



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

## **FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA**

**TÍTULO:**

**PREVALENCIA E INCIDENCIA DE DISLIPIDEMIAS EN ARTRITIS  
REUMATOIDE DE INICIO TEMPRANO Y PREDICTORES EN LA MEJORÍA  
DEL PERFIL SÉRICO DE LÍPIDOS.**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**MÉDICO ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**DRA. TANIA SÁNCHEZ HERNÁNDEZ**

**TUTOR: DRA. VIRGINIA PASCUAL RAMOS  
MÉXICO D.F. 2012**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIDAD**

---

**DR. JORGE CARLOS ALCOCER VARELA**

# **DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

---

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez**  
**Director de Enseñanza**

---

**Dr. Jorge Carlos Alcocer Varela**  
**Jefe del Departamento de Inmunología y Reumatología**

## **ASESOR DE TESIS**

---

**Dra. Virginia Pascual Ramos**  
**Asesor Titular de la Tesis**

## ÍNDICE

|       |                            |    |
|-------|----------------------------|----|
| I.    | Resumen                    | 6  |
| II.   | Introducción               | 7  |
| III.  | Justificación              | 14 |
| IV.   | Objetivos                  | 15 |
| V.    | Hipótesis                  | 15 |
| VI.   | Material y Métodos         | 16 |
| VII.  | Análisis Estadístico       | 20 |
| VIII. | Resultados                 | 22 |
| IX.   | Discusión                  | 36 |
| X.    | Conclusiones               | 43 |
| XI.   | Referencias Bibliográficas | 44 |

## I. RESUMEN

**Introducción.** La dislipidemia es uno de los factores de riesgo más importantes para enfermedad cardiovascular, la cual es la mayor causa de muerte en artritis reumatoide (AR). Los objetivos del trabajo fueron describir la prevalencia, distribución e incidencia de dislipidemias en una cohorte de pacientes con AR temprana, el comportamiento de los lípidos durante el seguimiento e investigar los factores pronósticos de mejoría de los lípidos.

**Métodos.** Se revisaron los expedientes de 125 pacientes con evaluaciones reumatológicas completas, sin diagnóstico previo de dislipidemia o tratamiento previo hipolipemiente, con perfil de lípidos al ingreso y una media de 1.34 determinaciones de lípidos/paciente/año de seguimiento. La prevalencia, distribución e incidencia de las dislipidemias (definidas de acuerdo a las recomendaciones nacionales) se comparó con la obtenida en controles locales pareados. Se usaron estadística descriptiva, análisis de Cox, regresión lineal y análisis multivariado.

**Resultados.** Al ingreso a la cohorte (113 ♀, 38.2±12.6 años de edad, enfermedad muy activa), únicamente 33 pacientes (26.4%) tuvieron un perfil de lípidos normal. Los pacientes presentaron menor hipercolesterolemia y elevación de c-LDL que los controles y mayor hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia, ( $p \leq 0.05$ ). La incidencia anual de cada dislipidemia fue mayor durante los dos primeros años.

A lo largo del seguimiento (44.1±17.2 meses), los lípidos séricos aumentaron progresivamente y de manera inversa al control de la actividad de la enfermedad. Una mayor actividad acumulada predijo hipoalfalipoproteinemia incidental (OR: 1.12, IC 95%: 1.02-1.22,  $p=0.01$ ). Noventa y ocho pacientes activos lograron remisión mantenida. La edad, el sexo y el índice de masa corporal, predijeron los niveles séricos de los lípidos independientemente del grado de actividad de la enfermedad. Un mayor número de FMDEs/paciente predijo la mejoría de los niveles séricos de triglicéridos (OR: 2.15, IC 95%: 1.10-4.21,  $p=0.03$ ).

**Conclusiones.** La prevalencia y distribución de las dislipidemia en pacientes con AR activa tiene características distintivas y difiere a lo descrito en controles pareados. La incidencia de dislipidemias disminuyó después del 2° año de seguimiento. Una mayor actividad de la enfermedad predijo hipoalfalipoproteinemia incidental y las variables demográficas y antropométricas predijeron los niveles séricos de los lípidos, independientemente de la actividad de la enfermedad y en el mismo sentido que en los pacientes sin AR. El tratamiento intensivo de la enfermedad predijo una mejoría significativa y mantenida en los triglicéridos séricos.

## II. INTRODUCCIÓN.

### ARTRITIS REUMATOIDE

#### Epidemiología

La artritis reumatoide (AR) es un padecimiento crónico distribuido mundialmente. Su prevalencia varía entre el 0.5% y el 1% de la población adulta [1]. Afecta predominantemente a mujeres en la cuarta década de la vida con una relación de 3-4 mujeres por cada varón enfermo. En población latino-americana se ha descrito un inicio de la enfermedad más temprano, unos 10 años antes que en población caucásica [2, 3]. La incidencia en los Estados Unidos de Norte América se ha estimado en 25 hombres y en 54 mujeres por 100,000 personas [4].

La literatura generada habitualmente en países anglosajones refiere que este padecimiento es responsable de 250,000 hospitalizaciones y de 9 millones de atenciones médicas cada año [5]. El impacto económico se ve incrementado por el alto nivel de discapacidad que provoca en quienes la padecen, lo cual disminuye la funcionalidad en todos los ámbitos. Desde el punto de vista laboral, 50 a 70% de los pacientes menores de 65 años de edad que trabajaban al momento del diagnóstico tienen afectada su productividad [6]. Los pacientes con AR tienen una mayor mortalidad cuando se comparan con controles pareados por edad y sexo [7]. En pacientes con enfermedad grave, habitualmente referidos al tercer nivel de atención, la mortalidad es equiparable a la que tiene la enfermedad coronaria de tres vasos o la enfermedad de Hodgkin en estadio IV [8]. Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad [9].



En México la prevalencia de AR se estima entre el 0.3% y el 0.7% de la población adulta [10]. Lozano y colaboradores, señalan a esta enfermedad como una de las prioridades de salud para adultos mayores de 60 años ya que por lo menos durante 1994 fue responsable de un 6.8% de los años perdidos por muerte prematura y de un 93.2% de los años vividos con discapacidad [11].

Algunos datos fundamentales para entender el impacto de la AR han sido generados en nuestra propia Institución en donde durante el año 2011, el 6.9% de un total de 208,247 consultas otorgadas por el departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), estuvieron relacionadas con AR, lo cual ubica a la anterior en el segundo puesto en importancia en cuanto al número de consultas de todo el hospital por una enfermedad en particular [12]. Finalmente y desde principios del año 2003, el Departamento de Inmunología y Reumatología (DIR) del INCMNSZ implementó un registro de pacientes con la finalidad de identificar la edad, el sexo y el diagnóstico de cada uno de los pacientes atendidos en consulta externa. Según los datos actualizados hasta marzo del año 2011, la AR representó la primera causa de referencia al servicio, con 38% de un total de 6,040 pacientes atendidos en la consulta externa [13].

### **Etiología y Fisiopatología**

En la actualidad se considera que el desarrollo de esta entidad es el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales, serológicos y celulares, los cuales culminan en un comportamiento invasivo de la membrana sinovial con la consiguiente destrucción articular. Actualmente se conocen algunos

de los elementos involucrados en la patogenia de la AR entre los que destacan los linfocitos B y T, los macrófagos, las citocinas pro-inflamatorias y las metaloproteinasas [14]. La AR es una enfermedad autoinmune que desde el punto de vista serológico se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos como lo son el Factor Reumatoide (FR) y los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (APCC). Se ha propuesto un papel fisiopatogénico de algunos de los autoanticuerpos descritos en esta entidad. Los APCC han demostrado predecir la enfermedad a largo plazo ya que su presencia se ha detectado años antes del inicio de los síntomas [15]; son además relevantes desde el punto de vista diagnóstico y tienen un valor pronóstico ya que predicen progresión radiográfica de la enfermedad, una mayor actividad acumulada, mayor discapacidad y mortalidad [16], así como peor respuesta a tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FMDEs) sintéticos y biológicos [17, 18].

### **Relación entre AR y muerte por enfermedad cardiovascular.**

Como ya se mencionó, la AR es una enfermedad generalizada, autoinmune, que reduce la expectativa de vida de 5 a 15 años en comparación con controles sanos. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte [19]. La mayoría de los estudios prospectivos coinciden en que el riesgo de infarto, de arritmias y de otras complicaciones cardiovasculares se encuentra aumentado y que estas complicaciones son más letales que las que aparecen en controles pareados por edad y sexo. Los factores de riesgo tradicionales para ECV explican parcialmente este aumento en el riesgo y en la letalidad [19, 20]. De manera alternativa, se ha propuesto que el riesgo en el incremento de este tipo de

complicaciones viene determinado por la persistencia de un estado inflamatorio [21]. Cabe mencionar, que entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales se encuentran el tabaquismo, las dislipidemias, la hipertensión arterial sistémica (HTA), la diabetes mellitus (DM) y la obesidad abdominal. La prevalencia de dislipidemias está incrementada en pacientes con ECV prematura [22, 23].

