

11244



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**"PREVALENCIA DE ATEROESCLEROSIS DETECTADA POR  
ULTRASONIDO DOPPLER CAROTIDEO EN ARTRITIS  
REUMATOIDE DE INICIO RECIENTE VS ARTRITIS  
REUMATOIDE DE LARGA EVOLUCION".**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**MEDICO ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**  
P R E S E N T A :  
**DRA. CLAUDIA MENDOZA PINTO**

**ASESOR: DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMON**



**IMSS**

**MEXICO, D. F**

**SEPTIEMBRE 2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



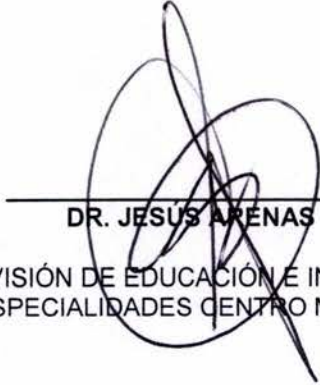
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

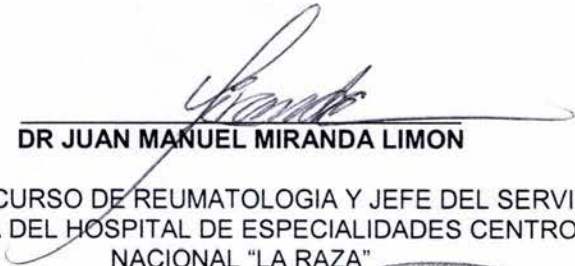
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE AUTORIZACIÓN**



**DR. JESÚS ARENAS OSUNA**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



**DR JUAN MANUEL MIRANDA LIMON**

TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA Y JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**DRA CLAUDIA MENDOZA PINTO**  
ALUMNO  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



## RESUMEN.-

### ESTUDIO CONTROLADO DE ATEROESCLEROSIS CAROTIDEA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO RECIENTE.

**Objetivo:** Identificar aterosclerosis (AT) en pacientes con AR de reciente inicio por medio de Ultrasonido Doppler carotídeo (UDC), comparado con Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario (SAAFP) y controles sanos.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron pacientes con AR de menos de 2 años de evolución (G-I), los grupos control fueron pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido primario (SAAFP) (G-II), pareados por edad, género y tiempo de evolución, y controles normales (G-III), pareados por edad y género. En todos se realizó perfil de lípidos completo y se determinaron los factores de riesgo de AT: diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, hiperlipidemia. Se realizó UDC y se identificó el grosor de la íntima, estenosis carotídea y placa de ateroma. Análisis estadístico: prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, ANOVA y chi-cuadrada.

**Resultados:** Fueron 20 mujeres con AR (Grupo I) con evolución promedio de 16 meses y edad promedio de  $45 \pm 8.81$  años. Se incluyeron 20 pacientes en el G-II y 20 en el G-III. Se encontró engrosamiento de la íntima promedio de 1.7, 3 y 2 mm en cada grupo. Se encontró diferencia significativa al comparar el G-II vs I y III ( $p < 0.007$ ) Sin embargo, no hubo diferencia significativa al comparar G-I y G-III. Se observó una lesión estenótica en 1/20 pacientes de AR, 4/20 de SAAFP y 1/20 de controles sanos ( $p < 0.002$ ) Se observó asociación entre colesterol LDL elevado y engrosamiento de la íntima en los 3 grupos; el análisis de los otros factores de riesgo no fue significativo para la presencia de dicha alteración.

**Conclusiones:** Este estudio sugiere que la AT no está presente en AR temprana en comparación con SAAFP. Es probable que con la evolución de la AR, factores adicionales influyan en la presencia de aterosclerosis. Es necesario un estudio prospectivo para identificar estos factores.

**Palabras Clave:** Artritis Reumatoide; aterosclerosis, ultrasonido doppler carotídeo.

## **SUMMARY.-**

### **Controlled trial of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis early.**

**Objective:** To identify carotid atherosclerosis in patient with RA early, by color Doppler with carotid ultrasonography

**Methods:** Rheumatoid arthritis patients were analyzed of less than 2 years of evolution, ( G-I) controls group were primary antiphospholipid syndrome (PAS) patients (G-II) matched by sex, age and time of evolution, and healthy controls (G-III) matched by sex and age. Lipid profile was realized and atherosclerosis risk factors such as diabetes mellitus, arterial hypertension, smoking, and obesity. Color Doppler carotid ultrasonography was ejected and intima-media thickness (IMT), lumen diameter decrease and presence of plaques were explored. Statistical analysis: Kruskal-Wallis, chi-square test and ANOVA.

**Results:** RA were 20 female with mean disease duration of 16 months and mean age was 45 (8.81) years. There were 20 patients with PAS and 20 healthy controls. Mean carotid artery IMT was found 1.7, 3 and 2 mm in each group. A significant difference was found between G-II vs. G-I and G-III. ( $p < 0.007$ ), however it was not between G-I and G-III. RA patients had not plaques and decrease of lumen diameter. An association between LDL cholesterol and IMT at 3 groups was found. In the analysis of the others risk factors there was not significant difference.

**Conclusions:** This trial suggest that AT is not present in RA early in comparison with PAS.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, atherosclerosis, carotid Doppler ultrasonography.

## **DEDICATORIA**

### **A MIS PADRES**

Por su apoyo incondicional, por la mejor herencia: la educación

### **A MI HIJA**

Por darme la ilusión de ser mejor persona día con día

### **A MI ESPOSO**

Por su cariño y apoyo en las metas que me propongo

### **A MI HERMANO**

Por su compañía y apoyo.

### **A MIS MAESTROS**

Por su dedicación en el camino de mi educación

### **A MIS PACIENTES**

Por sus enseñanzas tanto en el aspecto médico como en cuestiones de la vida

**A TODAS LAS PERSONAS QUE DE ALGUNA MANERA HICIERON POSIBLE  
EN MI CAMINO COMO MEDICO**

## ANTECEDENTES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica que se manifiesta predominantemente en la membrana sinovial de articulaciones diartrodiales. La enfermedad afecta directamente la función física y movilidad y causa morbilidad substancial tanto a corto como a largo plazo. La inflamación que se presenta en esta enfermedad se desarrolla en un huésped predispuesto genéticamente, en la cual aun no han sido identificados factores externos que precipiten la enfermedad. La enfermedad extraarticular afecta una variedad de órganos en la mayoría de los pacientes y es un factor importante de morbilidad y mortalidad. (1)

La AR es una enfermedad de distribución mundial y afecta a todos los grupos étnicos. La enfermedad puede afectar en cualquier edad, pero su prevalencia incrementa con la edad; el pico de incidencia es entre la cuarta y sexta década de la vida. La prevalencia estimada varía entre 0.3-1.5% en los Estados Unidos de América. En la ciudad de México se encontró una prevalencia de 0.3% (2) Se presenta con mayor frecuencia en mujeres 2.5 veces mas que hombres.

