



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

UMAE HOSPITAL ESPECIALIDADES DR ANTONIO FRAGA MOURET

**“La relación del NT-proBNP con características clínicas, de laboratorio y gabinete en
pacientes con esclerosis sistémica: análisis secundario de datos”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presenta:

JESÚS SEPÚLVEDA DELGADO

Asesores de tesis:

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez

Dr. Luis Javier Jara Quezada

Dr. Joaquín Gómez León

Dr. Luis Alfonso Robles Espinoza

Q.B.P. Ramón Lozano Morales

Dr. Sergio Alberto Mendoza Álvarez

MEXICO DF 2014



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de división de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret
Centro Médico la Raza

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Jefa de Servicio y Profesora Titular del Curso de Medicina Interna
UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret
Centro Médico la Raza

Dr. Jesús Sepúlveda Delgado
Residente de Cuarto Año de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret
Centro Médico la Raza

Folio de registro: R-2013-3501-75

INDICE

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	6
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	26
ANEXOS	30
BIBLIOGRAFIA	33

RESUMEN

Introducción:

Estudios previos han reportado una relación significativa del péptido natriurético cerebral (NTproBNP) con la afección cardíaca y pulmonar, sin embargo no se ha explorado la relación de este biomarcador con la afección a orgánica global.

Material y métodos: Se realizó un análisis de datos de un estudio transversal. Se incluyeron pacientes con SSc. Se determinó la afección global de la enfermedad y se buscó relación del biomarcador NTproBNP con la afección orgánica. Se realizó un análisis bivariado y un análisis multivariado.

Resultados: Se incluyeron 107 mujeres y 3 hombres (edad de 50 ± 11.17 años, IMC de 21.6(19.8 – 29), 45 pacientes (40.91%) con variedad difusa y 60 pacientes con variedad limitada (59.09%) y el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 8 años(0.5 – 30). Los valores de NT-proBNP fueron de 112.4pg/ml (17.33 – 1156.3). Se encontró una relación lineal significativa de NTproBNP con la severidad de disfunción diastólica ($R=0.66$, $p<0.000$), con la relación E/A del doppler ($R=0.274$, $p=0.004$), con la relación E/e`del doppler ($R=0.66$, $p=0.000$, presencia de anticuerpos antinucleares ($\text{Chi}^2=17.69$, $p=0.000$), con la variedad de la enfermedad ($Z=-3.35$, $p=0.0008$)y con la afección vascular periférica ($\text{Chi}^2=9.267$, $p=0.05$). Posterior al ajuste, solamente la relación con la severidad de disfunción diastólica y anticuerpos antinucleares se mantuvieron significativas.

Conclusiones: NTproBNP se relacionó con la severidad de disfunción diastólica y con los anticuerpos antinucleares. Al ser un estudio transversal, la utilidad predictiva del biomarcador no pudo ser evaluada, por lo que estudios prospectivos son necesarios para confirmar estos resultados.

Palabras clave: Esclerodermia sistémica, péptido natriurético encefálico, insuficiencia cardíaca diastólica, hipertensión pulmonar, enfermedad de raynaud.

ABSTRACT:

Introduction:

Previous reports have shown that brain natriuretic peptide (NTproBNP) is related with cardiac and pulmonary involvement., the utility of this biomarker in the global involvement of the disease has not been elucidated.

Methods

We performed a secondary analysis of data of cross-sectional study. Patients of the Clinic of SSc were included. The global assessment of disease was measured and association was assessed by bivariate and multivariate analysis.

Results:

One hundred seven and three man were included (age of 50 ± 11.17 years, BMI of $21.6\text{kg}/\text{m}^2$ (19.8 – 29), 45 patients (40.91%) with diffuse subtype and 60 patients with limited subtype (59.09%) ,time of evolution of disease was 8 years(0.5 – 30). Serum concentration of NTproBNP for all the patients was $112.4\text{pg}/\text{ml}$ (17.33 – 1156.3. We found lineal significant relation of NTproBNP with diastolic dysfunction($R=0.66$, $p<0.000$), with E/A ration of tissue Doppler ($R=0.66$, $p=0.000$), with E/e`ration of tissue Doppler ($R=0.66$, $p=0.000$), antinuclear antibodies($\text{Chi}^2=17.69$, $p=0.000$), subtype of disease ($Z=-3.35$, $p=0.0008$) and peripheral vascular involvement ($\text{Chi}^2=9.267$, $p=0.05$). After adjustment for age, hemoglobin and blood pressure, only diastolic dysfunction and antinuclear antibodies remained significant.

Discussion: The cardiac involvement and nuclear antibodies were related to the peptide after multivariate analysis. The predictive utility of this biomarker could not be evaluated due to the design of study. Further prospective studies are necessary to confirm these results.

MeSH: Scleroderma systemic, pro brain natriuretic peptide, diastolic dysfunction, pulmonary hypertension, Raynaud phenomenon.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

Epidemiología

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune idiopática sistémica caracterizada principalmente por tres mecanismos: fibrosis cutánea y visceral progresiva, vasculopatía fibroproliferativa y anomalías en la inmunidad humoral y celular¹. La prevalencia reportada de la enfermedad varía de 7 a 489 casos por millón de habitantes y su incidencia de 0.6-122 por millón/año². En México se carece de estudios epidemiológicos de frecuencia, prevalencia y pronóstico de la enfermedad.

Diagnóstico

En 1980 el colegio americano de reumatología estableció los criterios de clasificación para SSc³ con el intento de establecer un estándar para la enfermedad definitiva y permitir la comparación entre los grupos de distintos centros. Estos criterios incluyeron:

Criterio mayor:

- Esclerosis difusa proximal.

Criterios menores:

- Esclerodactilia
- Úlceras digitales o pérdida de los pulpejos de los dedos.
- Fibrosis pulmonar bibasal.

Para el diagnóstico se requiere el criterio mayor o dos criterios menores. La sensibilidad reportada fue del 97% y la especificidad del 98%.

En 1988, LeRoy et al⁴ clasificaron la SSc en subtipos dependiendo del grado de involucro cutáneo y lo dividieron en la variedad limitada (lcSSc) con involucro en piel de cara y distal a codos y hombros y la variedad difusa (dcSSc) con involucro cutáneo proximal, incluyendo el tronco. Esta clasificación incluyó una evaluación (por capilaroscopia) que describía el involucro microvascular.

Clínica

En la clínica, la SSc es heterogénea, encontrándose pacientes con daño indolente y enfermedad limitada y pacientes con enfermedad difusa y daño visceral importante. Los principales órganos afectados son piel, pulmón, corazón, riñón, tracto gastrointestinal y sistema nervioso.

Cuadro 1: Patrones clínicos e involucro orgánico y de anticuerpos.

	dcSSc	lcSSc
Involucro de piel	Distal y proximal (extremidades, cara, tronco.	Distal a los hombros y rodillas, cara.
Fenómeno de Raynaud	Presentación de un año al momento de los cambios cutáneos.	Precede el involucro de piel incluso por años
Involucro orgánico	Fibrosis intersticial pulmonar, crisis renales, afección gastrointestinal y cardiaca	Afección gastrointestinal, hipertensión arterial pulmonar, cirrosis biliar.
Capilares ungueales (capilaroscopia)	Dilatación y pérdida	Dilatación sin pérdida.
Anticuerpos antinucleares	Antitopoisomerasa I	Anticentrómero

Existen diversas escalas que son utilizadas en la práctica clínica para evaluar la actividad de la enfermedad. La escala más utilizada es la de Medsger, que incluye 9 afecciones orgánicas y 4 grados de severidad. Cada órgano o sistema es calificado por diversos métodos y evaluado según la escala de severidad. En los anexos se encuentra la escala de Medsger completa para un mayor entendimiento.

Tratamiento

Con respecto al tratamiento, el grupo de investigación en esclerodermia de la liga europea en contra del reumatismo (EUSTAR) publicó en 2009 las recomendaciones europeas de tratamiento. El documento final incluyó 14 recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia en 6 afecciones orgánicas (fenómeno de Raynaud, hipertensión arterial pulmonar, involucro cutáneo, enfermedad pulmonar intersticial, crisis renal y enfermedad gastrointestinal). En los anexos se encuentran dichas recomendaciones⁵.

Pronóstico

A pesar de ser una enfermedad autoinmune de baja prevalencia en la población en general, del mejor conocimiento de la fisiopatología y de la modificación de los diversos tratamientos, la SSc continúa siendo una de las enfermedades inmunológicas con mayores tasas de mortalidad. Mok CC et al⁶, en un estudio prospectivo que evaluó las 6 enfermedades autoinmunes más prevalentes en Hong Kong y China (Lupus Eritematoso sistémico (LES), Artritis Reumatoide(AR), Espondilitis anquilosante(EA), Artritis psoriásica(Ap), Vasculitis sistémica(VS) y SSc) reportaron una tasa estandarizada de mortalidad para SSc ajustada por edad y sexo de 3.94 [IC 95%(3.20-4.68)] ubicándola en segundo lugar solo por debajo de LES [5.25(IC95% 4.79-5.70)]. Al analizar las causas de muerte de cada una de las 6 enfermedades, la mortalidad por causas cardiovasculares explicó el 16% de las muertes en SSc, solo por debajo de la mortalidad por infecciones (17%); así mismo, la SSc fue la segunda enfermedad autoinmune de las estudiadas, con mayor número de muertes por causas cardiovasculares, solamente por debajo de la Ap. Este estudio es consistente con reportes previos realizados en Australia⁷ y España⁸ y resalta el impacto global de la enfermedad. Aunque en nuestro país se han publicado en 2011 las guías para el Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la esclerosis sistémica, poco se conoce en México de la prevalencia de la enfermedad y de las causas de muerte en este tipo de pacientes⁹.

