

# Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología  
Volumen XVIII, Número 2; 2016 ISSN: 1817-5996  
[www.revreumatologia.sld.cu](http://www.revreumatologia.sld.cu)



## ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

### Proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide

#### C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in a cohort of patients with rheumatoid arthritis

José Antonio de Jesús Batún Garrido <sup>I</sup>, Oscar Alejandro García Padrón <sup>II</sup>, Marisol Salas Magaña <sup>III</sup>

<sup>I</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez. México.

<sup>II</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna. Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez. México.

<sup>III</sup> Estudiante de Maestría en Ciencias Biomédicas. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México.

#### RESUMEN

**Antecedente:** la proteína C reactiva es un reactante de fase aguda, que se ha asociado con el desarrollo de aterosclerosis y con el riesgo cardiovascular.

**Objetivo:** Establecer la relación entre las concentraciones de la proteína C reactiva con el riesgo cardiovascular y el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

**Métodos:** se realizó un estudio en 166 pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios ACR/EULAR 2010. Se determinaron las concentraciones séricas de proteína C reactiva ultrasensible y se compararon con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales, y con el tratamiento empleado.

**Resultados:** se encontró diferencia significativa entre concentraciones elevadas de proteína C reactiva y valores elevados de c-HDL (< 0,000), edad (0,030), presencia de diabetes mellitus (0,026), factor reumatoide positivo (0,004), triglicéridos (< 0,003), mayor actividad de la enfermedad (0,001) y presencia de síndrome metabólico (0,032). Se encontró un riesgo cardiovascular de Framingham bajo (0,004) con menores concentraciones de proteína C reactiva y riesgo moderado (0,032) a mayores concentraciones. Se encontró un índice bajo de Castellí (0,009) y de Kannel (< 0,000) a menores valores de proteína C reactiva. Los pacientes que emplearon hidroxiquina y metotrexato tuvieron menores concentraciones de proteína C reactiva, ocurriendo lo contrario con el empleo de glucocorticoides.

**Conclusiones:** las concentraciones elevadas de proteína C reactiva se asocian con un mayor índice aterogénico y síndrome metabólico, así mismo el empleo de hidroxiquina y metotrexato al controlar la actividad de la enfermedad y la inflamación disminuyen el riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** riesgo cardiovascular, proteína C reactiva, artritis reumatoide.

## Abstract

**Background:** the C-reactive protein is an acute phase reactant, which has been associated with the development of atherosclerosis and cardiovascular risk.

**Objective:** Establish the relationship between the concentrations of C-reactive protein with cardiovascular risk and treatment of patients with rheumatoid arthritis.

**Methods:** a study was performed in 166 patients with the diagnosis of rheumatoid arthritis according to the ACR / EULAR 2010 criteria. Serum concentrations of C-reactive protein were determined and compared with traditional cardiovascular risk factors and non-traditional, and the treatment used.

**Results:** significant difference was found between elevated concentrations of C-reactive protein and high levels of HDL-C (< 0,000), age (0,030), presence of diabetes mellitus (0,026), positive rheumatoid factor (0,004), triglycerides (< 0,003), higher disease activity (0,001) and metabolic syndrome (0,032). Framingham cardiovascular risk was found low (0,004) with lower concentrations of reactive protein and moderate risk (0,032) C found at higher concentrations. A low rate of Castellí (0,009) and Kannel (< 0,000) was found at lower values of C-reactive protein. Patients who used hydroxychloroquine and methotrexate had lower concentrations of C-reactive protein, opposite occurs with the use of glucocorticoids.

**Keywords:** cardiovascular risk, C-reactive protein, Rheumatoid arthritis.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, sistémica, crónica, de etiología desconocida, cuya característica principal es la afectación de la membrana sinovial, pudiendo progresar a distintos grados de discapacidad.<sup>1</sup> Esta progresión suele ser impredecible, y se caracteriza principalmente por fluctuaciones en el índice de actividad de la enfermedad. Debido a esto existe una heterogeneidad con lo que respecta al desenlace de la enfermedad, pudiendo encontrarse a un paciente con AR en un rango clínico que va desde una enfermedad autolimitada hasta la presencia de deformidad articular.<sup>2</sup>

La proteína C reactiva (PCR) es un conocido reactante de fase aguda, altamente sensible como marcador de inflamación y daño tisular. En situaciones de inflamación suele elevarse rápidamente, llegando a aumentar sus niveles 10, 000 veces a las 6 horas, con una vida media de 19 horas.<sup>3</sup>