### **AR y dislipidemias.**

En población general, las alteraciones en el perfil de lípidos o dislipidemias que se han asociado a un mayor riesgo para ECV son las siguientes: niveles extremadamente bajos de colesterol-HDL (c-HDL), niveles altos de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), de los triglicéridos (TGR) y del colesterol total (CT), [24]. Por otra parte, la elevación de la relación entre CT/c-HDL es el marcador pronóstico de mayor peso para el desarrollo de enfermedad cardiovascular [24, 25].

En los estados de inflamación crónica o persistente (como lo que ocurre en pacientes con AR especialmente con actividad de la enfermedad) que se manifiestan desde el punto de vista serológico por la persistencia de una proteína C reactiva (PCR) elevada en suero (entre otros), se han descrito alteraciones en el perfil de lípidos, entre las que destacan la reducción de c-HDL y la elevación de Lipoproteínas (Lp) aunque también se han descrito niveles bajos de c-LDL [26]. Los hallazgos anteriores pudieran explicar el aumento del riesgo cardiovascular descrito en pacientes con AR.

En el 2007 se publicó un estudio que incluyó a donadores sanguíneos, seguidos a largo plazo, algunos de los cuales desarrollaron AR. Se determinó el perfil de lípidos en todas las muestras, en el momento en que ninguno de los participantes había desarrollado todavía AR. De manera interesante, se demostraron descensos en los niveles de c-HDL y elevaciones en los niveles de CT y TGR en los pacientes que posteriormente desarrollaron AR, comparado con los niveles de lípidos de los donadores que no desarrollaron AR [27]. Una posible explicación pudiera ser la presencia de un estado inflamatorio subclínico meses o inclusive años antes del desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, al analizar la correlación entre las alteraciones en perfil de lípidos y los valores de PCR, la elevación de la PCR explicaba únicamente una parte de las alteraciones [27].

#### **Efecto del tratamiento de la AR sobre las alteraciones en el perfil de lípidos.**

El uso FMDEs altera el perfil de lípidos en la medida en que se reduce la actividad de la enfermedad, de tal manera que se han descrito elevación de CT y de c-HDL. Estos cambios se conocen como "normalización", en el perfil de lípidos. De manera similar, los pacientes con AR activa que no reciben FMDEs y que por tanto es probable que persistan con un estado de inflamación, presentan niveles bajos de HDL y APO AI [28].

Los corticoesteroides son potentes anti-inflamatorios que frecuentemente se usan combinados con los FMDEs para el tratamiento de los síntomas y signos de los pacientes con AR. En años recientes, se ha propuesto que también tienen un papel modificador de la enfermedad ya que su uso se ha asociado a una menor progresión radiográfica de la enfermedad [29].

En general, el uso de corticoesteroides afecta negativamente al perfil de lípidos [30]. Aguilar y colaboradores analizaron el perfil de lípidos en pacientes con AR que si/no recibían dosis bajas de esteroides. Los primeros presentaron elevaciones en c-HDL, en especial a expensas de ciertas sub-fracciones, en comparación con los segundos y de manera interesante los niveles de glucosa, CT, TGR, c-LDL y APOA1 no se incrementaron [30]. En el 2002, se estudiaron a 42 pacientes con AR de reciente diagnóstico vírgenes a tratamiento. Se midieron los perfiles de lípidos al momento del ingreso y al año de seguimiento, cuando ya los pacientes habían sido debidamente tratados. Los pacientes que presentaban una mejoría significativa en la actividad de la enfermedad presentaron de forma paralela un aumento en los niveles de c-HDL, de APO y un descenso en los niveles de c-LDL. El estudio concluyó que el control de la actividad de la enfermedad (con FMDEs y corticoesteroides) produce cambios en el perfil de lípidos considerados como favorables [28].

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria que juega un papel clave en la patogenia de la AR. Las terapias biológicas anti-TNF han mostrado un beneficio en el control de la actividad clínica y de la progresión radiográfica de la AR y de manera colateral modifican favorablemente el perfil de lípidos; además, bloquean el inicio y la progresión de la placa ateromatosa y por tanto modifican de manera drástica los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el infarto agudo de miocardio [21]. Por lo anterior, queda claro que cuando menos desde un punto de vista teórico, el uso de estas terapias en pacientes con AR disminuye el riesgo CV de manera independiente al control de la enfermedad.

## **Dislipidemias en México**

La gran mayoría de la información arriba mencionada se deriva de estudios internacionales desarrollados en población caucásica. La población mexicana es única en cuanto a la prevalencia y distribución de los diferentes tipos de dislipidemias debido a una mayor susceptibilidad genética [24, 25] la cual actúa con ciertos factores ambientales entre los que destacan la dieta hipercalórica con gran contenido en grasas y carbohidratos, el estilo de vida sedentario y la prevalencia de tabaquismo. La última encuesta desarrollada en población mexicana encontró que las alteraciones en el perfil de lípidos más frecuentes fueron la hipoalfalipoproteinemia seguida de la hipercolesterolemia y finalmente de la hipertrigliceridemia. Así mismo, el 11.7% de los adultos mexicanos tienen una concentración de c-LDL lo suficientemente elevada como para ameritar tratamiento farmacológico [31].

En México, la dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

### III. JUSTIFICACIÓN.

- La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en México.
- La frecuencia y presentación de las diferentes entidades englobadas dentro del concepto de dislipidemias, tienen características particulares en la población mexicana.
- Las dislipidemias es uno de los principales factores de riesgo para ECV.
- La AR es una enfermedad prevalente en México potencialmente discapacitante y la primera causa de consulta en nuestra Institución. Los pacientes con AR se mueren más frecuentemente y en promedio diez años antes que los controles pareados por edad y sexo.
- La ECV es a primera causa de mortalidad en pacientes con AR.
- Los pacientes con AR activa tienen un estado inflamatorio persistente el cual modifica el perfil de lípidos. La terapia con FMDEs y/o corticoesteroides puede revertir dicho estado y por ende modificar el perfil de lípidos.
- La actividad de la enfermedad influye en el comportamiento del perfil de lípidos a lo largo de la enfermedad.

#### **IV. OBJETIVOS.**

1. Determinar la prevalencia de dislipidemias en una cohorte de paciente con AR de reciente diagnóstico. Describir la frecuencia y distribución de las mismas y compararla con la prevalencia y distribución de las anteriores en controles pareados.
2. Determinar la incidencia de dislipidemias durante los primeros 5 años de seguimiento en la población anteriormente descrita.
3. Definir el comportamiento de los lípidos a lo largo del seguimiento e investigar la eventual asociación entre los niveles séricos de los lípidos y el grado de actividad de la enfermedad.
4. Investigar las variables que predican los niveles séricos de los lípidos en cada paciente.
5. Investigar predictores de la mejoría del perfil de lípidos.

#### **V. HIPÓTESIS.**

1. La frecuencia y distribución de las dislipidemias en pacientes con AR activa es diferente a lo descrito a población general.
2. El perfil de lípidos se modifica con el grado de actividad de la AR.
3. Los FMDEs afectan al perfil de lípidos en la medida en que modifican la actividad de la AR.



## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, realizado en el contexto de una cohorte incipiente de pacientes con AR de reciente diagnóstico (clínica AR-TE).

### **Pacientes.**

A continuación se realiza una breve descripción de la clínica de artritis temprana (AR-TE) del departamento de Inmunología y Reumatología.

La clínica de AR temprana integra el diagnóstico y manejo de una cohorte incipiente que incluye a pacientes con AR con menos de 12 meses de evolución desde el inicio de los síntomas (febrero 2004 hasta la actualidad). Durante los dos primeros años, los pacientes son evaluados bimensualmente; posteriormente las evaluaciones se realizan cada 2, 4 ó 6 meses, en función de las características de los pacientes o del grado de actividad de la enfermedad.

Al ingreso se realiza una historia clínica completa la cual incluye características sociodemográficas y el tratamiento prescrito hasta ese momento. Se realizan exploración general y reumatológica completas.

La evaluación basal y las subsecuentes incluyen cuando menos cuenta de articulaciones inflamadas y dolorosas, determinación de reactantes de fase aguda, evaluación del estado general de la enfermedad por el médico tratante, la aplicación de escalas y cuestionarios que evalúan la calidad de vida de los pacientes, la presencia de comorbilidades y el tratamiento prescrito. Se calculan

índices complejos que miden la actividad de la enfermedad, como es el DAS28 (32). Anualmente se toman radiografías de manos y pies.

Cuando menos una vez al año, se determinan química sanguínea, pruebas de función hepáticas, perfil de lípidos el cual incluye CT, c-HDL, c-LDL y TRG.

Al ingreso a la clínica los pacientes firman un consentimiento informado donde se ofrecen diferentes opciones entre las que se encuentra la autorización para revisar sus respectivos expedientes clínicos, para analizar la información contenida y eventualmente presentar dicha información en foros científicos. Hasta la fecha, todos los pacientes de la clínica han dado su autorización por escrito para lo anteriormente referido. La clínica cuenta con bases de datos actualizadas.

