

# Artritis Reumatoídea y Ateroesclerosis

Marcela Cisternas M.

Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología  
Pontificia Universidad Católica de Chile

La Artritis Reumatoídea (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta al 1% de la población. Puede determinar grados variables de discapacidad que limitan las actividades laborales y personales de estos enfermos (1)

En la actualidad se reconoce que la AR no sólo determina una mayor morbilidad en los pacientes, sino también una mayor mortalidad.

La primera publicación en relación a la sobrevida de esta patología fue escrita por Cobb en el año 1953, quien demostró que los pacientes tenían una menor sobrevida con respecto a la población general (2). Otros estudios epidemiológicos posteriores a esa fecha han confirmado esa observación (3-6), demostrando, además, que la mortalidad de los pacientes con AR no ha mejorado en las últimas cuatro décadas (7).

Al evaluar la mortalidad en los pacientes con AR, la causa cardiovascular ocupa el primer lugar, al igual que en la población general. Sin embargo, si se compara la mortalidad por causa cardiovascular utilizando la tasa de mortalidad estandarizada, que es aquel cálculo que compara el número de muertes observadas con el número de muertes esperadas en una determinada población. En la AR se han descrito valores de hasta 3,1 (es decir, tres veces mayor mortalidad observada que esperada) (8-12). Este aumento de la mortalidad cardiovascular se mantiene constante durante la evolución de la AR, apareciendo principalmente en mujeres y en edades más precoces que en la población general (13, 14).

No sólo se ha descrito una mayor mortalidad por patología aterosclerótica cardiovascular, sino que también se ha observado una clara mayor morbilidad asociada a esta causa. Un estudio prospectivo de Del Rincón en 236 pacientes con AR comparados con 4.635 controles sanos demostró una significativa mayor incidencia de eventos vasculares en los pacientes con AR (5,9 por 100 personas/año en AR vs 0,75 por 100 personas/año en controles,  $p < 0,001$ ) (15).

La prevalencia de enfermedad aterosclerótica subclínica es mayor en la población con AR. La evaluación con ecografía Doppler carotídea de alta resolución, que

ha demostrado tener buena correlación con ateromatosis coronaria, evidencia que los pacientes con AR tienen una mayor prevalencia de placas ateromatosas y un mayor grosor de la íntima-media carotídea comparado con controles sanos (16, 17). También se ha descrito que utilizando métodos de evaluación de perfusión miocárdica, como el test de adenosina, los pacientes con AR tendrían el doble de prevalencia de cardiopatía isquémica silente que una población de pacientes con artrosis (18).

## ¿Cuáles podrían ser las razones que determinan una mayor frecuencia de enfermedad vascular aterosclerótica en pacientes con AR?

Se han planteado distintas hipótesis para resolver este punto. Los diferentes estudios han evaluado la importancia de los factores de riesgo cardiovasculares nuevos y tradicionales, la influencia de los medicamentos empleados para el control de la AR y además los mecanismos patogénicos de ambas enfermedades: AR y aterosclerosis.

## FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se ha intentado identificar un aumento de factores de riesgo específicos en la población AR, con resultados variables. Se ha descrito que estos pacientes tendrían alteraciones del perfil lipídico con HDL disminuido y/o lipoproteína (a) aumentada; sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias en el perfil lipídico entre pacientes y controles (19-21).

No se han encontrado diferencias en la frecuencia de hipertensión arterial o diabetes entre los pacientes AR y sus controles. La prevalencia de tabaquismo y obesidad (IMC > 25) ha tenido resultados contradictorios entre las distintas poblaciones estudiadas (15, 22).

En nuestro Hospital realizamos entre los años 1999-2001 un estudio de corte transversal para evaluar en una cohorte de pacientes con AR la prevalencia de

factores de riesgo cardiovascular y compararla con una población control. Como resultado obtuvimos que la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en nuestros pacientes con AR (diabetes, hipertensión arterial, tabaco, sobrepeso, perfil lipídico) fueron similares a un grupo control normal. Sin embargo, encontramos como único factor de riesgo una significativa elevación de los niveles de homocisteína plasmática en los pacientes con AR, independiente de la actividad de la enfermedad o los tratamientos empleados (23). Este último hallazgo está de acuerdo con lo descrito por otros autores (24, 25).

Se han reportado en forma aislada otros factores de riesgo no tradicionales aumentados en la población con AR que pudieran determinar un mayor riesgo cardiovascular: fibrinógeno, haptoglobina, ICAM-1, E-selectina, PCR ultrasensible, dímero D y Factor Von Willebrandt (22, 26).

## MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Es un hecho conocido que algunos medicamentos constituyen un factor de riesgo de aterosclerosis.