Actualmente es de uso rutinario para establecer el índice de actividad en pacientes con AR. Se toma en consideración para este fin por varias razones. Primero que nada, es altamente sensible a condiciones inflamatorias, además responde rápidamente; por otro lado, a diferencia de la velocidad de sedimentación globular (VSG), no se ve afectada por el género, edad, presencia de anemia o algunas otras proteínas del suero; por último, se ha evidenciado que la misma progresión radiológica correlaciona de forma cercana con los valores séricos de PCR, comparado incluso con el conteo clínico de articulaciones.<sup>2,4</sup>

Agregado a esto, existen numerosos estudios que le otorgan un rol pro-aterogénico. Entre los mecanismos propuestos para este papel se encuentra la disminución en la expresión del ácido ribonucleico mensajero de la óxido nítrico sintasa, la disminución en la bioactividad de células endoteliales aórticas humanas y el aumento en la expresión del receptor LOX-1 el cual es crucial para la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (c-LDL), teniendo un detrimento en la función endotelial.<sup>5,6</sup>

Se ha observado que las concentraciones basales elevadas de PCR son predictores de mortalidad cardiovascular en pacientes con AR, en especial valores mayores a 3 mg/L sobre todo cuando existe FR positivo.<sup>7</sup>

Es bien sabido que la inflamación crónica con la cual cursan los pacientes portadores de AR lleva consigo a un proceso de aterosclerosis acelerada, lo que les otorga un mayor riesgo cardiovascular que la población general, un riesgo comparable al de los pacientes con diabetes mellitus (DM).<sup>8</sup> Así mismo, se encuentra elevada la prevalencia de hipertensión, síndrome metabólico (SM) y obesidad.<sup>9</sup> Debido a esto cobra relevancia el comprender el riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes.

Entre las estrategias para predicción de riesgo cardiovascular, la búsqueda de pruebas bioquímicas es una constante debido a su bajo costo y la simplicidad de su aplicación. Por otro lado, se sabe que la inflamación desempeña un papel clave en la estabilidad de la placa de ateroma del endotelio vascular.<sup>10</sup>

Por lo que se piensa que la PCR, como marcador de inflamación, podría ser empleado para proporcionar una valoración global del riesgo cardiovascular.<sup>11</sup>

Se desconoce si inhibiendo la inflamación en general o a la PCR en particular se lograra disminuir la tasa de eventos vasculares. Sin embargo, se ha encontrado la relación entre dosis de metotrexato, como las tomadas por algunos pacientes con AR, y la disminución de parámetros ligados a inflamación sistémica, incluyendo la VSG, PCR, o signos clínicos de inflamación.<sup>12,13</sup> En un estudio de cohorte, observacional y no aleatorizado de pacientes con AR, las muertes de origen cardiovascular se vieron reducidas en un 70 % en aquellos pacientes tratados con metotrexato.<sup>14</sup> Se realizó este estudio con el objetivo de determinar si existe una relación entre los valores elevados de PCR, el riesgo cardiovascular y el tratamiento empleado.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo. Se incluyeron aquellos pacientes mayores de 18 años que desearon participar en el estudio, con el diagnóstico de AR según los criterios ACR/EULAR 2010 que acudieron a la consulta externa del servicio de reumatología del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Roviroso Pérez, durante el periodo de enero a diciembre de 2015, siendo un total de 166 pacientes. Se revisaron los expedientes clínicos y se registraron como variables la edad, género, colesterol total, c-HDL y c-LDL y triglicéridos, glucosa sérica, así como factores asociados a la AR como la duración de la enfermedad, actividad de la enfermedad mediante DAS-28 PCR, niveles de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-Us), factor reumatoide (FR) positivo y el empleo de FARME (azatioprina, metotrexate, hidroxicloroquina, leflunomida) y glucocorticoides. Se realizó medición de variables antropométricas.

La participación en el estudio fue autorizada por cada paciente firmando un consentimiento informado.

### Medición de variables antropométricas

Se pesó a los pacientes con una balanza, previamente calibrada, descalzos y con ropa ligera, expresando los resultados en kilogramos. Se midió la estatura por medio de un tallímetro estándar con el paciente en posición de pie, expresando los resultados en metros. Con estos resultados se calculó el índice de masa corporal (IMC) por medio de la fórmula peso/talla<sup>2</sup> (Kg/m<sup>2</sup>), clasificando los resultados en los rangos de bajo peso: < 18.5 Kg/m<sup>2</sup>; normal: 18.5-24.9 Kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso: 25-29.9 Kg/m<sup>2</sup>; obesidad > 30 Kg/m<sup>2</sup>.

