

## Predicción del riesgo coronario en la Artritis Reumatoide mediante variables asociadas a su actividad inmunológica

### Prediction of coronary risk in Rheumatoid Arthritis by variables associated with its immunological activity

Ulises Mendoza Coussette, María Eugenia Alonso Biosca

Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Comandante Faustino Pérez Hernández". Matanzas, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** el pronóstico del riesgo coronario a partir de la actividad en la artritis reumatoide constituye un problema aún vigente.

**Objetivos:** evaluar la capacidad predictiva de factor reumatoide, proteína C reactiva, C3-C4 complemento, y el índice de actividad de la enfermedad empleándose 28 articulaciones sobre el riesgo coronario en esta enfermedad

**Métodos:** se realizó un estudio longitudinal-prospectivo en una muestra de 50 pacientes. Los niveles séricos de: factor reumatoide, proteína c reactiva, C3, C4 complemento, lipoproteína (a), apolipoproteínas B y A1 fueron determinados por método inmunturbidimétrico, mientras Colesterol total, colesterol de lipoproteína de baja y alta densidad colesterol por ensayo enzimocolorimétrico. La velocidad de sedimentación globular fue determinada por método de Westergreen. El riesgo coronario se definió según valores deseables, o no, de los indicadores: lipoproteína (a), cocientes Apolipoproteína B/Apolipoproteína A1, colesterol de lipoproteína de baja densidad/colesterol de lipoproteína de alta densidad, Apolipoproteína B/colesterol de lipoproteína de baja densidad e índice aterogénico. Se empleó el programa estadístico SPSS, versión 18.0 para el análisis.

**Resultados:** el perfil de actividad inmunoinflamatoria de la captación mostró adecuada capacidad predictiva sobre el riesgo coronario [regresión logística: Test de Hosmer y Lemeshow: ( $p=0,54$ ), porcentaje global de predicción correcta: 64 y 90 %, al primer y tercer mes]. Las variables C3 complemento, C4 complemento e índice de actividad de la enfermedad contribuyeron a la predicción directa del riesgo coronario según cocientes Apolipoproteína B/Apolipoproteína A1, colesterol de lipoproteína de baja densidad/colesterol de lipoproteína de alta densidad e índice aterogénico ( $p$  asociada al Odds ratio  $\leq 0,05$ ). Los marcadores del metabolismo lipoproteico estudiados, excepto el cociente Apolipoproteína B/colesterol de lipoproteína de baja densidad, correspondientes al mes y tercer mes de seguimiento fueron pronosticados a partir de C4, C3 complemento, índice de actividad de la enfermedad y proteína C reactiva al

momento de la captación (regresión lineal:  $R^2$  con  $p \leq 0,05$ ). El factor reumatoide no contribuyó a la predicción longitudinal del riesgo coronario estudiado.

**Conclusiones:** se demostró la utilidad del perfil de marcadores de actividad de la artritis reumatoide analizados en la predicción del riesgo coronario.

**Palabras clave:** artritis reumatoide; riesgo coronario; lipoproteínas.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** the prognosis of coronary risk from the activity in rheumatoid arthritis is still a problem.

**Objectives:** to evaluate the predictive capacity of rheumatoid factor, C-reactive protein, C3-C4 complement, and the activity index of the disease using 28 joints on coronary risk in this disease

**Methods:** a longitudinal-prospective study was carried out in a sample of 50 patients. The serum levels of: rheumatoid factor, c-reactive protein, C3, C4 complement, lipoprotein (a), apolipoproteins B and A1 were determined by immunoturbidimetric method, while total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and high-density cholesterol by enzyme-correlated assay. The erythrocyte sedimentation rate was determined by the Westergreen method. Coronary risk was defined according to desirable values, or not, of the indicators: lipoprotein (a), Apolipoprotein B / Apolipoprotein A1 ratios, low density lipoprotein cholesterol / high density lipoprotein cholesterol, Apolipoprotein B / low lipoprotein cholesterol density and atherogenic index. The statistical program SPSS, version 18.0 was used for the analysis.

