cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patient at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa. *PLoS ONE*, 17(6 June), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269431>
- Du, J., Chen, S., Shi, J., Zhu, X., Ying, H., Zhang, Y., Chen, S., Shen, B., & Li, J. (2017). The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 36(12), 2689–2695. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3815-2>
- Eissa, M., Shaarawy, S., & Abdellateif, M. S. (2021). The role of different inflammatory indices in the diagnosis of covid-19. *International Journal of General Medicine*, 14, 7843–7853. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S337488>
- Erre, G. L., Paliogiannis, P., Castagna, F., Mangoni, A. A., Carru, C., Passiu, G., & Zinellu, A. (2019). Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Investigation*, 49(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/eci.13037>
- Ferraz-Amaro, I., Corrales, A., Atienza-Mateo, B., Vegas-Revenga, N., Prieto-Peña, D., Blanco, R., & González-Gay, M. (2021). Moderate and high

disease activity predicts the development of carotid plaque in rheumatoid arthritis patients without classic cardiovascular risk factors: Six years follow-up study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(21), 4–11.

<https://doi.org/10.3390/jcm10214975>

Hao, X., Li, D., Wu, D., & Zhang, N. (2017). The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11398-4>

Kozera, L., Andrews, J., & Morgan, A. W. (2011). Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis--the next step: differentiating true soluble biomarkers of cardiovascular risk from surrogate measures of inflammation.

Rheumatology (Oxford, England), 50(11), 1944–1954.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker232>

Lee, Y. S. G., Baradi, A., Peverelle, M., Sultani, R., Adams, H., Garlick, J., & Wilson, A. M. (2018). Usefulness of Platelet-to-Lymphocyte Ratio to Predict Long-Term All-Cause Mortality in Patients at High Risk of Coronary Artery Disease Who Underwent Coronary Angiography. *American Journal of Cardiology*, 121(9), 1021–1026.

<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.018>

Lindhardsen, J., Ahlehoff, O., Gislason, G. H., Madsen, O. R., Olesen, J. B., Torp-Pedersen, C., & Hansen, P. R. (2011). The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: A Danish nationwide cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(6), 929–934.

<https://doi.org/10.1136/ard.2010.143396>

Massiot, N., Lareyre, F., Voury-Pons, A., Pelletier, Y., Chikande, J., Carboni, J., Umbdenstock, E., Jean-Baptiste, E., Hassen-Khodja, R., & Raffort, J. (2019). High Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio are Associated with Symptomatic Internal Carotid Artery Stenosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(1), 76–83.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.001>

Naqvi, T. Z., & Lee, M. S. (2014). Carotid intima-media thickness and plaque in

- cardiovascular risk assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 7(10), 1025–1038. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.11.014>
- Peng, Y. F., Cao, L., Zeng, Y. H., Zhang, Z. X., Chen, D., Zhang, Q., & Zhu, Y. Sen. (2015). Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Open Medicine (Poland)*, 10(1), 249–253. <https://doi.org/10.1515/med-2015-0037>
- Popa, C. D., Arts, E., Fransen, J., & Van Riel, P. L. C. M. (2012). Atherogenic index and high-density lipoprotein cholesterol as cardiovascular risk determinants in rheumatoid arthritis: The impact of therapy with biologicals. *Mediators of Inflammation*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/785946>
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., Fonseca, F., Nicolau, J., Koenig, W., Anker, S. D., Kastelein, J. J. P., Cornel, J. H., Pais, P., Pella, D., Genest, J., Cifkova, R., Lorenzatti, A., Forster, T., Kobalava, Z., ... Glynn, R. J. (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*, 377(12), 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707914>
- Sargin, G., Senturk, T., Yavasoglu, I., & Kose, R. (2018). Relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis treated with rituximab. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 21(12), 2122–2127. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13400>
- Solomon, D. H., Curhan, G. C., Rimm, E. B., Cannuscio, C. C., & Karlson, E. W. (2004). *Cardiovascular Risk Factors in Women With and Without Rheumatoid Arthritis*. 50(11), 3444–3449. <https://doi.org/10.1002/art.20636>
- Tutoğlu, A., Boyacı, A., Boyacı, N., Kaya, Z., Aridici, R., & Koca, I. (2014). Is there any relationship between joint destruction and carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis? *Journal of Physical Therapy Science*, 26(7), 1093–1096. <https://doi.org/10.1589/jpts.26.1093>
- Van Halm, V. P., Peters, M. J. L., Voskuyl, A. E., Boers, M., Lems, W. F., Visser, M., Stehouwer, C. D. A., Spijkerman, A. M. W., Dekker, J. M., Nijpels, G.,

Heine, R. J., Bouter, L. M., Smulders, Y. M., Dijkmans, B. A. C., & Nurmohamed, M. T. (2009). Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: A cross-sectional study, the CARRÉ Investigation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *68*(9), 1395–1400.
<https://doi.org/10.1136/ard.2008.094151>

Yang, Y. L., Wu, C. H., Hsu, P. F., Chen, S. C., Huang, S. S., Chan, W. L., Lin, S. J., Chou, C. Y., Chen, J. W., Pan, J. P., Charng, M. J., Chen, Y. H., Wu, T. C., Lu, T. M., Huang, P. H., Cheng, H. M., Huang, C. C., Sung, S. H., Lin, Y. J., & Leu, H. B. (2020). Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*, *50*(5), 1–11.
<https://doi.org/10.1111/eci.13230>

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

José Antonio Dávila Jiménez

Candidato para el Grado de
Sub-Especialista en Reumatología

Tesis: EVALUACIÓN DE INDICES INFLAMATORIOS COMO BIOMARCADORES
PREDICTORES DE PLACA CAROTIDEA EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, el 27 de septiembre de 1994, hijo de José Antonio Dávila Cuevas y Emma Maricela Jiménez Abascal.

Educación: En agosto 2011 inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León finalizando en julio del 2017.

En marzo del 2018 realizó su servicio social en el Servicio de Cardiología en la "Clínica de Cardio-Reuma".

En marzo del 2019 inicia sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" finalizando en febrero del 2023.

En marzo del 2023 continuo sus estudios de posgrado en el programa de Sub-Especialidad en Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.