En los pacientes con lupus eritematoso generalizado, el uso de corticoides se correlaciona con una mayor prevalencia de aterosclerosis, a través de una alteración del perfil lipídico proaterogénico. En los pacientes con AR no se ha podido comprobar esta asociación, lo que pudiera explicarse por las bajas dosis de corticoides empleadas en su tratamiento (27).

Otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR, como son la hidroxycloroquina y los antiinflamatorios no esteroideos, pudieran tener un efecto benéfico; sin embargo, este beneficio tampoco ha sido comprobado en esta población (28).

El Metotrexate, utilizado sin suplemento de ácido fólico, eleva la homocisteína (29). En el estudio realizado por nuestro grupo, los niveles elevados de homocisteína no se correlacionaron con el uso de Metotrexate, ni con la suplementación o no de folato.

## SIMILITUD DE MECANISMOS PATOGENICOS

Contrario a lo planteado durante décadas, hoy se reconoce a la placa aterosclerótica no como un elemento pasivo, sino como el resultado de una serie de eventos inmunológico-inflamatorios. El evento desencadenante inicial correspondería a una disfunción del endotelio, producto de noxas diversas (tabaco, hiperhomocisteinemia, colesterol LDL aumentado). Esta disfunción del endotelio permite que comience una pro-

liferación y migración de células musculares lisas, y que se expresen en la superficie moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM y E-selectinas, que permiten que los polimorfonucleares se adhieran al endotelio, rueden sobre éste y finalmente crucen al espacio subendotelial donde comienza la cascada inflamatoria (30).

Asimismo, bajo el endotelio y a consecuencia del estrés oxidativo resultante del proceso inflamatorio, las moléculas de LDL colesterol son oxidadas y fagocitadas por los macrófagos, que se transforman en células espumosas y se adhieren al endotelio, constituyendo la estría lipoídea, primera lesión reconocida en el desarrollo de la placa ateromatosa (ATE).

Este proceso tiene gran similitud a lo observado en la sinovial de los pacientes con AR. Tanto en la placa aterosclerótica como en la sinovial se reconocen activación de células inflamatorias (macrófagos y células plasmáticas que determinan la disrupción del colágeno); expresión de moléculas de adhesión; neoangiogénesis y presencia de linfocitos T activados (31).

En sangre periférica y en las placas ateroscleróticas coronarias de pacientes con angina inestable se ha reportado expansión clonal de una subpoblación linfocitaria CD4+CD28- (hasta un 10% de los CD4 totales), hallazgo que también se observa en sangre periférica de pacientes con AR. Esta subpoblación es poco frecuente en la población general, no siendo mayor al 1% de los linfocitos totales periféricos. Presentan ciertas propiedades especiales, como la independencia de la vía B7/CD28 para su activación, no expresan receptor CD40, no activan linfocitos B y expresan predominantemente IFN- $\gamma$ . Esto último determina que la respuesta inflamatoria en ambas patologías sea predominantemente Th1, con una gran activación macrofágica y liberación de proteasas (32, 33).

En la Tabla 1 se pueden observar las similitudes en la respuesta inflamatoria de ambas patologías

Basados en este mecanismo “común” entre ambas patologías, se podría plantear que los pacientes con AR presentan una disfunción endotelial “crónica”, lo que los haría más susceptibles a los factores de riesgo cardiovasculares y a aquellos propios de la AR.

En los últimos dos años, distintos grupos de investigación han probado la existencia de una disfunción endotelial en los pacientes con AR, a través del uso de pruebas de dilatación mediada por flujo en arteria braquial (dilatación secundaria a estrés) y tests de medición de onda de pulso en arteria radial (elasticidad arterial en reposo y tono vascular). Los pacientes con AR presentan disminución de la elasticidad arterial y de la dilatación secundaria a estrés, en comparación con controles sanos, lo que podría revertirse con bloqueadores anti TNF- $\alpha$  (34, 35).

**TABLA 1.**  
**SIMILITUDES EN LA RESPUESTA INMUNOLOGICA EN PACIENTES CON AR Y**  
**PACIENTES CON PATOLOGIA ATEROESCLEROTICA.**

		<b>Aterosclerosis</b>	<b>AR</b>
<b>Activación de macrófagos</b>	TNF- $\alpha$	↑	↑
	IL-6	↑	↑
	Metaloproteinasas	↑	↑
<b>Activación plasmocitos</b>			
<b>Activación linfocitos T</b>	Receptores IL-2	↑	↑
	CD4+CD28-	↑	↑
	CD4+ IFN $\gamma$ +	↑	↑
	Balance Th1 Th2	↑	↑
<b>Activación linfocitos B</b>	Anti LDLox	(-) o ↑	(-) o ↑
	FR	(-)	↑
<b>PCR</b>		↑	↑
<b>Moléculas de adhesión</b>	VCAM, ICAM-1, E-selectinas	↑	↑
<b>Endotelina</b>		↑	↑
<b>Neoangiogénesis</b>		↑	↑

## CONCLUSIONES

Se puede plantear que los pacientes con AR están expuestos a una serie de factores que pueden producir disfunción endotelial: aumento de expresión de moléculas de adhesión, presencia de citoquinas proinflamatorias, aumento de la PCR, mayor estrés oxidativo, factores de riesgo cardiovasculares clásicos (tabaco, dislipidemia) y nuevos (homocisteína, fibrinógeno) y factor reumatoideo. La mayoría de estos factores están presentes a lo largo de toda la evolución de la enfermedad, lo que predispone a una disfunción endotelial crónica.