Los péptidos natriuréticos cardiacos: el papel del NT-ProBNP como biomarcador en esclerosis sistémica

El péptido natriurético cerebral es una hormona peptídica de 32 aminoácidos, aislada originalmente del tejido cerebral porcino. El gen codificador está ubicado en el cromosoma 1, que sintetiza una pro-hormona: el pro-BNP (108 aminoácidos). En la circulación, el BNP biológicamente activo es separado de la porción n-terminal de la pro-hormona (NT-proBNP). Los miocitos y fibroblastos cardiacos constituyen la mayor fuente de péptidos natriuréticos¹⁰. Los efectos biológicos del BNP incluyen diuresis, vasodilatación, inhibición de la producción de renina y aldosterona y crecimiento de los miocitos. La depuración del BNP y del NT-proBNP se da por endopeptidasas. El NT-proBNP ha mostrado tener una vida media mucho mayor que el propio BNP¹¹ por lo que ha sido más útil su medición en la práctica clínica.

El principal estímulo para la síntesis y secreción del péptido es el estrés miocárdico. La producción ventricular de NT-proBNP es regulado a la alza en el daño miocárdico, principalmente en las alteraciones de la relajación. Las pruebas para la detección del BNP y NT-proBNP se han evaluado extensamente y la información disponible hasta el momento sugiere que los niveles séricos son útiles en la identificación de daño miocárdico agudo o crónico^{12 13 14}.

La FDA ha aprobado hasta el momento 4 técnicas para la medición de péptidos natriuréticos: radioinmunoanálisis (Shiono RIA BNP assay kit, Shionogi Co), inmunocromatografía (Biosite Triage), electroquimioluminiscencia automatizada (Elecsys Roche y ADVIA centaur assay, Bayer) e inmunoensayo enzimático tipo sándwich (Uscn Life Science Inc). Múltiples estudios han evaluado el desempeño y precisión de cada método.

En 2003, Teck et al compararon la precisión y el desempeño analítico de dos métodos de medición del NT-proBNP: la inmunocromatografía (Biosite Triage) y la electroquimioluminiscencia (Elecsys, Roche). Concluyeron que la electroquimioluminiscencia automatizada del Elecsys de Roche tuvo un mejor desempeño analítico y una mejor precisión de la medición. Así mismo, reportaron que el NT-proBNP se mantiene estable en plasma con EDTA durante 3 días a temperatura ambiente¹⁵. En 2004, Alan HB et al reportaron que el analizador automático de Bayer, ADVIA Centaur tuvo una imprecisión en medición del NT-proBNP menor al 3.5% con respecto a la imprecisión de los métodos de Biosite triage y ShionoRIA (8-17%)¹⁶.

Hess et al, publicaron los valores de referencia de los niveles de NT-proBNP en 1980 donadores sanos analizados mediante electroquimioluminiscencia con el equipo Elecsys 2010 de Roche. Reportaron una mediana de NT-proBNP (pg/ml), de 20.0 para el grupo de edad de 18-29 años, de 21.5 para el grupo de edad de 30-39 años, 21.9 para el grupo de 40-49 años, 36.4 para el grupo de 50-59 años y 43.8 para el grupo de 60-69 años. Basados en la premisa de que los individuos menores de 50 años tienen una menor prevalencia de enfermedad cardiaca, se determinó que el percentil 97.5 era el límite superior normal (84 pg. /ml Para hombres y 146 pg. /ml para mujeres); así mismo, encontraron que las mujeres mostraron niveles más elevados del percentil

97.5 (límites superior normal) de NT-proBNP que los hombres para cada grupo de edad ($p < 0.0001$)¹⁷.

La utilidad del NT-proBNP en esclerosis sistémica ha sido evaluada por diversos grupos e investigación. Haciendo una búsqueda sistemática en MEDLINE a través de PubMed con los términos MeSH “natriuretic peptide, brain”, “pronatriuretic peptide” y “scleroderma, systemic” se encontraron 38 artículos indexados, de los cuales resumimos la información más importante:

Chigizola et al (PMID22691215) evaluó el papel del NT-proBNP en el involucro cardíaco en SSc en una cohorte retrospectiva. Midieron el NT-proBNP en 21 pacientes con involucro cardíaco clínicamente significativo y en 42 pacientes sin evidencia de daño cardíaco. Excluyeron pacientes con hipertensión pulmonar y falla renal. Reportaron que el NT-proBNP puede ser un marcador subrogado de involucro cardíaco en SSc (mediana de 219 pmol/l vs 11 pmol/l, $p < 0.0001$).

Borowiec et al (PMID22103465) evaluaron el involucro cardiovascular en pacientes jóvenes con SSc localizada o SSc juvenil mediante un estudio de cohorte prospectivo. Incluyeron 34 niños y 20 controles y los siguieron durante 10 años. Reportaron diferencias significativas entre los grupos en los hallazgos del holter, en la presión arterial pulmonar, disfunción diastólica y arritmias. Los niveles de BNP no mostraron diferencias entre los grupos.

Nicholson et al (PMID21107283) evaluaron la relación entre la fibrosis pulmonar y miocárdica en pacientes con SSc. Midieron mediante resonancia magnética nuclear, tomografía de alta resolución y NT-proBNP el daño cardiovascular y pulmonar. Incluyeron 18 pacientes y encontraron correlaciones positivas en la fibrosis pulmonar y miocárdica. Además, el NT-proBNP se correlacionó de forma positiva con el número de segmentos miocárdicos dañados.

Por ejemplo, Dimitroulas et al., en 2010 evaluaron el involucro cardiovascular en 52 pacientes con esclerosis sistémica mediante los biomarcadores NT-ProBNP y dimetilarginina séricos y los correlacionaron con los hallazgos de la ecocardiografía convencional y TDI. Comparado con controles sanos, los pacientes con SSc mostraron alteraciones significativas en los hallazgos de ecocardiografía doppler tisular; además, encontraron una correlación positiva entre los niveles de NT-ProBNP con MitEm ($r=0.28$, $p=0.04$), Mit Em/Am; ($r=0.44$, $p=0.005$) y el tiempo de desaceleración del pico de velocidad transmitral temprana (Mit DT; $r=-0.28$, $p=0.047$)¹⁸.

Cavagna et al reportó una relación entre los niveles de BNP y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) ($R=0.3$, IC95% 0.14-0.44) y entre los niveles de NT-proBNP y PSAP ($R=0.3$, IC95% 0.14-0.45)¹⁹.

Allanore et al, al evaluar los predictores de hipertensión arterial pulmonar, reportaron que un NT-proBNP basal elevado (HR 9.97, IC 95% 1.69-62.4) junto con otros factores, fueron predictores de ocurrencia de hipertensión arterial pulmonar²⁰.

Los resultados anteriores han mostrado que el NT-proBNP ha mostrado ser útil en la detección de afección cardiovascular y pulmonar en SSc. Sin embargo, existen reportes en la literatura que han encontrado relación del biomarcador con el grado de afección orgánica. Por ejemplo, Elshamy et al (PMID 21700537) evaluaron la relación de los niveles de NT-proBNP con la severidad de SSc. Incluyeron 25 pacientes con SSc y 25 controles. Midieron variables como score de Rodnan (mRss), ecocardiografía, pruebas de función pulmonar y biopsias de piel. Reportaron una correlación positiva entre NT-proBNP y mRss, presión sistólica de la arteria pulmonar y el score de engrosamiento cutáneo ($r=0.93$, $r=0.92$ y $R=0.92$, $p<0.01$, respectivamente).

Aunque existen algunos reportes en la literatura que han relacionado los niveles de NT-proBNP con las diferentes afecciones orgánicas, aun existe duda en la posible utilidad de este biomarcador para predecir la severidad de la enfermedad por lo que, estudios que incluyan un mayor número de pacientes que establezcan la relación con distintas afecciones orgánicas en distintos espectros de la enfermedad, podrá generar conclusiones acerca de su valor predictivo. Por tal motivo el propósito de este estudio fue realizar un análisis secundario de datos para buscar si existía relación del biomarcador con las distintas afecciones orgánicas de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Centro Médico la Raza, se realizó un análisis de datos secundario de los pacientes que fueron incluidos al protocolo “El daño miocárdico y endotelial en disfunción diastólica asociada a esclerosis sistémica” que inició reclutamiento en el mes de enero de 2013 y cuyos objetivos son evaluar la relación de los niveles de NT-proBNP con la severidad de disfunción diastólica y evaluar la relación del número de células progenitoras endoteliales con la presencia o ausencia de disfunción diastólica. Como variables sociodemográficas, dicho estudio incluyó datos que fueron útiles para la realización de este análisis.

Se incluyeron pacientes ambulatorios pertenecientes a la clínica de esclerosis sistémica de cualquier tiempo de evolución y cualquier variedad, mayores de 18 años que contaran con los datos de afección orgánica en la base de datos o en la hoja de recolección de datos del protocolo guía. Se excluyeron pacientes con disfunción sistólica con FEVI menor al 50%, pacientes con síndrome de Sobreposición y pacientes diabéticos, hipertensos o con criterios de síndrome metabólico según la ATP-3.

Para el análisis se incluyeron las variables de interés disfunción diastólica del VI, presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), fibrosis pulmonar, afección vascular periférica (mediante la escala de Medsger, que se encuentra en los anexos), afección cutánea, anticuerpos antinucleares y NT-ProBNP (que se midió por electroquimioluminiscencia en el equipo Elecsys 2010 de Roche). Además se incluyeron las variables descriptoras sexo, edad, índice de masa corporal y tiempo de evolución de la enfermedad. Con la intención de cumplir los objetivos planteados, se diseñó un análisis secundario de datos basado en el estudio transversal analítico del protocolo guía.

El análisis bivariado consistió en la búsqueda de relación entre las concentraciones séricas del péptido con los índices de afección orgánica. En todo momento se utilizó la variable NT pro BNP como variable cuantitativa continua. Para el contraste con variables dicotómicas se utilizó la prueba de suma d rangos de Wilcoxon debido a la distribución no paramétrica del NTproBNP; para el contraste con variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Para el ajuste por variables confusoras (reportadas en la literatura) se diseñó un modelo de regresión lineal multivariada en donde se incluyeron las variables de interés además de las variables tensión arterial, edad, tiempo de evolución de la enfermedad e índice de masa corporal. El valor de p de entrada fue de 0.20 y de salida de $p > 0.05$.