Con el paciente en posición de bipedestación se midió con cinta métrica el perímetro de la cintura considerándose como normal valores < 102 cm en hombres y < 88 cm en mujeres.

### Determinación de los parámetros bioquímicos

Con un ayuno mínimo de 8 horas, se extrajo a cada paciente 10 ml de sangre venosa en región antecubital, la cual se empleó para obtener resultados de triglicéridos, colesterol total, c-HDL, PCR-Us y glucosa. Los niveles de c-LDL se obtuvieron de manera indirecta a través de la fórmula de Friedewald.

### Determinación de Factores relacionados con la enfermedad

Se registró el tiempo de duración de la enfermedad, se evaluó la actividad de la enfermedad mediante el DAS-28 PCR clasificándose como remisión < 2.3, actividad leve  $\geq 2.3$  a < 3.8, actividad moderada  $\geq 3.8$  a < 4.9 y actividad grave  $\geq 4.9$ . Se consideró FR positivo con valores por encima de 15 UI/ml.

### Determinación de índice aterogénico

Se determinaron tres índices aterogénicos, el índice de Castellí (colesterol total/c-HDL), se consideró como riesgo bajo un valor < 4.5, moderado los valores entre 4.5 y 7, y riesgo alto valores > 7. Se calculó el índice de Kannel (c-LDL/c-HDL) con riesgo bajo los resultados < 3 y alto  $\geq 3$ . Se obtuvo el índice triglicéridos/c-HDL se consideró como riesgo bajo los resultados < 3 y alto  $\geq 3$ .

### Determinación de síndrome metabólico

Con el paciente sentado, después de un reposo de 20 minutos, se tomó la tensión arterial con un esfigmomanómetro manual de mercurio adecuado al grosor del brazo de cada paciente, considerándose como cifras normales la tensión arterial sistólica (TAS) < 130 mmHg y la tensión diastólica (TAD) < 85 mmHg.

Con los resultados obtenidos se clasificaron a los pacientes con presencia de SM según los criterios del ATP-III.<sup>15</sup>

### Determinación de riesgo cardiovascular

Se calculó el riesgo cardiovascular mediante el score de Framingham modificado<sup>16</sup>, el cual evalúa el riesgo de padecer un evento cardiovascular en los próximos 10 años, empleando como variables la edad, el género, los niveles de colesterol total y c-HDL, tabaquismo, la presencia o no de DM, los niveles de presión arterial sistólica y el empleo de medicamentos antihipertensivos. Dependiendo del resultado obtenido se clasificó como riesgo bajo valores < 1 %, moderado 1-5 % y alto > 5 %.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico por medio del paquete SPSS 22.0. Se consideró como resultado significativo un valor de  $P \leq 0.05$ .

Se empleó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar la distribución normal de las variables, las continuas se presentaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil según tuviesen o no una distribución normal, y se compararon con la t de student o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney según fuera el caso. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, y fueron comparadas con la prueba de Chi cuadrada.

### RESULTADOS

Se estudiaron un total de 166 pacientes con el diagnóstico de AR, de los cuales el 54,8 % presentó PCR-Us  $\geq 10$  mg/L y el 45,2 %  $< 10$  mg/L. La PCR-Us promedio de la población en general fue de 35,5 mg/L, con una media de 62,27 mg/L para los pacientes con PCR-Us  $\geq 10$  mg/L y de 3,02 mg/L para los  $< 10$  mg/L.

Las características generales de los pacientes con AR, así como la distribución de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales según los niveles de PCR-Us se resumen la tabla 1.

**Tabla 1.** Distribución de los factores de riesgos cardiovasculares tradicionales y no tradicionales en la población estudiada según las concentraciones de PCR-Us.