### **Definiciones.**

Los diagnósticos de dislipidemias se realizaron con base en los siguientes criterios [31].

- Hipertrigliceridemia se define como una concentración plasmática de TRG  $\geq$  a 150 mg/dL.
- Hipercolesterolemia se define como una concentración plasmática de COL  $\geq$  a 200 mg/dL.
- Hipoalfalipoproteinemia se define como una concentración plasmática de c-HDL  $\leq$  40 mg/dL.
- Elevación de c-LDL, se define como una concentración plasmática de c-LDL  $\geq$  130 mg/dL.

- Mejoría en el perfil de lípidos se definió como un incremento de c-HDL de al menos el 5% y una disminución de COL, c-LDL y TGR de al menos 30%, con respecto al valor basal, mantenido por cuando menos 2 visitas consecutivas, con al menos 6 meses de diferencia.
- AR activa se define como un DAS 28 > 2.6.
- AR en remisión se define como un DAS ≤ 2.6.

### **Criterios de Inclusión.**

- Pacientes de la cohorte de AR-TE cuyo diagnóstico sea el de AR.
- Pacientes que hayan autorizado la revisión de sus expedientes (consentimiento por escrito).
- Pacientes que tengan cuando menos una determinación al ingreso de perfil de lípidos completos y cuando menos una medición subsecuente por año de seguimiento hasta el final del mismo.
- Pacientes que tengan cuando menos un año de seguimiento en la clínica.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.
- Para el cálculo de la incidencia de dislipidemias se excluyeron a aquellos pacientes quienes al ingreso a la clínica:
  - 1.- Tenían el diagnóstico previo de dislipidemia. Se consideró diagnóstico previo aquel que se realizó en los dos meses anteriores o posteriores al ingreso a la cohorte.

2.- Pacientes que hubiesen recibido la indicación de tomar hipolipemiantes o que lo estuviesen tomando.

### **Variables.**

#### **Variables dependientes:**

Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia y elevación de c-LDL (ver anexo de definiciones).

Mejoría de los lípidos (ver anexo de definiciones).

#### **Variables Independientes:**

- **Variable Independiente Principal.**

**Actividad de la enfermedad:** fue evaluada por DAS28.

- **Variables Independientes Secundarias.**

**Sexo:** condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres.

**Edad:** número de años calculados a partir de la fecha de nacimiento al momento del ingreso a la cohorte.

**Escolaridad:** número de años terminados de escolaridad oficial.

**Índice de masa corporal (IMC):** es el resultado de la división entre el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

## **Población control**

Para cada caso, de forma aleatorizada se seleccionó un control, a partir de una base de datos local, compuesta por más de 12 mil individuos. Los controles consistieron de adultos mexicanos sanos, a quienes se les tomó una muestra sanguínea con la finalidad de conocer la prevalencia de Síndrome metabólico. Cada paciente fue pareado por edad ( $\pm 5$  años), sexo, IMC ( $\pm 2$ ), HTA, DM y tabaquismo. Dos pacientes no pudieron ser pareados.

## **VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se calculó la prevalencia (el número de casos de la enfermedad en un momento determinado) al ingreso a la cohorte para cada dislipidemia: hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y elevación de c-LDL.

Se analizó la distribución de las variables y se seleccionaron las pruebas estadísticas de acuerdo a la misma. Se utilizó t de Student,  $X^2$  para el análisis de las variables con distribución normal y U de Mann-Whitney para el análisis de las variables con distribución no normal.

La actividad acumulada de la enfermedad se calculó como la media de la actividad de las evaluaciones consecutivas. En el caso de dislipidemia incidental, el lapso de tiempo en que se midió la actividad acumulada (previa al desarrollo de la dislipidemia incidental) se calculó desde el ingreso a la cohorte hasta la evaluación en la cual se diagnosticó la dislipidemia por primera vez. En aquellos pacientes quienes no desarrollaron ninguna dislipidemia incidental el lapso de tiempo

considerado para medir la actividad acumulada fue el del seguimiento en la clínica hasta la última consulta.

Se usaron modelos multivariados de riesgo proporcional de Cox para determinar el papel de la actividad acumulada como un predictor de dislipidemia incidental (considerada como variable dependiente). Las variables que en el análisis bivariado mostraron un nivel de significancia  $p \leq 0.05$  fueron incluidas en el modelo final. Se analizó la correlación entre las variables.

Se realizó análisis de regresión lineal para determinar las variables que predecían los niveles de lípidos en cada paciente. Se incluyeron como predictores potenciales las siguientes variables: edad, género, IMC, uso de corticoesteroides, número de FMDEs/paciente y tratamiento para dislipidemia. Los modelos fueron aplicados durante el periodo de actividad de la enfermedad (definida como las evaluaciones consecutivas con  $DAS28 > 2.6$ ) y durante el primer periodo de remisión mantenida (definida como el periodo ininterrumpido de cuando menos 6 meses con valores de  $DAS28 \leq 2.6$ ).

Se usó análisis de regresión logística multivariado para identificar las variables asociadas con la mejoría significativa en el perfil sérico de lípidos. Las variables que entraron a los modelos fueron seleccionadas de acuerdo a su significancia clínica o estadística. Se consideró como  $p$  significativa aquella  $\leq 0.05$ .

Se usó el programa estadístico SPSS/PC (v.17.0; Chicago IL).

## VIII. RESULTADOS.

### • CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PACIENTES Y CONTROLES.

Se revisaron los expedientes de 125 pacientes (113 ♀, 90%) quienes al ingreso tuvieron (media  $\pm$  DE) edad de 38.2 $\pm$ 12.6 años. Doce pacientes (9.6%) fumaban. En cuanto a las características de la AR al ingreso a la cohorte, la duración de la enfermedad fue de (mediana, rango) 4.9 meses (3.2-6-9), la actividad evaluada por DAS28 fue de 6.1 (5.1-7) y la discapacidad evaluada por HAQ de 1.5 (1-2.1). La mayoría de los pacientes, (80% y 82%, respectivamente) tuvieron FR+ y APCC+. A su ingreso, 59 pacientes (47%) recibían FMDEs, 35 (28%) corticosteroides y 10 pacientes (8%) antipalúdicos. Sesenta y nueve pacientes (55%) presentaban comorbilidad asociada y 62 (50%) recibían algún tratamiento acorde.

**La Tabla 1**, resume las características relevantes de los pacientes y de los controles relativas al pareamiento descrito.

**Tabla 1. Características de pacientes al ingreso a la cohorte y de los controles.**

|                                                   | <b>Pacientes</b> | <b>Controles</b> |          |
|---------------------------------------------------|------------------|------------------|----------|
| <b>Características</b>                            | <b>N=125</b>     | <b>N=125</b>     | <b>p</b> |
| <b>Socio-demográficos</b>                         |                  |                  |          |
| Sexo femenino, N° (%)                             | 113 (90)         | 113 (90)         | 1        |
| Edad, media±DE, años                              | 38.2±12.6        | 38.3±12.4        | 1        |
| Años de educación formal, media±DE, años          | 11±3.8           |                  |          |
| Tabaquismo actual, N° (%)                         | 12 (9.6)         | 12 (9.6)         | 1        |
| <b>Características de la enfermedad</b>           |                  |                  |          |
| Duración de la enfermedad, mediana (rango), meses | 4.9 (3.2-6.9)    |                  |          |
| Pacientes con FR, N° (%)                          | 100 (80)         |                  |          |
| Pacientes con APCC, N° (%)                        | 102 (82)         |                  |          |
| DAS 28, mediana (rango)                           | 6.1 (5.1-7)      |                  |          |
| VSG, mediana (rango), mm/Hr                       | 23 (16-39.5)     |                  |          |
| PCR, mediana (rango), mg/dL                       | 0.81 (0.27-3.05) |                  |          |
| HAQ, mediana (rango)                              | 1.5 (1-2.1)      |                  |          |
| Pacientes con erosiones, N° (%)                   | 11 (8.8)         |                  |          |
| <b>Comorbilidad</b>                               |                  |                  |          |
| Pacientes con ≥1 comorbilidad, N° (%)             | 69 (55.2)        |                  |          |
| Comorbilidad/paciente, media±DE                   | 0.9±1.06         |                  |          |
| Pacientes con diabetes, N° (%)                    | 4 (3.2)          | 4 (3.2)          | 1        |
| Pacientes con hipertensión, N° (%)                | 6 (4.8)          | 6 (4.8)          | 1        |
| Índice de Masa Corporal, mediana (rango)          | 25.2 (22.6-28.7) | 25.3 (23.1-28.3) | 1        |
| <b>Tratamiento</b>                                |                  |                  |          |
| Pacientes con FMDEs, N° (%)                       | 59 (47)          |                  |          |
| Pacientes con corticoesteroides, N° (%)           | 35 (28)          |                  |          |
| Pacientes con antipalúdicos, N° (%)               | 10 (8)           |                  |          |
| Pacientes con otros fármacos, N° (%)              | 62 (50)          |                  |          |

**Tabla 1.** FR= Factor Reumatoide; APCC= anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados; DAS28= escala de actividad en 28 articulaciones evaluadas; VSG = Velocidad de sedimentación globular; EVA= Escala visual análoga; PCR= Proteína C reactiva; FMDEs= Fármacos modificadores de la Enfermedad; N°= número; Hr=Hora.

