



Artículo original

# Enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con artritis

## Subclinical Atherosclerotic Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis

Danay Castro Iglesias<sup>1</sup>, Marelys Castro Iglesias<sup>1</sup>, Loida Torres Pérez<sup>1</sup>, Caridad Chao Pereira<sup>2</sup>, Marlene Ferrer Arrocha<sup>3</sup>, Orlando Alexis Sanz González<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro Internacional de Salud La Pradera (CIS La Pradera). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH). La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Hospital Clínico-Quirúrgico 10 de Octubre. La Habana, Cuba.

### Resumen

**Introducción:** En los pacientes con artritis reumatoide existe un incremento de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de la enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con artritis reumatoide e identificar los factores asociados de manera independiente.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal en 110 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, atendidos en el Centro Internacional de Salud La Pradera en el período comprendido entre enero 2010 y diciembre 2018. Se determinó la frecuencia de la enfermedad aterosclerótica subclínica, evaluada con el ecodoppler carotídeo. Se consideraron variables como el tiempo de evolución y la actividad de la enfermedad, la eritrosedimentación, la proteína C reactiva y el factor reumatoideo.

**Resultados:** Predominaron los pacientes del sexo femenino. La mediana de edad de los pacientes fue de 41 años. La mediana del tiempo de evolución de la enfermedad fue de ocho años. El tabaquismo fue el factor de riesgo más frecuente en estos casos (23,6 %), al igual que la hipertensión arterial y la diabetes *mellitus*. La prevalencia de la enfermedad aterosclerótica subclínica fue de 53,5 %. La existencia de factor reumatoideo positivo se asoció de forma independiente con la presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica en los pacientes con artritis reumatoide, al igual que la enfermedad activa (DAS28 > 2,6) y la coexistencia de HDLc > 1,38 mmol/L en aquellos pacientes con factor reumatoideo negativo.

**Conclusiones:** La marcada presencia de la enfermedad aterosclerótica subclínica en los pacientes con artritis reumatoide se asoció con marcadores de inflamación.

**Palabras clave:** aterosclerosis; factores de riesgo; enfermedad cardiovascular.

### Abstract

**Introduction:** In patients with rheumatoid arthritis there is an increased morbidity and mortality due to atherosclerotic cardiovascular disease.

**Objective:** To determine the prevalence of subclinical atherosclerotic disease in patients with rheumatoid arthritis and to identify independently associated factors.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted in 110 patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis seen at the International Health Center "La Pradera" in the period from January 2010 to December 2018. The frequency of subclinical atherosclerotic disease was determined, evaluated with carotid Doppler ultrasound. Variables such as time of evolution and disease activity, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and rheumatoid factor were also considered.

**Results:** Female patients predominated. The median age of the patients was 41 years. The average time of disease evolution was 8 years. Smoking was the most frequent risk factor in these cases (23.6%), as were arterial hypertension and diabetes mellitus. The prevalence of subclinical atherosclerotic disease was 53.5%. The existence of positive rheumatoid factor was independently associated with the presence of subclinical atherosclerotic disease in patients with rheumatoid arthritis, as was active disease (DAS28 > 2.6) and the coexistence of HDLc > 1.38 mmol/L in those patients with negative rheumatoid factor.

**Conclusions:** The marked presence of subclinical atherosclerotic disease in patients with rheumatoid arthritis was associated with markers of inflammation.

**Keywords:** atherosclerosis; risk factors; cardiovascular disease.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, aunque afecta fundamentalmente las articulaciones sinoviales. Se trata de una entidad de etiología desconocida, que debilita al individuo severamente, causa dolor crónico, erosión ósea, discapacidad progresiva y afecta de manera preferencial a las mujeres (mujer/hombre: 3/1).<sup>(1)</sup>

Entre el 0,46 y 1 % de la población adulta en el mundo presenta la enfermedad. Esta prevalencia varía de una región a otra. Según el meta-análisis realizado por Almutairi y otros,<sup>(2)</sup> la mayor prevalencia reportada corresponde a América del Norte (0,70 %, IC 95 %).

Más allá de las implicaciones para la calidad de vida del paciente, la presencia de la AR se asocia con una reducción de la esperanza de vida entre 5 y 10 años. La tasa de mortalidad estandarizada asociada a la AR es de 1,3 – 3,0 veces superior a la encontrada en la población no afectada. Este exceso de mortalidad se atribuye, en gran medida, a las enfermedades cardiovasculares (ECV) (40 – 50 %), de las cuales la ECV aterosclerótica (ECVA) es su principal componente. Se señala que este incremento del riesgo de mortalidad por ECVA en los pacientes con AR es comparable con el encontrado en los pacientes con diabetes *mellitus* (DM).<sup>(3,4)</sup>

Este incremento del riesgo de ECVA no puede ser solo explicado por la prevalencia de factores de riesgos conocidos como tradicionales, descritos por el estudio de Framingham:<sup>(5)</sup> dislipidemias, hipertensión arterial (HTA), incremento del índice de masa corporal (IMC), sedentarismo, tabaquismo, etc. En el estudio realizado por Crowson y otros<sup>(6)</sup> en el 2018 se comprobó, al evaluar el exceso de riesgo de ECVA en los pacientes con AR, que los eventos por ECVA se deben en un 30 % a la AR y en un 49 % a los factores tradicionales de riesgo cardiovascular.