RESULTADOS:

ANÁLISIS EXPLORATORIO

Se consultó la base de datos del protocolo guía por completo y en caso de datos faltantes, se consultó la hoja de recolección de datos de cada paciente. Se extrajeron los siguientes datos:

- **Para las variables sociodemográficas:**
 - Género
 - Edad
 - Tiempo de evolución de la enfermedad
 - Variedad de la enfermedad
 - Índice de masa corporal
 - Tensión arterial sistólica
 - Tensión arterial diastólica
 - Tabaquismo
 - Fármacos
- **Para el análisis bivariado:**
 - Niveles séricos de NTproBNP.
 - Presencia o ausencia de disfunción diastólica
 - Presencia o ausencia de fibrosis pulmonar.
 - Presencia o ausencia de hipertensión arterial pulmonar
 - Presencia o ausencia de afección gastrointestinal
 - Presencia o ausencia de afección vascular periférica
 - Severidad de disfunción diastólica según los hallazgos ecocardiográficos.
 - Severidad de afección gastrointestinal
 - Severidad de hipertensión pulmonar
 - Severidad de afección vascular periférica
 - Severidad de afección cutánea
- **Para el análisis multivariado:**
 - Tabaquismo
 - Género
 - Edad
 - Hemoglobina

Posterior a la revisión de la base de datos del protocolo guía, se generó una nueva base de datos en el paquete estadístico Stata Corp Versión 11.2 con los datos necesarios para este protocolo de investigación. Al corroborar la presencia de todos los datos de interés, se procedió a realizar el análisis estadístico.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO (evaluación de la distribución de las variables):

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN INCLUIDA

Posterior a la autorización por parte del comité local de investigación y ética en investigación (R-2013-3501-75), se obtuvo acceso a la base de datos del protocolo guía y a las hojas de recolección de datos para la obtención de las variables necesarias para la consecución de este estudio. Se incluyeron mediante un muestreo de casos consecutivos a 110 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para este protocolo. En la tabla 1 se observan las características sociodemográficas de la población incluida.

Tabla 1: Características sociodemográficas de la población incluida (n=110)

Característica	N	(%)
Género	Mujeres: 107 Hombres: 3	97.27 2.73
Edad (años)	50.25 ± 11.17	
Tiempo de evolución (años)	8(0.5-30)	
Variedad	Difusa: 45 Limitada: 65	40.91 59.09
Índice de masa corporal (IMC)	21.6 (19.8-29)	
Tensión Arterial Sistólica (TAS)	100 mmHg (90-140)	
Tensión Arterial Diastólica (TAD)	70mmHg (50-90)	
Hemoglobina	13.21 g/dl(6.9-15.9)	
Tabaquismo	8	7.2
Fármacos	iECAS: 4 ARA-2: 6 BB: 2 CCB: 22 Penicilamina: 32 Azatioprina: 7 Micofenolato de Mofetilo: 7 Cloroquina: 1 Ciclofosfamida: 1 Levotiroxina: 27 Omeprazol: 57 IFDE: 3 Estatinas: 6 Oxígeno: 4	3.6 5.4 1.81 20 29.09 6.3 6.3 0.9 0.9 24.5 51.8 2.7 5.4 3.6

En las tablas 2 ,3 y 4 se muestran los datos de afección orgánica. La tabla 2 muestra la frecuencia de afección orgánica en toda la población incluida, mientras tanto, la tabla 3 muestra la frecuencia de afección orgánica según subtipo de enfermedad y la tabla 4 muestra la frecuencia de afección orgánica siguiendo el puntaje de la escala de Medsger.

Tabla 2: Afección orgánica en la población incluida (n=110)

Tipo de afección	N	(%)
Cardiovascular (disfunción diastólica)	66	60
Pulmonar (fibrosis pulmonar)	27	24.5
Pulmonar (Hipertensión Pulmonar)	52	42.27
Gastrointestinal	62	56.36
Vascular periférico	106	96.36
Cutáneo	110	100

Tabla 3: Afección orgánica según variedad de la enfermedad (N=110)

Tipo de afección	Variedad cutánea difusa (N=45)		Variedad cutánea limitada (N=65)		Valor de P*
	N	%	N	%	
Cardiovascular (Disfunción diastólica)	32	71.11	34	52.31	0.023
Pulmonar (Fibrosis pulmonar)	8	17.7	19	29.2	0.085
Pulmonar (Hipertensión pulmonar)	18	40	34	52.3	0.101
Gastrointestinal	25	55.5	37	56.9	0.443
Vascular periférico	45	100	61	93.8	0.045

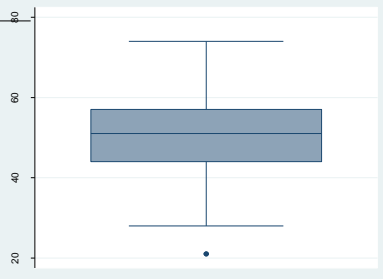
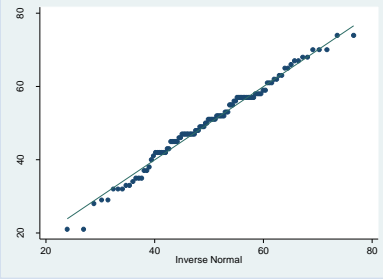
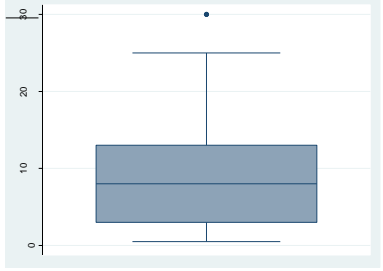
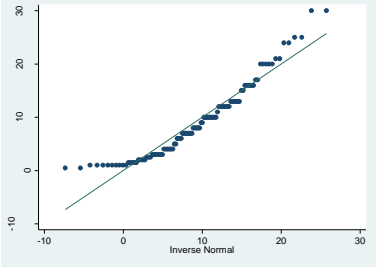
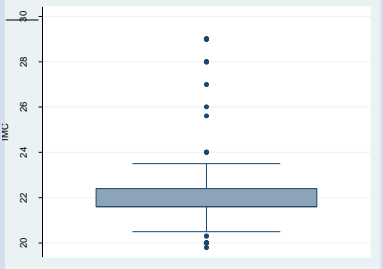
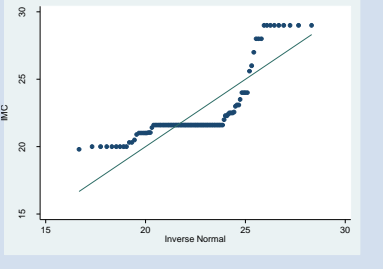
*Nota: Prueba de Chi cuadrada de Pearson.

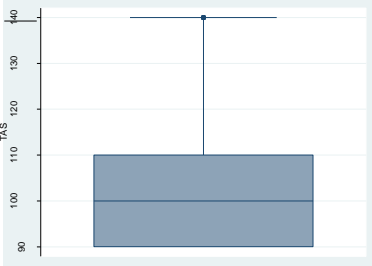
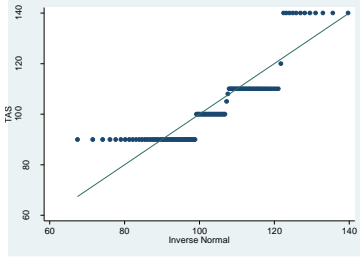
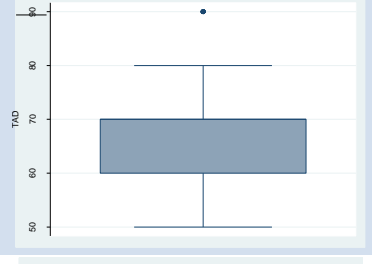
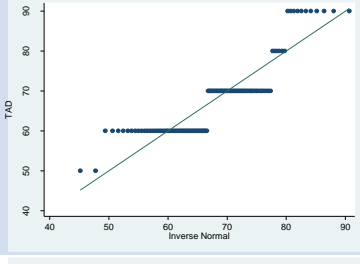
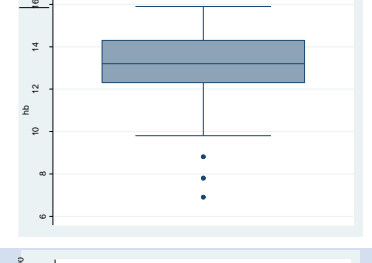
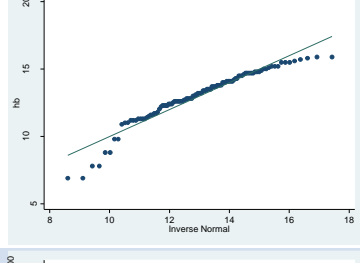
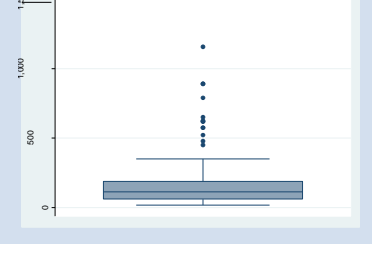
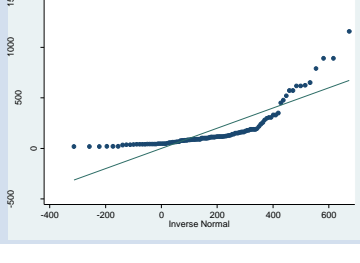
Tabla 4: Afección orgánica según escala de Medsger (N=110)

Afección	Medsger 0 N(%)	Medsger 1 N(%)	Medsger 2 N(%)	Medsger 3 N(%)	Medsger 4 N(%)
Pulmonar (Fibrosis pulmonar)	83 (75.4)	27(24.5)	---	---	---
Pulmonar (Hipertensión pulmonar)	58(52.73)	44(40)	6(5.45)		2(1.82)
Gastrointestinal	48(43.64)	48(43.64)	9(8.18)	4(3.64)	1(0.91)
Vascular periférico	4(3.64)	31(28.18)	48(43.64)	19(17.27)	8(7.27)
Cutánea	72(65.4)	33(30)	5(4.7)	0	0

Nota: No se incluyó la afección cardíaca ya que el protocolo guía la evaluó como disfunción diastólica, mientras que la escala de Medsger la gradúa según disfunción sistólica. Así mismo, tampoco se incluyó afección renal debido a que los datos no se encontraban disponibles en la base de datos y hoja de recolección del protocolo guía.

EVALUACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES CONTINUAS INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS

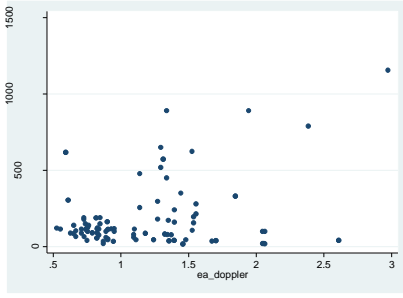
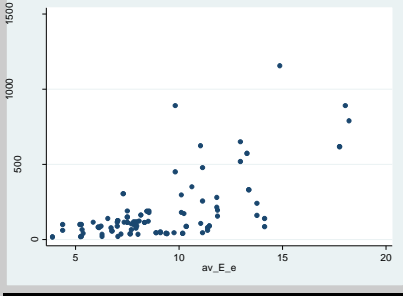
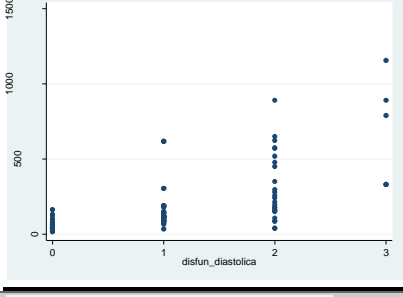
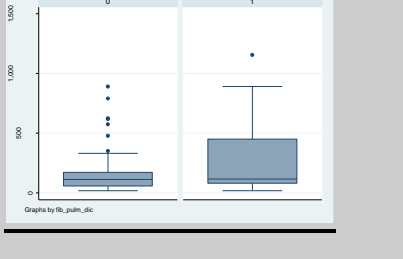
Variable	Media Mediana	Sesgo Curtosis	Gráfico de Cajas	Gráfico de papel normal	Prueba de Shapiro- Wilks	Distribución (forma de expresión en el análisis)
Edad (años)	50.25 51	-0.25 2.9			P=0.69	<u>NOMAL</u> Se expresó en media y SD
Tiempo de evolución de la enfermedad	9.19 8	0.88 3.24			P=0.003	<u>NO PARAMÉTRICA</u> Se expresó en mediana y rango
Índice de masa corporal (kg/m2)	22.49 21.6	1.79 5.03			P<0.000	<u>NO PARAMÉTRICA</u> Se expresó en mediana y rango.

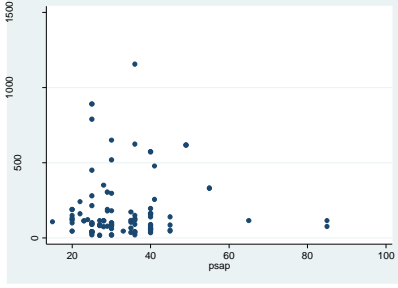
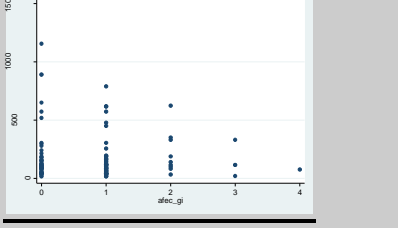
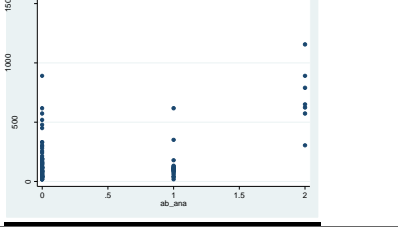
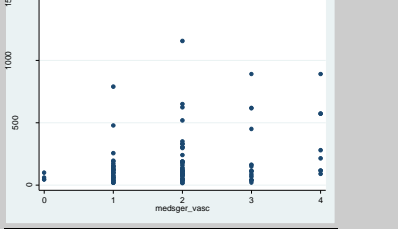
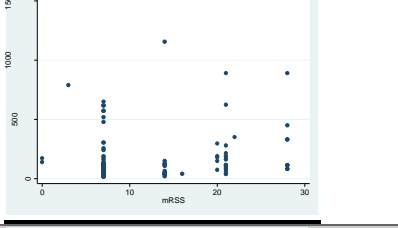
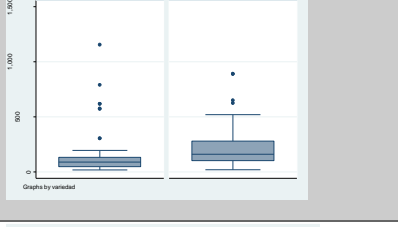
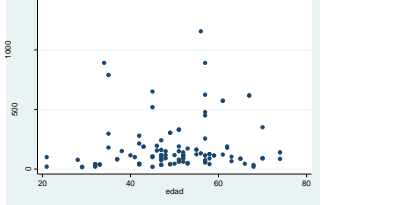
Tensión Arterial Sistólica (TAS)	103.57 100	1.25 3.84			P<0.000	<u>NO</u> <u>PARAMÉTRICA</u> Se expresó en mediana y rango
Tensión Arterial Diastólica (TAD)	67.88 70	0.99 3.41			P=0.008	<u>NO</u> <u>PARAMÉTRICA</u> Se expresó en mediana y rango.
Hemoglobina (g/dl)	13.01 13.2	-1.07 4.53			P<0.000	<u>NO</u> <u>PARAMÉTRICA</u> Se expresó en mediana y rango
NTproBNP (pg/ml)	179.79 112.4	2.39 8.88			P<0.000	<u>NO</u> <u>PARAMÉTRICA</u> Se expresó en mediana y rango.

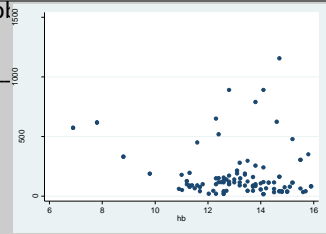
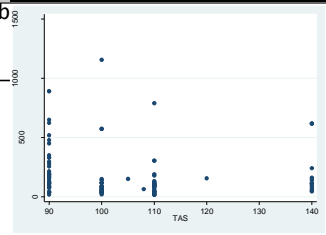
ANÁLISIS BIVARIADO

Para cumplir los objetivos primarios y secundarios, se realizó inicialmente un análisis bivariado, que para fines de este protocolo de investigación comprendió la determinación del coeficiente de correlación de Pearson y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Para contraste por grados de disfunción diastólica se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

A continuación se muestran los resultados del análisis bivariado:

ANÁLISIS BIVARIADO			
RELACIÓN BUSCADA	Prueba estadística	GRAFICO DE TENDENCIA	INTERPRETACIÓN
<i>NTproBNP</i> -E/A	Coeficiente de correlación de Pearson: R=0.2746, p=0.004		Se observó una relación lineal positiva significativa. A cada incremento del biomarcador se correspondió un incremento en la relación E/A del doppler, que raduce mayor disfunción diastólica.
<i>NTproBNP</i> -relación E/e	Coeficiente de correlación de Pearson R=0.66 P=0.000		Se observó una relación lineal positiva significativa. A cada incremento del biomarcador se correspondió un incremento en la relación E/e' del doppler tisular, que traduce mayor restricción al llenado ventricular y por ende, mayor disfunción diastólica.
<i>NT-proBNP-</i> <i>grados de</i> <i>disfunción</i> <i>diastólica</i>	Prueba de Kruskal-Wallis Chi ² = 58.51 P=0.0001		Al comparar los niveles del biomarcador según cada grado de disfunción diastólica, se observó una diferencia estadísticamente significativa, lo que traduce a mayor grado de disfunción diastólica, se esperan mayores niveles del biomarcador.
<i>NTproBNP</i> -fibrosis <i>pulmonar</i>	Prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U-Mann-Whitney) Z=-1.146 P=0.25		Al comparar los niveles del biomarcador entre pacientes con y sin fibrosis pulmonar, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, por lo que se concluyó que NTproBNP no se relacionó con la presencia o ausencia de fibrosis pulmonar.

<p><i>NTproBNP</i> <i>-PSAP</i></p>	<p>Coefficiente de correlación de Pearson:</p> <p>R=0.05 P=0.59</p>		<p>Al evaluar la relación entre los niveles del biomarcador con la presión sistólica de la arteria pulmonar, no se encontró ninguna relación lineal significativa por lo que se concluyó que el biomarcador no se relacionó con la hipertensión arterial pulmonar.</p>
<p><i>NTproBNP</i> <i>-afección GI</i></p>	<p>Prueba de Kruskal-Wallis:</p> <p>Chi²=2.587 P=0.62</p>		<p>Al evaluar los niveles del biomarcador entre los distintos grados de afección gastrointestinal, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos por lo que se concluyó que NT-proBNP no se relacionó con la afección gastrointestinal.</p>
<p><i>NTproBNP</i> <i>-anticuerpos</i></p>	<p>Prueba de Kruskal-Wallis:</p> <p>Chi²=17.69 P=0.0001</p>		<p>Al evaluar la diferencia en los niveles de NT-proBNP según la positividad de anticuerpos antinucleares se encontró una diferencia estadísticamente significativa de los niveles del biomarcador con aquellos con positividad fuerte y débil para anticuerpos antinucleares en comparación con aquellos negativos.</p>
<p><i>NTproBNP</i> <i>-afección vascular periférica</i></p>	<p>Prueba de Kruskal-Wallis:</p> <p>Chi²=9.267 P=0.05</p>		<p>Al evaluar la diferencia en los niveles del NTproBNP según los grados de afección a nivel vascular periférico, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en al menos uno de los grupos, por lo que se concluyó que el biomarcador si se relacionó con la severidad de afección vascular periférica</p>
<p><i>NTproBNP</i> <i>-mRSS</i></p>	<p>Coefficiente de correlación de Pearson:</p> <p>R=0.108 P=0.268</p>		<p>No se encontró una relación lineal significativa entre los niveles de NT-proBNP con la severidad de afección cutánea.</p>
<p><i>NTproBNP</i> <i>-variedad</i></p>	<p>Prueba de suma de rangos de Wilcoxon(U-Mann-Whitney)</p> <p>Z=-3.35 P=0.0008</p>		<p>Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de NTproBNP y la variedad de la enfermedad, por lo que se concluyó que el biomarcador fue mayor en pacientes con variedad difusa.</p>
<p><i>NT-proBNP</i> <i>-edad</i></p>	<p>Coefficiente de correlación de Pearson.</p>		<p>No se encontró una relación lineal significativa entre los niveles de NTproBNP y la edad de los pacientes incluidos.</p>

<p><i>NTproBNP</i> -Hb</p>	<p>. pwcorr ntprobnp hb</p>		<p>Se encontró una relación lineal negativa débil entre los niveles del NTproBNP y los niveles de hemoglobina, con un valor de $P=0.02$ y una $R=-0.22$</p>
<p><i>NTproBNP</i> -TAS</p>	<p>. pwcorr ntprobnp TAS</p>		<p>No se encontró una relación lineal significativa entre los niveles de NTproBNP y la tensión arterial sistémica.</p>

ANÁLISIS MULTIVARIADO:

Posterior a la realización del análisis bivariado, observamos que existió una relación significativa entre los niveles del biomarcador NTproBNP con la severidad de disfunción diastólica, con la afección pulmonar medida por fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar, con la afección a nivel del sistema vascular periférico, con la presencia de anticuerpos antinucleares y con la variedad de la enfermedad. No se encontró relación con la afección gastrointestinal y con la afección cutánea.