**Results:** the profile of immunoinflammatory activity of the uptake showed adequate predictive capacity on coronary risk [logistic regression: Hosmer and Lemeshow test: ( $p = 0.54$ ), overall percentage of correct prediction: 64 and 90 %, to the first and third month]. The variables C3 complement, C4 complement and index of disease activity contributed to the direct prediction of coronary risk according to the Apolipoprotein B / Apolipoprotein A1, low density lipoprotein cholesterol / high density lipoprotein cholesterol and atherogenic index ( $p$  associated with Odds ratio  $\leq 0.05$ ). The lipoprotein metabolism markers studied, except for the Apolipoprotein B / low density lipoprotein cholesterol ratio, corresponding to the month and third month of follow-up were predicted from C4, C3 complement, disease activity index and C-reactive protein at the time of the uptake (linear regression:  $R^2$  with associated  $p \leq 0.05$ ). The rheumatoid factor did not contribute to the longitudinal prediction of coronary risk studied.

**Conclusions:** the usefulness of the profile of activity markers of rheumatoid arthritis analyzed in the prediction of coronary risk was demonstrated.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; coronary risk; lipoproteins.

---

## INTRODUCCIÓN

La respuesta inflamatoria sistémica incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular fatal, no fatal, y de aterosclerosis coronaria, independiente del sexo y la edad.<sup>1</sup> La mayoría de las muertes en la artritis reumatoide (AR), están relacionadas con la enfermedad cardiovascular, en lo principal enfermedad cardíaca isquémica.<sup>2</sup>

Ha sido reportado asociación entre marcadores más específicos de la actividad de la AR e indicadores de riesgo coronario. El nivel sérico de factor reumatoide (FR), se ha visto asociado con el cociente Lipoproteína de baja densidad oxidada/colesterol no presente en lipoproteína de alta densidad, LDLox/noHDL colesterol, en pacientes femeninas de edad media con AR,<sup>2</sup> y en pacientes con AR seropositiva de reciente debut se han encontrado evidencias de disfunción endotelial, predictor de desarrollo futuro de aterosclerosis.<sup>3</sup> Por otra parte, el marcador inflamatorio proteína C reactiva, PCR, se ha encontrado positivamente correlacionado con los cocientes aterogénicos: Colesterol total/HDL colesterol, LDL/HDL colesterol, Apolipoproteína B/LDL colesterol y varios estudios han mostrado a la PCR como denominador común entre AR y aterosclerosis.<sup>4,5</sup>

A pesar de ello, los SCORE (del inglés: *Systemic Coronary Risk Evaluation*) actuales de predicción de riesgo cardiovascular en pacientes con AR aún no mejoran la exactitud de la predicción de este riesgo y se carece de recomendaciones específicas sobre el abordaje del riesgo cardiovascular en estos pacientes.<sup>6</sup> La Liga Europea Contra el Reumatismo, EULAR (del inglés: *European League Against Rheumatism*) ha llamado la atención sobre la necesidad de desarrollar un algoritmo para evaluar el riesgo coronario en pacientes con AR que tenga en cuenta variables o factores específicos de la AR; así como su mayor empleo por médicos generales y reumatólogos.<sup>7</sup>

Por lo planteado y teniéndose como hipótesis de trabajo una capacidad predictiva adecuada del perfil inmunoinflamatorio: factor reumatoide, proteína C reactiva, C3-C4 complemento e índice de actividad de la enfermedad considerando 28 articulaciones, DAS-28 (Disease Activity Score considering 28 joints) sobre el riesgo coronario, relacionado al metabolismo lipoproteico, en la artritis reumatoide, se realizó el presente estudio con el objetivo de evaluar la capacidad pronóstica del mencionado perfil sobre el riesgo coronario definido según los marcadores lipoproteína(a) y cocientes ApoB/ApoA1, LDL/HDL colesterol, ApoB/LDL colesterol e índice aterogénico (IA) en pacientes con AR.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal-prospectivo. La muestra de individuos estudiada estuvo constituida por pacientes portadores de AR (acorde a los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología, ACR, 1987) atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital "Faustino Pérez" de la ciudad de Matanzas, los cuales pudieron ser entrevistados y cumplieron con los criterios de inclusión más adelante referidos en el período comprendido de junio de 2011 hasta marzo de 2014.

Se incluyeron pacientes que presentaron: estado, o fase de actividad clínica de la enfermedad; edad comprendida entre 18 y 65 años; libre de tratamiento con fármacos antireumatoideos modificadores de la enfermedad (FAMEs), por un período mínimo de 3 meses (para pacientes que no se encontraban en debut) previo a la inclusión y consentimiento informado por escrito luego de información apropiada sobre la investigación. Fueron excluidos aquellos casos que al cumplir los criterios de inclusión presentasen:

- Proceso inflamatorio local, o sistémico, no debido a actividad de la artritis reumatoide.
- Inmunización artificial activa en curso del último mes previo a la posible inclusión en el estudio.
- Obesidad central; diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes.
- Tratamiento con estatinas, u otro fármaco hipolipemiente.