El otro aspecto invocado para explicar la subestimación del riesgo de ECV en los pacientes con AR es la no adecuada ponderación de la edad y el género de estas escalas para los pacientes con AR. Se ha observado que los pacientes más jóvenes con AR tienen mayor riesgo relativo de desarrollar eventos cardiovasculares, mientras que los más viejos parecen tener un riesgo relativo similar cuando son comparados con personas de igual edad.<sup>(6)</sup>

El incremento del riesgo de mortalidad y morbilidad por ECVA en los pacientes con AR, es una realidad irrefutable; por tanto, se hace necesario el desarrollo de estrategias de prevención específicas para ellos. Esta investigación tuvo como propósito determinar la prevalencia de la enfermedad aterosclerótica subclínica (EAS) en pacientes con AR e identificar los factores asociados de manera independiente.

## Método

Se realizó un estudio transversal y analítico, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR, atendidos en el Centro Internacional La Pradera, en el período comprendido entre enero 2010 y diciembre 2018.

### Universo y/o Muestra

El universo estuvo constituido por la totalidad de los pacientes con diagnóstico de AR, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología, revisados en 1987 (110 pacientes),<sup>(7,8)</sup> que cumplieron con los criterios de inclusión correspondientes.

#### Criterios de inclusión:

- ✓ Edad de 18 o más.

- ✓ Brindar su consentimiento mediante la firma de un documento elaborado para ello.

#### Criterios de exclusión:

- ✓ Embarazo.
- ✓ Deterioro de la función renal (depuración de creatinina < 30 ml/minuto).
- ✓ Presencia de antecedentes de ECVA: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, aterosclerosis aórtica y aneurisma de la aorta torácica o abdominal.

### Variables

Se consideraron las siguientes variables:

- ✓ Edad.
- ✓ Sexo.
- ✓ EAS (enfermedad aterosclerótica subclínica) sí: grosor íntima media carotídeo (GIMC) > 1mm (placa tipo difusa) y/o GIMC focal > 1,5 mm (placa de tipo protuberancia).
- ✓ Tiempo de evolución de la enfermedad.
- ✓ Edad del comienzo de la enfermedad.
- ✓ Tabaquismo.
- ✓ IMC.
- ✓ HTA.
- ✓ Tensión arterial sistólica (TAS).
- ✓ Tensión arterial diastólica (TAD).
- ✓ Indicadores de laboratorio clínico: glicemia, colesterol total, triglicéridos, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDLc).
- ✓ DAS28.
- ✓ Eritrosedimentación (VSG).
- ✓ Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs).
- ✓ Factor reumatoideo (FR).

### Técnicas y procedimientos

Los datos de cada paciente se recogieron en una planilla de recolección de datos. Todos los participantes se valoraron integralmente por un especialista en Medicina Interna, miembro del grupo de investigación. La valoración de la actividad de la enfermedad se realizó por un médico especialista en Reumatología; para ello se utilizó el DAS28. Estos resultados se interpretaron de la manera siguiente:

<b>Remisión</b>	<b>DAS28: &lt; 2,6</b>
<b>Baja actividad</b>	DAS28: 2,6 - 3,2
<b>Actividad moderada</b>	DAS28: > 3,2 - 5,2
<b>Alta actividad</b>	DAS28: > 5,2

En el examen físico se tuvo en cuenta el cálculo del IMC para una adecuada valoración nutricional del individuo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). La toma de la presión arterial se realizó en el brazo derecho con el paciente sentado, después de un reposo de 5 minutos. La aparición (fase I) y desaparición (fase V) de los sonidos de Korotkoff se usaron para definir las tensiones sistólicas y diastólicas, respectivamente.

A todos los participantes se les realizaron los siguientes exámenes:

#### Ecografía Doppler carotídea

El ecodoppler carotídeo se realizó a todos los pacientes por un especialista en Imagenología del Centro Internacional La Pradera, que desconocía la clasificación (a ciegas). Se empleó un equipo Mindray DC 8, equipado con transductor lineal de 7-12 MHz y software correspondiente. Cada participante se examinó en decúbito

supino con el cuello ligeramente hiperextendido y la cabeza hacia el lado contralateral a la arteria estudiada.