La mortalidad en AR ha sido estudiada ampliamente en los últimos 50 años. Muchos estudios han demostrado que la mortalidad es mayor que la presentada en la población general pero algunos de estos estudios tienen diferencias en criterios de definición de la enfermedad, diseño de estudio, población, duración de la enfermedad y seguimiento, lo que hacen difícil su comparación. La supervivencia en AR se estima que ha disminuido, esta se calcula en promedio de 3 a 18 años y el pronóstico para pacientes con AR con estado funcional deteriorado en forma severa ha sido comparado con pacientes con enfermedad de 3 vasos de las arterias coronarias o con enfermedad de Hodgkin en un estadio 4. (3- 6)

Existen estudios sobre las causas de muerte en AR, de los cuales las infecciones (especialmente respiratorias), alteraciones linfoproliferativa (pero no de otros cánceres) enfermedades gastrointestinales son los mas prevalentes, pero contribuyen muy poco al incremento global en la proporción de mortalidad estandarizada. En contraste las muertes cardiovasculares predominan en la mayoría de los estudios de mortalidad en AR. En una cohorte de 448 pacientes con un seguimiento de 22 años, la enfermedad circulatoria fue

la causante de la muerte en un 34% de los pacientes. En un estudio realizado por Wolfe y col., 361 de las 898 muertes en AR (40%) fue atribuido a enfermedad cardiovascular (una proporción de riesgo de 2.24) La enfermedad cerebrovascular fue la segunda causa de muerte. La mayoría de las enfermedades cardiovasculares observadas en AR pueden ser resultado de aterosclerosis prematura (7) Esta contención es soportada por estudios postmortem, en los cuales afección cardíaca específica ( p.e pericarditis, vasculitis de la arteria coronaria, enfermedad valvular reumatoide) secundaria a AR es vista en forma muy rara.

Se ha estudiado el papel de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales en los pacientes con AR. El hábito de fumar puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de AR y puede ser asociado a enfermedad mas agresiva, sin embargo es improbable que el exceso enfermedad cardiovascular en AR pueda ser atribuido a dicho hábito. La dislipidemia es un factor de riesgo de enfermedad aterosclerótica en la población general, particularmente el descenso de los niveles de colesterol de alta densidad (HDL) y el incremento de los niveles colesterol de baja densidad (LDL) Parece que en AR la inflamación activa disminuye los niveles de HDL y colesterol total. Se ha encontrado un incremento de los niveles séricos de homocisteína en pacientes con AR. No existe una evidencia clara que los medicamentos utilizados para tratamiento de la AR incrementen el riesgo de aterosclerosis (7)

En pacientes con AR, el 50% de las aterosclerosis de arterial coronaria ocurre en ausencia de los factores de riesgo tradicionales como tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Estudios histológicos en animales han demostrado la importancia de mediadores inflamatorios (leucocitos activados, citocinas y proteína C reactiva) dentro de la placa aterosclerótica. La inflamación crónica puede actuar en forma independiente o sinérgica con factores de riesgo tradicionales en la patogénesis de aterosclerosis y puede estar asociado a un estado de hipercoagulabilidad. (7,8)

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial, que afecta al sistema arterial, con disfunción endotelial, relajación vascular alterada y desequilibrio hemostático. Es una enfermedad inflamatoria mediada a través de la acción monocitos/macrófagos, complemento y linfocitos T (12,13) En un grupo de pacientes con Artritis Reumatoide se encontró que tenían niveles altos de CD4±, CD28- los cuales producen activación de



células Th1 inducidas por interferón gamma, con producción de una variedad de citocinas que resultan a largo plazo en una activación inmune. Esta vía es ahora reconocida como importante en la evolución de aterosclerosis. Los mecanismos biológicos que contribuyen a la aterosclerosis en artritis reumatoide son el factor reumatoide, anticuerpos antilipoproteína de baja densidad oxidada, proteína C reactiva, amiloide A sérico, molécula de adhesión intercelular 1, molécula de adhesión vascular 1, tromboxano A2, prostaciclina, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral alfa. En forma similar, estudios recientes han demostrado que la neoangiogénesis, un importante factor en la patogénesis de AR, como un contribuyente mayor en el desarrollo de aterosclerosis (9-13)

Las arterias carótidas son accesibles en forma fácil por medio de técnicas de ultrasonido. El engrosamiento de la íntima media de la arteria carótida medida por ultrasonido de alta resolución, se está empleando como marcador de aterosclerosis temprana y riesgo vascular. El engrosamiento de la íntima media de la arteria carótida está fuertemente correlacionado con la presencia de enfermedad de arteria coronaria. (14-16)

Estudios recientes se han enfocado al componente inflamatorio de la aterosclerosis, soportando la hipótesis de que la aterosclerosis comparte similitudes con otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias como es lupus eritematosos sistémico y síndrome antifosfolípidos (17)

En un estudio recientemente publicado por el Dr. Jara y col. encontraron que en pacientes con síndrome antifosfolípidos primario tienen alta prevalencia de engrosamiento del complejo íntima-media de la arteria carótida y una disminución de la luz arterial. El engrosamiento del complejo íntima-media en síndrome de antifosfolípidos primaria puede ser asociado con enfermedad cerebral vascular (18)

En lupus eritematosos sistémico también se ha encontrado evidencia de aterosclerosis detectada por ultrasonido doppler carotídeo, siendo el más reciente de ellos el publicado por la Dra. Roman y col. en el cual consideran que la aterosclerosis se presenta en forma prematura en pacientes con lupus eritematoso sistémico y además,

se considera como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular (RR= 4.8 IC95% 2.6-8.7) (19)

Varios grupos de investigadores han documentado incremento en el grosor del complejo íntima media detectada por ultrasonido doppler carotídeo en pacientes con AR comparada con controles sanos, sugiriendo una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica (20,21,22,23,24) Estos estudios se han realizado en pacientes con AR de larga evolución.

