

El Residente

REVISIÓN

Artritis reumatoide y dislipidemias

Guadalupe Mendoza-Vázquez,^{*} Alberto Daniel Rocha-Muñoz,^{**}Antonio de Jesús Guerra-Soto,^{*,+} Melissa Ramírez-Villafaña,^{*}Alicia Guadalupe González-Sánchez,^{*,**} Jorge Iván Gámez-Nava,^{*,**} Arnulfo Nava^{*,**,++}

RESUMEN. La prevalencia de la artritis reumatoide en México es de 1.6%, siendo la primera causa de atención en el Servicio de Reumatología en hospitales de segundo nivel. La artritis reumatoide se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico con destrucción articular progresiva que provoca invalidez. Se ha observado dislipidemia hasta en 49% de los sujetos con artritis reumatoide. Estos pacientes presentan una tasa de mortalidad entre 1.3 a 3.9 veces mayor a la de la población general. En 50% la causa de mortalidad está asociada a evento cardiovascular. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda que interviene en la fisiopatogenia de la artritis reumatoide. En pacientes con artritis reumatoide activa se presentan altas concentraciones que pueden alterar el metabolismo de los lípidos. Entre las opciones terapéuticas para artritis reumatoide se incluyen fármacos modificadores de la enfermedad y agentes biológicos. Estos fármacos interactúan con receptores de superficie celular, provocando una modificación de citocinas proinflamatorias, que a su vez modifican el perfil lipídico. El control del estado inflamatorio puede influir favorablemente en los niveles del perfil de lípidos.

Palabras clave: Artritis reumatoide, perfil de lípidos, dislipidemia, proteína C reactiva, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT. The prevalence of rheumatoid arthritis in Mexico is 1.6%, which is the first cause of hospital visits in the Rheumatology Department in secondary level hospitals. Rheumatoid Arthritis is characterized by a chronic inflammatory process and progressive joint destruction that causes disability. Dyslipidemia has been observed in up to 49% of individuals with rheumatoid arthritis. These patients have a mortality rate between 1.3 to 3.9 times that of the general population. In 50% of cases, the cause of death is related to a cardiovascular event. C-reactive protein is an acute phase reactant involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. In patients with active rheumatoid arthritis there are high concentrations that can alter lipid metabolism. Treatment options for rheumatoid arthritis include disease-modifying drugs and biological agents. These drugs interact with cell surface receptors, causing a modification of proinflammatory cytokines, which in turn modify the lipid profile. The inflammatory state control may positively influence the lipid profile levels.

Key words: Rheumatoid arthritis, lipid profiles, dyslipidemia, C-reactive protein, atherosclerosis, cardiovascular disease.

* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

** Programa de Doctorado en Farmacología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

+ Programa de Servicio Social en Investigación en Salud.

++ Dirección de Investigación Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara.

Correspondencia:

Dr. Arnulfo Nava. E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Recibido: 27 de marzo de 2013. Aceptado con modificaciones: 26 de abril de 2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

DEFINICIÓN

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno autoinmune idiopático caracterizado por la sinovitis simétrica de articulaciones grandes y pequeñas que puede conducir a destrucción articular progresiva y discapacidad.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la artritis reumatoide puede fluctuar de 0.5 a 2% en la población de países industrializados con una incidencia anual de 12-1,200 por 100,000 habitantes. La relación mujer:hombre es 2-3:1 y la edad pico de aparición es entre 30 y 55 años, pero puede presentarse a cualquier edad.³ En México afecta al 1.6% de la población en general, siendo el principal motivo de consulta en el Servicio de Reumatología.^{4,5}

ETIOLOGÍA

La artritis reumatoide es multifactorial y de origen desconocido. Sin embargo, se encuentran diversos factores asociados:⁵⁻⁷

- Factores genéticos.
- Anormalidades inmuno­reguladoras y autoinmunidad.
- Procesos infecciosos.

Factores genéticos. Estudios epidemiológicos indican que es un padecimiento con predisposición genética, observándose hasta cuatro veces más en familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad y 15 a 20% de gemelos homocigotos.⁵ Se asocia a determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (HLA II). Entre los caucásicos originarios de Europa Occidental HLA-DR4 tiene lugar en el 40-70% en comparación con 20-30% de los individuos normales.⁷ HLA-DR1 se encuentra en la mayoría de los pacientes HLA-DR4 negativos y guarda relación con ciertos grupos étnicos como israelíes, hindúes, mexicanos y de la región de sur de china.⁷

Anormalidades inmuno­reguladoras y autoinmunidad.