**Determinaciones de laboratorio**

La toma de sangre para obtener las variables de laboratorio se realizó con el paciente sentado, por punción venosa en la flexura del codo, previa desinfección con alcohol a 76º y secado con torunda estéril; al paciente con 12 horas de ayunas se le extrajo 10 ml de sangre con jeringuilla desechable de 20 ml. La sangre se depositó en tubos secos de vidrio de 13 x 100 mm; se dejó coagular espontáneamente. A continuación, se centrifugó a 2500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente y se decantó el suero en viales Eppendorf con tapa para cada uno de los pacientes. Los parámetros de laboratorio se procesaron en un autoanalizador COBAS C-311, con reactivos, calibrador y control suministrados por ROCHE.

Para el procesamiento de la información se creó una base de datos automatizada con la hoja de cálculo electrónica Excel 2007. Los datos primarios se procesaron con los programas informáticos SPSS para Windows versión 21 y EPIDATA versión 3.1.

Las variables cualitativas se describieron estadísticamente mediante frecuencias absolutas y cifras porcentuales, mientras que para la descripción de los valores de las variables cuantitativas se utilizaron la media y la mediana, como medidas de tendencia central, la desviación estándar (DE) y el rango intercuartílico (RI), como medidas de dispersión.

La investigación de la asociación entre variables cualitativas se materializó con la prueba homónima sustentada en la distribución  $\chi^2$  (“ $\chi$  al cuadrado de asociación” o “ $\chi$  al cuadrado de independencia”). Para la comparación de variables cuantitativas que no siguieron una distribución normal o cualitativas ordinales se empleó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (dos grupos). Como hipótesis nula se planteó que los grupos de la variable cuantitativa eran equivalentes en su posición para las diferentes categorías de la variable independiente cualitativa.

El árbol de clasificación (test de reducción de variables como parte integrante de este) sirvió también como soporte para la indagación de la influencia simultánea de un conjunto de variables (“independientes” o “predictoras”) en los resultados de alguna otra variable (“dependiente” u “objeto de predicción”) que puede modificarse en función de aquellas.

En todos los casos se utilizó un nivel de significación de 0,05. En el caso de las pruebas de normalidad y de igualdad de las varianzas, la *p* debía ser mayor de 0,05, para asumir que la variable tenía una distribución normal e iguales varianzas. Los resultados obtenidos se presentaron en tablas y figuras.

**Aspectos éticos**

La investigación estuvo justificada desde el punto de vista ético; se llevó a cabo según las normas de la investigación científica vigente, emanadas de la Declaración de Helsinki de 1964, adaptada a su última enmienda en el 2013.<sup>(10)</sup> A las personas que formaron parte de la investigación se les explicó previamente los objetivos del estudio y la importancia de su participación. Se garantizó la confidencialidad de la información que ellos aportarían y la posibilidad de abandonar el estudio, si así lo deseaban.

**Limitaciones del estudio**

La principal limitación del estudio está en no considerar el tratamiento de la AR en el análisis.

**Resultados**

Se estudiaron 110 casos con AR. En la tabla 1 se describen las características generales de los individuos investigados.

**Tabla 1** - Características demográficas y generales de los pacientes con AR

Variable	Pacientes AR (n = 110)	
		n
Edad (años)	Mediana / RI	41,0 / 35,0 - 48,0
	Min-máx.	19,0 - 59,0
Estratificación edad (%)	≤ 40 años	48 / 43,6
	> 40 años	62 / 56,4
Sexo (%)	Masculino	24 / 21,8
	Femenino	86 / 78,2
	Media / DE	8,9/5,4
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	Mediana / RI	8,0/5,0-12,0
	Min-máx.	1,0-30,0
Mujer	Mediana / RI	86 / 8,0 / 5,0 - 12,0
Mujer ≤ 40 años	Mediana / RI	36 / 7,5 / 4,0 - 10,8
Mujer > 40 años	Mediana / RI	50 / 8,0 / 6,0 - 12,2
Hombre	Mediana / RI	24 / 8,5 / 6,0 - 12,0
Tiempo de evolución de la enfermedad Estratificado (%)	< 10 años	65 / 59,1
	≥ 10 años	45 / 40,9
	Media / DE	31,4 / 0,8
Edad de comienzo de la enfermedad	Mediana / RI	110 / 32,0 / 24,0-50,0
	Min-máx.	11,0-50,0

*Leyenda:* AR: Artritis reumatoide; DE: Desviación estándar; RI: Rango intercuartílico.

*Fuente:* Historia clínica.

Como puede apreciarse en la tabla 1 el valor de la mediana de edad de los casos con AR fue de 41,0 años (RI: 35,0 - 48,0 años). Predominaron los casos de 40 años o más (56,4 %) y del sexo femenino (78,2 %), para una relación mujer:hombre de 3:1. El valor de la mediana del tiempo de duración de la enfermedad en la totalidad de los pacientes fue de ocho años (RI: 5,0 - 12,0 años). El 59,1 % de los pacientes tenía menos de 10 años de evolución de la enfermedad, el porcentaje restante tenía 10 años o más. La edad promedio al diagnóstico fue de 31,4 años.

