

Marcadores de respuesta inflamatoria y riesgo coronario en pacientes con artritis reumatoide

Markers of inflammatory response and coronary risk in patients with rheumatoid arthritis

Dr. Ulises Mendoza Coussette,^I Dr. José Antonio Rodríguez González,^I
Dra. C. María Eugenia Alonso Biosca^{II}

^I Hospital CQD «Cmdte Faustino Pérez Hernández». Matanzas, Cuba.

^{II} Universidad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: evaluar la asociación entre los niveles séricos de Proteína C Reactiva e índices Apoproteína B/Apoproteína A1, Apoproteína B/LDL colesterol, LDL/HDL colesterol, índice aterogénico, lipoproteína (a) y componentes C3 y C4 del complemento sérico; así como la capacidad predictiva de la proteína C Reactiva, C3 y C4 complemento sobre los parámetros del lipidograma mencionados, se realizó un estudio transversal en pacientes portadores de Artritis Reumatoide y controles sanos de la provincia Matanzas.

Métodos: las determinaciones de los parámetros individuales fueron realizadas por método inmunoturbidimétrico y enzimocolorimétrico. El Software estadístico SPSS, versión 18,0 fue empleado para el procesamiento de los resultados.

Resultados: la correlación de Spearman detectó asociación de la proteína C Reactiva con los índices ApoB/LDL colesterol y LDL/HDL colesterol exclusivamente en los pacientes, Rho de Spearman= 0,439 (p=0,002); -0,300 (p=0,043), respectivamente; mientras manifestó asociación de esta con el C4 complemento en ambos grupos, Rho de Spearman= 0,355 (p=0,015); 0,376 (p=0,000), pacientes y controles, respectivamente. La proteína C reactiva predijo el índice ApoB/LDL colesterol mediante el análisis de regresión lineal en los pacientes: $R^2=0,192$ $F=10,488$ (p=0,002), en tanto las proteínas del complemento C3 y C4 estimaron significativamente el nivel de lipoproteína(a); $R^2=0,170$ $F=4,396$ (p=0,018). Los resultados apoyan la hipótesis del vínculo entre respuesta inflamatoria y predominio de Lipoproteínas de baja densidad más proaterogénicas; así como la

posible estimación de marcadores del riesgo coronario relacionados con el metabolismo lipoproteico a partir de los niveles séricos de Proteína C Reactiva, C3 y C4 complemento en pacientes con Artritis Reumatoide.

Conclusiones: la demostración de un vínculo directo entre la magnitud de la respuesta inflamatoria y el predominio de LDL más proaterogénicas; así como la utilidad de los marcadores de dicha respuesta PCR, C3 y C4 para la estimación de los marcadores de riesgo coronario ApoB/LDLc y la Lp(a) en pacientes con Artritis Reumatoide, y sugieren evaluar la asociación de los parámetros del lipidograma estudiados, con marcadores más específicos de la actividad y disfunción vascular en dicha enfermedad.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Proteína C Reactiva, lipidograma, índice ApoB/LDL colesterol, complemento sérico, lipoproteína(a).

ABSTRACT

Objective: evaluate the association between serum levels of C-reactive protein and the indices apoprotein B/apoprotein A1, apoprotein B/LDL cholesterol, LDL/HDL cholesterol, atherogenic index, lipoprotein (a) and serum complement components C3 and C4, as well as the prediction capacity of C-reactive protein, C3 and C4 complement with respect to the above mentioned lipidogram parameters. A cross-sectional study was conducted of patients with rheumatoid arthritis and healthy controls from the province of Matanzas.

Methods: individual parameters were determined by immunoturbidimetry and enzymatic colorimetry. Results were processed with the statistical software SPSS version 18.0.