En 80% de los pacientes con artritis reumatoide los anticuerpos contra la porción FC de las moléculas de inmunoglobulina G (IgG) o el factor reumatoide (FR) son producidos por los linfocitos B en sangre y tejidos sinoviales, son denominados seropositivos. Niveles elevados de factor reumatoide sérico guardan relación con afección articular grave.⁷

Procesos infecciosos. Se han propuesto una gran variedad de agentes causales, tanto bacterianos como virales. Se ha demostrado que las infecciones virales como rubeola, virus de Ross River y parvovirus B19 producen poliartrosis aguda, pero no existe evidencia que éstos inicien artritis reumatoide crónica. El virus del Epstein Barr ha sido considerado como componente probable, aunque no demostrado, de la patogenia.⁷

PATOGENIA

Se conocen dos causas. La primera lleva a la inflamación articular, mediada por linfocitos T y B. La segunda conduce a la destrucción articular, donde vasos de neoformación, células sinoviales, fibroblastos y macrófagos constituyen el tejido de granulación que destruirá al cartílago y al hueso.^{8,9}

La membrana sinovial de los pacientes con artritis reumatoide está caracterizada por hiperplasia, hipervascularidad y un infiltrado de células inflamatorias, principalmente CD4, las cuales encabezan la respuesta inmune mediada por células. La principal función del HLA II es la presentación de péptidos antigénicos a las células CD4, con lo cual se propone que la artritis reumatoide es causada por una respuesta anómala a un antígeno no identificado, que puede ser exógeno (proteína viral) o endógeno.^{8,9}

La inmunohistopatología de la sinovial al comienzo de la enfermedad es clásica de hipersensibilidad retardada. Se cree que, en el transcurso de la enfermedad, los sinoviocitos A producen interleucina (IL) 1B, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-8, los cuales median

la destrucción del cartílago y otros tejidos relacionados con las articulaciones. La IL-8 podría ser la responsable de atraer neutrófilos, que son el tipo de células encontradas principalmente en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide.⁸

La producción de IL-6 también contribuye a la patología de la enfermedad, ya que los niveles de esta citosina se relacionan con los niveles elevados de factor reumatoide. Los niveles de IL-6 se correlacionan con los niveles de proteína C reactiva (PCR), un indicador de la actividad de la enfermedad.⁽⁸⁾

El TNF- α y la IL-1 son potentes estimuladores de las células mesenquimales, así como de fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos; éstas liberan metaloproteinasas de la matriz, las cuales son destructores tisulares.⁸ Además, la IL-1 y el TNF- α inhiben la producción de inhibidores de metaloproteinasas por los fibroblastos sinoviales. Esta acción dual es la que genera el daño en la articulación. Por otro lado, induce la producción de IL-11 y estimula el desarrollo de osteoclastos, los cuales son responsables de la degeneración del hueso manifestada como erosiones.⁸

El TNF- α es una citocina proinflamatoria que contribuye a la inflamación crónica, así como a la destrucción del cartílago. Es producida por monocitos y macrófagos, linfocitos B, linfocitos T y fibroblastos.⁸ También puede inducir la producción de enzimas como las metaloproteinasas, que pueden facilitar la pérdida ósea y del cartílago.⁸ La actividad del TNF- α y de otras citocinas es responsable de la sinovitis reumatoide y de las manifestaciones sistémicas.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mujer se manifiesta entre los 30-50 años, mientras que en el hombre se presenta de forma tardía.⁹

Comienzo insidioso. Inicia con astenia, fatiga, debilidad, cansancio o pérdida de peso, rigidez muscular, estado depresivo, anorexia, pudiéndose presentar fiebre de 38 °C.⁹ La rigi-

dez matinal se relaciona con la acumulación de líquido de edema dentro de los tejidos inflamados durante el sueño, o después de periodos de reposo prolongado, debe ser mayor de 30 minutos de duración para relacionar con periodos de actividad de la enfermedad.⁹

Comienzo agudo. Lo presentan el 8 al 15% de los pacientes; el dolor en los músculos puede ser severo y parece que se acompaña de necrosis muscular por isquemia.⁹

Comienzo intermedio. Lo presentan del 15 al 20% de los pacientes, los síntomas se desarrollan en días o semanas.⁹