**Tabla 2** - Frecuencia de EAS en pacientes con AR según estratificación de edad

Variables	EAS Sí		EAS No	
	n	(%)	n	(%)
≤ 40 años	26	51,0	25	49,0
> 40 años	33	55,9	26	44,1
<b>Total (n = 110)</b>	<b>59</b>	<b>53,5</b>	<b>51</b>	<b>46,4</b>

*Leyenda:* EAS: enfermedad aterosclerótica subclínica.

*Fuente:* Historia clínica.

Cuando se analizó la frecuencia de EAS en pacientes con AR se observó que en el 53,5 % de estos existían evidencias de la presencia de aterosclerosis y este comportamiento se pone de manifiesto tanto en el análisis general, como en el análisis en ambos grupos etarios (tabla 2).

En la tabla 3 se analizó, de manera comparativa, el comportamiento de variables demográficas y clínicas en los pacientes con AR con placas y sin EAS. Puede observarse que el valor de la mediana de edad fue igual en ambos grupos, las variaciones se observaron en la

dispersión de los datos con relación a la mediana. Cuando se analizó la edad por categorías el porcentaje de pacientes con placas fue aproximadamente un 4 % superior en los pacientes con más de 40 años.

**Tabla 3** - Presencia de EAS, según características demográficas y clínicas generales en pacientes con AR

Variables		EAS Sí		EAS No		p
		n		n		
<b>Edad (años)</b>	Mediana/RI	59	41,0 / 34,0 - 49,0	51	41,0 / 34,0 - 47,0	0,651*
<b>Edad estratificada (%)</b>	≤ 40 años	26	51,0	25	49,0	0,604**
	> 40 años	33	55,9	26	44,1	
<b>Sexo (%)</b>	Masculino	13	54,2	11	45,8	0,953*
	Femenino	46	53,5	40	46,5	
<b>Tabaquismo</b>	Sí	14	53,8	12	46,2	0,980
	No	45	53,6	39	46,4	
<b>IMC (%)</b>						
<b>Bajo peso/normopeso</b>		33	53,2	29	46,8	0,922**
<b>Sobrepeso/ Obeso</b>		26	54,2	22	45,8	
<b>HTA (%)</b>	Sí	16	64,0	9	36,0	0,237**
	No	43	50,6	42	49,4	
<b>TAS (mmHg)</b>	Mediana/RI	59	125,0/ 115,0 - 132,0	51	125,0/ 120,0 - 137,5	0,259*
		59	80,0/ 70,0 - 86,5	51	82,0/ 70,0 - 89,0	
<b>TAD (mmHg)</b>	Mediana/RI	59	77,8/ 70,0 - 86,5	51	77,8/ 70,0 - 89,0	0,393*
		59	22,2/ 12,2 - 32	51	22,2/ 12,2 - 29	
<b>DM (%)</b>	Sí	2	22,2	7	77,8	0,078***
	No	57	56,4	44	43,6	
<b>Glucosa (mmol/L)</b>	Mediana/RI	59	4,6/3,8 - 5,6	51	5,1/4,2 - 6,1	0,196*
<b>Colesterol total (mmol/L)</b>	Mediana/RI	59	2,5/1,9 - 3,2	51	2,2/1,8 - 2,9	0,123*
<b>LDLc (mmol/L)</b>	Mediana/RI	59	3,2/2,8 - 3,8	51	2,9/2,4 - 3,3	0,025*
<b>HDLc (mmol/L)</b>	Mediana/RI					
	Hombre	13	1,4/0,90 - 1,90	11	1,2/0,85 - 1,95	0,772*
	Mujer	46	1,6/1,1 - 2,2	40	1,2/0,91 - 1,74	0,098*
<b>Triglicéridos (mmol/L)</b>	Mediana/RI	59	1,23/0,85 - 2,02	51	1,20/0,86 - 1,56	0,464*

**Leyenda:** IMC: Índice de masa corporal; HTA: Hipertensión arterial; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; DM: Diabetes mellitus; LDLc: Lipoproteína de baja densidad-colesterol; HDLc: Lipoproteína de alta densidad-colesterol; RI: Rango intercuartílico; \*\*Prueba de ji al cuadrado de Pearson; \*\*\*Prueba de Fisher; RP: Razón de prevalencia.

**Fuente:** Historia clínica.

La frecuencia de placas en hombres y mujeres fue muy similar, aunque la mayor se encontró en los pacientes del sexo masculino (tabla 3). También fue similar la frecuencia de individuos con placas entre fumadores y no fumadores y, al igual que en los casos anteriores, las diferencias encontradas no fueron significativas desde el punto de vista estadístico ( $p > 0,05$ ).