Results: Spearman rank correlation spotted an association of C-reactive protein with indices ApoB/LDL cholesterol and LDL/HDL cholesterol exclusively in patients, Spearman's Rho = 0.439 (p=0.002); -0.300 (p=0.043); -0.300 (p=0.043), respectively; and an association of C-reactive protein with C4 complement in both groups, Spearman's Rho = 0.355 (p=0.015); 0.376 (p=0.000), patients and controls, respectively. C-reactive protein predicted the ApoB/LDL cholesterol index by linear regression analysis in patients: $R^2=0.192$ $F=10.488$ (p=0.002), whereas C3 and C4 complement proteins significantly estimated the level of lipoprotein (a): $R^2=0.170$ $F=4.396$ (p=0.018). Results support the hypothesis about the link between inflammatory response and the predominance of more proatherogenic low density lipoproteins, as well as the potential estimation of coronary risk markers related to lipoprotein metabolism based on serum levels of C-reactive protein, C3 and C4 complement in patients with rheumatoid arthritis.

Conclusions: demonstration of a direct link between the magnitude of the inflammatory response and the predominance of more proatherogenic LDL's, as well as the usefulness of markers of such a response PCR, C3 and C4 for the estimation of markers of coronary risk ApoB/LDLc and Lp(a) in patients with rheumatoid arthritis, suggest an evaluation of the association between the lipidogram parameters studied and more specific markers of vascular activity and dysfunction in this disease.

Key words: rheumatoid arthritis, C-reactive protein, lipidogram, ApoB/LDL cholesterol index, serum complement, lipoprotein (a), ApoB/LDL cholesterol

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide, AR, es una enfermedad crónica caracterizada por lesión, mediada por mecanismos efectores de la respuesta autoinmune, del cartílago articular y hueso subyacente con destrucción y deformación articular consecuente, principalmente de las pequeñas articulaciones, y asociada a manifestaciones extraarticulares. La misma se acompaña de una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular.¹ Varios reportes en la literatura coinciden en el hecho de que estos últimos eventos constituyen la causa más frecuente de muerte entre estos pacientes, aproximadamente un 40 % de las mismas atribuidas a enfermedad coronaria.² Epidemiológicamente se reconocen varios factores de riesgo cardiovascular en esta entidad, tanto tradicionales como específicos de la enfermedad, lo cual sumado a la elevada prevalencia de muerte cardiovascular antes referida, demanda la estratificación temprana de riesgo aterogénico en estos pacientes mediante el empleo de diferentes parámetros de laboratorio clínico, principalmente en la fase subclínica de la afectación cardiovascular.

Dada el supuesto vínculo causal entre la respuesta inflamatoria y el perfil lipídico proaterogénico en la AR se realizó este estudio con los objetivos de: evaluar la asociación entre los niveles séricos de Proteína C reactiva, PCR, e índices Apoproteína B/Apoproteína A1, Apoproteína B/LDL colesterol, LDL/HDL colesterol, índice aterogénico, lipoproteína(a), C3 y C4 complemento; así como la capacidad predictiva de la Proteína C Reactiva, C3 y C4 complemento sobre los parámetros del lipidograma antes mencionados en pacientes con Artritis Reumatoidea.

MÉTODOS

Se aplicó un diseño transversal en pacientes con Artritis Reumatoide, reclutados a través de muestreo por oportunidad, atendidos en la consulta externa de Reumatología del Hospital CQD «Faustino Pérez» de Matanzas con edad comprendida entre 18 y 65 años, de ambos sexos, en el período junio/2011 - diciembre/2012, e individuos supuestamente sanos, donantes de sangre con igual distribución de edad y sexo, atendidos en el Banco de Sangre provincial de Matanzas en el período febrero/2011-diciembre/2012, siempre que expresaran su consentimiento informado para participar en el estudio. Fueron excluidos los individuos que habiendo sido seleccionados presentasen: otros procesos inflamatorios locales o sistémicos (agudos o crónicos), obesidad central, tratamiento farmacológico con drogas de la familia estatinas. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Institución.

Obtención, preparación y almacenamiento de las muestras: las muestras de sangre se obtuvieron y los sueros se procesaron mediante protocolo convencional. En aquellos casos donde el suero no fue analizado el día de obtención, se almacenó a -20°C hasta el momento de su procesamiento.