Por otro lado, debido a los antecedentes en la literatura (16,17) se buscó intencionadamente si existía relación entre el NTproBNP con la edad, hemoglobina y tensión arterial ya que se ha reportado que los niveles séricos del biomarcador se modifican con estas tres variables. También se sabe que los niveles séricos dependen del género, sin embargo, como este estudio incluyó a solo 3 hombres, no se realizó una búsqueda intencionada de la relación del biomarcador con el sexo, ya que la proporción de hombres incluidos fue del 3%.

Los coeficientes de correlación obtenidos para NTproBNP-edad, NTproBNP-hemoglobina y NTproBNP-tensión arterial sistólica mostraron un valor de p mayor a 0.05 ($R=0.11$, $R=0.22$, $R=0.09$, respectivamente) por lo que en este acercamiento pudimos concluir que no hubo influencia de estas tres variables en el valor sérico del biomarcador; sin embargo, por los antecedentes reportados en la literatura, se decidió incluirlos dentro de un modelo súper completo de regresión lineal multivariada.

Realización del modelo supercompleto de regresión lineal multivariada

El modelo de análisis multivariado incluyó a la variable NT-proBNP como variable dependiente y a las variables disfunción diastólica, fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, anticuerpos antinucleares, afección vascular periférica, variedad de la enfermedad, edad, hemoglobina e hipertensión arterial. Por antecedentes previos, se decidió incluir la interacción variedad-disfunción diastólica, dado que existen reportes de que la variedad difusa cursa con mayor grado e afección cardiaca y esto pudiera explicar que los pacientes con variedad difusa tengan mayores niveles del biomarcador (4).

```
. regress ntprobnp disfun_diastolica fibrosis_pulm HAP variedad ab_ana medsger_vasc int_disfdiast_varedad TAS
> edad hb
```

Source	SS	df	MS			
Model	2633711.12	10	263371.112	Number of obs =	108	
Residual	2064700.69	97	21285.5742	F(10, 97) =	12.37	
				Prob > F =	0.0000	
				R-squared =	0.5606	
				Adj R-squared =	0.5152	
Total	4698411.81	107	43910.3907	Root MSE =	145.9	

ntprobnp	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
disfun_dia~a	110.568	25.86677	4.27	0.000	59.22967	161.9064
fibrosis_p~m	29.83849	25.66539	1.16	0.248	-21.10022	80.77719
HAP	18.0051	22.67878	0.79	0.429	-27.00599	63.0162
variedad	38.99888	49.44061	0.79	0.432	-59.12705	137.1248
ab_ana	112.8874	26.28895	4.29	0.000	60.71112	165.0637
medsger_vasc	15.71017	15.9423	0.99	0.327	-15.93089	47.35123
int_disfdi~d	.4352889	33.66559	0.01	0.990	-66.38159	67.25217
TAS	.1137464	1.106782	0.10	0.918	-2.082909	2.310402
edad	.3243554	1.383003	0.23	0.815	-2.420523	3.069233
hb	-11.152	8.388725	-1.33	0.187	-27.8013	5.497296
_cons	92.35809	176.0869	0.52	0.601	-257.1256	441.8418

Figura 3: Modelo supercompleto de regresión lineal multivariada (Stata V.11.2)

El modelo supercompleto mostró que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la presencia de anticuerpos antinucleares, mantuvieron una relación significativa en el ajuste por variables confusoras (T=4.27, p<0.000 y T=4.29, p<0.000, respectivamente). Las variables fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, variedad y afección vascular periférica, que en el análisis bivariado habían mostrado una relación lineal significativa, no replicaron su relación en el análisis multivariado. Así mismo, las variables edad, hemoglobina y tensión arterial que se sabe, según los datos reportados en la literatura que modifican los niveles del biomarcador, en este protocolo de estudio no mostraron tener una relación significativa en el modelo de ajuste.

VALIDACIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MULTIVARIADA

Posterior al modelo supercompleto, se procedió a eliminar una por una cada variable cuyo valor de p no fuera significativo (en orden descendente); en cada paso se corroboró que el coeficiente beta de las variables significativas (disfunción diastólica y anticuerpos antinucleares) no se modificara más del 10%.

El modelo de regresión lineal múltiple final, incluyó solamente a las variables observadas en la figura 4:

```
. regress ntprobnp disfun_diastolica ab_ana TAS edad hb
```

Source	SS	df	MS			
Model	2534321.51	5	506864.302	Number of obs =	108	
Residual	2164090.3	102	21216.5716	F(5, 102) =	23.89	
				Prob > F =	0.0000	
				R-squared =	0.5394	
				Adj R-squared =	0.5168	
Total	4698411.81	107	43910.3907	Root MSE =	145.66	

ntprobnp	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
disfun_dia~a	125.6703	16.86807	7.45	0.000	92.21251	159.128
ab_ana	112.0916	25.06284	4.47	0.000	62.37955	161.8036
TAS	-.5020051	.9560935	-0.53	0.601	-2.398412	1.394402
edad	.8180161	1.317697	0.62	0.536	-1.795631	3.431663
hb	-11.02109	7.879231	-1.40	0.165	-26.64951	4.607326
_cons	183.295	165.8863	1.10	0.272	-145.7398	512.3297

Figura 4: Modelo final de regresión lineal múltiple previo al análisis de residuos.

El modelo final de regresión lineal múltiple incluyó a las variables edad, tensión arterial y hemoglobina, por la asociación conocida en la literatura con los niveles de NTproBNP. Este modelo explicó el 73% de la variabilidad del biomarcador. Por cada incremento en el grado de disfunción diastólica, los niveles de NTproBNP se incrementaron en promedio 125.67 pg/ml, con un valor de $p < 0.000$; así mismo, la presencia de anticuerpos antinucleares a títulos altos se asoció con un incremento promedio del biomarcador en 112 pg/ml. Para validar los resultados de este modelo, se decidió realizar un análisis *post-hoc* de los residuos para evaluar la necesidad de ajustes en el modelo inicial.

EVALUACIÓN DE LOS RESIDUOS DEL MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MULTIPLE

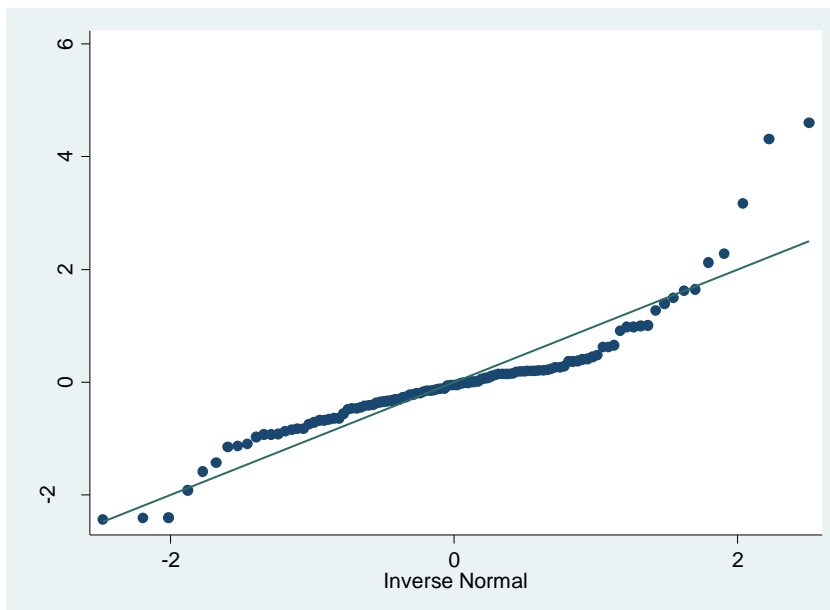
Para validar el modelo, se generaron residuos estudentizados y se evaluaron distintos supuestos en ellos

```
. sum res_student, d
```

Studentized residuals				
	Percentiles	Smallest		
1%	-2.418839	-2.443312		
5%	-1.434667	-2.418839		
10%	-.929531	-2.404093	Obs	110
25%	-.4686303	-1.920004	Sum of wgt.	110
50%	-.0515278		Mean	.0126154
		Largest	Std. Dev.	1.05266
75%	.2631147	2.274162	Variance	1.108092
90%	1.001863	3.167634	Skewness	1.414399
95%	1.644371	4.312626	Kurtosis	8.319634
99%	4.312626	4.601886		

Figura 5: Residuos estudentizados del modelo de regresión lineal multivariada.

SUPUESTO DE NORMALIDAD



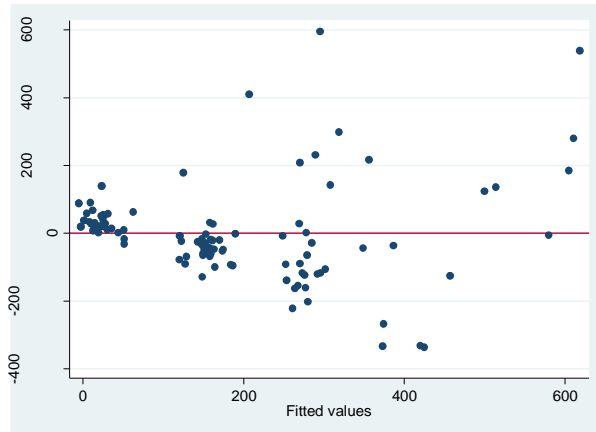
```
. swilk res_student
```

```
Shapiro-wilk w test for normal data
```

Variable	obs	w	V	z	Prob>z
res_student	110	0.86758	11.841	5.511	0.00000

El gráfico de papel normal y la prueba de shapiro wilks mostraron evidencia suficiente para afirmar que los residuos no siguieron una distribución normal.