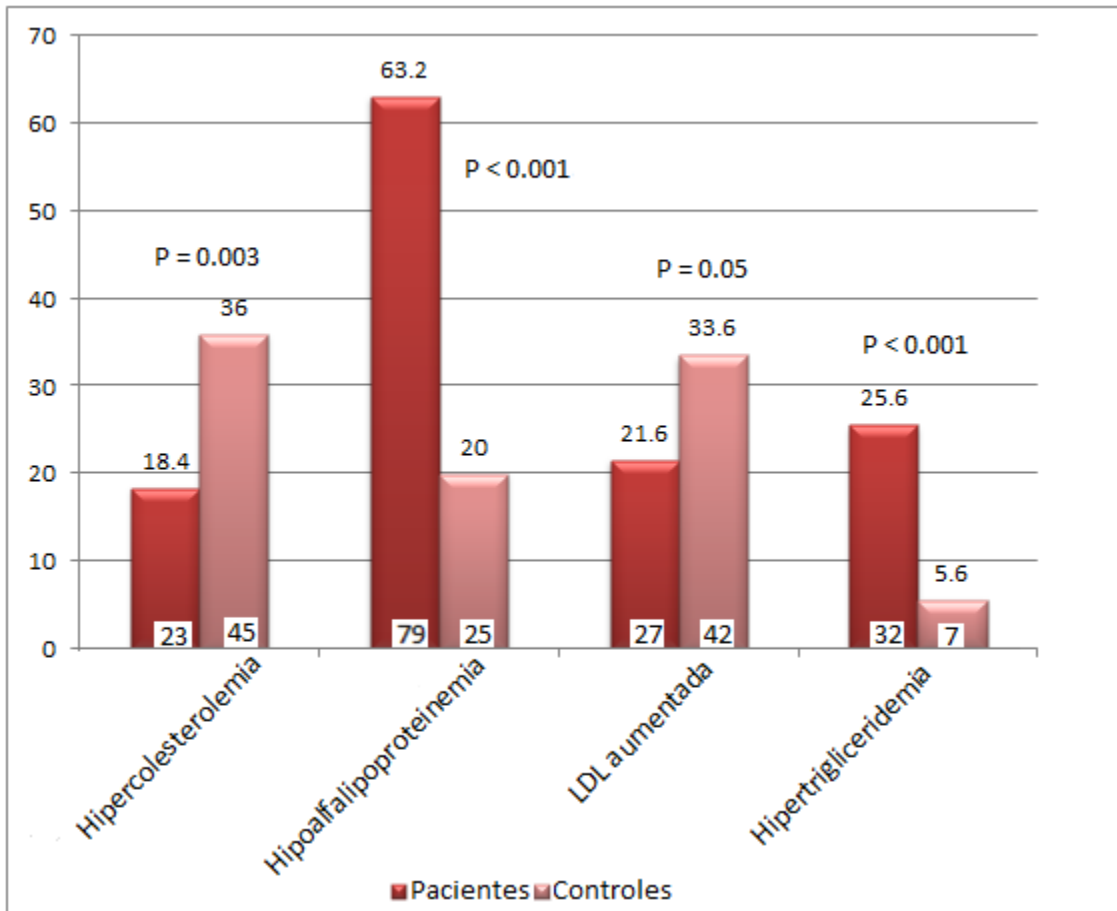


- **PREVALENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LAS DISLIPIDEMIAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (AL INGRESO A LA COHORTE) Y EN LOS CONTROLES PAREADOS.**

En la evaluación basal, 33 pacientes (26.4%) tuvieron un perfil de lípidos normal. De los restantes, 45 pacientes (36%) tuvieron un único fenotipo alterado, 32 pacientes (25.6%) tuvieron dos fenotipos alterados, 12 (9.6%) tuvieron tres fenotipos y 3 pacientes (2.4%) tuvieron concomitantemente cuatro fenotipos alterados.

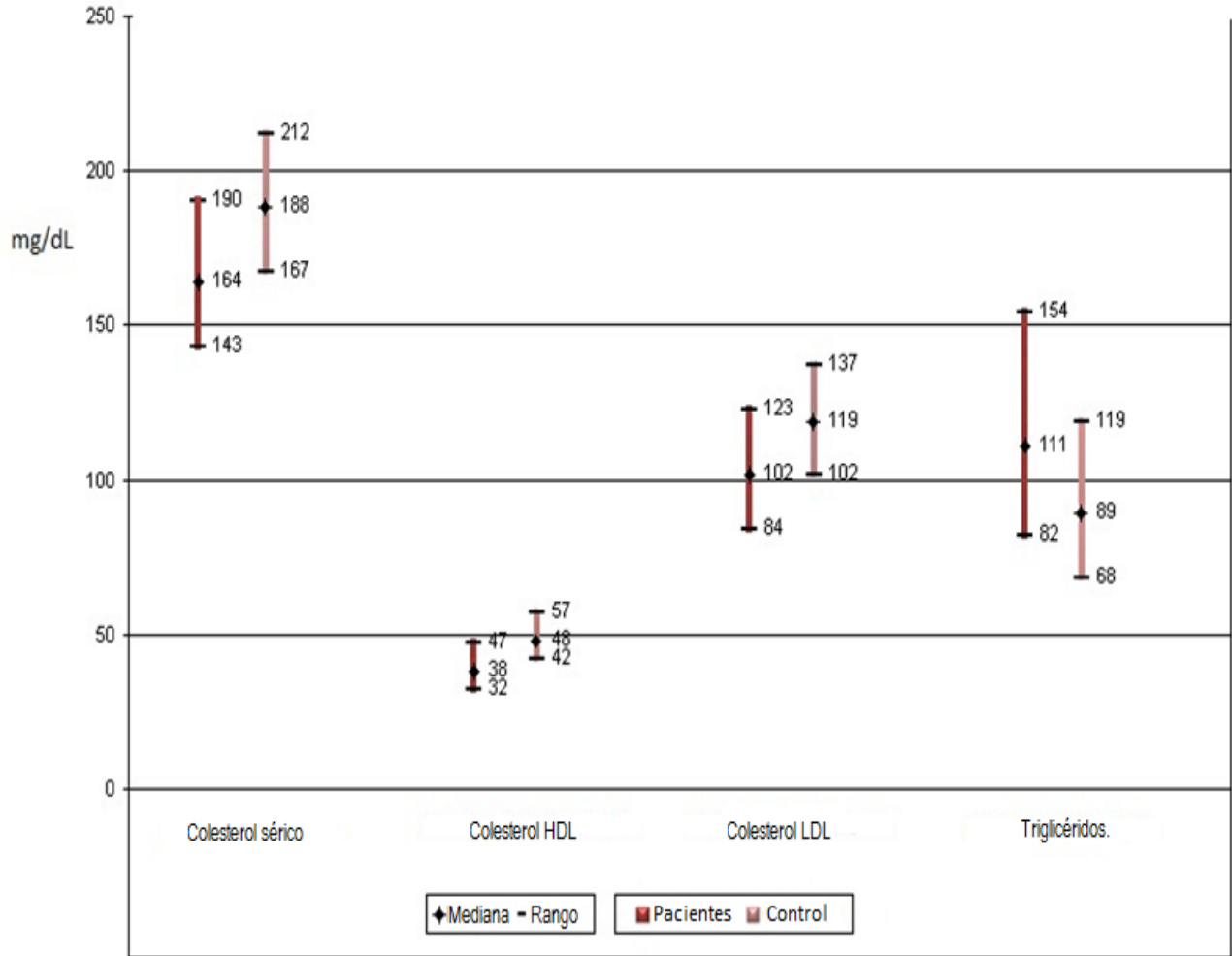
Los pacientes con AR tenían significativamente menos hipercolesterolemia y elevación de c-LDL y más hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia que los controles pareados (**Figura 1**). De manera similar, los pacientes con AR, tuvieron un menor valor sérico expresado como mediana (rango) de COL, c-HDL y c-LDL que los controles pareados y un valor mayor de TGR (**Figura 2**).

**Figura. 1. Comparación de la prevalencia de las diferentes dislipidemias entre pacientes y controles.**



**Figura 1.** Prevalencia de hipercolesterolemia, hipoalbuminemia, elevación de c-LDL e hipertrigliceridemia, en los pacientes (cajas rojas) al ingreso a la cohorte de artritis temprana y en los controles (cajas rosas). El número dentro de las cajas representa el número de pacientes y controles y los valores fuera de las cajas el respectivo porcentaje.