Variables bioquímicas analizadas, métodos de determinación, y control de calidad interno

Las determinaciones de PCR, C3, C4, apolipoproteínas A1, B, y lipoproteína(a), Lp (a), se realizaron mediante método inmunturbidimétrico con empleo de los juegos reactivo de la firma CPM (FUTURA SYSTEM S.r.l.Italy). Los parámetros del lipidograma: Colesterol total y Triglicéridos fueron determinados mediante método enzimocolorimétrico con empleo de los juegos reactivos HELFA Diagnóstico. Para la determinación de colesterol HDL y LDL directo se emplearon los juegos reactivos

Centis Diagnóstico. Para la calibración y control de calidad interno se siguieron las instrucciones del fabricante de cada juego reactivo. Todas las determinaciones fueron realizadas en el analizador automático HITACHI-902.

VARIABLES CALCULADAS

Los índices: Apolipoproteína B/Apolipoproteína A1, LDL colesterol/HDL colesterol, y Apolipoproteína B/LDL colesterol, fueron determinados como el cociente entre los parámetros individuales correspondientes expresados en unidades de mg/dl.

El índice aterogénico (IA) fue determinado acorde a la siguiente expresión:³

$$\text{No-HDLc (mg/dl)} * \text{ApoB (mg/dl)} / \text{HDLc (mg/dl)} * \text{ApoA1 (mg/dl)}$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó el paquete estadístico SPSS, versión 18,0, para el procesamiento de datos. Las variables cualitativas se expresan como número de casos y porcentaje correspondiente en cada grupo estudiado, mientras que las cuantitativas se presentan mediante mediana y rango correspondiente, teniendo en cuenta la no distribución normal de varias variables analizadas mediante test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de variables entre los grupos se empleó la prueba de Mann Whitney. El análisis de asociación entre variables se llevó a cabo mediante correlación de Spearman. La predicción de los parámetros del lipidograma a partir de las variables de respuesta inflamatoria, se analizó mediante regresión lineal. Se consideró como nivel de significación un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 139 individuos en el estudio, 46 pacientes y 93 controles supuestamente sanos con edades promedio de 52(24-65) y 39(19-63), respectivamente. La distribución por sexo estuvo a favor de las féminas entre los primeros, 63 % (n=29), y de los hombres en el grupo control, 53 % (n=49). Predominaron los pacientes sin tratamiento farmacológico antireumatoideo, 53 % (n=24). (Tabla 1,2).

Para someter a prueba la hipótesis de vínculo entre la Lp(a) como partícula aterogénica promotora de respuesta inflamatoria con activación de la cascada del complemento sérico, se analizó su asociación con los niveles séricos de C3, y C4, obteniéndose asociación de sus niveles séricos con los de C4 solo en los pacientes: r de Pearson= 0,290, $p=0,051$

El análisis de predicción para los distintos parámetros del lipidograma, y los marcadores del riesgo coronario tenidos en cuenta por la PCR en los pacientes, arrojó estimación significativa ($p < 0,05$) solamente para el índice ApoB/LDL colesterol (tabla 3).

La incorporación de variables relacionadas directamente con la actividad del sistema de complemento sérico (C3 y C4) en la patogenia de la artritis reumatoide, y sus complicaciones cardiovasculares, mejoró la utilidad del perfil de respuesta inflamatoria en los pacientes analizados, al demostrar capacidad predictiva no solo sobre el índice ApoB/LDLc, sino también sobre la Lp(a) (tabla 4).

En el análisis de la contribución de predictores individuales a la predicción de los parámetros significativamente estimados se demostró el papel de la PCR como predictor independiente sobre el índice ApoB/LDLc, y la utilidad conjunta de C3 y C4 en relación a la Lp (a) (tabla 5).

Tabla 1. Variables bioquímicas estudiadas, controles v/s pacientes

Variable	Grupo		Comparación C v/s P	
	Controles (n=93)	Pacientes (n=46)	U	p
ApoB/ApoA1	0,52 (0,04 - 1,20)	0,60 (0,32 - 1,11)	1478**	0,003
LDLc/HDLc	2,31 (0,68 - 6,33)	2,62 (0,871 - 13,2)	1872	0,233
ApoB/LDLc	0,91 (0,53 - 1,52)	0,76 (0,34 - 1,34)	1444**	0,002
IA	1,45 (0,24 - 6,90)	1,80 (0,49 - 13,6)	1672*	0,037
Lp(a) (mg/dl)	14,01 (0 - 87,56)	20,37 (0 - 122)	1891	0,268
PCR (mg/L)	1,90 (0 - 29)	6,95 (0,20 - 163)	836**	0,000
C3 Complemento (gr/L)	1,30 (0,72 - 2,68)	1,14 (0,40 - 1,95)	1592*	0,014
C4 Complemento (gr/L)	0,30 (0,13 - 0,65)	0,31 (0,08 - 0,66)	2066	0,745