MANIFESTACIONES ARTICULARES

Manos

Tumefacción de las articulaciones interfalángicas proximales, tumefacción simétrica y bilateral de las articulaciones metacarpofalángicas, especialmente de la segunda y tercera. A medida que la enfermedad progresa aumenta la laxitud de los tejidos blandos, y bajo la presión del uso habitual aparecen deformidades típicas.⁹ La desviación cubital es especialmente frecuente, a menudo se acompaña de subluxación palmar de las falanges proximales. La hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales, asociada a flexión de las interfalángicas distales, constituye la deformación en cuello de cisne. La deformidad en ojal supone flexión en las interfalángicas proximales y extensión de las interfalángicas distales.⁹

La afección reumatoide del pulgar causa hiperextensión de la articulación interfalángica y flexión de las articulaciones metacarpofalángicas, con pérdida resultante de la acción de pinza. La pérdida súbita de la capacidad para extender los dedos, especialmente los cuatro últimos, es la consecuencia de rotura de los tendones extensores o de su desplazamiento a los espacios intermetacarpianos; en este caso el tratamiento quirúrgico asegura buenos resultados.⁹ El desarrollo encubierto de debilidad de los extensores sugiere dislocación de las

articulaciones metacarpofalángicas o atrapamiento del nervio interóseo posterior en punto en el que cruza el músculo supinador por delante del codo.⁹

Muñecas

La sinovitis aguda puede apreciarse en el dorso de la muñeca como una tumefacción esponjosa mal definida de los tejidos blandos. La hipertrofia sinovial y la tenosinovitis en la cara palmar pueden comprimir el nervio mediano contra el ligamento transversal del carpo, produciendo síndrome de túnel del carpo con parestesias y disestesias en el pulgar, en los dedos segundo y tercero, y en la cara radial del cuarto. La eminencia tenar puede atrofiarse, y la percusión sobre el retináculo de los flexores causa dolor en la distribución del nervio mediano, conocido como signo de Tinel. Más tarde surge la inmovilidad de la muñeca; se debe a anquilosis fibrosa, o muy ocasionalmente ósea, de las articulaciones radiocarpianas y carpometacarpianas. Con frecuencia se aprecia una limitación grave de la pronosupinación radiocubital distal.⁹

Codos

Presentan frecuentes contracturas en flexión de codo, incluso en etapas tempranas de la enfermedad. Los surcos paraolecranianos quedan a menudo ocluidos por la sinovial hipertrofiada. Es frecuente la afección del hombro en el que son susceptibles las articulaciones glenohumeral, acromioclavicular y escapulotorácica. El examen clínico revela limitación del movimiento y presencia de dolor a la exploración, justo por debajo y lateralmente a la apófisis coracoides; no es frecuente apreciar tumefacción. Por el contrario sí ocurre rotura de la capsula articular con subluxación humeral.⁹

Caderas

La artritis de la articulación coxal es un fenómeno menos frecuente y tardío. Es usual que el paciente se queje de dolor en la ingle; con me-

nor frecuencia se refiere al área glútea o a la zona de espalda baja.⁹

Rodillas

La hipertrofia sinovial y el derrame crónico pueden destacar; cuando no es tan notorio, el derrame articular puede detectarse peloteando la rótula o por la demostración de un bulto junto a ella, al exprimir el líquido hacia la bolsa suprapatelar y después exprimirlo de regreso a la articulación. La atrofia del cuádriceps, a menudo muy intensa, se presenta como parte de la afección de rodilla.⁹ La artrografía de la rodilla usualmente confirma el diagnóstico, de tal manera que debe practicarse en todo paciente con artritis reumatoide que desarrolle de manera aguda dolor, hipertermia o edema de la pierna.⁹

Pies y tobillos

El dolor y la limitación de flexoextensión del pie son resultado de afección de la mortaja tibial; mientras que la afección subastragalina produce síntomas de inversión y eversión. El dolor al caminar puede deberse a inflamación en la superficie inferior del talón, o en la bolsa situada justo por debajo de la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo.⁹

En el pie es muy frecuente la sinovitis de las articulaciones metatarsofalángicas. Las deformidades características que se desarrollan al progresar la enfermedad son: subluxación de las cabezas de los metatarsianos, *hallux valgus*, desviación lateral y deformación en garra.⁹

Cuello

Son frecuentes los síntomas de rigidez y dolor intermitente. La medula puede verse comprometida por la dislocación anterior de las primeras vértebras cervicales, o por subluxación vertical de la apófisis odontoides de la segunda vértebra al agujero occipital. La subluxación también puede causar torsión y compresión de las arterias vertebrales.⁹

DIAGNÓSTICO

Debe ser establecido mediante la historia clínica y exploración física, auxiliada por laboratorio y radiodiagnóstico.