- Embarazo.
- Diabetes Mellitus.
- Hipotiroidismo.
- Enfermedad renal.

Fueron considerados como criterios de salida:

- Decisión voluntaria de no continuar en la participación de la investigación.
- Incumplimiento de la frecuencia de reevaluación establecida en el diseño del estudio [primer y tercer mes (n= 10)].
- Fallecimiento durante el período de seguimiento ejecutado (3 meses).

La investigación fue aprobada por el comité de ética de la investigación de la institución.

En cada uno de los momentos de evaluación (captación, mes y tercer mes) se obtuvo muestra de sangre total anticoagulada para la determinación de la velocidad de sedimentación globular (incluida en el cálculo del DAS 28) y suero para las restantes variables cuantitativas mediante protocolo convencional, luego de 12 h de ayuno. Las variables FR, PCR, C3 y C4 complemento; así como lipoproteína(a), Lp(a), Apolipoproteína B y A1 (ApoB y ApoA1), fueron determinadas por método inmunturbidimétrico cuantitativo. En el caso de los variables: colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL colesterol se empleó método enzimocolorimétrico. Todas las determinaciones de estas variables se realizaron en el analizador automático HITACHI-902 (coeficiente de variación  $\leq 5\%$ ). La velocidad de sedimentación globular se determinó por método convencional de Westergren.

El índice aterogénico (IA), fue determinado mediante la expresión:

$$\text{NoHDL colesterol} \cdot \text{ApoB} / \text{HDL colesterol} \cdot \text{ApoA1} .^8$$

Todos los términos de la ecuación anterior fueron expresados en mg/dl. Los índices ApoB/ApoA1, ApoB/LDL colesterol fueron determinados mediante el cociente de los términos en ellos implicados expresados en unidades de mg/dl.

El riesgo coronario fue considerado como variable dependiente cualitativa discreta dicotómica, según nivel de los marcadores de riesgo aterogénico Lp(a) y cocientes ApoB/ApoA1, LDL/HDL colesterol, ApoB/LDL colesterol e (IA) de la siguiente manera:

### Riesgo menor

En función de cada marcador de riesgo citado si: nivel sérico de Lp(a)  $\leq 30\text{mg/dl}$ ; índice ApoB/ApoA1  $\leq 0,64$ ; índice LDL/HDL colesterol  $\leq 3$ ; índice ApoB/LDL colesterol  $\leq 1$ ; o IA  $\leq 3,22$ .

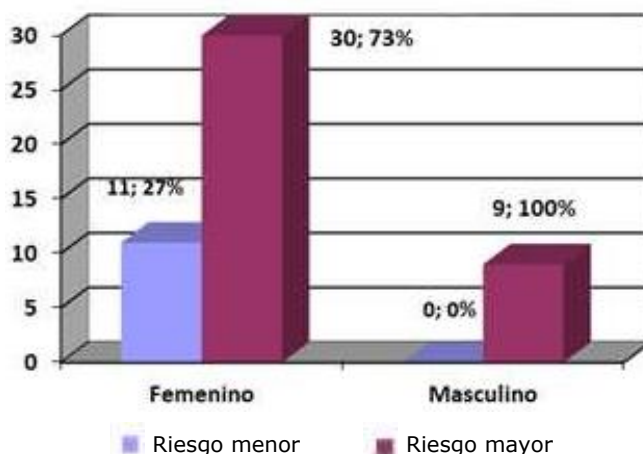
### Riesgo mayor

En caso contrario. Los puntos de corte antes mencionados para los cocientes aterogénicos fueron establecidos a partir de los valores de referencia establecidos para cada parámetro incluido en su determinación, según fabricante del juego de reactivo usado.

Se emplearon frecuencias y porcentajes, o media con desviación estándar, para mostrar los resultados de las variables cualitativas y cuantitativas. Para el análisis de la predicción de los marcadores de riesgo coronario Lp(a) y cocientes aterogénicos antes mencionados (al mes y tercer mes de seguimiento) a partir del perfil de variables de respuesta inmunológica de la captación se empleó el análisis de regresión lineal, y para la predicción del riesgo coronario del mes y tercer mes como variable cualitativa, a partir de igual conjunto de variables predictoras, se empleó regresión logística. Se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 18.0, para todas las pruebas de hipótesis realizadas, y se consideró significativo una  $p \leq 0,05$ . Se emplearon tablas y gráficos para mostrar los resultados.