P= Pacientes C= Controles p= probabilidad asociada a prueba de hipótesis U= Estadígrafo de prueba de hipótesis Mann-Whitney

* significativo para $\alpha = 0,05$ ** significativo para $\alpha = 0,01$

Tabla 2. Proteína C Reactiva. Asociación con restantes variables analizadas
(correlación de Spearman)

Variable Correlacionada con PCR	Grupo			
	Controles (n=93)		Pacientes (n=46)	
	RS	P	RS	p
ApoB/ApoA1	- 0,150	0,152	- 0,190	0,205
LDLc/HDLc	- 0,312**	0,002	- 0,300*	0,043
ApoB/LDLc	0,006	0,952	0,439**	0,002
IA	- 0,263*	0,011	- 0,213	0,156
C3 complemento	0,453**	0,000	0,189	0,208
C4 complemento	0,376**	0,000	0,355*	0,015
Lp(a)	- 0,095	0,364	-0,039	0,796

RS= Coeficiente de correlación Rho de Spearman

Tabla 3. Predicción del índice ApoB/LDLc por PCR (Regresión lineal simple) en los
pacientes estudiados

Variable dependiente	Variable Predictora: PCR								
	Ajuste del modelo			Prueba de hipótesis para pendiente (β)			Prueba de hipótesis para intercepto (I)		
	R ²	F	p	β	t	p	I	t	p
ApoB/LDLc	0,192**	10,488	0,002	0,004**	3,209	0,004	0,696**	12,513	0,000

R² =Coeficiente de determinación F = Estadígrafo de Fisher I= Intercepto t= Estadígrafo
de prueba de hipótesis para β

Tabla 4. Predicción de parámetros del lipidograma por variables de respuesta inflamatoria (regresión lineal múltiple) en los pacientes analizados

Variable dependiente	Variables predictoras: PCR, C3c, C4c		
	Ajuste del modelo de regresión		
	R ²	F	P
ApoB/ApoA1	0,058	0,863	0,468
LDLc/HDLc	0,054	0,622	0,649
ApoB/LDLc	0,231*	4,204	0,011
IA	0,055	0,809	0,496
Lp(a)	0,209*	3,703	0,019

Tabla 5. Análisis de la contribución de los predictores individuales en la estimación del índice Apo B/ LDLc y Lp(a) (Regresión lineal múltiple)

Predictor	Índice ApoB/LDLc			Lipoproteína(a)		
	β	t	p	β	t	p
PCR	0,005**	3,623	0,001	-0,182	-1,446	0,155
C3	-0,010	-0,078	0,939	-20,422*	-2,108	0,041
C4	-0,515	-1,523	0,141	78,195**	2,788	0,008
Intercepto	0,772**	5,490	0,000	24,198*	2,157	0,037

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye la primera evidencia en relación a la hipótesis de asociación entre marcadores de respuesta inflamatoria y lipidograma proaterogénico en pacientes con AR en la provincia Matanzas (tablas 1 y 2). Se manifestaron las dos premisas implicadas en dicha hipótesis: perfil lipídico proaterogénico y mayor actividad inflamatoria, con consumo de complemento sérico acompañante en pacientes (tabla 1). La puesta en evidencia de un perfil lipídico proaterogénico en una muestra de individuos constituida mayoritariamente por pacientes con AR de reciente comienzo, menor de 2 años desde el debut clínico⁴ (52 % de pacientes incluidos, resultado no tabulado), en relación a la población sana, mediante la determinación de índices séricos, refleja su mayor sensibilidad para detectar y estratificar el riesgo