Variable	Todos los pacientes con AR N (166)	Con PCR-Us $< 10$ mg/L N (75)	Con PCR-Us $\geq 10$ mg/L N (91)	P
Mujer (%)	94,6	93,3	95,6	0,520
Edad media (DE)	56,1 $\pm$ 11,4	53,9 $\pm$ 9,3	57,8 $\pm$ 12,6	0,030*
IMC mediana (RIQ)	30,5 (26,4-33,8)	32,7 (26,6-30)	35 (26,3-31,1)	0,138
PA mediana (RIQ)	93,5 (87-101)	100 (88-93)	103 (85-94)	0,962
DM (%)	34,3	25,3	41,8	0,026*
HAS (%)	21,1%	20	22	0,866
Tabaquismo (%)	7,2	5,3	8,8	0,398
FR (%)	65,1	53,3	74,7	0,004*
VSG (DE)	30,6 $\pm$ 14,9	24,1 $\pm$ 12,4	35,3 $\pm$ 15,1	$< 0,000^*$
Colesterol total mediana (RIQ)	199 (176,5-223,5)	230 (172-189)	218 (180-200)	0,713
c-HDL mediana (RIQ)	45 (40,3-55,1)	49 (38,5-44)	60,4 (42,3-48)	$< 0,000^*$
Triglicéridos mediana (RIQ)	171,5 (125-230)	215 (137,5-170)	239 (117-176)	$< 0,003^*$
c-LDL mediana (RIQ)	114 (91,8-139)	134,1 (88,3-104)	142,7 (96-118,8)	0,077
Glucosa mediana (RIQ)	98 (88-107,8)	104,5 (88-98)	114 (89-98)	0,353
Tiempo de evolución mediana (RIQ)	7 (5-9)	8 (6-7)	10 (5-7)	0,553
DAS-28 PCR mediana (RIQ)	1,99 (1,7-2,7)	2,18 (1,52-1,8)	2,79 (1,88-2,3)	0,001*
TAS mediana (RIQ)	125 (110-135)	135 (110-120)	137 (110-125)	0,230
TAD mediana (RIQ)	80 (70-88,7)	80 (70-80)	90 (70-80)	0,729
Síndrome metabólico (%)	51,8	42,6	59,3	0,032*

PCR-Us: proteína C reactiva ultrasensible; AR: artritis reumatoide; DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica; FR: factor reumatoide; VSG: velocidad de sedimentación globular; c-HDL: lipoproteína de alta densidad; c-LDL: lipoproteína de baja densidad; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

**Tabla 2.** Distribución del riesgo cardiovascular de Framingham y su relación con las concentraciones de PCR-Us.

RCV	PCR-Us < 10 mg/L N (75)	PCR-Us ≥ 10 mg/L N (91)	P
Bajo	38,7 %	18,7 %	0,004*
Moderado	50,7 %	67 %	0,032*
Alto	10,6 %	14,3 %	0,485

RCV: riesgo cardiovascular; PCR-Us: Proteína C reactiva ultrasensible.

Con respecto al IMC la media fue 30,5 Kg/m<sup>2</sup>, predominó la obesidad con el 57,2 %, seguido del sobrepeso con el 27,7 % y el 15,1 % tuvieron peso normal.

Según el índice de actividad el 62 % de los pacientes se encontraban en remisión, el 33,2 % tenían actividad leve y el 4,8 % moderada.

Se calculó el riesgo cardiovascular de Framingham encontrando que el 27,7 % de los pacientes presentó un riesgo bajo, el 59,6 % moderado y el 12,7 % alto. La distribución del riesgo cardiovascular según las concentraciones de PCR-Us se pueden observar en la tabla 2.

**Tabla 3.** Relación entre el índice aterogénico calculado y las concentraciones de PCR-Us.

Índice aterogénico		PCR-Us < 10 mg/L N (75)	PCR-Us ≥ 10 mg/L N (91)	P
Castellí	Bajo	69,4 %	49,5 %	0,009*
	Moderado	28 %	45 %	0,023*
	Alto	2,6 %	5,5 %	0,794
Kannel	Bajo	84 %	59,3 %	< 0,000*
	Alto	16 %	40,7 %	< 0,000*
TG/c-HDL	Bajo	40 %	30,8 %	0,214
	Alto	60 %	69,2 %	0,214

PCR-Us: proteína C reactiva ultrasensible; TG: triglicéridos; c-HDL: Lipoproteína de alta densidad

Se calculó el índice aterogénico de la población estudiada encontrando que el 58,5 % presentó un índice bajo de Castellí, el 37,3 % moderado y el 4,2 % alto.

Con lo que respecta al índice de Kannel el 70,5 % presentó un índice bajo y el 29,5 % alto. Finalmente el 34,9 % presentó un índice bajo de Triglicéridos/c-HDL y el 65,1 % un índice alto. La distribución del índice aterogénico según las concentraciones de PCR-Us se pueden observar en la tabla 3. La media del índice de Castellí en la población estudiada fue 4,39 ± 1,25; la de Kannel fue 2,54 ± 0,99; y la de Triglicéridos/c-HDL fue 4,45 ± 3,75.