Un ejemplo es el estudio realizado por el Dr. Park y col. en el cual analizaron a 53 mujeres posmenopáusicas con AR y 53 controles marcados por edad, sexo y menopausia. Ninguno de los sujetos en algunos de los grupos de estudio tenía historia de aterosclerosis o sus complicaciones. Todos los sujetos se encontraban en edades entre 50 a 59 años, con un promedio de duración de diagnóstico de la enfermedad de 41.5 años. A los cuales se les realizó ultrasonido doppler carotídeo para la medición del engrosamiento del complejo íntima-media y placas. Ellos encontraron que el promedio del engrosamiento del complejo íntima-media de la arteria carótida en pacientes con AR fue significativamente mayor que en los controles ( $0.77 \pm 0.09$  mm contra  $0.68 \pm 0.14$  mm;  $P < 0.001$ ) AR temprana ( $< 1$  año) fue asociada con menos engrosamiento del complejo íntima-media que en pacientes con AR de mayor evolución ( $0.72\text{mm} \pm 0.03$  mm contra  $0.78 \pm 0.01$  mm;  $P < 0.04$ ) El uso de prednisolona no se asoció con incremento del engrosamiento del complejo íntima-media ( $0.78 \pm 0.02$  mm en los que no utilizan prednisolona comparado con los que si la utilizan  $0.76 \pm 0.01$  mm;  $P = 0.38$ ), por lo que ellos concluyen que pacientes con AR tienen un marcador ultrasonográfico para aterosclerosis temprana consistente con un riesgo incrementado para aterosclerosis (22)

El estudio del Dr. Nagata y col. realizaron un estudio longitudinal para determinar si los cambios en el engrosamiento arterial fue acelerada en pacientes con AR y que factores son importantes en la progresión en los cambios de la pared arterial. Para esto analizaron a 62 pacientes femeninos con AR y 63 sujetos femeninos sanas. El engrosamiento del complejo íntima media fue medido en dos ocasiones por ultrasonido doppler carotídeo de alta resolución. La segunda reexaminación fue realizada a los 18-36 meses después del primero, y los cambios fueron expresados en milímetros de

incremento por año. Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes con AR presentaron un incremento significativamente mayor en el engrosamiento del complejo íntima media de la arteria carótida comparada con los controles ( $0.027 \pm 0.046$ mm/año en AR y  $0.001 \pm 0.059$  mm/año en controles) En un análisis univariado de los datos de los pacientes con AR, la proteína C reactiva correlacionó con mayor engrosamiento del complejo íntima-media. En el análisis de regresión múltiple se encontró que marcadores de inflamación como es la tasa eritrosedimentación, leucocitos y cuenta plaquetaria presentaron una asociación positiva con el incremento anual del engrosamiento del complejo íntima-media. (24)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál es la frecuencia de aterosclerosis detectada por ultrasonido doppler carotídeo en Artritis Reumatoide temprana?

## **OBJETIVO.**

Identificar aterosclerosis (AT) en pacientes con AR de reciente inicio por medio de Ultrasonido Doppler carotídeo, comparado con Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario (SAAFP) y controles sanos.

## **HIPÓTESIS.**

Es posible detectar aterosclerosis mediante la medición del engrosamiento de la íntima media de las arterias carótidas detectadas por ultrasonido doppler carotídeo en pacientes con artritis reumatoide temprana, comparando estos resultados con controles con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario y controles sanos.

## **DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIAR.**

El estudio se realizará en el hospital de especialidades Centro Médico La Raza, en los departamentos de Reumatología y Radiodiagnóstico

## **JUSTIFICACIÓN**

En pacientes con artritis reumatoide existe una prevalencia incrementada de enfermedad cardiovascular secundaria a aterosclerosis, independientemente de que cuenten con los factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis. Se ha encontrado un riesgo relativo cercano a 2 para enfermedad cardiovascular en pacientes con AR comparado con controles pareados por edad. Es posible que exista aterosclerosis subclínica en los pacientes con AR de corta evolución, independientemente de los

factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular. Diversos estudios recientes han demostrado el papel de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis. Es posible que esta aterosclerosis pueda ser demostrada mediante US en los pacientes con AR temprana.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- 1.- Sujetos con diagnóstico de Artritis Reumatoide según los criterios revisados por el Colegio Americano de Reumatología en 1987 (27), con menos de 2 años de evolución.
- 2.- Género masculino o femenino.
- 3.- Edad: mayor de 18 años y menor de 60 años.
- 4.- Que acepten participar en el estudio dando su consentimiento informado por escrito.

### **CONTROLES:**

- 1.- Pacientes con SAAFP según los criterios de Sapporo (28) con por lo menos 5 años de seguimiento en el servicio, pareados por edad, género y tiempo de evolución.
- 2.- Controles sanos pareados por edad y género.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.**

- 1.- Tratamiento con prednisona con dosis acumulada en 6 meses de > 3.5 gr.
- 2.- Pacientes con Diabetes Mellitus.

- 3.- Pacientes con hipertensión arterial sistémica descontrolada.
- 4.- Pacientes con Dislipidemia Familiar.
- 5.- Pacientes con historia de enfermedad cardíaca o cerebral vascular.
- 6.- Pacientes con Nefropatía, Hepatopatía severa o con malignidad.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Dificultad técnica en la realización del estudio.

#### **TIPO DE ESTUDIO**

Transversal, prospectivo, analítico, comparativo

#### **VARIABLE DEPENDIENTE.**

Pacientes con Artritis Reumatoide.

#### **VARIABLE INDEPENDIENTE.**

Ateroesclerosis carotídea evaluada por Doppler carotideo.

#### **Definición conceptual de ateroesclerosis:**

Combinación de varios cambios en la íntima de las arterias con acumulación de lípidos, carbohidratos, sangre y productos sanguíneos, tejido fibroso, depósitos de calcio y que coincide con cambios en la capa media.

**Definición operacional:** Se tomará como indicadores de ateroesclerosis a las siguientes mediciones efectuadas por ultrasonografía carotídea :

1.- Engrosamiento entre la íntima y la media, definido como la distancia entre la interfase íntima-luz arterial y la interfase de la media-adventicia, medida en la pared posterior de la carótida común, considerándose patológica si fuera mayor de 1 mm.

2.- Placas de ateroma no estenosantes, definida como área asociada a mineralización (incremento en la ecogenicidad) o con protrusión focal hacia la luz arterial, siendo la obstrucción del diámetro luminal inferior al 40% y sin elevación en las velocidades de flujo.

3.- Estenosis carotídea hemodinámicamente significativa, cuando las lesiones ateroscleróticas produzcan estenosis mayor del 40% con un incremento en los picos sistólicos en los valores superiores a los 130 cm/seg.

4.- Índice de placa de ateroma. El sistema carotídeo se divide en cuatro segmentos, y para cada segmento el grado de la placa se clasifica de la siguiente manera. Grado 0, sin placa; Grado 1, una pequeña placa (<30% del diámetro del vaso); Grado 2, una placa mediana (30 a 50% del diámetro del vaso) o múltiples placas pequeñas; Grado 3, una placa grande (>50% del diámetro de la arteria). Los grados de los cuatro segmentos de ambas carótidas se suman y se obtienen un índice de placa sensible para estimar la extensión de la aterosclerosis (29)

Escala de medición de la variable resultante, índice de placa: Numérica. Continua.

## **VARIABLES DE CONFUSIÓN.**

Factores de riesgo cardiovascular: Edad, hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus, tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, tratamiento con prednisona oral.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES.**

1.- Edad.

Definición conceptual: tiempo transcurrido del nacimiento al momento actual.

Definición operacional: Tiempo transcurrido del nacimiento al momento de la inclusión al estudio.