**Figura 2. Comparación de la mediana (rango) de los niveles séricos de COL, c-HDL, c-LDL, TGR entre pacientes y controles.**



**Figura 2.** Se muestra la mediana (rango) de los niveles séricos de CT (colesterol total), c-HDL (lipoproteína de alta densidad), c-LDL (lipoproteína de baja densidad) y TGR (triglicéridos), en la evaluación basal de los pacientes (líneas rojas) y de los controles (líneas rosas). Los valores se presentan en mg/dL. Todas las comparaciones resultaron con un  $p \leq 0.0001$ .

• **INCIDENCIA DE DISLIPIDEMIAS**

La tasa de incidencia acumulada fue de 0.17 para hipoalfalipoproteinemia, de 0.14 para hipercolesterolemia, de 0.16 para hipertrigliceridemia y de 0.01 para LDL elevada. En cuanto a la incidencia anual de dislipidemias, en general fue en decremento a partir de tercer año de seguimiento, en los cuatro fenotipos descritos, como se muestra en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. TASA DE INCIDENCIA ACUMULADA Y ANUAL DE DISLIPIDEMIAS**

|                                | <b>Tasa de<br/>Incidencia<br/>Acumulada</b> | <b>Tasa de<br/>Incidencia<br/>durante el<br/>1er. año</b> | <b>Tasa de<br/>Incidencia<br/>durante el<br/>2do. año</b> | <b>Tasa de<br/>Incidencia<br/>durante el<br/>3er. año</b> | <b>Tasa de<br/>Incidencia<br/>durante el<br/>4to. año</b> |
|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Hipercolesterolemia</b>     | 0.14                                        | 0.06                                                      | 0.04                                                      | 0.01                                                      | 0.02                                                      |
| <b>Hipertrigliceridemia</b>    | 0.16                                        | 0.09                                                      | 0.04                                                      | 0.02                                                      | 0.02                                                      |
| <b>Hipoalfalipoproteinemia</b> | 0.17                                        | 0.09                                                      | 0.04                                                      | 0.01                                                      | 0.01                                                      |
| <b>Elevación de c-LDL</b>      | 0.01                                        | 0.03                                                      | 0.05                                                      | 0.003                                                     | 0.02                                                      |

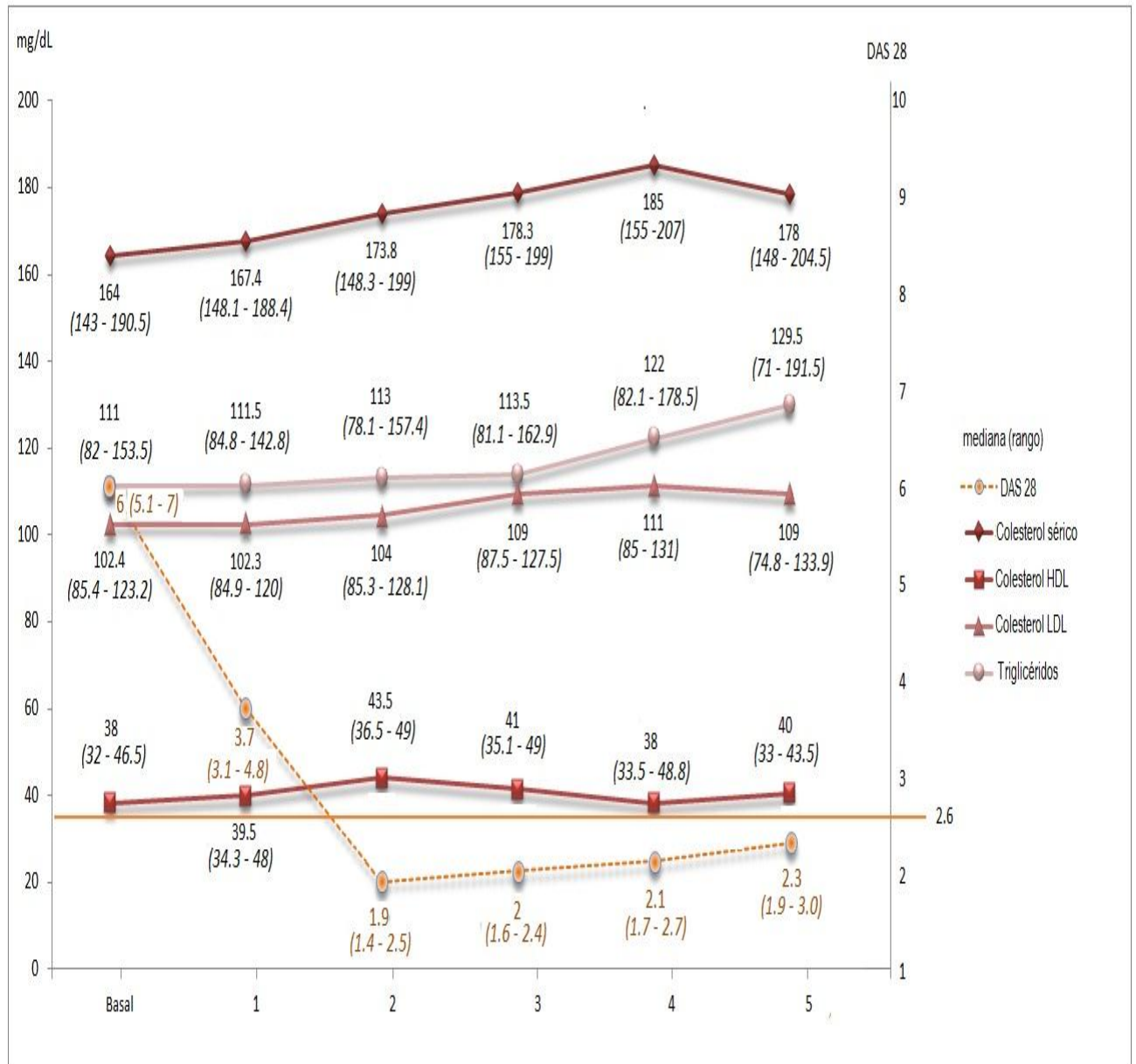
**Tabla 2.**c-LDL=lipoproteína de baja densidad.

- **COMPORTAMIENTO DEL PERFIL DE LÍPIDOS Y DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO.**

La población de estudio tuvo un seguimiento (media $\pm$  DE) de 44.4 $\pm$ 17.2 meses. El promedio de mediciones de un perfil de lípidos por paciente/año de seguimiento fue de 1.34. Los niveles séricos de COL, c-HDL, TGR, c-LDL incrementaron a lo largo del seguimiento y alcanzaron su valor máximo al final del mismo. La actividad de la enfermedad disminuyó durante los dos primeros años de seguimiento, alcanzó la remisión a partir del segundo año y se mantuvo sin actividad hasta la última consulta, **Figura 3**.

Se calcularon las diferencias entre los valores mínimos y máximos en los niveles séricos para cada lípido, en cada paciente. El cálculo se realizó con independencia del momento en que cada paciente presentaba el valor máximo y mínimo de cada lípido sérico. El COL tuvo una mediana (rango) de variación del 20.1% (13.4%-26.6%), el c-HDL del 26.3% (15.6%-32.7%), el c-LDL del 27.1% (16.7%-37.2%) y los TGR del 45,6% (34.6%-57.5%).

**Figura 3. Variaciones en el perfil de lípidos durante el seguimiento y relación con la actividad de la enfermedad.**



**Figura 3.** DAS 28=índice de actividad en 28 articulaciones evaluadas. C-HDL=lipoproteínas de alta densidad, c-LDL= lipoproteínas de baja densidad. En esta tabla se muestran la mediana (rango) de COL, c-HDL, c-LDL, triglicéridos séricos, en mg/dL, a lo largo del seguimiento. El DAS 28 se representa como línea naranja punteada, a lo largo del seguimiento. La línea naranja continua representa el valor del DAS28 por debajo del cual se considera remisión de la enfermedad.