SUPUESTO DE MEDIA CERO



El gráfico de tendencias no nos mostró un patrón especial por lo que el supuesto de media 0 se cumplió satisfactoriamente.

SUPUESTO DE VARIANZA CONSTANTE

```
. hettest
```

```
Breusch-Pagan / Cook-Weisberg test for heteroskedasticity
```

```
Ho: Constant variance
```

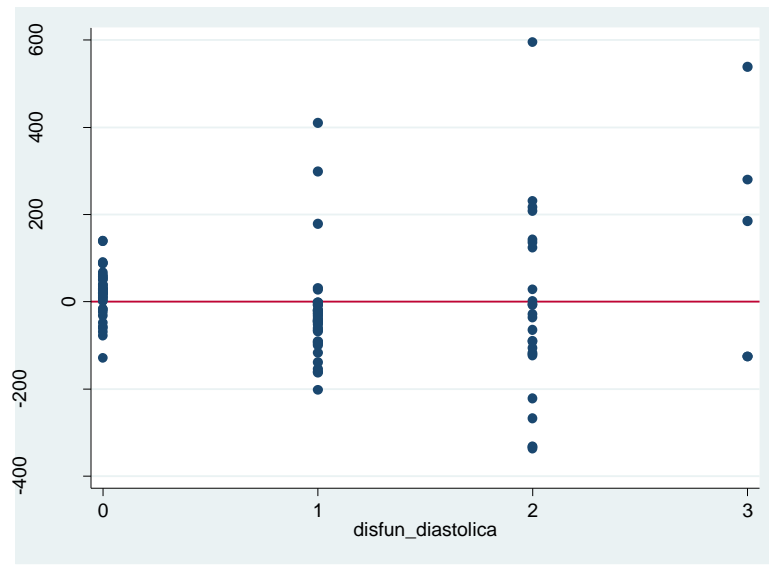
```
Variables: fitted values of ntprobnp
```

```
chi2(1) = 68.33
```

```
Prob > chi2 = 0.0000
```

El valor de P es significativo, por lo que afirmamos que la varianza de la variable NTproBNP no fue constante, mostrando heterocedasticidad.

SUPUESTO DE LINEALIDAD CON LA VARIABLE INDEPENDIENTE



El grafico de papel normal mostró la presencia de un patrón, debido a la categorización de la variable dependiente, por lo que el supuesto de linealidad no se puede comprobar.

PUNTOS PALANCA

```
. sum hat
```

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
hat	110	.0545455	.0336188	.0131972	.180878

```
. count if hat<2+(5/110)  
110
```

```
. count if hat>2+(5/110)  
0
```

No se observó ningún punto palanca desfavorable en el modelo de regresión múltiple.

DISTANCIA DE COOK-WEISBERG

```
. predict cooks, cooks
```

```
. count if cooks>1  
0
```

Ninguno de los residuos presentó una distancia de Cook mayor a 1, por lo que el modelo generado es válido.

FACTOR DE INFLACIÓN DE LA VARIANZA (VIF)

. vif

Variable	VIF	1/VIF
disfun_dia~a	1.17	0.853040
ab_ana	1.11	0.901777
TAS	1.10	0.911857
edad	1.09	0.917798
hb	1.09	0.919519
Mean VIF	1.11	

No observamos ningún factor de inflación mayor a 10, por lo que, aunque hubo heterocedasticidad de los datos, no se influyó en la estimación de la precisión del modelo.

ESTIMACIÓN DE LA PRECISIÓN DEL MODELO

. predict covratio, covratio

. count if covratio<1
14

Encontramos que existen 14 residuos que influyen en la precisión del modelo de regresión. Los 14 sujetos se describen a continuación

. list folio ntprobnp disfun_diastolica ab_ana variedad HAP if covratio<1

	folio	ntprobnp	disfun_diastolica		ab_ana	variedad	HAP
3.	3	617.5	disfunción leve	Positivo igual o menor a 1:320	limitada	HAP leve	
5.	5	39.92	disfunción moderada	Negativos	difusa	Sin HAP	
13.	13	88.3	disfunción moderada	Positivo igual o menor a 1:320	limitada	Sin HAP	
14.	14	304.1	disfunción leve	Negativos	limitada	Sin HAP	
30.	31	890.6	disfunción grave	Positivo mayor a 1:320	difusa	Sin HAP	
43.	44	106.5	disfunción moderada	Positivo igual o menor a 1:320	limitada	Sin HAP	
45.	46	1156.3	disfunción grave	Positivo mayor a 1:320	limitada	HAP leve	
55.	56	77	disfunción leve	Positivo igual o menor a 1:320	limitada	HAP grave	
57.	58	520	disfunción moderada	Negativos	difusa	Sin HAP	
73.	74	617.5	disfunción leve	Negativos	limitada	HAP moderada	
75.	76	39.92	disfunción moderada	Positivo igual o menor a 1:320	difusa	Sin HAP	
83.	84	88.3	disfunción moderada	Positivo igual o menor a 1:320	limitada	HAP leve	
96.	97	890.5	disfunción moderada	Negativos	difusa	HAP leve	
107.	108	478	disfunción moderada	Negativos	difusa	HAP moderada	

Figura 5: Datos que influyeron negativamente en la estimación de la precisión del modelo de regresión

Debido a que estos 14 datos influían en la estimación de la precisión del modelo de regresión lineal multivariada, se decidió correr un nuevo modelo de regresión lineal, excluyendo a los 14 puntos influyentes.

. regress ntprobnp disfun_diastolica ab_ana TAS edad hb if covratio>1

Source	SS	df	MS	Number of obs = 96		
Model	1469385.55	5	293877.11	F(5, 90) = 52.35		
Residual	505274.862	90	5614.16513	Prob > F = 0.0000		
Total	1974660.41	95	20785.899	R-squared = 0.7441		
				Adj R-squared = 0.7299		
				Root MSE = 74.928		

ntprobnp	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
disfun_dia~a	106.9121	9.726017	10.99	0.000	87.58971	126.2346
ab_ana	109.3087	14.48092	7.55	0.000	80.53979	138.0775
TAS	-1.069839	.5217346	-2.05	0.043	-2.106356	-.033322
edad	.2017314	.7061155	0.29	0.776	-1.20109	1.604553
hb	-7.639144	4.595655	-1.66	0.100	-16.76921	1.490927
_cons	234.0307	87.71267	2.67	0.009	59.77416	408.2872

Figura 6: Modelo final de regresión lineal múltiple posterior al análisis de residuos.

El nuevo modelo, que incluyó a 96 casos, es decir, el 87% de los datos originales, mostró una mejor precisión del modelo de regresión lineal. En este modelo se observó que la variabilidad del NTproBNP estuvo explicada en un 86% por la disfunción diastólica, los anticuerpos antinucleares, la tensión arterial sistólica, la edad y hemoglobina (a diferencia del 73% reportado previo a la validación del modelo).

En este nuevo modelo, la tensión arterial sistólica obtuvo un valor de p menor a 0.05, por lo que eliminando los datos que influyeron negativamente en la estimación de la precisión, podemos afirmar que la TAS si modificó de forma independiente los niveles del biomarcador (T=-2.05, p=0.04)

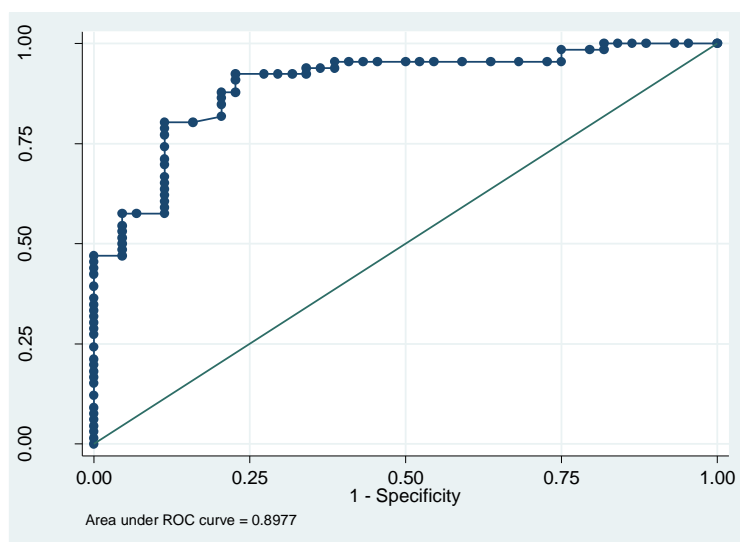
Al final de este análisis *post-hoc* realizado al modelo de regresión lineal, decidimos eliminar del análisis multivariado a 14 datos (observados la figura 5) que mostraron una influencia negativa en la estimación de la precisión.

CONCLUSIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MULTIPLE

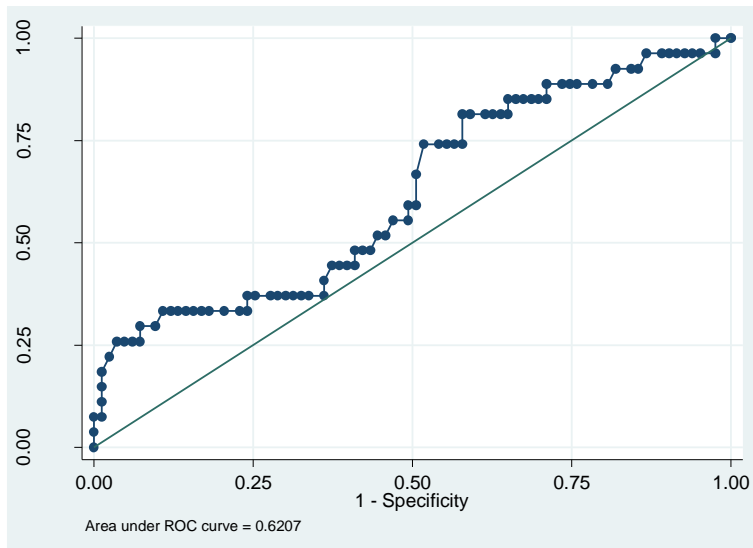
Posterior al ajuste por edad, tensión arterial y hemoglobina, la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la presencia de anticuerpos antinucleares explicaron un 87% de la variabilidad de los niveles de NTproBNP, con un valor global de p<0.0000.