Escala de medición: Numérica, discreta.

## 2.- Sexo.

Definición conceptual: condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino determinado por las características fenotípicas y genotípicas del individuo.

Definición operacional: hombre o mujer.

Escala nominal: Categoría: masculino / femenino.

## 3.- Hipertensión arterial.

Definición conceptual: Presión sanguínea anormalmente elevada en el circuito arterial del sistema circulatorio.

Definición operacional: Hipertensión arterial sistémica, definida de acuerdo a los criterios del VI informe de Joint National Committee of High Blood Pressure en Estados Unidos de América: Uso de agentes antihipertensivos o registros sistólicos  $>140$  mmHg y/o diastólicos  $> 90$  mmHg, o hipertensión arterial sistólica aislada, definida como cifras sistólicas igual o  $>160$  mmHg y diastólicas  $< o$  igual a 90 mmHg.

Escala de medición nominal. Categoría: Si/No. (30)

## 4.- Historia familiar personal de enfermedad cardiovascular.

Definición conceptual: Enfermedad relacionada al corazón o a los vasos sanguíneos.

Definición operacional: Aparición de eventos vasculares antes de los 60 años (infarto del miocardio), evento cerebral vascular (EVC) en un pariente de primer grado o en el sujeto de estudio antes de los 60 años de edad, previos al estudio.



Escala de medición: nomina I. Categoría: Si/No.

#### 5.- Tabaquismo.

Definición conceptual: Hábito de consumir tabaco.

Definición operacional: consumo de tabaco al momento del estudio. INDICE TABÁQUICO:  
Número cigarras en un día x No. años fumando/ 20.

Escala de medición: nominal. Categoría: Si/No.

#### 6.- Hipercolesterolemia.

Definición conceptual. Exceso de colesterol en la sangre.

Definición operacional: Hipercolesterolemia al momento del estudio, según los criterios del National cholesterol Education Program en EUA, se considera cifras de 200 a 240 mg/dl. Como hipercolesterolemia leve, y >240 mg/dl , como significativa (31)

Escala de medición: nominal. Categoría: Si/No.

Colesterol de baja densidad (LDL) niveles normales menores a 130 mg/dl (32)

Colesterol de alta densidad (HDL) niveles normales mayores de 60 mg/dl (32)

#### 7.- Hipertrigliceridemia

Definición operacional: se considera con cifras mayores de 130 a 150 mg/dl. (33)

Escala de medición: nominal . Categoría: Si/No.

#### 8.- Obesidad.

Definición conceptual: aumento de peso corporal debido a la acumulación de grasa, 15% a 20% por encima del límite normal para una edad, sexo y altura en particular.

Definición operacional: Definida de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) obtenido de la división del peso en kilogramos, entre la talla en metros cuadrados; considerado obesidad cuando IMC fue igual o > 30 (34)

Escala de medición: nominal Categoría: Si/No.

#### 8.- Diabetes Mellitus

Definición conceptual: Trastorno crónico heredado del metabolismo de los carbohidratos debido a un desarreglo del mecanismo normal de insulina, caracterizado por hiperglucemia, glucosuria y alteraciones del metabolismo de las grasas y de las proteínas.

Definición operacional: Definida por el uso de hipoglucemiantes orales o insulina, o por la presencia de cifras de glucemia arriba de los límites considerados como normales, según la American Diabetes Association (35)

Escala de medición: nominal Categórica: Si/No.

9.- Tratamiento con prednisona a dosis acumulada igual o mayor 3.5 gr en 6 meses.

Definición conceptual y operacional: Uso de prednisona como parte del tratamiento.

Escala de medición: nominal Categoría: Si/No.

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Se incluyeron a pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Artritis Reumatoide de menos de 2 años de evolución para catalogar como AR (según los criterios del Colegio Americano de Reumatología 1987) temprana y como controles a pacientes con el diagnóstico de Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario (según los criterios de Sapporo) del Departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. Todos los pacientes mayores de 18 años de edad hasta un máximo de 60 años de edad, con un mínimo de seguimiento de 1 año.

Los datos demográficos se obtuvieron mediante la realización de una entrevista directa. Se investigó la presencia de factores de riesgo vascular, tales como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, tabaquismo, hiperlipidemia y obesidad. Cada uno de los pacientes de AR temprana estará marcado con control con SAAFP por edad, género y

tiempo de evolución así como control sano por edad y género, a los cuales también se les analizaron factores de riesgo vascular concomitante y se efectuará correlación con la presencia o ausencia de aterosclerosis carotídea.

A todos los pacientes se les realizó exámenes de laboratorio para medir niveles séricos de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, química sanguínea, biometría hemática. Además se obtuvieron muestras para determinación posterior de LDL oxidada, homocisteína, las cuales estarán en congelamiento en el laboratorio de Reumatología

Se les efectuó ultrasonografía carotídea de alta resolución en modo B y registro de velocidad de flujo sanguíneo carotídeo mediante Doppler pulsado con un equipo tiempo real SIEMENS ELLEGRA Doppler color con armónicas SIE-SCAPE, transductor lineal 7.5-10 de banda ancha de 10 mHz. Realizando múltiples proyecciones para optimizar la detección de aterosclerosis.

Se usó como medio de contraste para mejorar la caracterización tisular microburbuja de galactosa/ácido palmítico (Levovist).

El estudio se realizó en posición supina con evaluación de las carótidas comunes, bifurcaciones carotídeas y porciones proximales de las carótidas internas, con proyecciones longitudinales (anterior, lateral y posterior) y transversales, obteniendo en cada arteria examinada el pico sistólico y velocidad al final de la diástole.

Todos los estudios se realizaron e interpretaron por un radiólogo experimentado, el cual desconocerá a qué grupo pertenecen los pacientes, eliminado así los problemas de validez interobservador y posibles sesgos. El coeficiente de correlación intraobservador fue de mayor del 95%.

Los siguientes datos fueron indicadores de aterosclerosis detectados por ultrasonido doppler:

a. - Engrosamiento entre la íntima y la media, definido como la distancia entre la interfase íntima-luz arterial y la interfase de la media-adventicia, medida en la pared posterior de la carótida común, considerándose patológica si fuera mayor de 1 mm.

b.- Placas de ateroma no estenosantes, definida como un área asociada a mineralización (incremento en la ecogenicidad) o protusión focal hacia la luz arterial, siendo la obstrucción del diámetro luminal inferior al 40% y sin elevación en las velocidades del flujo sanguíneo.

c.- Estenosis carotídea hemodinámicamente significativa, cuando las lesiones ateroscleróticas produzcan estenosis mayor del 40% con un incremento en los picos sistólicos en valores superiores a los 130 cm/seg.

d.- Índice de placa de ateroma.