Actualmente se utilizan los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987 (*Cuadro I*). Cualquier combinación de más de cuatro criterios de este grupo de síntomas, signos o datos analíticos, por lo menos con seis semanas de duración permite clasificar al paciente con diagnóstico de artritis reumatoide.^{7,10} La clasificación de la clase funcional es una herramienta valiosa en el seguimiento de estos pacientes; para ello se emplean los criterios recomendados por el ACR para clasificación funcional (*Cuadro II*).

TRATAMIENTO

Incluye varios apartados: a) programa básico, b) tratamiento farmacológico, c) terapia de las complicaciones derivadas de los tratamientos y la enfermedad, d) terapias locales, e) tratamiento quirúrgico cuando sea pertinente y rehabilitación.¹¹

Objetivos terapéuticos:¹¹

1. Disminuir la inflamación articular y aliviar el dolor.
2. Retrasar o evitar la destrucción estructural y sus secuelas.

Cuadro I. Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), 1987.

1. Rigidez matutina de más de una hora de duración
2. Artritis de tres o más articulaciones
3. Artritis de articulaciones de la mano
4. Artritis simétrica
5. Nódulos reumatoides
6. Factor reumatoide en suero
7. Cambios radiológicos

Arnet FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31 :315-324.

Cuadro II. Clasificación funcional.

Clase I	El paciente es absolutamente capaz de realizar todas sus actividades de la vida diaria (cuidado personal, profesión, entretenimiento).
Clase II	El paciente es capaz de realizar todas sus actividades de la vida diaria, pero limitado en actividades de entretenimiento.
Clase III	El paciente es capaz de realizar todas sus actividades usuales de cuidado personal, pero limitado en actividades profesionales y de entretenimiento.
Clase IV	El paciente tiene limitada su capacidad de realizar actividades de cuidado personal, profesión y entretenimiento.

Hochber M, Changer RW, Duos I et al. The American College of Rheumatology 1991 the revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 480-502.

3. Preservar la función articular y muscular.
4. Mejorar la calidad de vida.
5. Asegurar el retorno a la actividad laboral habitual.
6. Garantizar el bienestar físico, psíquico y social.

INFLAMACIÓN

La incidencia de eventos cardiovasculares en la artritis reumatoide no se puede explicar completamente por factores tradicionales de riesgo cardíaco. La mayor parte del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide se ha atribuido a la aterosclerosis acelerada, sin embargo los mecanismos que causan la alteración de la función cardiovascular no han sido completamente aclarados. Sin embargo la inflamación desempeña un papel importante en todas las etapas de la aterogénesis.

Se ha planteado la hipótesis de que la inflamación sistémica afecta a los vasos sanguíneos llevando a vasculitis, disfunción endotelial como resultado de la aceleración de la aterosclerosis, elevación de la PCR, hiperinsulinemia e hiper-

trigliceridemia, estos como parte del síndrome metabólico son bien conocidos como factores de riesgo de la aterosclerosis.

Además, otros factores de riesgo metabólicos como el aumento de la edad, obesidad, hipertensión, dislipidemia, trastornos endocrinos pueden coincidir con el efecto de la inflamación en el metabolismo en los pacientes con artritis reumatoide.¹²

MARCADORES DE FASE AGUDA

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es un pentámero de subunidades de 23 kD que es sintetizada y secretada por los hepatocitos cuando es estimulado por una variedad de citocinas inflamatorias, incluyendo TNF α , IL-1 y, especialmente, IL-6. Bajo estas condiciones, los niveles de PCR pueden aumentar ≥ 100 veces con respecto a los niveles basales. Además de ser un marcador sensible de la respuesta de fase aguda, un nivel de aumento de la PCR también puede tener efectos directos proinflamatorios.^{13,14}

Durante las últimas décadas, la concentración de la PCR en suero ha sido ampliamente adoptada como un marcador de la inflamación sistémica, siendo sensible, pero no específico, asociándose con aumento en la enfermedad cardiovascular y mortalidad.