## RESULTADOS

La muestra estuvo constituida en su mayoría por pacientes con categoría mayor de riesgo coronario (78 %), de manera principal del sexo femenino (Fig.).



**Fig.** Distribución de pacientes, según categoría de riesgo coronario, en los subgrupos analizados según sexo en la captación.

Excepto el cociente ApoB/LDL colesterol, el resto de los marcadores de riesgo coronario analizados al primer y tercer mes de seguimiento fueron estimados de manera adecuada ( $R^2$ ;  $p < 0,05$ ) a partir del perfil de variables de respuesta inmunoinflamatoria de la captación (tabla 1). El IA del primer mes resultó ser el marcador frente al cual el perfil predictor mostró el mayor ajuste predictivo seguido por la Lp(a) del tercer mes. En el grupo de pacientes en general, cuatro de las variables de respuesta inflamatoria consideradas demostraron capacidad predictiva, en especial el DAS-28, marcador más específico de actividad de la AR considerado, mostrándose capacidad predictiva sobre los cocientes aterogénicos: ApoB/ApoA1, LDL/HDLc e IA.

La predicción del IA en los pacientes con AR seropositiva resultó la estimación de mayor ajuste (mayor coeficiente de determinación), fue el nivel sérico de factor reumatoide la variable con mayor contribución, tabla 2, a pesar de no mostrar dicha capacidad en el seguimiento longitudinal (1er mes). El C4 complemento resultó ser el único predictor significativo sobre el marcador de riesgo aterotrombótico Lp(a) (tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Predicción de marcadores de riesgo coronario a partir de perfil inmunoinflamatorio de la captación (regresión lineal múltiple, 1er (n= 50) y 3er mes (n= 40) de seguimiento.

Marcador De RC	R <sup>2</sup> (p asociada)		Predictor significativo		β (p asociada)	
	1er mes	3er mes	1er mes	3er mes	1er mes	3er mes
Lp(a)	0,222* (0,044)	0,297* (0,029)	C4	C4	94,158** (0,006)	163,81** (0,002)
ApoB /ApoA1	0,229* (0,038)	0,202* (0,042)	DAS-28; PCR	C3	0,047**; - 0,005* (0,014); (0,021)	0,200* (0,036)
LDLc /HDLc	0,247* (0,024)	0,125 (0,447)	DAS-28	-	0,258** (0,001)	-
ApoB/LDLc	0,086 (0,534)	0,053 (0,860)	-	-	-	-
IA	0,302** (0,006)	0,277* (0,042)	DAS-28; PCR	DAS-28	0,391**; - 0,030* (0,001); (0,012)	0,339** (0,005)

RC: Riesgo coronario; R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación; β: Pendiente de ecuación de regresión, en función del regresor analizado; LDLc: LDL colesterol; HDLc: HDL colesterol.

**Tabla 2.** Predicción de marcadores de riesgo coronario a partir de perfil inmunoinflamatorio de la captación en pacientes con AR seropositiva, FR > u/mL (regresión lineal múltiple, n= 25)

Marcador De RC	R <sup>2</sup> (p asociada)	Predictor Significativo	β (p asociada)
Lp(a) captación	0,591* (0,012)	C4	195,98** (0,002)
Lp(a) 1er mes	0,758** (0,000)	C4	172,95** (0,000)
IA captación	0,816** (0,000)	FR	0,018** (0,000)
IA 1er mes	0,200 (0,599)	-	-

Se puso de manifiesto una adecuada capacidad predictiva de la actividad de la AR sobre el riesgo coronario, porcentaje global de predicción correcta (PCG), mayor de 50 %, en ambos momentos de seguimiento, primer y tercer mes, en los pacientes analizados; aunque ningún predictor manifestó contribución significativa a la predicción individualmente, tablas 3 y 4. El perfil de variables de respuesta inmunoinflamatoria analizado mostró mayor exactitud pronóstica en el subgrupo de pacientes con riesgo coronario mayor.

Se obtuvo más de 50 % de PCG en la predicción de riesgo coronario frente a todos los marcadores del mismo considerados tanto al primer como al tercer mes de seguimiento (tabla 5). El modelo de regresión analizado mostró 100 % de exactitud pronóstica para

el riesgo coronario según cociente ApoB/LDL colesterol e índice aterogénico del primer y tercer mes.