El sistema carotídeo se divide en cuatro segmentos, y para cada segmento el grado de la placa se clasifica de la siguiente manera. Grado 0, sin placa; Grado 1, una pequeña placa (<30% del diámetro del vaso); Grado 2, una placa mediana (30 a 50% del diámetro del vaso) o múltiples placas pequeñas; Grado 3, una placa grande (>50% del diámetro de la arteria). Los grados de los cuatro segmentos de ambas carótidas se suman y se obtienen un índice de placa sensible para estimar la extensión de la aterosclerosis (14)

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Estudio piloto, por lo que el tamaño de la muestra se realizará por conveniencia.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10.0 para el procesamiento y análisis de las variables estudiadas. Se analizó la frecuencia de las diferentes lesiones ateroscleróticas de acuerdo al grupo de pacientes y las diferencias se contrastarán estadísticamente mediante la prueba de ANOVA (para promedios de ELM). Se utilizará la prueba de  $\chi^2$  para las variables categóricas y prueba T de Student para las variables continuas. Se obtuvo las razones de momios crudas con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) y análisis de regresión logística para obtener las razones de momios y

estimar la asociación de los factores de riesgo vascular con la aterosclerosis carotídea. Además se realizará prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para analizar a los 3 grupos en estudio.

#### **ASPECTOS ETICOS.**

Previa a su inclusión al estudio se solicitó la autorización por escrito a los pacientes, explicándoles de la importancia del estudio, así mismo se les dará a conocer los resultados. El estudio Doppler carotídeo en un procedimiento no invasivo.

## RESULTADOS

Se estudiaron a un total de 20 pacientes (18 femeninos, 2 masculinos) con Artritis Reumatoide temprana con una edad promedio de 45 años (Derivación estándar 8.8) El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 16 meses (DE 6.3). Estos pacientes fueron comparados con 20 pacientes con Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario (18 femeninos, 2 masculinos), con una edad promedio de 40 (DE 8.5) El tiempo de evolución promedio del padecimiento fue de 24.5 meses (DE 8.5). Los controles sanos fueron 20 en total (18 femeninos y 2 masculinos), con una edad promedio de 41.7 (DE 6.3). No se encontró diferencia significativa entre los 3 grupos.

La tabla1 muestra las características demográficas, clínicas con los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con artritis reumatoide, los controles de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y los controles sanos. Podemos observar que no hubo una diferencia significativa cuando se compararon los factores de riesgo como es edad, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitas, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia entre los 3 grupos.

**Tabla 1.- Características de los pacientes con AR, controles con SAAFP y controles sanos**

	AR N=20	SAAFP N=20	SANOS N=20	VALOR P
Sexo M/H	18/2	18/2	18/2	NS
Proporción de mujeres	90%	90%	90%	
Edad (años)media (DE)	45 (26)	40 (8.5)	41.7 (6.3)	NS
Tiempo de evolución en meses (DE)	16 (6.3)	24.5 (8.5)	-----	NS
Obesidad Número (%)	5(25)	3(15)	0	0.65
Hipertensión arterial en número (%)	1(5)	2(10)	0	0.418
Diabetes mellitus número %	3(15)	1(5)	0	0.153
Hipercolesterolemia	2(10)	2(10)	0	NS
Hipertrigliceridemia	4(20)	4(20)	0	NS
Tabaquismo	3(15)	4(20)	0	0.122

NS: no significativo , M/H : mujer/hombre, DE: derivación estándar.

La tabla 2 muestra las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con artritis reumatoide

**Tabla 2.-Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con AR**

Edad en años (DE)	45 (26)
IMC Kg/m <sup>2</sup> (DE)	25.3 (4.04)
Número de articulaciones inflamadas 0-66 (DE)	10 (5.58)
Número de articulaciones dolorosas (DE)	11 (7.57)
Rigidez articular matutina (min)	97.6
EVA dolor	5.25
Estado posmenopáusico Número (%)	11 (55%)
Número de pacientes tratados con esteroides (%)	3 (15)
Velocidad de sedimentación globular mm/h (DE)	21.50 (8.12)
Factor reumatoide positivo	19 (95)
Colesterol total, media (DE) mg/dl	193 (36.27)
Colesterol HDL, media (DE) mg/dl	49.50 (15.12)
Colesterol LDL, media (DE) mg/dl	117.50 (30.87)
Triglicéridos, media (DE) mg/dl	116 (33.48)

AR: artritis reumatoide IMC: índice de masa corporal, DE : derivación estándar, EVA : escala visual análoga.

En la tabla 3 se encuentran los hallazgos detectados por ultrasonido doppler carotídeo. El engrosamiento del complejo íntima media (CIM) se encontró en 4/20 pacientes con AR, 9/20 de pacientes con SAAFP y en 6/20 de controles sanos. El promedio de engrosamiento del CIM fue de 1.7, 2 y 3 mm en los 3 grupos respectivamente. Se encontró una diferencia significativa al comparar el grupo de pacientes con SAAFP con los de AR y controles sanos ( $p = <0.007$ ) cuando se realizó la prueba estadística no paramétrica para medianas de Kruskal-Wallis y ANOVA.

La disminución de la luz arterial de las carótidas se encontró en 1/20 pacientes con AR, en 4/20 de pacientes con SAAFP y en 1/20 de los controles sanos. Se encontró una diferencia significativa cuando se comparó el grupo de SAAFP contra el grupo de AR temprana y controles sanos ( $p < 0.002$ )

**Tabla 3.- Hallazgos ultrasonográficos por grupo**

	AR N=20	SAAFP N=20	Sanos N=20	Valor p
Pacientes con Engrosamiento CIM	4	9	6	
Engrosamiento CIM mm (DE)	1.7( $\pm$ .25)	3 ( $\pm$ 1.06)	2	< 0.007
Placas de ateroma	0	0	0	NS
Estenosis carotídea	1	4	1	< 0.002

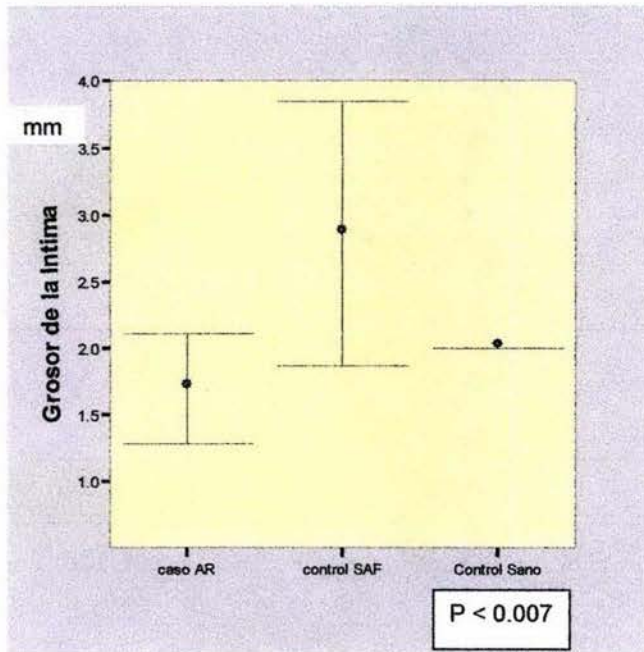
CIM: complejo íntima media , NS no significativa, SAAFP : Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario, AR: artritis reumatoide