El valor de la mediana del IMC se correspondió con el de un individuo normopeso, tanto en los pacientes con placas, como en aquellos sin placas. Solo cuando se analizó el estado nutricional se observó que la frecuencia de pacientes con placas era un 1 % superior en los individuos con sobrepeso u obesos.

La frecuencia de individuos con placas, si el paciente presentaba HTA, era de un 64,0 %, valor superior al de los individuos con HTA y sin placas (36 %). Este porcentaje también era superior en 14 puntos porcentuales al encontrado en los individuos con placas y sin HTA. Sin embargo, los valores de la mediana de la TAS y de la TAD

eran iguales; las variaciones observadas en estos casos correspondían a la dispersión de los datos con respecto al valor de la mediana.

Los pacientes con DM y con placas eran menos frecuentes (más de un 24 %) que los pacientes sin DM y con placas; pero, de los nueve pacientes con DM, solo dos presentaban placas (22,2 %,  $p = 0,078$ ). El valor de la mediana del nivel de glucosa en sangre en ayuna fue menor en los pacientes con placas; sin embargo, las diferencias encontradas no fueron significativas desde el punto de vista estadístico.

Cuando se analizó el perfil lipídico de los pacientes pudo observarse que el valor de la mediana de los niveles de colesterol fue superior en los pacientes con placas, al igual que el valor de la mediana de los niveles de LDLc en estos pacientes. El valor de la mediana de las HDLc fue superior en los pacientes con EAS y este comportamiento se observó, tanto en hombres como en mujeres.

El valor de la mediana de los niveles de triglicéridos en los pacientes con placas fue superior al de los pacientes que no presentaban placa. Cuando los pacientes presentaban algún tipo de dislipidemia era más frecuente que mostraran EAS y esta frecuencia fue superior al 55 %.

En la tabla 4 se analizó un grupo de características clínicas importantes en este tipo de pacientes. Puede observarse que el valor de la mediana del tiempo de evolución de la enfermedad fue casi dos veces superior en los pacientes que presentaban placas con respecto a aquellos no las presentaban (11,0 vs. 6,0 años,  $p = 0,000$ ). Al emplearse como punto de corte los 10 años, se observó que, cuando los pacientes tenían 10 años o más de evolución de la enfermedad, el 77,8 % presentaba placas; sin embargo, cuando el tiempo de evolución de la enfermedad era menor de 10 años, solo el 36,9 % de los pacientes presentaba EAS. La probabilidad de presentar EAS, si el paciente presentaba 10 años o más de evolución de la enfermedad, fue 2,106 veces superior.

El valor de la mediana del DAS28, instrumento para medir la actividad de la enfermedad, fue superior en los pacientes con EAS; este valor se correspondía con una actividad baja, mientras que en los pacientes sin placas el valor de la mediana obtenido se correspondió con un estado de remisión de la enfermedad. Cuando se analizó el DAS28 desde el punto de vista clínico se observó que el 85,0 % de los pacientes en remisión no presentaban placas. El 75,6 % de los pacientes con algún nivel de actividad presentaba placas. La prevalencia de placas, dado que el paciente presentara algún nivel de actividad de la enfermedad, fue aproximadamente cinco veces superior a la de un paciente en remisión. En todos los casos se pudo descartar la hipótesis nula de no existencia de asociación entre las variables DAS28 vs. presencia de placas ( $p = 0,000$ ).

El valor de la mediana de la eritrosedimentación en los pacientes con placas fue dos veces superior al encontrado en los que no tenían placas. El valor de la mediana de la PCRhs en los pacientes con EAS fue más cuatro veces superior al valor encontrado en el caso de los que no tenían placas. El 71,4 % de los pacientes con niveles de PCRhs por debajo de 1 mg/L no presentaba EAS. La totalidad de los pacientes que presentó un factor reumatoideo positivo mostró también EAS, lo que contrasta con el porcentaje de pacientes que presentaban una AR con factor reumatoideo negativo; de ellos solo el 7,3 % presentaba placa. La prevalencia de EAS en los pacientes con factor reumatoideo positivo fue aproximadamente 14 veces superior.

Para la identificación de las variables, que de manera independiente

se relacionaban con la presencia de EAS, se utilizó un árbol de decisiones (fig. 1).