El DAS-28 junto a las proteínas del complemento consideradas, C3 y C4, se mostraron como predictores independientes significativos del riesgo coronario según cocientes IA, ApoB/ApoA1 y LDLc/HDLc; aunque la eficiencia predictiva del modelo fue mayor al considerar el perfil predictor completo (mayor % de PCG en regresión múltiple) según primer y tercer marcador de riesgo antes referido (tabla 6).

**Tabla 3.** Predicción del riesgo coronario  
(Regresión logística múltiple: 1er mes de seguimiento, n= 50)

Test de Hosmer y Lemeshow: Chi Cuadrado= 6,909* (p=0,546) % de PCG = 64				
Categoría De RCG (n)	% de PC (n)	Predictores analizados		
		Variable	OR	p asociada
Menor (19)	21,1 (4)	Factor Reumatoide	1,003	0,507
		Proteína C Reactiva	0,976	0,300
Mayor (31)	90,3 (28)	C3 Complemento	0,707	0,757
		C4 Complemento	76,194	0,149
		DAS-28	1,237	0,281

RC: Riesgo coronario global (considerando los 5 marcadores de riesgo coronario, estudiados simultáneamente); PCG: Pronóstico correcto global; PC: Pronóstico correcto; OR: Odds Ratio.

**Tabla 4.** Predicción del riesgo coronario  
(Regresión logística múltiple: 3er mes de seguimiento, n= 40)

Test de Hosmer y Lemeshow: Chi cuadrado= 6,928* (p= 0,544) % de PCG= 90				
Categoría de RCG (n)	% de PC (n)	Predictores analizados		
		Variable	OR	p asociada
Menor (6)	33,3 (2)	Factor reumatoide	1,002	0,844
		Proteína C reactiva	0,955	0,183
Mayor (34)	100 (34)	C3 Complemento	8,439	0,297
		C4 Complemento	56,418	0,143
		DAS - 28	2,147	0,109

RCG: Riesgo coronario global (considerando los 5 marcadores de riesgo coronario estudiados simultáneamente); PCG: Pronóstico correcto global; PC: Pronóstico correcto; OR: Odds Ratio.



**Tabla 5.** Predicción de riesgo coronario, según marcador empleado  
(Regresión logística múltiple: 1er mes (n= 50) 3er mes (n= 40))

Test de Hosmer y Lemeshow: $p > 0,05$						
Marcador de RC	Riesgo menor (n) % de PC		Riesgo mayor (n) % de PC		% de PCG	
	1er mes	3er mes	1er mes	3er mes	1er mes	3er mes
Lp(a)	(32) 93,8	(25) 84	(18) 27,8	(15) 33,3	70	65
ApoB/ApoA1	(28) 71,4	(14) 57,1	(22) 45,5	(26) 80,8	60	72,5
LDLc/HDLc	(37) 91,9	(26) 92,3	(13) 53,8	(14) 57,1	82	80
ApoB/LDLc	(49) 100	(36) 100	(1) 100	(4) 0	100	90
IA	(43) 100	(35) 100	(7) 57,1	(5) 100	94	100

**Tabla 6.** Predictores directos significativos  
(OR con p asociada  $>0,05$ ) (Regresión logística, 3er mes de seguimiento (n= 40))

Predictor significativo en captación	OR	$\beta$	Marcador de riesgo coronario	% de PCG	
				Regresión simple	Regresión múltiple
C3 Complemento	65,729	4,186	ApoB/ApoA1	77,5	72,5
C4 Complemento	1947	7,574	LDLc/HDLc	70	80
DAS-28	10,918	2,390	IA	95	100

## DISCUSIÓN

El presente estudio constituye la primera experiencia en la provincia Matanzas de un análisis longitudinal prospectivo no invasivo sobre la capacidad predictiva de variables relacionadas con la actividad de la AR en relación a marcadores de riesgo coronario tradicionales (marcadores lipídicos y cociente entre ellos, LDL/HDL colesterol); así como marcadores no tradicionales considerando parámetros no lipídicos relacionados con el metabolismo lipoproteico [apolipoproteínas B, A1, y Lp(a)], autoanticuerpos, FR en este caso, y otros parámetros de respuesta inflamatoria. El predominio de pacientes con categoría de riesgo mayor detectados en el presente estudio, principalmente de sexo femenino (prevalente en la AR) (Fig.) y mayoritariamente en fase temprana de su enfermedad reumatoidea (65 % de casos con menos de 2 años de duración de la AR, resultado no tabulado) confirma el vínculo entre la AR y el riesgo coronario. El 77 % (n= 31) de los pacientes cuyo seguimiento fue completado al tercer mes (n= 40) se



mantuvieron en esta categoría de riesgo coronario, a pesar del tratamiento con Fármacos Antireumatoideos Modificadores de la Enfermedad, FAMEs (resultado no graficado).