Se analizó la asociación de factores de riesgo con engrosamiento del complejo íntima media sin encontrar asociación con sexo, uso de esteroides, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

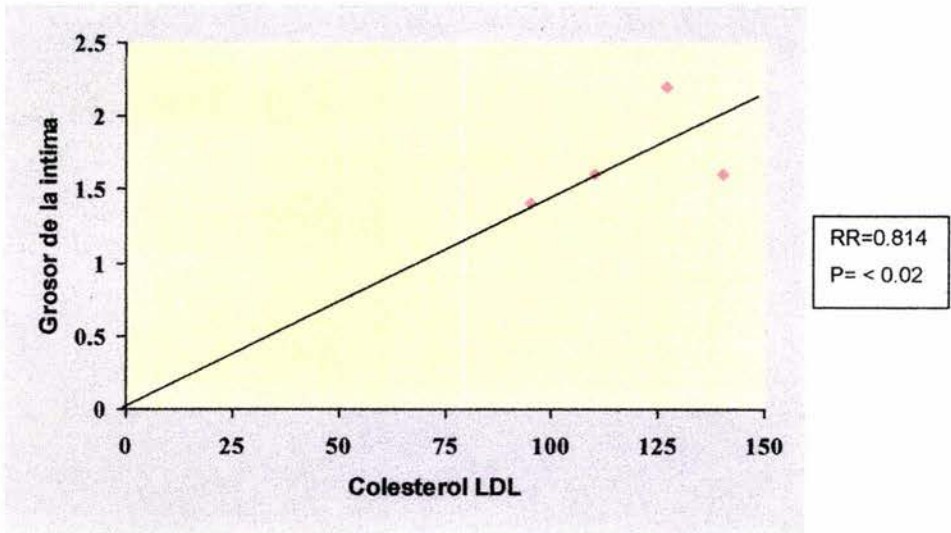
Se encontró una correlación entre los niveles de colesterol LDL y el engrosamiento del complejo íntima media (RR = 0.814,  $p = 0.02$ ).



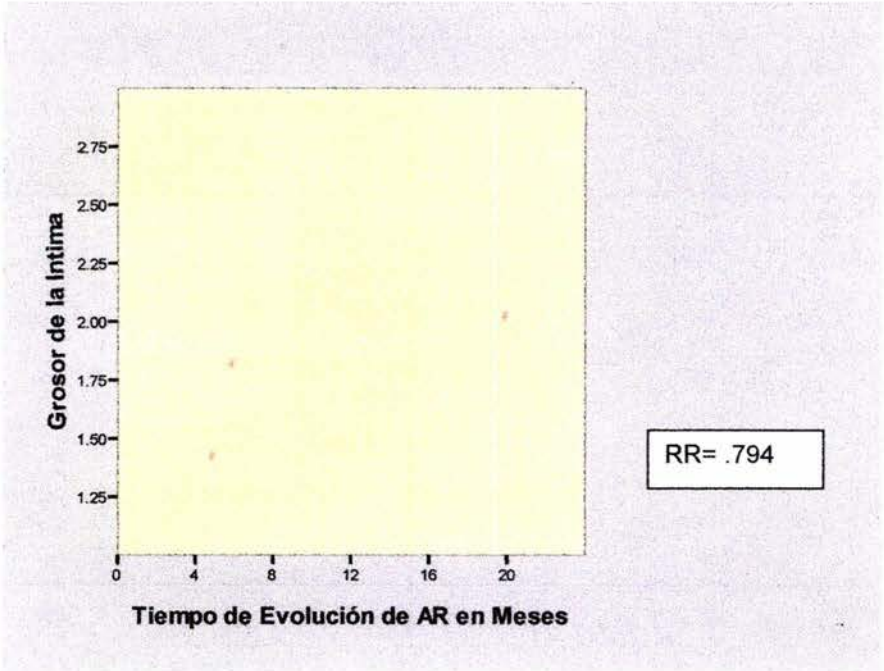
Gráfico 1 .- Intervalo de confianza del grosor del complejo íntima media en los grupos de estudio



**Grafico 2.- Correlación de Pearson entre colesterol LDL y engrosamiento del complejo intima media**



**Gráfico 3.- Correlación de Pearson entre el tiempo de evolución de AR y el engrosamiento del complejo íntima media**



## DISCUSION

En el presente estudio, demostramos que en la Artritis Reumatoide temprana no se encuentra aterosclerosis detectada por medio de ultrasonido doppler, comparando a los pacientes de AR temprana con los controles de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario y controles sanos. En cambio, al realizar el análisis estadístico no paramétrico de Kruskal-Wallis, encontramos que los pacientes con SAAFP tenían diferencia en el engrosamiento del complejo íntima media en forma significativa en comparación con los de AR y los controles sanos.

El objetivo de realizar la presente tesis fue identificar aterosclerosis en pacientes con AR temprana, en los cuales no estuvieran influyendo variables como tiempo de evolución de la enfermedad y el uso prolongado de esteroides, controlando otras variables factores de riesgo cardiovascular como obesidad, tabaquismo, edad, sexo, dislipidemia diabetes mellitus e hipertensión arterial. Además se comparó los resultados con pacientes con SAAFP, otra enfermedad autoinmune en la cual ya se ha comprobado la presencia de aterosclerosis en el estudio de Jara y Medina (18), y también comparando con población sana.

Nuestros resultados contrastan con los reportados en la literatura con respecto a la presencia de engrosamiento del complejo íntima media detectada por ultrasonido doppler en AR tardía (20, 21, 22, 23, 24) En estos estudios se ha intentado encontrar una explicación de la aterosclerosis en AR, se asociado el engrosamiento del complejo íntima media con tiempo de evolución de la AR, uso de esteroides, edad de los pacientes y niveles elevados de lípidos.