- **RELACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y LA INCIDENCIA DE DISLIPIDEMIAS.**

Se examinó, entre otras variables, la actividad de la enfermedad como predictor de dislipidemia incidental. A lo largo del seguimiento, 11 pacientes mantuvieron perfil de lípidos normales y sus características (basales y acumuladas) se compararon con las de 11 pacientes en quienes la primera dislipidemia incidental fue la hipoalfalipoproteinemia. No se realizaron otras comparaciones por el número limitado de pacientes que desarrollaron hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o elevación de c-LDL, como única dislipidemia incidental a lo largo del seguimiento. La **tabla 3** resume la comparación entre ambos grupos: los pacientes con hipoalfalipoproteinemia incidental presentaron mayor actividad acumulada evaluada (por el paciente) a través de la EVA del estado general de la enfermedad; dichos pacientes recibieron con menor frecuencia corticoesteroides que los pacientes con perfil de lípidos normal a lo largo del seguimiento (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Análisis bivariado de los predictores de hipoalfalipoproteinemia incidental.**

| <b>Características</b>                                             | <b>Pacientes con perfil de lípidos normal a lo largo del seguimiento<br/>N=11</b> | <b>Pacientes con Hipoalfalipoproteinemia incidental<br/>N=11</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Socio-demográficas</b>                                          |                                                                                   |                                                                  |          |
| Sexo femenino, N° (%)                                              | 11 (100)                                                                          | 11 (100)                                                         | 1        |
| Edad al ingreso, media±DE, años                                    | 35±10.3                                                                           | 36.4±9.4                                                         | 0.72     |
| Años de educación formal, media ±DE                                | 10.8±3.6                                                                          | 11.1±2.8                                                         | 0.85     |
| Tabaquismo actual, N° (%)                                          | 1 (9.1)                                                                           | 2 (18.2)                                                         | 1        |
| <b>Características de la enfermedad</b>                            |                                                                                   |                                                                  |          |
| Duración de la enfermedad, mediana (rango), meses                  | 3.6 (2.7-6.2)                                                                     | 3.6 (2.7-6.7)                                                    | 0.72     |
| Pacientes con FR, N° (%)                                           | 7 (63.6)                                                                          | 8 (72.7)                                                         | 1        |
| Pacientes con APCC, N° (%)                                         | 9 (81.8)                                                                          | 8 (72.7)                                                         | 1        |
| DAS 28, mediana (rango)*                                           | 2.7 (2.2-3.2)                                                                     | 3.2 (2.6-4.7)                                                    | 0.18     |
| VSG, mediana (rango), mm/Hr*                                       | 16 (8-21)                                                                         | 18 (11-25)                                                       | 0.43     |
| Articulaciones dolorosas, 0-28, mediana *(rango)                   | 3 (2-6)                                                                           | 6 (2-7)                                                          | 0.28     |
| Articulaciones inflamadas, 0-28, mediana (rango)*                  | 3 (1-6)                                                                           | 4 (2-8)                                                          | 0.38     |
| EVA del paciente para actividad de la enfermedad, mediana (rango)* | 11.6 (7.6-15.4)                                                                   | 18.8 (15.3-25.3)                                                 | 0.03     |
| PCR, mediana (rango), mg/dL*                                       | 0.55 (0.32-1.08)                                                                  | 0.21 (0.15-1.08)                                                 | 0.18     |
| <b>Tratamiento</b>                                                 |                                                                                   |                                                                  |          |
| Pacientes con FMDEs, N° (%)*                                       | 5 (45.6)                                                                          | 8 (72.7)                                                         | 0.72     |
| Pacientes con corticoesteroides, N° (%)*                           | 6 (54.5)                                                                          | 4 (36.4)                                                         | 0.02     |
| Pacientes con otros medicamentos, N° (%)*                          | 3 (27.3)                                                                          | 5 (45.5)                                                         | 0.16     |

**Tabla 3.** FR= Factor Reumatoide; APCC= anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados; DAS28= índice de actividad en 28 articulaciones evaluadas; VSG = Velocidad de sedimentación globular; EVA= Escala visual análoga; PCR= Proteína C reactiva; FMDEs= Fármacos modificadores de la Enfermedad; N°= número; Hr=Hora. La Tabla resume la comparación de las características basales y acumuladas entre los pacientes con un perfil de lípidos normal a lo largo del seguimiento y los pacientes con hipoalfalipoproteinemia incidental. El \* indica variables acumuladas definidas como el promedio de los respectivos valores hasta el momento en que se desarrolla la dislipidemia incidental o hasta el final del seguimiento en quienes mantienen un perfil de lípidos normal.



En el modelo proporcional de Cox, se definió como variable dependiente la hipoalfalipoproteinemia incidental. En dicho modelo, la actividad acumulada previa fue el único predictor de desarrollo de hipoalfalipoproteinemia incidental, OR: 1.12, IC 95%: 1.02-1.22,  $p=0.01$ . Se probaron diferentes modelos en los cuales se sustituyó la actividad acumulada de la enfermedad evaluada por EVA del paciente relativa al estado general de la enfermedad por otras variables acumuladas que miden actividad de la enfermedad como el DAS 28 ( $Rho=0.75$ ,  $p=0.000$ ), el número de articulaciones inflamadas ( $Rho=0.35$ ,  $p=0.000$ ) y el número de articulaciones dolorosas ( $Rho=0.37$ ,  $p=0.000$ ). En todos los modelos se obtuvieron resultados similares.

- **PREDICTORES DE LOS NIVELES SÉRICOS DE LOS LÍPIDOS.**

Seleccionamos a 98 pacientes que iniciaron con actividad de la enfermedad y que alcanzaron un primer período de remisión posteriormente. Se investigaron las potenciales variables predictoras de los niveles séricos de los lípidos durante la actividad de la enfermedad y durante el periodo de remisión; las variables seleccionadas incluyeron variables demográficas (edad, sexo), IMC y tratamiento (uso de corticoesteroides, número de FMDEs/paciente y tratamiento de dislipidemia). Se realizaron modelos de regresión lineal.

Primero se compararon la (media $\pm$ DE) de los niveles séricos de COL, c-HDL, c-LDL y TGR durante los periodos de actividad de la enfermedad y durante los periodos de remisión. No se encontraron diferencias, salvo por los niveles séricos de c-HDL los cuales se incrementaron durante los periodos de remisión:  $41.3 \pm$

10.8 mg/dL (durante la actividad) vs.  $44.8 \pm 10.8$  mg/dL (durante la remisión),  $p=0.001$ .

Posteriormente se aplicaron modelos de regresión lineal para definir los predictores de los niveles séricos de los lípidos durante el periodo de actividad y de remisión, **Tabla 4**. La edad, el género femenino y el IMC predijeron los niveles séricos de los lípidos en magnitud y dirección similar a lo descrito en población no reumática.

**Tabla 4. Predictores de los niveles séricos de lípidos durante actividad de la enfermedad y durante el primer periodo de remisión.**

|                            | *COL                                        | *c-HDL                                          | *c-LDL                                   | *TGR                                        |
|----------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Edad</b>                | 0.7 (0.2/1.3), 0.01<br>0.9 (0.5/1.4), 0.000 |                                                 | 0.6(0.1/1.1), 0.01<br>0.7 (0.3/1), 0.001 |                                             |
| <b>Sexo ♀</b>              |                                             | 11.9(5.6-18.3), 0.000<br>10.9 (4.6/17.1), 0.001 |                                          | -58.1(-92.9/-23.1), 0.001                   |
| <b>IMC</b>                 |                                             |                                                 |                                          | 5.1 (0.8/24.1), 0.04<br>2.8 (0.3/5.1), 0.03 |
| <b>FMDEs/<br/>paciente</b> |                                             |                                                 | 12.4(0.8/24.1), 0.04                     |                                             |

**Tabla 4.** COL=colesterol total, c-HDL=lipoproteína de alta densidad, c-LDL lipoproteína de baja densidad, TGR= triglicéridos.\* Niveles séricos de lípidos expresados en mg/dL. Los datos son presentados como coeficiente  $\beta$  (IC 95%), valor de p. En color rojo se muestran resultados durante la actividad de la enfermedad y en color azul se muestran los resultados en el primer periodo de remisión.

## PREDICTORES DE LA MEJORÍA DE LOS LÍPIDOS.

Se compararon a los pacientes con y sin mejoría significativa en los niveles de lípidos de acuerdo a la definición arriba estipulada. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que incrementaron los niveles de c-HDL (N=87) y los que no (N=24); tampoco quienes tuvieron mejoría significativa de los niveles séricos de c-LDL (N=18) y de COL (N=53) y sus respectivos controles (N=93 y N=58, respectivamente). Durante el seguimiento, 42 pacientes tuvieron mejoría en los niveles de TGR y 69 pacientes no la presentaron. Sus respectivos datos se compararon y se resumen en la **Tabla 5**. Los pacientes quienes mejoraron los niveles de TGR tendieron a ser más jóvenes y tuvieron un mayor número de FMDEs/paciente que quienes no lo hicieron.

Se probaron diferentes modelos de regresión en los cuales se incluyeron variables seleccionadas por su relevancia clínica (control de la actividad de la enfermedad reflejada como actividad moderada o remisión, uso de fibratos, de estatinas, de corticoesteroides, edad, sexo e IMC) o significancia estadística ( $p < 0.01$  en el análisis univariado). Los diferentes modelos tuvieron resultados similares. Un mayor número de FMDEs/paciente fue la única variable asociada con una mejoría significativa en el nivel sérico de TGR, OR: 2.15, IC 95%:1.10-4.21,  $p=0.03$ . Finalmente, se encontró una correlación entre el número de FMDEs/paciente y una mayor actividad acumulada de la enfermedad ( $r=0.42$ ,  $p=0.02$ ) y con un mejor control de la actividad de la enfermedad ( $r=0.21$ ,  $p=0.02$ ).