En la artritis reumatoide, el nivel de PCR se usa frecuentemente en conjunto con las evaluaciones de la inflamación articular y sensibilidad para estimar el nivel de actividad de la enfermedad, además de la velocidad de sedimentación globular (VSG), que es un componente señalado por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) para la medición de la respuesta clínica en los ensayos con artritis reumatoide, es un componente de la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28), y se ha propuesto como un biomarcador de daño estructural en la artritis reumatoide ensayos.¹⁵

La inflamación sinovial y monocitos circulantes son fuentes de citocinas que inducen la producción de PCR. Sin embargo, se conocen otras fuentes de citocinas como el tejido adiposo que sintetiza citocinas inflamatorias, incluyendo TNF e IL-6, e induce la producción hepática de PCR.

La PCR predice la incidencia de síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. Ya que se ha visto variantes genéticas en el gen de la PCR en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentan niveles mayores de PCR.

La grasa corporal, debe tenerse en cuenta al interpretar un elevado nivel de PCR en mujeres con artritis reumatoide, ya que se puede confundir el diagnóstico clínico y terapéutico. Por ejemplo, cuando se utiliza la concentración sérica de PCR como herramienta diagnóstica, una elevación de grasa asociada en la PCR en una mujer con síntomas musculoesqueléticos no inflamatorios podría llevar a un diagnóstico incorrecto de seronegativos o un reflejo de sinovitis persistente.¹⁴

Velocidad de sedimentación globular

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es la tasa de sedimentación de eritrocitos, se utiliza a menudo como una medida no específica en el seguimiento de actividad de la enfermedad, ayudando en el diagnóstico de muchos trastornos inflamatorios. La VSG no es un fenómeno bien conocido y ha sido descrito como algo que ocurre en tres fases: Agregación eritrocitaria, precipitación y empaquetamiento. Es expresada en milímetros por hora y varía entre el grupo de edad y sexo.

Aumenta con la edad, siendo mayor en mujeres que en hombres. Los valores de referencia que se han establecido, y que son tradicionalmente utilizados reflejan los efectos de la edad y el sexo. Los límites superiores del rango de referencia para VSG en hombres y mujeres de 50 años o menos corresponde a 15 y 20 mm/h, respectivamente; mientras que son 20 y 30 mm/h para hombres y mujeres mayores de 50 años.¹⁶

GENERALIDADES DE LAS DISLIPIDEMIAS

Las dislipidemias son esencialmente identificadas mediante la detección de concentraciones sanguíneas anormales de colesterol (CT), triglicéridos (TG) y/o colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), ya que inicialmente su curso es asintomático. Su aterogenicidad se debe, principalmente, a dos mecanismos: primero, al acumulo en el plasma de partículas como las lipoproteínas que contienen la apoproteína B que tienen la capacidad de alterar la función del endotelio y depositarse en las placas de aterosclerosis; y segundo, a una concentración insuficiente de partículas como las lipoproteínas de alta densidad que protegen contra el desarrollo de la aterosclerosis.¹⁷ Dentro de los lípidos con relevancia clínica están:

Colesterol. Es una sustancia grasa (lípidos) que está presente en las membranas celulares y es un precursor de los ácidos biliares y hormonas esteroideas. El colesterol circula en la sangre en partículas distintas que contienen tanto lípidos y proteínas las cuales son conocidas como lipoproteínas. Se han encontrado tres clases principales de lipoproteínas en el suero de un individuo en ayunas: Lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Entre otras clases de lipoproteínas se encuentra la lipoproteína de densidad intermedia, que reside entre las VLDL y LDL; en clínica práctica, la lipoproteína de densidad intermedia se incluye en la medición de LDL.¹⁸

Lipoproteínas de baja densidad. Típicamente representa 60 a 70% del colesterol sérico total. Contiene una apolipoproteína llamada apo B-100 o apo B. LDL es la lipoproteína aterogénica más importante.¹⁸

El enfoque en la LDL ha sido fuertemente validado por ensayos clínicos recientes, que muestran la eficacia de la terapia de reducción de LDL para disminuir riesgo de cardiopatía coronaria. Transportan el colesterol al endotelio arterial; este transporte puede verse alterado y dar lugar a la captura de colesterol por los

macrófagos de la pared de los vasos y, con el tiempo, llega a obstruir el flujo sanguíneo. Los niveles altos de LDL están asociados a problemas cardiovasculares.¹⁹

Lipoproteínas de alta densidad. Normalmente representa 20 a 30% del total del colesterol sérico. Presenta mayormente las apolipoproteínas apo A-I y apo A-II. Existe evidencia que indica que el HDL protege contra el desarrollo de la aterosclerosis, aunque un bajo nivel de HDL a menudo refleja la presencia de otros factores aterogénicos.¹⁸

Son lipoproteínas de alta densidad que participan en el transporte inverso del colesterol, es decir de los tejidos hacia el hígado para su excreción o reciclaje. Los niveles altos de HDL confieren una gran protección de problemas cardiovasculares al paciente.¹⁹

Triglicéridos. Son moléculas de glicerol, esterificadas con tres ácidos grasos. Constituyen una de las principales formas de almacenamiento de energía en el organismo después de los hidratos de carbono. A los triglicéridos se les conoce también como triacilglicerol.