Ha sido reportado que el riesgo coronario puede estar presente en pacientes con AR antes de que estos reúnan criterios de clasificación definitivos para esta enfermedad<sup>9</sup> y varios estudios de cohorte en países occidentales han encontrado que pacientes con AR tienen un riesgo de infarto del miocardio mayor comparado con aquellos que no.<sup>10</sup> La presencia de este riesgo en etapa preclínica de la AR realza la importancia de este tipo de estudio.

Existe consenso internacional de que el modo más eficiente de disminuir la morbimortalidad por enfermedad cardíaca isquémica es la prevención de la progresión del aterosclerosis coronaria. La predicción confiable de varios de los marcadores de riesgo coronario aquí considerados a partir de variables de actividad inflamatoria en la AR con un tiempo de antelación de hasta 3 meses (tabla 1), representa la posibilidad de satisfacer esta necesidad preventiva, en especial en pacientes con la forma tradicional más agresiva de AR (enfermedad seropositiva) (tabla 2). El riesgo coronario no solo se encuentra en función del grado de ateromatosis, sino también del grado de actividad inflamatoria asociado a las placas de ateroma. La actividad inflamatoria no solo modifica las fracciones de colesterol, LDL y HDL colesterol, sino además la concentración, y propiedades funcionales, de las partículas lipoproteicas que lo contienen. Lo anterior ha conllevado a la inclusión de la determinación de parámetros no lipídicos, apolipoproteínas, y su balance, cociente ApoB/ApoA1, en el abordaje de laboratorio clínico del riesgo coronario. La capacidad predictiva significativa mostrada por el marcador más específico de actividad de la AR considerado sobre los cocientes ApoB/ApoA1, LDL/HDLc e IA (el cual en su determinación incluye a los anteriores), marcadores todos más sensibles de riesgo coronario en relación a las fracciones de colesterol aisladas, constituye una importante evidencia a favor de la hipótesis de trabajo abordada y una posible herramienta para la prevención del daño vascular coronario en pacientes con AR. Esta última consideración supera la limitante señalada en relación al abordaje del riesgo coronario en pacientes con AR cuando se considera solo factores de riesgo tradicionales como el LDL colesterol.<sup>11</sup> La predicción adecuada del importante factor de riesgo aterotrombótico Lp(a) a partir de un solo predictor, C4 complemento (reactante de fase aguda) (tablas 1 y 2), simplifica el ejercicio predictivo y refuerza la evidencia anteriormente reportada de la relación entre Lp(a) y respuesta de fase aguda en pacientes con AR<sup>5</sup>.

Ha sido reportado en un grupo de pacientes con AR seropositiva con tamaño muestral similar al del presente estudio, 35, quienes sufrieron infarto agudo de miocardio, IMA, mayor número de casos con evolución fatal en relación a 105 controles sanos luego de 10 años de seguimiento.<sup>12</sup> El segundo marcador más específico de la AR considerado en el presente estudio, factor reumatoide, resultó predictor significativo, tanto en regresión lineal múltiple como simple frente al índice aterogénico en el subgrupo de pacientes con AR seropositiva en la captación (tabla 2). La no asociación lineal entre el nivel sérico de FR y actividad de la enfermedad, medida mediante el DAS-28, reportada,<sup>5</sup> pudiera explicar la no significación estadística demostrada por este autoanticuerpo al analizar la predicción del IA del primer mes de seguimiento en este subgrupo de pacientes. Otro autoanticuerpo relacionado con eventos cardiovasculares, el anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 tampoco mostró ser predictor significativo de aterosclerosis subclínica (determinado por el engrosamiento de la íntima media) en pacientes femeninas con AR en estudio longitudinal.<sup>13</sup>

En todos los análisis de regresión lineal realizados los predictores mostraron una capacidad predictiva positiva ( $\beta$  mayor que cero), excepto la PCR (tabla 1). Esto último pudiera explicarse teniéndose en cuenta la mayor dosis de FAME que pudieran haber

recibido los pacientes con mayores niveles de PCR en la captación, lo cual provocaría menor nivel de el cociente ApoB/ApoA1 e IA al mes de tratamiento. El carácter más agudo de la PCR como reactante de fase aguda en relación a otros indicadores de respuesta inflamatoria analizados pudiera explicar su regreso a niveles basales antes del tercer mes de seguimiento y la anulación de su capacidad predictiva para este momento.