**Tabla 5. Predictores de mejoría significativa de los niveles séricos de los TRG.**

|                                              | Pacientes con mejoría en<br>el perfil sérico de TGR<br>N=42 | Pacientes sin mejoría<br>en el perfil sérico de<br>TGR<br>N=69 |      |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------|
| Edad al ingreso a la<br>cohorte, años        | 36±10.3                                                     | 40.1±13.9                                                      | 0.08 |
| N° (%) de mujeres                            | 37 (88.1)                                                   | 62 (90)                                                        | 0.77 |
| IMC (media±DE)                               | 26.6±5.6                                                    | 26.6±4.7                                                       | 1    |
| N° (%) pacientes con<br>DAS28<2.6            | 27 (64.3)                                                   | 50 (72.5)                                                      | 0.40 |
| N° de FMDEs/paciente                         | 2.4±0.58                                                    | 2.1±0.64                                                       | 0.02 |
| N° (%) de pacientes con<br>corticoesteroides | 22 (52.4)                                                   | 35 (50.7)                                                      | 1    |
| N° (%) de paciente con<br>fibratos           | 4 (9.5)                                                     | 13 (18.8)                                                      | 0.28 |
| N° (%) de pacientes con<br>estatinas         | 2 (4.8)                                                     | 7 (10.1)                                                       | 0.48 |

La tabla 5. IMC= índice de masa corporal; DAS28=índice de actividad en 28 articulaciones evaluadas; FMDEs= fármacos modificadores de la enfermedad. La tabla muestra las diferencias entre pacientes quienes mejoraron los niveles séricos de TGR a lo largo del seguimiento y quienes no lo hicieron.

## **IX. DISCUSIÓN.**

Actualmente se sabe que los pacientes con AR tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor de ECV en comparación con la población general, dentro de las cuales destaca la enfermedad coronaria. Lo anterior es consecuencia no sólo de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales sino también de la presencia de aterosclerosis temprana y del uso de ciertos tratamientos como los corticoesteroides y los antiinflamatorios no esteroideos [18,19]. Al realizar comparaciones en pacientes sin DM, con DM y pacientes con AR, la prevalencia de ECV es del 5%, 12.4% y 12.9% respectivamente, lo cual nos muestra la magnitud de este problema [42]. Así mismo, el riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM) en pacientes con AR se incrementa hasta tres veces comparado con la población general [42]. Como se ha mencionado previamente, en nuestro país la dislipidemia es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ECV y el tratamiento de las mismas es una de las herramientas de mayor costo-eficacia para su prevención. Las recomendaciones de la liga europea contra el reumatismo recientemente publicadas (EULAR 2012, por sus siglas en inglés) recomiendan el manejo de las dislipidemias como parte del tratamiento y prevención del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR [32]; desde el punto de vista práctico, surge la inquietud de cómo interpretar el perfil de lípidos de un paciente con AR con enfermedad activa y/o en qué momento una intervención terapéutica es necesaria, pues se han observado modificaciones en el perfil de lípidos de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad [25].

Este estudio se llevó a cabo en pacientes con AR temprana, en quienes el 50% tenían algún tipo de comorbilidad, todos se encontraban bajo tratamiento con FMDEs dirigido a alcanzar la remisión (situación que se logró en la mayoría de ellos) y a quienes se les dio un seguimiento relevante para una enfermedad de largo tiempo de evolución ( $\pm$  4 años). Por lo anterior consideramos que nuestros resultados tienen una aplicación práctica ya que reflejan las condiciones diarias de los pacientes con AR en nuestro país atendidos en un hospital de tercer nivel.

En estudios previos se ha encontrado una prevalencia muy alta de dislipidemias en pacientes con AR que va del 55 hasta el 68% [43]; en nuestro estudio tuvimos una prevalencia mayor del 75%. Esta cifra es similar a la prevalencia de dislipidemias en población mexicana, sin AR [31]. Esta alta prevalencia puede estar condicionada por el estado de inflamación ya que los pacientes al ingreso a la cohorte tenían alta actividad de la enfermedad. Además, otras características como el medio ambiente, el estilo de vida y de forma determinante los factores genéticos condicionan también la alta prevalencia en población mexicana con y sin AR [31].

Como se mostró, la frecuencia y distribución de las dislipidemias fueron diferentes a la de los controles. De manera general, la prevalencia de las dislipidemias en nuestros pacientes fue mayor que en los controles, la hipoalfalipoproteinemia y la hipertrigliceridemia fueron las más frecuentes; por el contrario, la hipercolesterolemia y la elevación de c-LDL fueron menos frecuentes; en la literatura se encuentra documentado de forma similar, que la hipoalfalipoproteinemia es la dislipidemia más frecuente [43]; por otra parte se ha

identificado también supresión de los niveles de CT y c-LDL durante la inflamación aguda o crónica. Sin embargo las alteraciones del c-LDL y de los triglicéridos han mostrado resultados poco consistentes; las razones podrían estar en relación a las diferencias entre los pacientes con AR y sus respectivos controles en cuanto a la edad, el grado de obesidad, el tabaquismo, el sexo, el uso de corticoesteroides y el tiempo de evolución de la AR [44].

En cuanto a la incidencia de las dislipidemias se observó que éstas incrementaron durante los dos primeros años y posteriormente disminuyeron; lo anterior pudiera estar relacionado a que en el momento del diagnóstico de la AR se realizó una intensa detección de enfermedades comórbidas y también a que los pacientes con AR tienen una mayor predisposición genética para el desarrollo de dislipidemias, pues hay evidencia que sugiere que la alteración de los lípidos es previa al desarrollo de la AR, como se encontró en pacientes donadores de sangre a quienes posteriormente se les diagnosticó AR. La explicación de lo anterior subyace en que se ha demostrado inflamación subclínica y serológica meses antes de la aparición de los síntomas en pacientes con AR [26]. Hasta el momento la literatura se encuentra limitada a la descripción de la prevalencia únicamente, sin que existan datos específicos para la incidencia, probablemente en relación a que los seguimientos han sido relativamente cortos (dos años como máximo) [33, 34, 35].

De manera similar a lo que ya ha sido descrito en otros estudios [27, 28, 29, 41], los niveles séricos de los lípidos se incrementaron durante el seguimiento de forma paralela al control temprano de la actividad de la enfermedad, lo que a su

vez podría estar en relación con un mejor desempeño en la actividad física de los pacientes (en el caso de c-HDL) y/o al efecto directo de los medicamentos. Sin embargo sabemos que la relación entre el perfil sérico de lípidos y la inflamación es mucho más compleja que la simple “alteración en la concentración sérica de los lípidos” pues se han descrito alteraciones tanto estructurales como funcionales de las lipoproteínas, como en el caso de la llamada “HDL disfuncional” [45]. Se ha documentado que en estados inflamatorios crónicos la función del transporte reverso del colesterol, está alterado porque las lipoproteínas se convierten en depósito de moléculas proinflamatorias (como la proteína amiloide, algunos anticuerpos y fracciones de complemento) y por lo tanto se altera el mecanismo por el cual se evita la formación de las placas de ateroma. Es importante resaltar que todas estas alteraciones se dan sin modificaciones en la concentración sérica de c-HDL [36, 37, 45].

Al inicio del estudio, la gran mayoría de los pacientes se encontraban con un alto grado de actividad de la AR; el aumento de actividad de la enfermedad acumulada fue el único predictor de hipoalfalipoproteinemia incidente; es bien sabido que la actividad física tiene efectos benéficos sobre el c-HDL, dicho efecto no puede ser excluido en los pacientes con AR, de tal manera que aquellos pacientes con actividad persistente tampoco mejoraron su desempeño físico lo que pudo influir sobre la incidencia de la hipoalfalipoproteinemia [47].

Las variables demográficas y antropométricas predijeron los niveles de lípidos en nuestros pacientes con AR. Esto es similar a lo descrito en población mexicana sin AR; en la más reciente Encuesta Nacional de Salud y Nutrición se demostró que la



prevalencia de la elevación simultánea de colesterol y de triglicéridos aumentó en proporción directa a la edad; así mismo, la prevalencia de hipertrigliceridemia / hipoalfalipoproteinemia fue significativamente mayor en los hombres en comparación con las mujeres y por último el mismo estudio mostró que un mayor IMC se asoció con una mayor prevalencia de un perfil de lípidos aterogénico [30]. Cabe resaltar que el sentido en el cual las variables antropométricas predicen ciertos riesgos, no siempre es el mismo en los pacientes con AR y sin AR; por ejemplo, un IMC elevado predice mortalidad en población general mientras que en AR un IMC bajo es predictor de mortalidad [48].