Los límites de normalidad de los lípidos se definen con base al riesgo cardiovascular al que se acompañan, en vez de la distribución de su concentración en la población.¹⁹

Dislipidemia en artritis reumatoide

Algunos estudios demuestran que el patrón de lípidos en artritis reumatoide es altamente consistente con el patrón de alteración de lípidos observados en otras enfermedades inflamatorias.²⁰ Se ha observado dislipidemia hasta en 49% de los pacientes con artritis reumatoide.²¹ Se asocia con elevación de los reactantes de fase aguda VSG y PCR.²²

En artritis reumatoide, la dislipidemia parece ser consecuencia de la liberación de citocinas como IL1, IL6 y del TNF- α que tiene un papel central en la fisiopatogenia de la artritis reumatoide, llevando a un estado proaterogénico con resistencia a la insulina, activación celular endotelial e hipercoagulación.²³

Se ha observado que, además de los macrófagos que son las principales células productoras de TNF- α , los adipocitos también tienen capacidad para sintetizar TNF- α y, por un mecanismo paracrino/autocrino, influir en el metabolismo lipídico. Los pacientes con artritis reumatoide activa presentan grandes concentraciones de TNF- α que está relacionado con la obesidad, la resistencia a la insulina y la actividad de la lipoproteína lipasa que estimula la lipólisis.²⁴

La dislipidemia en artritis reumatoide es dependiente de la actividad de la enfermedad y una elevada actividad se asocia a HDL disminuido. Colesterol y LDL pueden estar elevados o disminuidos, pero el bajo nivel de HDL es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares. El patrón de lípidos en artritis reumatoide es claramente prooxidativo; este patrón, combinado con la evidencia de que las citocinas pueden promover directamente la modificación oxidativa de LDL, sugiere la existencia de altos niveles de lípidos oxidativos en artritis reumatoide.²⁵

Ateroesclerosis en artritis reumatoide

La mayoría de los casos de enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide se debe a aterosclerosis prematura. La aterosclerosis subclínica, determinada por el espesor de la íntima media carotídea estimada por ultrasonografía ha sido documentada en artritis reumatoide hasta en un 44%.²⁶ Se han identificado tres razones que explican el aumento de la prevalencia de aterosclerosis en artritis reumatoide: 1) El efecto de la inflamación sistémica, 2) La similitud de los mecanismos fisiopatológicos observados entre artritis reumatoide y aterosclerosis y 3) Los efectos colaterales de algunos medicamentos antirreumáticos.²⁷

En artritis reumatoide la activación de macrófagos, linfocitos y fibroblastos, así como sus productos, estimulan el desarrollo de angiogénesis, la que a su vez explica la proliferación vascular característica de la membrana sinovial. La inflamación de la pared vascular juega

un papel esencial en la iniciación y progresión de la aterosclerosis.²⁵

Las enzimas comprometidas en la degradación del colágeno, las cuales son liberadas por las células inflamatorias activadas (macrófagos y mastocitos) en la placa aterosclerótica, son importantes en la desestabilización de la placa. Otros componentes del sistema inmune considerados integrantes de la sinovitis reumatoide pueden también ser importantes en el desarrollo de aterosclerosis, específicamente las células T CD4+ y las citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL1, IL6 que sobrerregulan las moléculas de adhesión como la E-selectina y la ICAM, que son importantes en la migración de células inflamatorias hacia la sinovia reumatoide. Estas moléculas de adhesión tienen un rol importante en la acumulación de células T y monocitos/macrófagos en el sitio de daño vascular, paso clave en la formación de la placa aterosclerótica.²⁵

Adicionalmente, las citocinas median numerosos efectos metabólicos, los cuales incluyen alteraciones transitorias en los niveles de lípidos y resistencia periférica a la insulina. La elevación crónica de los niveles de citocinas es lesiva para el endotelio vascular y promueve una acelerada aterogénesis, incluyendo el metabolismo de lipoproteínas. Estas citocinas circulantes alteran la función de tejidos distantes, incluyendo el adiposo, el musculoesquelético, hígado y endotelio vascular, para generar un espectro de cambios proaterogénicos que incluyen resistencia a la insulina, una dislipidemia característica, efectos protrombóticos, estrés prooxidativo y disfunción endotelial.²⁶