**Tabla 4** - Presencia de EAS, según características clínicas de la enfermedad

Variables	EAS Sí		EAS No		p	RP	IC-95 %
	n	%	n	%			
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	Mediana/RI	11,0/6,0 - 14,5	51	60,5	0,000	*	
	≥ 10 años	77,8	10	22,2	0,000		1,48-3,001
Tiempo de evolución de la enfermedad estratificada	< 10 años	35	36,9	41	63,1	**	
	DAS28	Mediana/RI	3,2/2,8 - 3,6	2,4	2,4/2	0,000	*
Clasificación DAS28 (%)	Remisión < 2,6	6	15,0	34	85,0	0,000	**
	Baja actividad moderada > 3,2 - 5,2	26	61,9	16	38,1	0,000	**
DAS28 estratificado	≥ 2,6	53	75,6	17	24,4	0,000	2,38-10,68
	< 2,6	6	15,0	34	85,0	**	
Mediana VSG (mm/h)	Mediana/RI	22,0/33,0	11,0/12,5	0,000	*		
	VSG (%)	Elevado	37	90,2	4	9,8	0,000
PCRhs (mg/L)	Mediana/RI	5,3/1,0 - 7,0	1,0/1,9	0,000	*		
	Bajo riesgo < 1,0 mg/L	10	28,6	25	71,4	0,000	*
PCRhs (%) Clínica	Riesgo moderado 1,0-3,0 mg/L	6	27,3	16	72,7	0,000	*
	Alto riesgo > 3 mg/L	43	81,1	10	18,9	0,000	*
Factor reumatoideo (%)	Positivo	55	100	0	0,0	0,000	13,75-35,33
	Negativo	4	7,3	51	92,7	**	

*Leyenda:* \*Prueba U de Mann Whitney; \*\*Prueba de ji al cuadrado de Pearson; \*\*\*Prueba de Fisher.

*Fuente:* Historia clínica.

De acuerdo con el modelo generado, se puede apreciar que las variables que de manera independiente se relacionaron con la presencia de placas fueron: factor reumatoideo ( $p = 0,000$ ), DAS28 ( $p = 0,004$ ) y HDLc ( $p = 0,031$ ). Si los pacientes presentaban factor reumatoideo positivo, la totalidad presentaba placas; si el DAS28 era de 2,6 o más, que sugiere actividad de la enfermedad y si los pacientes presentan valores de HDLc superiores a 1,38 mmol/L. El modelo fue capaz de clasificar adecuadamente el 100 % de los pacientes sin placas y el 93,2 % de los pacientes con placas. La capacidad global del modelo de clasificar de forma adecuada a los pacientes fue de un 96,4 %. El riesgo estimado de clasificación inadecuada, determinado mediante validación cruzada, fue de un 4,5 %.

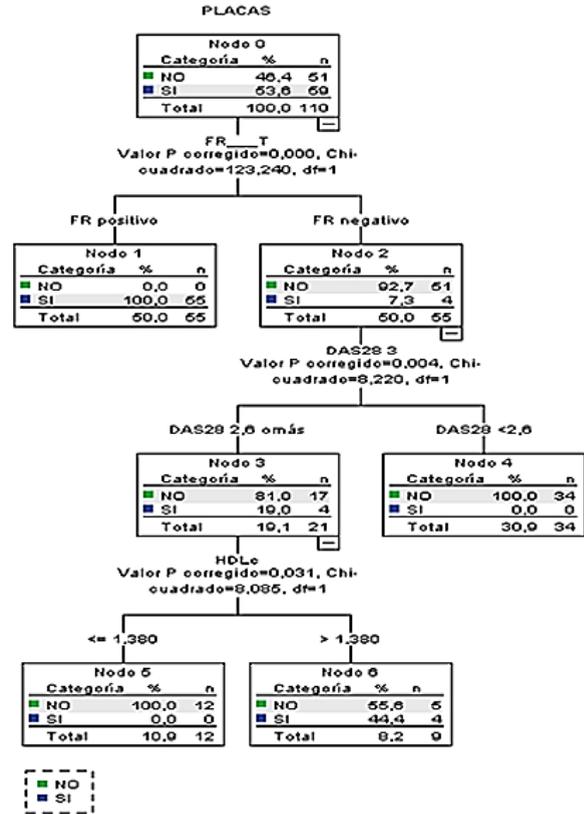
## Discusión

Cuando se estudiaron las características demográficas de los pacientes estudiados se observó que, de acuerdo con las edades, estos tenían una media de edad de 41 años. En el meta-análisis realizado por Ambrosino y otros,<sup>(11)</sup> acerca de la aterosclerosis subclínica en pacientes con AR, que incluyó 59 estudios con un diseño de caso-control, se observó que la edad promedio registrada oscilaba entre 36,1 y 63,0 años.

En el presente trabajo predominaron de pacientes del sexo femenino. Se ha planteado que la frecuencia de la enfermedad es tres veces mayor en las mujeres desde la adolescencia tardía hasta la cuarta

década de la vida, aspecto este que el presente estudio no se contradice, pues el valor de la mediana de edad se corresponde con la cuarta década de la vida.<sup>(12)</sup>

**Fig. 1** – Árbol de decisiones para la identificación de variables que se asocian de manera independiente con la presencia de EAS en pacientes con AR.



*Fuente:* Elaboración propia.