El elevado riesgo coronario que acarrea la AR ha motivado la consideración de acciones preventivas generales en todos los pacientes que la padecen sin estratificación adicional de los mismos en función de los valores de fracciones del colesterol, según algunos autores.<sup>11</sup> El elevado por ciento de pronóstico correcto global encontrado en la predicción directa del riesgo coronario en el subgrupo particular de pacientes con riesgo mayor invita a considerar la eficiencia del perfil predictor para este fin (tabla 3 y 4). En relación a esto, el pequeño tamaño muestral junto al carácter complejo de la respuesta inflamatoria mediadora del riesgo coronario en la AR, participación de varios mecanismos y mediadores con efecto aditivo y/o sinérgico entre ellos, pudiese explicar la contribución no significativa de cada predictor analizado por si solo para pronosticar el riesgo coronario global con uno y tres meses de antelación,<sup>14</sup> (tablas 3 y 4). Varias citoquinas no han sido encontradas a ser fuertes predictoras de aterosclerosis, ni de su progresión, por si solas en diferentes estudios.<sup>14</sup> A pesar de esta limitación, la correcta clasificación del subgrupo con categoría de riesgo mayor permitiría el pesquizaje adecuado de aquellos pacientes que más se favorecerían de un tratamiento adyuvante; anti inflamatorio e hipolipemiante; ejemplo estatinas, al tratamiento convencional con FAMES. En estudio realizado para explorar la exactitud predictiva del algoritmo SCORE adaptado a determinantes de riesgo cardiovascular específicos de AR la potencia predictiva no resultó significativa (Test de Hosmer y Lemeshow con  $p < 0,05$ ), el algoritmo mejoró la estimación de riesgo en los casos sin evento cardiovascular y no mostró clara ventaja en la reclasificación de los pacientes que presentaron evento cardiovascular.<sup>15</sup>

Para el mejor análisis del o de los marcadores de riesgo coronario que el perfil de posibles predictores analizado permite pronosticar se efectuó el análisis de la predicción del riesgo coronario según cada marcador del mismo por independiente (tabla 5). Además de la eficiencia predictiva ya señalada, más de 50 % de pronóstico correcto global en todos los casos, resulta meritorio la exactitud pronóstica demostrada frente a los cocientes ApoB/LDL colesterol e índice aterogénico. El primero es un marcador indirecto de predominio de partículas de lipoproteína de baja densidad, LDL, pequeñas y densas (más proaterogénicas) y el segundo es un cociente aterogénico que integra dentro de sí el balance entre fracciones del colesterol, LDL y HDL colesterol junto a aquel entre lipoproteínas pro y anti aterogénicas, considerándose las principales apolipoproteínas constituyente de estas, ApoB y ApoA1, las cuales al ser modificadas por el proceso inflamatorio adquieren propiedades aterogénicas. La LDL oxidada ha sido detectada en el fluido sinovial de pacientes con AR.<sup>2</sup> El ciento por ciento de pronóstico correcto aquí encontrado en relación a estos dos marcadores de riesgo coronario motiva aún más a considerar el empleo de estatinas en los pacientes con AR si se tiene en cuenta la disminución que provocan en los niveles circulantes de LDL, y por tanto, del riesgo de oxidación de estas. De nuevo, el efecto aditivo entre distintos mediadores y mecanismos de la respuesta inmunopatológica en la AR<sup>14</sup> antes referido pudiera explicar el aumento en el porcentaje de exactitud pronóstica, PCG, alcanzado en los análisis de regresión logística múltiple en comparación a aquellos de regresión simple a pesar de conservarse el predictor significativo detectado (posible efecto aditivo en la capacidad predictora) (tabla 6). La relevancia del marcador de actividad de la AR DAS-28 como predictor significativo del marcador más completo de riesgo coronario considerado, IA, resalta su información abarcadora en relación a los otros predictores analizados y confirma la hipótesis de trabajo abordada en el presente estudio.

La respuesta inflamatoria sistémica que acompaña a la sinovitis de la AR con liberación de mediadores con acción a distancia, como las citoquinas TNF- $\alpha$ , interleucina 1 y 6, capaces de afectar el endotelio vascular y el metabolismo lipoproteico podrían explicar el conjunto de resultados aquí reportados.<sup>16</sup>

Estos resultados motivan a realizar el análisis predictivo de los marcadores de actividad de la AR considerados sobre otros indicadores humorales de riesgo coronario como aquellos de disfunción endotelial; ejemplo: moléculas de adhesión a la célula endotelial e intercelular solubles, sVCAM e sICAM, marcadores del equilibrio trombosis-fibrinólisis; así como LDL oxidadas o anti-LDL oxidadas. Resultaría interesante también repetir el análisis con mayor tamaño muestral.