Efectos de tratamientos de artritis reumatoide sobre el perfil de lípidos

Algunos tratamientos en artritis reumatoide como los antimaláricos: cloroquina (CLQ) e hidroxicloroquina han demostrado tener un efecto benéfico sobre el perfil de lípidos.²⁸ Sin embargo, el uso de elevadas dosis de corticoesteroides acelera el desarrollo de aterosclerosis por diferentes mecanismos, como la generación de into-

lerancia a la insulina, dislipidemias, desbalance entre los mecanismos de fibrinólisis y trombosis y el efecto de elevación de la presión arterial.^{29,30} El uso de metotrexato (MTX) se ha asociado con disminución del riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares y con disminución de mortalidad por enfermedad cardiovascular.^{31,32}

El perfil adverso de lípidos mejora evidentemente con un efectivo tratamiento de artritis reumatoide; y esta mejora puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.³³ (*Cuadros III y IV*).

CONCLUSIONES

La artritis reumatoide es la principal causa de atención médica en hospitales de segundo nivel en el Servicio de Reumatología.

Los pacientes que padecen esta enfermedad tienen poca o nula actividad física debido a la alteración presente en las articulaciones, por esto y por factores relacionados con el tipo de alimentación, suelen tener sobrepeso u obesidad que contribuye aún más al sedentarismo. Estos pacientes muestran incremento en los

Cuadro III. Comparación de estudios de agentes biológicos en perfil de lípidos.

Autor/año/país	Diseño	Número de pacientes	Biológico utilizado	Comentario
Irace C. 2004 Italia	Cohorte con grupo control	10 AR y 10 sanos	Infliximab	Disminución de HDL
Vis M. 2005 Holanda	Cohorte	69 AR	Infliximab	Aumento de CT y de HDL
Allanore Y. 2006 Francia	Cohorte	56 AR	Infliximab	Aumento de CT y de HDL
Seriolo B. 2006 Italia	Cohorte	16 AR 14 AR 4 AR	Etanercept Infliximab Adalimumab	Aumento de HDL
Jamniski A. 2010 Holanda	Cohorte	292 AR	Etanercept	Aumento en CT y TG

Abreviaturas: AR = Artritis reumatoide. HDL = Lipoproteínas de alta densidad. CT = Colesterol total. TG = Triglicéridos.

Cuadro IV. Comparación de estudios de FARMES en perfil de lípidos.

Autor/año/país	Diseño	Número de pacientes	Terapia	Comentario
Hee Rho. 2009 USA	Transversal	169 AR	Terapias combinadas	↓HDL y TG - CLQ
Park. 2002 Korea del Sur	Transversal	42 AR	MTX	Sin modificación HDL:LDL
Ghosh. 2009 India	Transversal	161 AR	Terapias combinadas	Relación inversa DAS 28 con perfil de lípidos ↓HDL
Georgiadis. 2006 Grecia	Prospectivo	58 AR	Terapias combinadas	↑HDL

Abreviaturas: AR = Artritis reumatoide. HDL = Lipoproteína de alta densidad. TG = Triglicéridos. CLQ = Cloroquina. MTX = Metotrexato. LDL = Lipoproteína de baja densidad. DAS28 = Grado de actividad de la enfermedad.

niveles de colesterol total en los sujetos que padecen sobrepeso y obesidad, y aumento de triglicéridos en los obesos. En estos pacientes la mortalidad es secundaria a afección cardiovascular en 50% de los casos.

En la presente revisión se investigó la influencia del perfil de lípidos sobre la composición corporal para brindar información necesaria a los médicos que tratan pacientes con artritis reumatoide, ya que estos sujetos tienen incremento en el riesgo de padecer eventos cardiovasculares y, en consecuencia, mayor

mortalidad por esta causa. Debemos, entonces, implementar medidas terapéuticas apropiadas que tengan pocos efectos secundarios sobre los factores de riesgo cardiovascular.