CURVAS ROC

Como parte de los objetivos secundarios, se planteó buscar los puntos de corte que predicen la presencia de las afecciones orgánicas que resultaron significativas. En este caso solo se construyeron dos curvas ROC, las de NT-proBNP con disfunción diastólica y las de NT-proBNP con anticuerpos antinucleares



El área bajo la curva de NT-proBNP con disfunción diastólica fue de 0.8977. Un valor de NT-proBNP mayor a 85.13 pg/ml reportó una sensibilidad del 92.4% y una especificidad del 77.27% con una razón de verosimilitud positiva de 4.06 y una razón de verosimilitud negativa de 0.09, clasificando correctamente a los sujetos con disfunción diastólica en un 86.36%



El área bajo la curva de NTproBNP con anticuerpos antinucleares fue de 0.602. un valor de NTproBNP mayor a 100 pg/ml reportó una sensibilidad de 74.07% y una especificidad del 48.19%, clasificando correctamente al 48.19% de los sujetos con anticuerpos positivos. Para esta curva ROC, concluimos que el área bajo la curva no fue la suficiente como para buscar adecuadamente un punto de corte por lo que estos resultados se deberá tomar con reserva.

DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa en un número mayor de pacientes (comparado con reportes previos), la relación existente entre los niveles del biomarcador de daño miocárdico NTproBNP con el daño orgánico global que caracteriza a la SSc.

Existen diversos reportes en la literatura actual que han evaluado la posible utilidad de este biomarcador en la enfermedad. La mayoría de los estudios han reportado que el NTproBNP se relaciona con el daño cardíaco y la hipertensión arterial pulmonar (18, 19, 20). Solo existe un estudio publicado por Elshamy et al (PMID21700537) que reportó una relación lineal significativa entre los niveles del biomarcador con la afección cutánea (medida por el score de Rodnan modificado), con el score de engrosamiento cutáneo además de su relación con la presión sistólica de la arteria pulmonar. Sin embargo, ese estudio mostró como debilidades haber incluido solamente a 25 pacientes con la enfermedad, haber utilizado como método de medición del NTproBNP el inmunoensayo, que se ha reportado previamente como un método poco preciso para la determinación del biomarcador (16) y no haber realizado un análisis multivariado.

Nosotros encontramos al analizar 110 pacientes que pertenecen a otro protocolo guía en curso (folio de registro ante el CLIEIS del Centro Médico la Raza, R-2013-3501), que el péptido NTproBNP medido por electroquimioluminiscencia (ELECSYS 2010, Roche) se relacionó fuertemente ($R=0.66$, $p<0.000$) con la severidad de disfunción diastólica, resultado que es consistente con reportes previos (18) pero también se relacionó de forma moderada ($R=0.49$, $p<0.000$) con la positividad mayor a 1:320 de anticuerpos antinucleares medidos por inmunofluorescencia indirecta en células Hep-

2. Aunque se había encontrado una relación lineal significativa con la afección pulmonar (fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar) así como con la afección vascular periférica, el análisis multivariado no mostró una relación que permaneciera significativa posterior al análisis multivariado.

Estudios previos han reportado que el biomarcador se relaciona fuertemente con la presión sistólica de la arteria pulmonar, (19,20) sin embargo nosotros no pudimos replicar dicha relación. Este resultado es interesante debido que ninguno de los estudios que reportó una relación significativa entre la hipertensión pulmonar y el biomarcador analizó de forma intencionada la función diastólica del ventrículo izquierdo. Esto es importante dado que es bien conocido que el gene del BNP, que contiene tres exones y dos intrones, se activa únicamente con incrementos en el estrés parietal a nivel miocárdico; incluso se ha reportado²¹ que el mRNA del BNP se induce solamente ante incrementos de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. Como efectos secundarios, los incrementos en la secreción del péptido producen una disminución de la precarga, una disminución transitoria de la presión sistólica de la arteria pulmonar y un incremento de la capacitancia. Es probable que los resultados previos (19,20) en donde se reportó una relación significativa del péptido con la hipertensión arterial pulmonar en enfermos con SSc no hayan considerado que los pacientes pudieron haber cursado con diversos grados de disfunción diastólica acompañante (ya sea por daño miocárdico primario o secundario) al momento de la medición y que dicha elevación estuviera explicada por la disfunción diastólica más que por la hipertensión pulmonar.

Lo observado aquí nos permitió conocer, mediante un acercamiento transversal, que el biomarcador de daño miocárdico se relaciona fuertemente con la severidad de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y con la positividad de anticuerpos antinucleares. Un subanálisis, mostró que el 70% pacientes con títulos elevados de anticuerpos anticunucleares (ANA>1:320), cursaron con un grado de moderado a grave de disfunción diastólica, por lo que la relación encontrada como significativa del biomarcador con los anticuerpos, en gran parte puede estar explicada por la alta afección cardiaca en este subgrupo de pacientes con elevada actividad de autoanticuerpos.

Basado en los reportes previos de la literatura, realizamos un análisis por subgrupos según la variedad de la enfermedad, encontrando que los pacientes con variedad difusa cursan con un puntaje de Rodnan mayor y a su vez niveles más elevados del biomarcador, sin embargo esta situación se explicó al encontrar entre estos, una proporción mayor de disfunción diastólica con respecto a la variedad limitada (71% vs 51%, $p=0.02$); al analizar los valores del biomarcador en pacientes con variedad difusa con y sin disfunción diastólica, aquellos con disfunción diastólica tenían niveles más elevados del biomarcador ($p=0.0002$) independientemente del score de Rodnan. Cuando tratamos de conocer si esta elevación en este subgrupo específico de pacientes también se relacionaba con la alta afección orgánica (a nivel pulmonar, gastrointestinal y vascular periférico) con la que cursan según reportes previos (4), no encontramos ninguna relación que resultara significativa en el análisis multivariado a excepción de la positividad de los anticuerpos antinucleares. Esto contrasta con el reporte ya mencionado de Elshamy et al (Eur J Dermatol 2011;21(5): 686-90), en donde se encontró que el biomarcador se relacionó fuertemente ($R=0.93$, $p<0.001$)

con el score de Rodnan modificado. Es probable que esta relación reportada por estos autores haya sido tan fuerte debido a la presencia de disfunción diastólica en los pacientes, sin embargo, no fue buscada intencionadamente.

Este estudio tiene varias fortalezas:

- Incluyó a un número mayor de pacientes que los reportes previos existentes en la literatura, situación que pudo explicar, en parte, una disminución de la variabilidad de los niveles del biomarcador.
- Evaluó la afección cardíaca según la severidad de disfunción diastólica, que se sabe que es el primer cambio estructural en el daño cardíaco en SSc y no mediante la disfunción sistólica como marca la escala de Medsger, que es un evento tardío y además multifactorial en SSc ya que no todos los pacientes la presentan durante la evolución.
- Evaluó la relación del péptido con la afección orgánica global de la enfermedad mediante la escala de Medsger, que es una de las herramientas estandarizadas para evaluar la severidad de la enfermedad.
- Realizó un ajuste de los niveles de NT-proBNP por edad, hemoglobina y tensión arterial, que son los principales determinantes de la variabilidad de los niveles del biomarcador.
- Exploró de forma intencionada la posible relación del biomarcador con la afección global en 3 órganos (gastrointestinal, cutáneo y vascular periférico) distintos a los ya conocidos (cardíaco y pulmonar) para tratar de disipar dudas con respecto a resultados previos en la literatura internacional.
- Incluyó a pacientes diversas presentaciones clínicas, diversos grados de afección, con evoluciones tempranas y tardías, situación que permitió un análisis adecuado de todo el espectro de la enfermedad.

De la misma forma, también tiene algunas limitaciones:

- Su naturaleza transversal no nos permitió conocer si el biomarcador es un predictor de gravedad de daño, solo nos permitió saber si se relaciona con distintos espectros clínicos.
- Al incluir pacientes de un protocolo guía que se lleva a cabo en un hospital de tercer nivel, es probable que los pacientes incluidos no representen a toda la población de pacientes con esclerosis sistémica y la validez externa de este estudio puede estar cuestionada.
- Debido a que solo se consideró una sola determinación del biomarcador en un momento único en la evolución de los pacientes, la variabilidad del mismo no fue evaluada y es probable que otros factores que pudieron haber influido en los niveles séricos del biomarcador no hayan sido identificados de forma adecuada.
- Al ser un análisis de datos secundario, todos los datos no registrados en la hoja de recolección de datos que pudieron haber sido de utilidad, no fueron analizados debido a la naturaleza de este estudio.
- No se incluyeron pruebas de función renal como los niveles de creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular, por lo que no se realizó un ajuste de los niveles

séricos del biomarcador por estos desenlaces, debilidad importante de este análisis.

Los resultados arrojados por este estudio tendrán que ser confirmados por el protocolo guía, al finalizarse su periodo de reclutamiento, análisis y presentación de resultados. Es probable que con un número mayor de pacientes se pueda evidenciar alguna otra relación del biomarcador que aquí haya resultado limítrofe (como la afección pulmonar y vascular periférica). Así mismo, se requiere de estudios futuros que de forma prospectiva analicen el valor del biomarcador como predictor de gravedad de daño cardiovascular, orgánico y principalmente sus implicaciones pronosticas en la mortalidad en este tipo de pacientes.