aterogénico frente a los parámetros individuales del lipidograma. En apoyo a esta idea, no se detectaron diferencias entre los grupos analizados en cuanto a los niveles de HDL colesterol, ni Apolipoproteína B, 1.16 frente a 1,13 mmol/L ($p=0,770$) y 85,39 frente a 90,12 mg/dl ($p=0,479$) en pacientes v/s controles, respectivamente (resultado no tabulado). Sin embargo, se detectaron niveles significativamente superiores de LDL colesterol, 3,39 v/s 2,64 mmol/L ($p=0,001$), y menores de apoproteína A1, 143,85 v/s 179,62 mg/dl ($p=0,001$) en los pacientes. La disminución en los niveles de HDL colesterol en pacientes con AR activa ha sido reportada por diferentes autores como parte de la dislipidemia que acompaña a esta enfermedad.^{5, 6} Paradójicamente, este parámetro puede elevarse a consecuencia de algunas terapias.⁶ Los reportes sobre la variación del índice aterogénico clásico, Colesterol total / HDL colesterol, en pacientes con AR tratados con drogas antireumatoideas modificadoras de la enfermedad, son contradictorios.⁷ En el presente estudio se tuvieron en cuenta para su determinación no solo fracciones del colesterol, sino también los niveles de las principales apolipoproteínas indicadoras del número de partículas lipoproteicas pro y antiaterogénicas circulantes, ApoB y Apo A1, acorde a lo actualmente recomendado.³ Este parámetro evidenció el mayor riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes, aún en etapa temprana de la misma.

El carácter dual, trombogénico y aterogénico, de la Lp (a) ha suscitado su análisis en diferentes poblaciones concluyéndose su papel como marcador de riesgo cardiovascular independiente.⁸

El polimorfismo genético existente con relación a su apoproteína(a), determinante de la variabilidad de sus niveles séricos en la población, puede explicar la presencia de rangos solapados de distribución entre pacientes y controles y consecuentemente, la no diferencia significativa encontrada entre los grupos en el presente estudio (tabla 1). En relación a esto los reportes en la literatura son contradictorios.⁹⁻¹¹

El carácter inespecífico de la respuesta inflamatoria y su impacto sobre el metabolismo lipoproteico en diferentes contextos, subclínicos o no, fue manifiesto a través de la asociación mostrada entre la PCR y parámetros del lipidograma; así como con las restantes proteínas de fase aguda tenidas en cuenta, C3 y C4, en ambos grupos de individuos analizados, tabla 2. A pesar de ello, el ataque a las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) circulantes por enzimas con actividad lipolítica liberadas desde células inflamatorias activadas; ejemplo: Fosfolipasa A2 secretora que asocia con lipoproteínas (Lp-PLA2), favorece la depleción del contenido de colesterol en las LDL, y conversión de estas en partículas más pequeñas. Esto alcanza magnitud significativa sólo en pacientes sometidos a un proceso crónico autoinmune-inflamatorio, lo cual pudiera explicar el carácter específico de la correlación entre PCR y el marcador indirecto de LDLs pequeñas y densas (ApoB/LDLc), en pacientes. En el grupo control, la presencia de menores niveles de LDL colesterol y mayores de Apolipoproteína A1 pudiera explicar la disminución de los índices LDLc/HDLc e IA frente a la PCR (correlación negativa) (tabla 2), a pesar de existir valores de Proteína C Reactiva en rango de referencia, 0-6 mg/L.

El riesgo aterogénico no solamente depende del número de partículas de LDL circulante; sino también del tipo predominante. Ha sido reportado un predominio de LDL pequeñas y densas en la AR,¹² lo cual debe ser tenido en cuenta como factor contribuyente al mayor riesgo cardiovascular e incidencia de eventos coronarios en estos pacientes si se tiene en cuenta la mayor afinidad de estas por los proteoglicanos de la íntima arterial, mayor propensión a permanecer en la pared arterial, y sufrir modificaciones proaterogénicas como su oxidación. A pesar de la relación directa propuesta entre el valor de este índice y el predominio de LDL pequeñas y densas, en el presente estudio se obtuvo mayor valor promedio para este marcador en el grupo control, 0,90 v/s 0,76 ($p=0,002$), lo cual consideramos se deba a los mayores niveles de LDL colesterol encontrados en los pacientes anteriormente referido. El mayor

contenido de colesterol en la LDL ha sido asociado también a una mayor injuria oxidativa sobre las LDL y riesgo aterogénico consecuente.