Con respecto al tiempo de duración de la enfermedad reportado en el presente estudio, se encuentra dentro del rango de tiempo descrito en los artículos incluidos en el estudio de Ambrosino y otros<sup>(11)</sup> (0,45 - 17,1 años); además, en el conjunto de estudios incluidos en el meta-análisis predominan aquellos donde la media del tiempo de evolución de la enfermedad es menor de 10 años.

En el presente estudio predominaron los pacientes con menos de 10 años. Esta característica de la serie de pacientes estudiados pudiera estar relacionada con el hecho de que se excluyeron del estudio aquellos individuos con una enfermedad aterosclerótica clínica.

La edad de inicio de la enfermedad en el presente estudio se corresponde con la de un adulto joven. Cuando se analizaron los reportes de la edad de comienzo de la enfermedad se aprecia que Alam y otros<sup>(13)</sup> estudiaron 633 pacientes con AR en una institución de salud de nivel terciario y la media de la edad de comienzo de la enfermedad para las mujeres fue de 38,5 años (DE 12,4 años), mientras que para los hombres fue de 44,8 años (DE 13,12 años), lo cual abarca la mediana de edad reportada en el presente estudio.

Cuando se analizó la frecuencia de la enfermedad subclínica se observó que esta era significativamente superior en los pacientes con

AR mayores de 40 años. Ambrosino y otros<sup>(11)</sup> reportaron una prevalencia de placas de un 32,7 % en los pacientes con AR y de un 11,4 % en los controles, para un OR de 3,61 (IC 95 %: 2,65 - 4,93;  $p < 0.00001$ ).

Aun cuando las diferencias no fueran significativas desde el punto de vista estadístico, la frecuencia de tabaquismo, HTA, los valores de colesterol y de LDLc fueron superiores en los pacientes que presentaban placas; pero, solo en el caso de la frecuencia de valores colesterol por encima de 5,2 mmol/L y los valores de LDLc la diferencia fue significativa estadísticamente. Vale señalar que el 100 % de los pacientes con valores de colesterol total por encima de 5,2 mmol/L presentaron placas.

Los niveles de triglicéridos fueron siempre superiores en los pacientes con placas. En la población no afectada por AR se plantea que los niveles de triglicéridos en el plasma son una medida de los triglicéridos en las lipoproteínas unidas a ApoB. La elevación de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos se asocia con la elevación del riesgo de ECVA. Si bien los valores de HDLc están por debajo de los niveles considerados como normales, los valores que se encontraron en los pacientes con placas fueron superiores a los encontrados en los pacientes sin placas. Esto pudiera interpretarse como contradictorio, pero deberán tenerse en cuenta aspectos como no considerar en el estudio el tratamiento, el tiempo y las dosis, pues se ha observado, por ejemplo, que el tratamiento con Baricitinib incrementa las concentraciones plasmáticas de LDLc y HDLc (ambas lipoproteínas están aumentadas en los pacientes con placas con relación a los pacientes sin placas, en el presente estudio).<sup>(14,15)</sup>

En la mayoría de los análisis previos no se pudo descartar la influencia del azar; sin embargo, en el análisis bivariado de variables relacionadas con la inflamación y la enfermedad se pudo observar una posible asociación entre la presencia de EAS y el tiempo de evolución de la enfermedad, la actividad de la enfermedad, el VSG, la PCRhs y el FR. Lo que apunta hacia la importancia de la inflamación en estos pacientes, como se ha observado en otros estudios.<sup>(16,17,18,19,20)</sup>

En el presente estudio solo el FR positivo se asoció de manera independiente y absoluta con la presencia de EAS. En aquellos pacientes con FR negativo la actividad de la enfermedad y valores de HDLc por encima de 1,38 mmol/L se asociaron de forma independiente. Estos resultados pueden estar relacionados con el número de pacientes incluidos en el estudio, que no sean suficientes para obtener una potencia adecuada en el análisis estadístico y ponderar adecuadamente la importancia de estos factores.

El FR está asociado con la secreción de proteínas proinflamatorias y esta relación está influenciada por el isotipo involucrado. Si bien se asocia en algunos pacientes con valores de HDLc superiores a 1,38 mmol/L, hoy se conoce que no basta con estén elevados, sino también su funcionalidad en la extracción de colesterol.<sup>(21,22,23)</sup>

Se pudo demostrar la mayor frecuencia y aceleración de la EAS en los pacientes con AR, así como la relación con factores no tradicionales como el FR y la actividad de la enfermedad. Es importante pues orienta al manejo de prevención de la EAS y la posibilidad de revertir la enfermedad.

## Conclusiones

Existe una elevada prevalencia de enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con AR y es más evidente en los menores de

40 años, asociada a marcadores de inflamación y actividad de la enfermedad de manera independiente.