## CONSIDERACIONES FINALES

Los resultados del presente estudio demostraron la utilidad del perfil de respuesta inmunoinflamatoria analizado, en especial las variables DAS-28, C3 y C4 complemento en la predicción del riesgo coronario relacionado al metabolismo lipoproteico; así como la utilidad de este perfil para guiar la prevención individualizada de enfermedad coronaria en pacientes con AR.

## AGRADECIMIENTOS

A los doctores, especialistas en Reumatología Clínica, del hospital "Faustino Pérez Hernández" de la ciudad de Matanzas, *Osmany González* y *Marlivia Almendari* por permitirnos acceder a los pacientes estudiados en la consulta provincial de reumatología de dicha institución.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores no refieren conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdel M, Laban A, Hasan A, Farouk A. The clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-ccp) antibodies and insulin resistance (IR) in detection of early and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis (RA). *The Egyptian Heart Journal*. 2015;68:109-16.
2. Santos A, Rodríguez M, Meaney A, Gutiérrez G, Velázquez H, Rubio I, et al. Atherosclerotic risk in middle-aged women with rheumatoid arthritis. *Revista Mexicana de Cardiología*. 2015;26(2):70-7.
3. Kaplan MJ. Cardiovascular Complications of Rheumatoid Arthritis: Assessment, Prevention, and Treatment. *Rheumatics Diseases Clinics of North America*. 2010;36(2):405-26.
4. Sharif O, Battacharya R, Battacharyya K, Nath R, Das A, ChaKraborty D, et al. Lipid profile and its relationship with endothelial dysfunction and disease activity in patients of early Rheumatoid Arthritis. *Indian Journal of Rheumatology*. 2014;9:9-13.

5. Mendoza U, Alonso ME. Factor reumatoide. Asociación con marcadores de riesgo aterogénico en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Cubana de Reumatología*. 2015;17(2):151-7.
6. Van Breukelen DF, Klop B, Van Zeben D, Hazes JM, Castro M. Cardiovascular Risk in rheumatoid arthritis: How to lower the risk? *Atherosclerosis*. 2013;231(1):163-72.
7. Peters M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis: are we still waiting for the first step? *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15:111.
8. Wallach J. Enfermedades cardiovasculares. En: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, editor. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2006. p. 142.
9. Liao K, Maini RN. Coronary artery disease in rheumatoid arthritis: Pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, and diagnostic implications. *Arthritis Rheum* 2016;74:7481.
10. Chung W, Lin CHL, Ling CH, Chen Y, Chin CH, Chang F, et al. Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction-A nationwide retrospective cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(5):4750-4.
11. Gabay C, Buchs N, Dudler J, Hasler P, Gencer B, Matter CH, et al. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: Consensus guidelines. *Cardiovascular Medicine*. 2015;18(4):127-33.
12. Houry E, Watad A, Whitby A, Tiosano S, Comaneshter D, Arnon D, et al. Coexistence of ischemic heart disease and rheumatoid arthritis patients-Acase control study. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(4):393-6.
13. Holc I, Hois R, Cikes N, Ambrozic A, Cucnik S, Kveder T, et al. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: Insights from Rheumatoid arthritis-A five year follow up study. *Immunobiology*. 2011;216(12):1331-7.
14. Giles G. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: Current perspectives on assessing and mitigating risk in clinical practice. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29:597-613.
15. Arts E, Popa C, Broeder A, Donders R, Sandoo A, Toms T, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Disease*. 2015;10:1136.
16. Szekanecz Z, Kerekes G, Kardos Z, Baráth Z, Tamási L. Mechanisms of Inflammatory Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Current Immunology Reviews*. 2016;12:35-46.

Recibido: 28 de Julio de 2016.

Aprobado: 4 de octubre de 2016.

*Ulises Mendoza Coussette*. Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Comandante Faustino Pérez Hernández". Matanzas, Cuba.

Correos electrónico: [umendoza.mtz@gmail.com](mailto:umendoza.mtz@gmail.com), [umendoza.mtz@infomed.sld.cu](mailto:umendoza.mtz@infomed.sld.cu)