Está disfunción sería la primera etapa del daño vascular aterosclerótico y predispondría a los pacientes a una mayor prevalencia de enfermedad aterosclerótica, lo que a su vez determinaría un aumento del riesgo de mortalidad por esta causa.

Se requieren estudios de intervención que evalúen cómo el manejo de la inflamación en la AR o la corrección de los factores de riesgo en cada paciente, inciden en la disminución de la morbimortalidad de causa cardiovascular. Hasta no contar con esos resultados, se debiera educar al paciente en los factores de riesgo corregibles (tabaco, vida sedentaria, obesidad), tratar la dislipidemia y la HTA, suplementar con ácido fólico a los pacientes que se encuentren en tratamiento con Meto-

trexate y, por último, instaurar precozmente drogas modificadoras de enfermedad para evitar la inflamación crónica, con sus consecuencias en la calidad de vida y la sobrevida de estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- MacGregor AJ y Silman AJ. Rheumatoid arthritis. Classification and epidemiology. En: Klippel JH, Dieppe PA (Eds.). Rheumatology, 2ª ed. Vol. 1. London: Foley, F., 1998; 5-2.1-5-2.6.
- Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 1953; 249(14):553-7.
- Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Isomäki H. Mortality in rheumatoid arthritis. Sem Arthritis Rheum 1995; 25:193-202.
- Pincus T y Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously-predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. J Rheumatol 1986; 13:841-845.
- Wolfe F, Mitchell D, Sibley J et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37:481-494.
- Pincus T, Sokka T, Wolfe F. Premature mortality in patients with Rheumatoid Arthritis: evolving concepts. Arthritis Rheum 2001; 44(6):1234-36.
- Gabriel S, Crowson C, O`Fallon W. Mortality in rheumatoid arthritis: Have we made an impact in 4 decades? J Rheumatol 1999; 26:2529-2533.
- Mutru O, Laakso M, Isomäki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Cardiology 1989; 76:71-77.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks I. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46(4):862-873.

10. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Rantapää S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive with rheumatoid arthritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24:445-451.
11. Goodson N, Wiles N, Lunt M, Barret E, Silman A, Symmons D. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2010-19.
12. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:115-120.
13. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomäki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22:1065-1067.
14. Symmons D, Jones M, Scott D, Prior P. Long-term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25:1072-1077.
15. Del Rincón I, Williams K, Stern M, Freeman G, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a Rheumatoid Arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12):2737-45.
16. Wallberg-Jonsson S, Backman C, Johnson O et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:2597-602.
17. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(6):1489-97.
18. Banks M, Flint E, Bacon P, Kitas G. Prevalence, clinical expression and causes of ischaemic heart disease in Rheumatoid Arthritis. *EULAR* 2001: OP0013.
19. Svenson K, Lithell H, Hällgren R, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. *Arch Intern Med* 1987; 147:1917-1920.
20. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y. Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:443-447.
21. Park Y, Lee S, Lee W et al. Lipid profiles in untreated patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:1701-1704.
22. McEntegart A, Capell H, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe G. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:640-44.
23. Cisternas M, Gutierrez M, Klaasen J, Acosta A, Iacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:1619-22.
24. Petterson T, Friman C, Nilsson B, Norberg B. Hyperhomocysteinemia in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(Suppl):S1276.
25. Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:718-722.
26. Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic J, Sundqvist K, Lefvert A, Rantapää-Dahlqvist S. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:875-82.
27. Raynaud J. Cardiovascular mortality in Rheumatoid Arthritis: How harmful are corticosteroids? *J Rheumatol* 1997:415-6.
28. Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:374-377.
29. Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS. Folic acid supplementation prevent deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during long-term, low dose Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998; 25:441-446.
30. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
31. Kaplan M y McCune W. New evidence for vascular disease in patients with early Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2003; 361:1068-9.
32. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100:2135-2139.
33. Pasceri V y Yeh TH. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100:2124-2126.
34. Hürlimann D, Forster A, Noll G et al. Anti-tumor necrosis factor alfa treatment improves endothelial function in patients with Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 2002; 106:2184-7.
35. Wong M, Toh L, Wilson A et al. Reduced arterial elasticity in Rheumatoid Arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1):81-9.