CONCLUSIONES:

Los resultados de este estudio mostraron que NT-proBNP se relaciona con el daño cardiaco en la enfermedad (medido como disfunción diastólica). Así mismo, posterior al ajuste por variables confusoras se encontró una relación de los niveles del péptido con los títulos de anticuerpos antinucleares, situación no reportada previamente en la literatura. A diferencia de los estudios reportados en la literatura, no encontramos una asociación estadísticamente significativa con la afección pulmonar (medida mediante la presión sistólica de la arteria pulmonar). En este grupo de pacientes, la edad, tensión arterial y niveles de hemoglobina no influyeron en los valores del biomarcador.

ANEXOS

Escala Medsger de gravedad de la enfermedad

Organo o sistema	0 (normal)	1(leve)	2(moderado)	3(grave)	4 (estadio terminal)
General	Pérdida de peso menor al 5% Hematocrito 37% o mayor; hemoglobina 12.3 g/dl o mayor.	Pérdida de peso 5-10% Hematocrito 33-37%; Hb 11-12.2 g/dl	Pérdida de peso 10-15%; hematocrito 29-33%; Hb 9.7-10.9 g/dl	Pérdida de peso 15-20%; hematocrito 25-29%; Hb 8.3-9.6 g/dl	Pérdida de peso 20% o mayor; Hematocrito 25% o menor; Hb menor a 8.3 g/dl
Vascular periférico	Sin Raynaud; Raynaud que requiere vasodilatadores.	Raynaud que requiere vasodilatadores.	Cicatrices digitales	Úlceras digitales	Gangrena digital
Piel	mRSS 0	mRSS 1-14	mRSS 15-29	mRSS 30-39	mRSS 40 o mayor
Articulaciones/tendones	FTP 0-0.9cm	FTP 1.0-1.9cm	FTP 2-0-3.9 cm	FTP 4.0-4.9 cm	FTP >5.0 cm
Musculo	Fuerza muscular proximal normal	Debilidad proximal leve	Debilidad proximal moderada	Debilidad muscular grave	Apoyo en silla de ruedas.
Gastrointestinal	Esofagogram a normal; serie EGD normal	Hipoperistaltismo esofágico distal; SEDG anormal	Requirimiento antimicrobiano por sobrecrecimiento bacteriano	Síndrome de malabsorción; episodios de pseudoobstrucción	Requerimiento de hiperalimentación
Pulmonar	DLCO 80% del predicho o mayor. FVC 80% del predicho o mayor. Sin fibrosis en la radiografía. sPAP<35mm Hg.	DLCO 70-79% FVC 70-79% Estertores bibasales, fibrosis en la radiografía; sPAP 35-49 mmHg	DLCO 50-69%; FVC 50-69%; sPAP 50-64mmHg	DLCO<50%; FVC 50-69%;sPAP 50-64mmHg	Oxigeno dependiente.
Cardiaco	ECG normal LVEF50% o mayor.	Defecto de conducción por ECG; LEVF 45-49%	Arritmia por ECG; LVEF 40-44%	Arritmia por ECG que requiere estudios complementarios; LVEF 30-40%;	Insuficiencia cardiaca congestiva; LVEF menor al 30%.
Riñon	Sin historia de crisis renal; creatinina sérica menor a 1.3 mg/dl	Historia de crisis renal con creatinina sérica menor a 1.5 mg/dl	Historia de crisis renal con creatinina sérica entre 1.5-2.4mg/dl	Historia de crisis renal con creatinina sérica entre 2.5-5.0 mg/dl	Historia de crisis renal con creatinina sérica mayor a 5.0 mg/dl o requerimiento de diálisis.

mRSS: Escala de Rodnan modificada; FTP: distancia de la palma a los dedos en flexión; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; sPAP; presión sistólica de la arteria pulmonar; ECG: electrocardiograma; LVEF: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

ANEXO



CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:



“La relación del NT-proBNP con características clínicas y de laboratorio en pacientes con esclerosis sistémica: análisis secundario de datos”

HOJA DE DATOS

DATOS GENERALES

Código identificador: _____ Fecha de recolección: _____

Fecha de nacimiento: _____ Lugar de nacimiento: _____

Lugar de residencia: _____ Telefono: _____

Dirección actual: _____

DATOS DE LA ENFERMEDAD

Fecha del diagnóstico: _____

Lugar donde se realizó el diagnóstico: _____

Variedad de la enfermedad: _____

Tiempo de evolución de los síntomas: _____

MEDSGER vasc per: _____ mRSS: _____

Disfunción diastólica: ¿Sí o no? _____ En caso afirmativo, qu{e subtipo? _____

ESTUDIOS DE GABINETE:

Rx tórax: _____

ICT: _____ Perfil derecho: _____ Perfil izquierdo: _____

Parénquima pulmonar: _____

Espirometría: FEV-1: _____ CVF: _____ Rel FEV1/CVF: _____

ECOTT: FEVI (Teikols): _____ PSAP: _____ mmHg

TACAR: ¿fibrosis pulmonar? _____

BIOMARCADORES:

NT-proBNP: _____ Resultado: _____ pg/ml

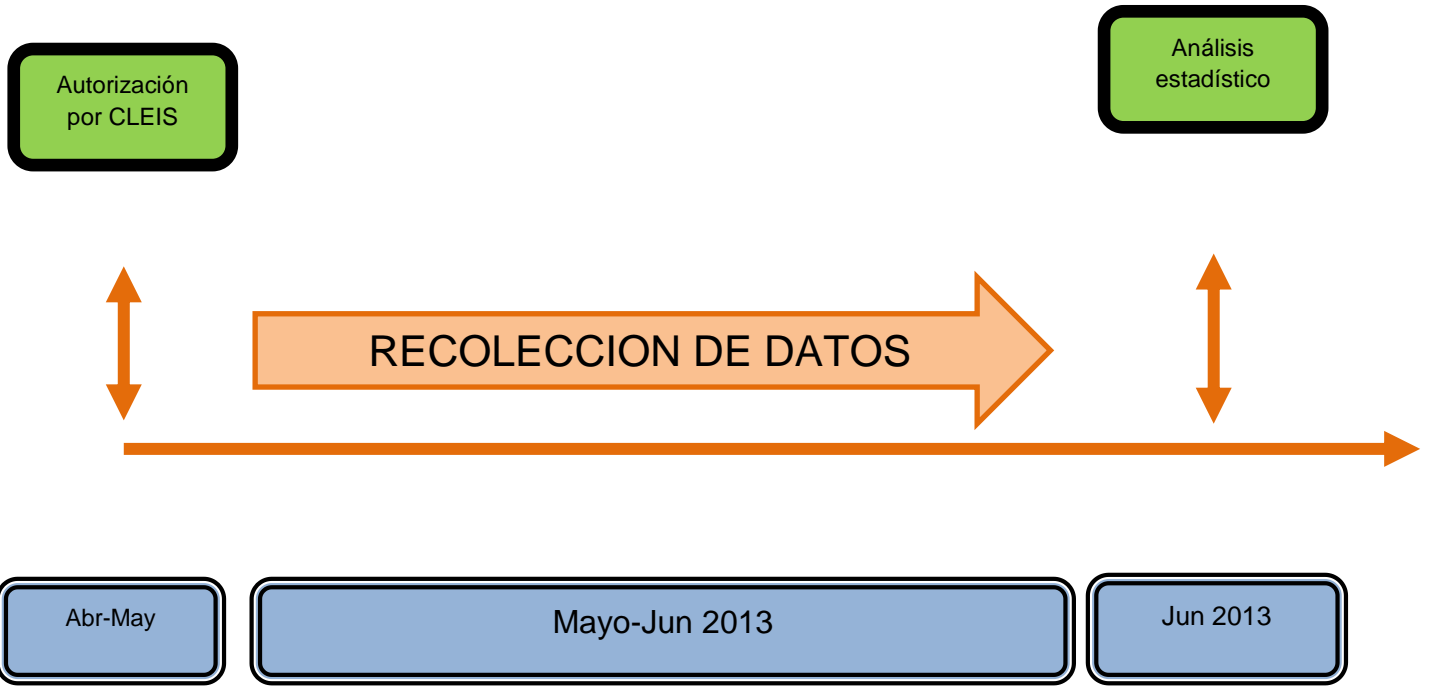


Fig 1: Flujograma de datos

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Gabrielli A, Avvendimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Eng J Med* 2009;360:1989-2003.
- ² Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis; a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37(4): 223-35.
- ³ Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria committee: preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
- ⁴ LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma: classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
- ⁵ Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-628.
- ⁶ Mok CC, Kwok L, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63(5):1182-1189.
- ⁷ Hissaria P, Lester S, Hakendorf P, Woodman R, Patterson K, Hill C et al. Survival in scleroderma: results from the population based south Australian register. *Intern Med J* 2010. E-pub ahead of print.
- ⁸ Simeon CP, Armadans I, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villa M et al. Mortality and prognostic factors in spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2003;42:71-5.
- ⁹ Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la esclerosis sistémica. México. Instituto mexicano del seguro social. 2011
- ¹⁰ Tsurunda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2002;91:1127-34.
- ¹¹ Pemberto CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000;36:355-9.
- ¹² Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-588.
- ¹³ Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides; a review. *Clin Chem* 2004; 50:33-50.
- ¹⁴ de Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;361:9370.
- ¹⁵ Kiang-Teck J, Alan HB W, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowsky KB. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay in comparison to the biosite Triage BNP assay. *Clinica Chimica Acta* 2003;338: 107-115.
- ¹⁶ Alan HB W, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, Wallentin L, Johnston N, Feldcamp C. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur Automated B-type Natriuretic Peptide Assay in patients with Heart Failure: a multisite study. *Clinical Chemistry* 2004; 50(5): 867-873.
- ¹⁷ Hess G, Runkel S, Zdunek D, Hitzler W. Reference interval determination for N-terminal B type natriuretic peptide: a study in blood donors. *Clinical Chimica* 2005;360:187-193.
- ¹⁸ Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K, Karvounis H, Dimitroula H, Koliakos G, et al., Early detection of cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography: relationship with neurohormonal activation and endothelial dysfunction. *J Rheumatol* 2010;37:993-9.
- ¹⁹ Cavagna L, Caporali R, Klersy C, Ghio S, Albertini R. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010;37(10):2064-70.
- ²⁰ Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity of carbon monoxide as independent predictors of occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):284-91.
- ²¹ Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Failure* 2004(6): 261-268.