Una de las explicaciones que justifican la discrepancia de los resultados de nuestra tesis con lo previamente escrito, es que el tiempo de evolución de la enfermedad es uno de los factores que mas influyen en la presencia de aterosclerosis. En el estudio llevado a cabo por el Dr Kumeda y colaboradores, se realizó ultrasonido doppler carotideo en 138 pacientes con AR (16 hombres y 122 mujeres) y 94 controles sanos (9 hombres y 85 mujeres) marcados por edad, sexo y otros factores de riesgo para aterosclerosis. La edad promedio de los pacientes con AR fue 55.0 años. Se excluyeron a pacientes y controles con factores de riesgo. El engrosamiento del complejo íntima-media de la arteria

carótida fue significativamente mayor en pacientes con AR (media  $0.641 \pm 0.127$  mm) que en controles ( $0.576 \pm 0.115$  mm) ( $P < 0.0001$ ) el engrosamiento del complejo íntima-media de la arteria femoral fue también mas alto en el grupo de pacientes con AR ( $0.632 \pm 0.125$  mm) que en el grupo control ( $0.593 \pm 0.141$  mm) ( $P= 0.0124$ ) El análisis de regresión múltiple reveló una asociación significativa entre AR y el engrosamiento del complejo íntima-media. Por otra parte este engrosamiento en pacientes con AR fue positivamente asociado con duración de la enfermedad, la escala de Larsen y la escala de HAQ modificado y fue negativamente asociado con la escala Z de la medición ultrasonográfica del calcáneo para medir actividad física. La asociación entre tratamiento con esteroides y el engrosamiento del complejo íntima-media de la arteria carótida no fue significativa (21).

También en el estudio realizado por el Dr. González J y col. en el cual estudió a 47 pacientes con AR con un promedio de duración de la enfermedad de  $15.5 \pm 8.5$  años, sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y sus complicaciones, así como 47 controles, a los cuales se les realizó ultrasonido doppler carotídeo con medición del complejo íntima-media. Los pacientes tuvieron mayor engrosamiento el complejo íntima-media ( $0.779 \pm 0.164$  mm) que los controles ( $0.699 \pm 0.129$  mm) con una diferencia significativa ( $p=0.010$ ) En 16 pacientes (34%) presentaron placas en la arteria carótida comparada con solo 7 (15%) de los controles ( $p=0.031$ ). Existió una correlación positiva entre la edad al tiempo del estudio y el engrosamiento del complejo íntima-media. Además los pacientes con AR con placas en la arteria carótida tuvieron una duración de la enfermedad mas prolongada (promedio de 21.0 años) y mas manifestaciones extraarticulares comparado con los pacientes que no tenían placas. Sus conclusiones fueron que la edad al tiempo del estudio y la duración de la enfermedad fueron los mejores predictores para el desarrollo de expresión morfológica severa de enfermedad aterosclerótica. (23)

El uso prolongado de esteroides influye en la presencia de enfermedad aterosclerótica en AR tardía como se ha comprobado en los estudios del Dr Alkaabi y col., en el cual midieron la presencia de aterosclerosis subclínica detectada por ultrasonido doppler carotídeo en 40 pacientes con AR marcados por edad y sexo con controles. Se realizó mediciones de factores de riesgo tradicionales para enfermedad aterosclerótica. En sus resultados el promedio del complejo íntima-media de la arteria

carótida en pacientes con AR fue de 0.73 mm comparado con 0.62 mm de los controles sanos ( $p=0.01$ ). Entre los factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular, la historia de uso de esteroides es un potencial factor de riesgo. (25)

En nuestro estudio se encontró una correlación entre los niveles de colesterol LDL y en engrosamiento del complejo íntima media en los pacientes con AR. Este hallazgo es semejante a lo encontrado en la cohorte estudiada por el Dr. Walber y col. Wallgerb y col. donde estudiaron a 39 pacientes con AR (30 mujeres, 9 hombres) de menos de 65 años de edad, con una duración de la enfermedad que variaba entre 19 a 23 años, incluyendo a pacientes y controles con factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos. Se les realizó ultrasonido doppler carotídeo y ecocardiograma doppler. Encontraron que los pacientes con AR tenían un valor medio de engrosamiento del complejo íntima media más alto comparado con controles y que este engrosamiento correlacionó con el nivel de lípidos y el nivel del antígeno activador de plasminógeno tisular. La prevalencia de placas de ateroma detectadas por ultrasonido doppler así como la esclerosis de la válvula aórtica fue mas alta en AR pero solo la diferencia en la esclerosis de la válvula aórtica fue estadísticamente significativa. Los pacientes con placas tenían niveles más altos de lípidos (colesterol total, colesterol LDL y proporción (LDL/HDL) que los pacientes sin placas, esto en forma significativa, mientras que los pacientes con esclerosis de la válvula aórtica tuvieron niveles más altos en forma significativa de colesterol y triglicéridos (20).

Estos últimos autores junto el Dr. Svenson habían descrito que los pacientes con AR tenían niveles disminuidos de colesterol total y de colesterol LDL, los cuales eran inversamente relacionados con a sus estados de inflamación.(37) sin embargo los bajos niveles de colesterol en AR con inflamación activa no parece proteger en contra la aterogénesis. La relación entre niveles de lípidos y el engrosamiento del complejo íntima media y placas de ateroma que se encontró en los pacientes con AR y no en sus controles pudo haber sido al muestra pequeña de sujetos Ellos concluyen que el proceso aterosclerótico en AR no parece ser asociado a una fase aguda de la inflamación

El hecho de que los controles con SAAFP hayan tenido mayor engrosamiento de la íntima media en comparación con los pacientes con AR, se pudiera a explicar en base a que, a pesar que las dos enfermedades tienen un origen autoinmune, el sustrato

fisiopatológico es diferente. Otra explicación es que los pacientes con SAAFP tenían un tiempo de evolución más prolongado.

Dado los resultados de nuestro estudio es necesario contar con una muestra de pacientes más amplia para tener resultados concluyentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kipple JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM. Primer on the rheumatic disease. Atlanta Arthritis Foundation 2001.
2. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. Clin Exp Rheumatol 2002;20:617-24
3. Myllykangas-Lousujarvi R, Aho K, Kautiainen H et al. Cardiovascular Mortality in women with rheumatoid arthritis Semin Arthritis Rheum 1995;25: 193-202
4. Vanderbroucke SP, Hazevoet HM, Cats A. survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-years prospective follow up. J Rheumatol 1984; 11:158-61.
5. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY et al. Survival, prognosis and causes of death in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986;29:706-14.
6. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1982;11:81-6.
7. Van D, McColl G and Wicks I. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2002;46:862-73.
8. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lenon L et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. BMJ 2000;199-204.
9. Yasojima K, Schwab c, McGeer EG et al. Generation of C reactive protein and complement components in atherosclerotic plaque. Am J Pathol 2001; 158:1039-51.



10. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100:2135-9.
11. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126
12. Ross R The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*1993;362:801-9.
13. Uieli-Shoval R, Linke RP, Matzner Y et al. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000;7:64-9.
14. Espeland MA, Craven TE, Ward AR et al Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses. *Stroke* 1996;27:480-5.
15. Pignoli P, Tremoli E, Poli A. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging *circulation* 1986;74: 1399-406.
16. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991 ;11 1:1245-9.
17. Shoenfeld Y, Harats D, George J. Atherosclerosis and the antiphospholipid syndrome: a link unraveled? *Lupus* 1998;7(suppl):140-3.
18. Medina G, Casas D, Jara LJ et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:607-10.
19. Roman M, Shanke BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-409.