Un mayor número de FMDEs / paciente fue el único predictor significativo de mejoría en los niveles séricos de TGR. Un tratamiento inicial más agresivo puede ser indicativo de un grado de actividad mayor de la enfermedad al momento del diagnóstico y en consecuencia una remisión más rápida de la enfermedad. De hecho, se encontraron asociaciones significativas aunque débiles entre el número de FMDEs/paciente y una mayor actividad acumulada de la enfermedad y también con un mejor control de la actividad clínica. En este contexto cabe la hipótesis de que los pacientes que lograron un mejor control de la actividad de la enfermedad tenían menor dolor y por lo tanto menor discapacidad física (mejoró la funcionalidad), con el consiguiente impacto en los niveles séricos de lípidos. Con respecto a este punto, varios estudios sugieren que los FMDEs pueden afectar los niveles de lípidos en suero. El mayor estudio fue realizado en 104 pacientes con AR vírgenes a tratamiento quienes presentaron una concentración menor de HDL y de la lipoproteína A1 que los pacientes tratados [46]. En otros estudios los

pacientes con AR activa tratados con FMDEs (tradicionales y biológicos) han demostrado que mejoran la HDL, aunque también incrementan otras fracciones lipídicas [27, 38, 39, 40]. Con respecto a este último punto, se ha descrito que al lograrse un adecuado control de la inflamación se reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con AR y que los aumentos en los niveles de lípidos, en particular COL y TGR pueden reflejar una disminución de la inflamación. A este proceso se le conoce como “normalización del perfil de lípidos” y pudiera no representar un mayor riesgo cardiovascular como es usual en los individuos sin algún estado inflamatorio crónico [25]. Hasta el momento aunque las guías recomiendan el manejo de las dislipidemias hay muchos desenlaces que no se han definido.

Existe cierta controversia sobre el efecto de la inflamación en los niveles séricos de TGR; la actividad de la enfermedad se ha asociado no sólo a la disminución, sino también a elevación de los niveles séricos de TGR; en consecuencia, un tratamiento más agresivo que mejora la actividad de la enfermedad también puede provocar efectos benéficos sobre los niveles de TGR probablemente en relación a la mejoría de la actividad física [27, 38, 39, 40].

Lo más importante es que esta mejoría pudiera traducirse como una disminución en el riesgo para desarrollar ECV como lo mostró un estudio prospectivo en el cual los pacientes con AR quienes recibieron tratamiento con metotrexate y corticoesteroides tuvieron un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular [41].

Algunas de las limitaciones de nuestro estudio necesitan ser abordadas. En primer lugar nuestra cohorte de AR temprana está limitada a una población de pacientes hispanos que tiene un fondo genético particular y los resultados no pueden generalizarse a poblaciones con características diferentes; así mismo el número de pacientes fue limitado, no se incluyeron en el análisis los resultados de todas las posibles combinaciones de dislipidemias, pues al clasificar a los pacientes se reducía el número asignado en cada grupo lo que limitaba el análisis estadístico. El estudio abordó el impacto potencial de la actividad de la enfermedad en el comportamiento del perfil sérico de lípidos a pesar de que es bien sabido que además de inflamación, otros factores están implicados en la regulación y función de los lípidos incluyendo la actividad física, la obesidad, la dieta, la ingestión de alcohol y el tabaco. Sin embargo sus efectos no fueron evaluados en el presente estudio. De manera inherente al hecho de que se trata de un estudio de cohorte, la asignación de tratamiento no fue realizado de manera aleatoria y por lo tanto pudiera implicar un sesgo. Definimos de forma arbitraria la “mejoría sostenida” en la concentración sérica de lípidos cuando éstos se mantenían en dos visitas consecutivas con 6 meses de diferencia. Existe controversia acerca del tiempo en el cual deben mantenerse los niveles de lípidos en rango normal para impactar en el riesgo cardiovascular. De manera similar, la “mejoría significativa” fue definida también de forma arbitraria aunque nuestros puntos de cohorte fueron elegidos con base en el conocimiento de que el tratamiento con estatinas reduce la concentración sérica de c-LDL en un 30% y esto reduce el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares [49].

## **X. CONCLUSIONES.**

- La mayoría de los pacientes con AR activa de inicio temprano presentaba algún tipo de dislipidemia al momento de la primera evaluación reumatológica.
- Los pacientes con AR activa tuvieron una mayor prevalencia de hipoalfalipoproteinemia y de hipertrigliceridemia que los controles pareados.
- La incidencia de dislipidemias fue mayor durante los dos primeros años del diagnóstico de la AR.
- La concentración sérica en el perfil de lípidos incrementó a lo largo del seguimiento de manera inversa al control de la actividad de la enfermedad.
- Una mayor actividad acumulada fue el único predictor de hipoalfalipoproteinemia incidente.
- Los factores demográficos y antropométricos predijeron los niveles séricos de los lípidos de manera similar a lo descrito en población sin AR.
- Un tratamiento más agresivo con FMDEs se asoció a una mejoría sostenida en las concentraciones séricas de los TGR.

## XI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:S1-S12.
2. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I. Medication persistence over two years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(1):R26.
3. Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:621-41.
4. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005: 996-1042.
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.
6. Sokka. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S71-S74.
7. Mutru O, Laakso M. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1985; 290:1811-13.
8. Pincus T, Callahan LF. Remodeling the pyramid or remodeling the paradigms concerning rheumatoid arthritis – lessons from Hodgkin's disease and coronary artery disease. *J Rheumatol* 1990; 17:1582-5.
9. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously-predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986; 13:841-5.
10. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in México City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:617-24.
11. Lozano AR, Frenk MJ. El peso de la enfermedad en adultos mayores. México 1994. *Salud pública de México*. 1996; 38:419-29.
12. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Departamento de Informática. Informe de actividades asistenciales 2011.
13. Registro de pacientes atendidos por el Departamento de Inmunología y Reumatología del INCMyN-SZ. Marzo 2003- 2011.

14. Somers K, Geusens P. Novel autoantibody markers for early and seronegative rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2011 Feb; 36(1):33-46.
15. Syversen SW, Goll GL, Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb; 69(2):345-51.
16. Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 2008 May; 58(5):1293-8.
17. Klaasen R, Cantaert T. The value of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies as predictors of response to infliximab in rheumatoid arthritis: an exploratory study. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Mar 30.
18. D H Solomon, N J Goodson. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1608–1612.
19. Sharnaye R, Cristopher M. The Role of Traditional Cardiovascular Risk Factors Among Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36:34–40.
20. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology* 2009; 48:11–22.
21. Situnayake RD, Kitas G. Dyslipidemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* .1997; 56:341–2.
22. Solomon DH, Karlson EW. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107:1303–7.
23. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud. Anuarios de Morbilidad 1984-2002. México DF: Secretaría de Salud, 2002.
24. Aguilar-Salinas CA, Olaiz. High prevalence of low HDL-cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001; 42:1298- 1307.
25. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009 68: 460-469.
26. Van Halm V, Nielen J. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:184–188.
27. Park Y, Hyon K. Effects of Antirheumatic Therapy on Serum Lipid Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Prospective Study. *Am J Med.* 2002; 113:188 –193.

28. Boers M, Nurmohamed M. Influence of glucocorticoids and disease activity in patients with rheumatoid arthritis on total and high density lipoprotein cholesterol. *Ann Rheum Dis* 2003 62: 842-845.
29. García-Gómez C, Nolla J. M. High HDL-cholesterol in women with rheumatoid arthritis on low-dose glucocorticoid therapy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 (9): 686–692.
30. Aguilar C MC, Gómez-Pérez F. Prevalence of dislipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex* 2010; 52 suppl 1:S44-S53.
31. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriated tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1410-1413.
32. Peters MJL, Symmons D PM. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:325-31.
33. Dessein PH, Joffe BI. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidaemia in inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 462-6.
34. Tracey E, Vaseileios F. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substancial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis* 2009; 69:683-688.
35. Galindo J, Natividad J .Dyslipidemia in patients with rheumatoid arthritis attended at a general hospital. *Rev Med Hered* 22 (2), 2011 47.
36. Charles-Schoeman C, Watanabe J. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2870-2879.
37. Toms TE, Symmons DP. Dyslipidimiae in rheumatoid arthritis: the role of inflammations, drugs, lifestyle and genetic factors. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8:301-326.
38. Munro R, Morrison E. Effects of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:374-77.
39. Popa C, Netea MG. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:303-305.
40. Daien CI, Duny Y. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis *Ann Rheum Dis* 2012; 71:862-868.
41. Georgiadis AN, Voulgari PV. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Sem Arthritis Rheum* 2008; 39: 13-9.

42. Van Halm VP, Peters MJ. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE´ Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009 68: 1395-1400.
43. Toms T, Symons D. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010 May; 8(3):301-26.
44. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:460–469.
45. Navab M, Gattadahalli M. Mechanisms of Disease: proatherogenic HDL—an evolving field. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. (2006) 2:504.
46. Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol* 2005; 32: 2311-6.
47. Bäck M, Cider A. Physical activity in relation to cardiac risk markers in secondary prevention of coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2012 Oct 4. pii: S0167-5273(12)01238-7.
48. Escalante A, Haas RW. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005; 165:1624-1629.
49. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376:1670-1681.