No sólo se demostró la asociación entre el índice ApoB/LDLc y la PCR en los pacientes, sino además, la capacidad predictiva de esta sobre aquel (tabla 3), a diferencia de lo encontrado para los restantes índices entre parámetros individuales del lipidograma analizados (tabla 4). Un valor agregado de estos resultados es que la determinación cuantitativa de PCR se encuentra al alcance de algunos laboratorios de nuestro país en los niveles primario y secundario de atención de salud, lo cual, sumado al carácter subclínico de la enfermedad aterosclerótica en los primeros años de evolución de la AR, podría repercutir positivamente en la estratificación del riesgo cardiovascular de estos pacientes, mediante la estimación efectiva del índice ApoB/LDLc a partir de un parámetro de probada sensibilidad durante la fase activa de la AR, la PCR. Además esto se refuerza por el carácter de predictor independiente que mostró la PCR al incorporar al modelo de regresión otros marcadores de la actividad inmunológica en la AR dependiente de la formación de inmunocomplejos, C3 y C4, los cuales no mostraron contribución significativa a la estimación (tabla 5).

Igual consideración se extiende al conjunto de marcadores de respuesta inflamatoria considerados (PCR, C3 y C4) en la estimación de un mediador de riesgo coronario no menos importante, la Lp (a). Así, la asociación directa significativa entre este marcador y el C4, aquí detectada, sugiere la hipótesis de su posible carácter de reactante de fase aguda, y vínculo con el consumo de complemento que acompaña a la AR, dada la estimación negativa que sobre la Lp (a) demostró el C3. De cualquier modo, esta hipótesis necesitará de estudios adicionales.

Los resultados permiten concluir que la demostración de un vínculo directo entre la magnitud de la respuesta inflamatoria y el predominio de LDL más proaterogénicas; así como la utilidad de los marcadores de dicha respuesta PCR, C3 y C4 para la estimación de los marcadores de riesgo coronario ApoB/LDLc y la Lp (a) en pacientes con Artritis Reumatoide, y sugieren evaluar la asociación de los parámetros del lipidograma estudiados, con marcadores más específicos de la actividad y disfunción vascular en dicha enfermedad.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento a los Msc. Silvio Soler y Juan Carlos Polo Vega por su asesoramiento al análisis estadístico efectuado; así como al personal técnico del laboratorio clínico del hospital Faustino Pérez Hernández y banco de sangre provincial, por su colaboración durante la toma de muestras en los individuos estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tracey E T, Vasileios F, and Kitas GD. Dyslipidaemia in Rheumatological Autoimmune Autoimmune Diseases. *Open Cardiovasc Med J.* 2011, 5: 64-75.
2. Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, and Boumpas DT. Metabolic Syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther.* 2008, 10(3):207-28.

3. Wallach J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2006:142.
4. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de la artritis reumatoide. Reumatología clínica. 2011;6(s3): 33-7.
5. Lain B, McInnes FR, and Schett G. The pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Nw Eng J Med. 2011; 365:2205-19.
6. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Ann Rheum Dis. 2009; 68:460-9.
7. Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 501-8.
8. Loscalzo J. Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. Arteriosclerosis. 1990; 10:672-9.
9. Rantapää S, Wallberg S, Dahlén G. Lipoprotein (a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 1991; 50: 366-8.
10. Van Halm VP, Nielen M, Nurmohamed M, Van D, Reesink HW, Voskuyl AE, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2007; 66: 184-8.
11. Dieplinger B, Lingenhel A, Baumgartner N, Poelz W, Dieplinger H, Haltmayer M, et al. Increased serum Lipoprotein (a) concentrations and low molecular weight phenotypes of Apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. Clinical Chemistry. 2007; 53: 1298-305.
12. Libby P. Principios de Medicina Interna. Harrison. En su: La PCR en el Sistema Cardiovascular. Editorial 15a edición, 2001.

Recibido: 15 de enero 2013.
Aprobado 31 de enero 2013.

Dr. Ulises Mendoza Coussette. Profesor asistente. Hospital CQD «Cmdte Faustino Pérez Hernández». Matanzas, Cuba.
Correo electrónico: umendoza.mtz@infomed.sld.cu