La terapia combinada (MTX+CLQ) ha mostrado efecto protector de inflamación y favorable disminución del perfil de lípidos, a pesar del sobrepeso y de la obesidad. Son necesarios más estudios a largo plazo para demostrar si el tratamiento precoz en pacientes con artritis reumatoide reduce el riesgo de eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med.* 2007; 120 (11): 936-939. Review. PubMed PMID: 17976416.
2. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (5): 508-516. PubMed PMID: 15082480; PubMed Central PMCID: PMC1755008.
3. Basra G, Jajoria P, Gonzalez E. Rheumatoid arthritis and Swine influenza vaccine: a case report. *Case Report Rheumatol.* 2012; 2012: 785028. Epub 2012 Jul 3. PubMed PMID: 22953151; PubMed Central PMCID: PMC3420422.
4. Peláez-Ballesteros I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol.* 2011; 86 (Suppl): 3-8. doi: 10.3899/jrheum.100951. Erratum in: *J Rheumatol Suppl.* 2011; 38 (3): 585. PubMed PMID: 21196592.
5. Ramos NF, Bernard MG, Lom OH. Manual Clínico de Reumatología. 2a ed. México: Manual Moderno; 2004. p. 79-87.
6. Goldman L, Bennett JC. Cecil. Tratado de Medicina Interna 21ª ed./ciudad de México: Mcgraw-Hill Interamericana; 2002 p. 1649-57.
7. Ernest HS, Choy MD, Gabriel S, Panayi MD. Cytokine pathway and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 907-916.
8. Schumacher R, Klipper H, Koopman WJ. Compendio de las Enfermedades Reumáticas. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993.
9. Morales J, Cázares JM, Gámez-Nava JI, Triano M, Villa AI, López MA et al. La atención médica en reumatología en un hospital de segundo nivel de atención. *Reumatol Clin.* 2005; 1: 87-94.
10. Kilippel JH, Dieppe PA. Principios de las Enfermedades Reumáticas. 12ª ed./Philadelphia: Mosby; 2004 p. 209-32.
11. O'dell JR. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2004; 25: 2591-2602.
12. Penesova A, Radikova Z, Vlcek M, Kerlik J, Lukac J, Rovensky J et al. Chronic inflammation and low-dose glucocorticoid effects on glucose metabolism in premenopausal females with rheumatoid arthritis free of conventional metabolic risk factors. *Physiol Res.* 2012 Nov 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID:23173679.
13. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen R, Thompson R, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body fat with C-reactive protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (9): 2632-2641. PubMed PMID: 18759279; PubMed Central PMCID: PMC2671067.
14. Shegarfi H, Naddafi F, Mirshafiey A. Natural killer cells and their role in rheumatoid arthritis: friend or foe? *Sci World J.* 2012; 2012: 491974. Epub 2012 Apr 1. Review. PubMed PMID: 22547986; PubMed Central PMCID: PMC3322405.
15. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965. Review. PubMed PMID: 22150039.
16. Vennapusa B, De La Cruz L, Shah H, Michalski V, Zhang QY. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) measured by the Streck ESR-Auto Plus is higher than with the SediplastWestergren method: a validation study. *Am J Clin Pathol.* 2011; 135 (3): 386-390. PubMed PMID: 21350092.
17. Águila CA, Gómez FJ, Garber IL, Vázquez C, Pérez O, Posadas C. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Rev Endocrinol Nutr.* 2004; 12: 7-41.
18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult

- Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17; 106 (25): 3143-421. PubMed PMID: 12485966.
19. Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002 para la Prevención, Tratamiento y Control de las Dislipidemias.
20. Dursunoglu D, Evrengül H, Polat B, Tanriverdi H, Cobankara V, Kaftan A et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: Serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int*. 2005; 25: 241-245.
21. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 722-732.
22. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 1690-1677.
23. Nurmohtamed MT, Dijkmans BA. Dyslipidaemia, statins and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 453-455.
24. Pérez MJ, Salvatierra J, Cáliz R, Guzmán MA. Influencia del bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa (infiximab) en el metabolismo lipídico de pacientes con artritis reumatoide. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126: 757-759.
25. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;16; 108: 2957-2963.
26. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 249-256.
27. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 862-873.
28. Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56: 374-377.
29. Arce C. Glucocorticoides en Artritis Reumatoide, ¿Hacia qué lado se inclina la balanza? *Rev Mex Reumatol*. 2001; 16: 373-376.
30. Ibáñez A, Berrocal A, Calvo A. Terapia con glucocorticoides en artritis reumatoide. *Diagnóstico*. 2002; 41-4.
31. vanHalm VP, Nurmohtamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: R151.
32. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet*. 2002; 359: 1173-1177.
33. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10: R30.