20. Wallberg S, Backman C, Johnson O et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2597-602.
21. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al. Increased Thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;6:1489-97.
22. Park YB, Ahn CW, Choi H et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:1714-9.
23. Gonzalez J, Llorca J, Testa A et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine* 2003;82:407-13.
24. Nagata S, Masaaki I, Goto H et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2003;48:3061-67.
25. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, et al. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology* 2003;42:292-7.
26. Park Y, Ahn Ch, Choi H et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 ;46 :1714-19
27. Arnett FC, EdworthySM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 1988;31,315-24.
28. Wilson WA, Ghavari AE, Koike T et al. International concensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.

29. Sutton K, Wolfson S, Thompson T et al. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1992;23:215-20.
30. Joint National committee on detection, evaluation and treatment of high blood Pressure. The sixth report of the Joint National committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC IV) *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46
31. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Summary of second report of National cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adult (Adults treatment panel II) *JAMA* 1993;269:315-23.
32. Modified from the report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults: second report of National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel of detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol (Adult Treatment Panel II) *Circulation* 1994;89:1329.
33. Braunwald E, Fauci A, Kasper A et al. Harrison 15 th edition. Principles of Internal Medicine. Vol 2 . McGraw-Hill 2001.
34. National Institute of Health Consensus Development Panel : Health implications of obesity. *Ann Intern Med* 1985;103:103-47
35. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
36. Dornum V, McColl G, and Wicks P. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-73.
37. Svenson K, Lithell H, Hållgren R et al. Serum lipoproteins in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. II. Effects of anti-inflammatory and disease modifying drugs treatment. *Arch Intern Med* 1987;147:1917-20.

## **ANEXOS**

**FORMATO DE REGISTRO DE DATOS**  
**PREVALENCIA DE ATEROESCLEROSIS EN ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA**  
**COMPARADA CON AR TARDIA POR MEDIO DE ULTRASONIDO DOPPLER**

**DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA**  
**DRA MENDOZA PINTO CLAUDIA**

**NOMBRE DEL PACIENTE:**

**NO AFILIACIÓN:**

**FECHA:**

**EDAD:**

**SEXO            FEMENINO:            MASCULINO:**

**ESCOLARIDAD :**

**TELEFONO:**

**TIEMPO DE EVOLUCION DE ARTRITIS REUMATOIDE**

**TRATAMIENTO RECIBIDO:**

MEDICAMENTO	DOSIS	TIEMPO DE ADMINITRACION

**DOSIS ACUMULADA DE ESTEROIDE en 6 meses:**

**MODIFICACIONES SIGNIFICATIVAS REALIZADAS A ESTEROIDES (TIEMPO ANTES EN SEMANAS)**

**ANTECEDENTES:**

**TIEMPO DE EVOLUCION**

<b>DIABETES MELLITUS</b>		
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>		

SISTEMICA (TA)		
INDICE TABAQUICO		

PESO Kg.:

ESTATURA metros:

INDICE DE MASA CORPORAL Kg/m<sup>2</sup>:

PRESION ARTERIAL SISTEMICA mm/Hg

MENOPAUSIA (tiempo de inicio)

**DATOS DE LABORATORIO:**

VSG mm/hr	
PCR mg/dl	
TRIGLICÉRIDOS mg/dl	
COLESTEROL TOTAL mg/dl	
COLESTEROL LDL mg/dl	
COLESTEROL HDL mg/dl	
LDL OXIDADA	
HOMOCISTEINA	

**ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD**

HAQ (PUNTOS)	
NUMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS	
NUMERO ARTICULACIONES DOLOROSAS	
RIGIDEZ ARTICULAR MATUTINA ( EN MINUTOS)	
ESCALA VISUAL ANALOGA (MEDICO)	
ESCALA VISUAL ANALOGA (PACIENTE)	
VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR	
PROTEINA C REACTIVA	

**ELECTROCARDIOGRAMA:**

**ULTRASONIDO DOPPLER CAROTIDEO**

Engrosamiento de la íntima \_\_\_\_\_.

Placas de ateroma no estenosantes \_\_\_\_\_.

Estenosis carotídea \_\_\_\_\_.

Picos sistólicos: \_\_\_\_\_.

Índice de placa de ateroma. Grado \_\_\_\_\_.

H.A.Q.

ACTIVIDAD	¿Puede...	SIN DIFICULTAD	CON DIFICULTAD	CON AYUDA	NO PUEDE
1.- Vestirse y arreglarse	Sacar la ropa del closet (ropero) y cajones? Vestirse solo (inclusive abotonarse y usar cierre)? Lavarse el cabello				
2.- Levantarse	Levantarse de una silla recta sin apoyarse con los brazos?				
3.- Comer	Cortar la carne Llevarse a la boca un vaso con liquido?				
4.- Caminar	Caminar en terreno plano				
5.- Higiene	Lavar y secar todo su cuerpo? Abrir y cerrar todas las llaves del agua? Sentarse y levantarse de la taza?				
6.- Alcance	Peinarse? Alcanzar y bajar una bolsa de 2 kg que este por arriba de su cabeza?				
7.- Agarre	Abrir las puertas de un carro? Destapar un frasco de rosca no muy apretado?				
8.- Actividad	Manejar un carro o coser en una máquina de pedales? (No puede por causas ajenas a su artritis? Salir de compras?				
9.- Sexo	Tener relaciones sexuales? (no tiene pareja _____)				

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

PACIENTES \_\_\_\_\_  
 SIN DOLOR \_\_\_\_\_ MUCHISIMO DOLOR  
 Durante la última semana su estado de salud es:  
 MUY MALO \_\_\_\_\_ MUY BUENO  
 Actividad de la enfermedad evaluada por el médico:  
 INACTIVA \_\_\_\_\_ MUY ACTIVA



**CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

México DF a            de            de  
Por            medio            de            la            presente,            yo

\_\_\_\_\_ con número de afiliación \_\_\_\_\_ autorizo participar en el proyecto de investigación "Prevalencia de aterosclerosis en pacientes con artritis reumatoide temprana detectada por ultrasonido doppler" registrado en el comité local de investigación con número \_\_\_\_\_. Se me ha explicado que es la aterosclerosis carotídea, la cual dispone a enfermedades cardiovasculares y puede permanecer inadvertida durante muchos años, y que por mi enfermedad probablemente tenga mayor riesgo de desarrollar este tipo de eventos. Por lo tanto es importante la detección temprana para toma de decisiones preventivas y evitar mayores complicaciones. También se ha informado sobre la realización de estudio ultrasonido doppler carotideo, un estudio que no implica riesgo para mi salud. El investigador principal se ha comprometido a informarme acerca de los resultados y me ha dado la seguridad de no identificar mi persona en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE, MATRICULA Y FIRMA DEL

INVESTIGADOR

TESTIGO

TESTIGO