## Referencias bibliográficas

- Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Hernández Martínez AA, González Otero ZA, Alcocer Varela J, Cardiel MH. Prevalence of musculoskeletal complaints and disability in Cuba. A community-based study using the COPCORD core questionnaire. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:739-42. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1138339/>
- Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):863-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>.
- Van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: A cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1395-400. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094151>.
- Stamatelopoulos KS, Kitis GD, Papamichael CM, Chrysoshoou E, Kyrkou K, Georgiopoulos G, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1702-8. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.190108>
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.18.1837>
- Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitis GD, van Riel P, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):48-54. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211735>.
- Fries DJ, Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>
- Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2625-36. DOI: <https://doi.wiley.com/10.1002/art.21235>.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki Fortaleza, Brasil: 64th World Medical Association General Assembly; 2013 [acceso 04/10/2017]. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.
- Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, Di Minno MN. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):916-30. DOI: <https://doi.org/10.1160/TH14-11-0921>
- Favalli EG, Biggoggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(3):333-45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8672-5>
- Alam SM, Kidwai AA, Jafri SR, Qureshi BM, Sami A, Qureshi HH, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis in a tertiary care unit, Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2011 [acceso 12/09/2023];61(2):123-6. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21375157/>

14. Qiu C, Zhao X, She L, Shi Z, Deng Z, Tan L, et al. Baricitinib induces LDL-C and HDL-C increases in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-0994-7>
15. Giraud C, Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Soubrier M, Lhomme M, et al. Alterations of HDL particle phospholipid composition and role of inflammation in rheumatoid arthritis. *J Physiol Biochem.* 2019;75(4):453-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13105-019-00694-4>
16. Xie B, He J, Liu Y, Liu T, Liu C. A meta-analysis of HDL cholesterol efflux capacity and concentration in patients with rheumatoid arthritis. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01444-6>
17. Westerlind H, Rönnelid J, Hansson M, Alfredsson L, Mathsson-Alm L, Serre G, et al. Anti-Citrullinated Protein Antibody Specificities, Rheumatoid Factor Isotypes, and Incident Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1658-67. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41381>
18. Giraud C, Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Soubrier M, Lhomme M, et al. Alterations of HDL particle phospholipid composition and role of inflammation in rheumatoid arthritis. *J Physiol Biochem.* 2019;75(4):453-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13105-019-00694-4>
19. Quevedo-Abeledo JC, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Armas-Rillo L, Armas-González E, Machado JD, et al. Differences in HDL-Cholesterol Efflux Capacity Between Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24407>
20. Su X, Zhang G, Cheng Y, Wang B. New insights into the emerging effects of inflammatory response on HDL particles structure and uncton. *Mol Biol Rep.* 2021;48(7):5723-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24407>
21. Xie B, He J, Liu Y, Liu T, Liu C. A meta-analysis of HDL cholesterol efflux capacity and concentration in patients with rheumatoid arthritis. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01444-6>
22. Giraud C, Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Soubrier M, Lhomme M, et al. Alterations of HDL particle phospholipid composition and role of inflammation in rheumatoid arthritis. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13105-019-00694-4>
23. Charles-Schoeman C, Gugiu GB, Ge H, Shahbazian A, Lee YY, Wang X, et al. Remodeling of the HDL proteome with treatment response to abatacept or adalimumab in the AMPLE trial of patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2018;275:107-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.003>

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

#### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Danay Castro Iglesias.

*Curación de datos:* Danay Castro Iglesias, Marelys Castro Iglesias, Loida Torres Pérez, Orlando Alexis Sanz Gonzalez.

*Análisis formal:* Danay Castro Iglesias, Marelys Castro Iglesias, Loida Torres Pérez, Orlando Alexis Sanz González.

*Supervisión:* Danay Castro Iglesias, Caridad Chao Pereira, Marelys Castro Iglesias, Marlene Ferrer Arrocha.

*Recursos:* Danay Castro Iglesias, Loida Torres Pérez, Marelys Castro Iglesias.

*Investigación:* Danay Castro Iglesias, Marelys Castro Iglesias, Loida Torres Pérez, Caridad Chao Pereira, Marlene Ferrer Arrocha, Orlando Alexis Sanz González.

*Metodología:* Danay Castro Iglesias, Marelys Castro Iglesias, Loida Torres Pérez, Caridad Chao Pereira, Marlene Ferrer Arrocha.

*Administración del proyecto:* Danay Castro Iglesias.

*Redacción – borrador original:* Danay Castro Iglesias, Marelys Castro Iglesias, Loida Torres Pérez, Orlando A Sanz González.

*Redacción – revisión y edición:* Danay Castro Iglesias, Marelys Castro Iglesias, Loida Torres Pérez, Caridad Chao Pereira, Marlene Ferrer Arrocha, Orlando A Sanz González.

---

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Danay Castro Iglesias. Centro Internacional de Salud La Pradera (CIS La Pradera). La Habana, Cuba. E-mail: [danaycastroiglesias@gmail.com](mailto:danaycastroiglesias@gmail.com)



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).