Con lo que respecta al empleo de FARME y glucocorticoides, el 78,9 empleó metotrexato, el 74,1 % sulfasalazina, el 71,7 hidroxiclороquina, el 57,2 % glucocorticoides, el 49,4 % azatioprina y el 6 % leflunomida. La distribución del tratamiento empleado y los valores de PCR-Us se observan en la tabla 4.

**Tabla 4.** Relación entre el tratamiento empleado y los valores de PCR-Us en los pacientes con artritis reumatoide.

Medicamento	Emplearon /no emplearon	Incidencia de PCR-Us ≥ 10 en usuarios	Incidencia de PCR-Us ≥ 10 en no usuarios	P
HCQ	119/47	49,6 %	68,1 %	0,030*
Leflunomida	10/156	70 %	53,9 %	0,319
Sulfasalazina	123/43	53,7 %	58,1 %	0,611
MTX	131/35	50,4 %	71,4 %	0,026*
AZP	82/84	45,6 %	61,9 %	0,063
GC	95/71	63,2 %	43,7 %	0,012*

PCR-Us: proteína C reactiva ultrasensible; HCQ: hidroxiclороquina; MTX: metotrexato; AZP: azatioprina; GC: glucocorticoides.

**DISCUSIÓN**

En este estudio se observó la relación entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales con las concentraciones de PCR-Us ≥ 10 mg/L, siendo significativo para la edad, la presencia de DM, FR positivo, valores de VSG elevados, concentraciones séricas de c-HDL y triglicéridos y con la presencia de SM.

De igual manera se observó que los pacientes con valores de PCR-Us ≥ 10 mg/L tuvieron un mayor riesgo aterogénico de Castellí y Kannel.

Diversos estudios han reportado la relación entre un mayor riesgo cardiovascular y los niveles de PCR.<sup>7,17-19</sup>

Se ha observado que los valores de PCR en individuos sanos no presentan variaciones entre dos determinaciones, especialmente en periodos cortos de tiempo, incluso no existe variación circadiana.<sup>20</sup>

La concentración de PCR se eleva hasta 1,000 veces su valor normal en procesos que producen enfermedades inflamatorias crónicas, tal es el caso de las enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico y la AR, también existe elevación de la PCR en los procesos infecciosos, pancreatitis, traumatismos y cirugías.<sup>21</sup>

Debido a que los valores de PCR se elevan con los procesos de inflamación, así mismo también se sabe que la inflamación crónica está asociada con el desarrollo de aterosclerosis, se puede establecer una relación entre la concentración de PCR y el riesgo cardiovascular.

El grosor de la íntima-media de la carótida se ha relacionado como un marcador de riesgo cardiovascular, González-Gay et al.<sup>17</sup> realizaron un estudio en 47 pacientes con AR sin clínica de aterosclerosis, en los cuales determinaron las concentraciones de PCR y su relación con el grosor de la íntima-media de la carótida, encontrándose una diferencia significativa entre estas dos variables, estableciendo una relación entre la inflamación crónica y el desarrollo de aterosclerosis.

Por otro lado, un estudio de casos y controles realizado por Danesh et al.<sup>7</sup> encontraron que las concentraciones de PCR se asocian de manera significativa con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

En nuestra población se encontró relación entre la edad y los valores de PCR-Us, a pesar de que existen estudios que relacionan de manera positiva las concentraciones de PCR y la edad,<sup>22</sup> también existen estudios en los cuales refieren que no existe dicha asociación.<sup>23</sup>

Se sabe que las concentraciones de PCR se incrementan en situaciones de inflamación crónica como es la DM,<sup>24</sup> esta relación también se encontró significativa en nuestra población, donde pacientes con AR y PCR-Us  $\geq 10$  mg/L tuvieron mayor frecuencia de DM. De tal manera que es importante tener un adecuado control tanto metabólico como de la enfermedad, ya que ambas pueden elevar la PCR-Us y con ello aumentar el riesgo cardiovascular.

Los pacientes con AR seropositivos a FR tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares, además el FR es un predictor de la disfunción endotelial.<sup>25,26</sup> También se ha observado que los

pacientes con AR con concentraciones elevadas de PCR y FR positivo tienen mayor mortalidad cardiovascular.<sup>7</sup> Eso explica porque nuestros pacientes con AR con mayores concentraciones de PCR-Us se relacionaron de manera significativa con la presencia de FR.

Al igual que en nuestro estudio una investigación realizada por Fröhlich et al.<sup>24</sup> encontraron una asociación positiva entre las concentraciones de PCR y los valores de triglicéridos, y una asociación negativa con respecto a los valores de c-HDL. Un estudio realizado por den Engelsen et al.<sup>27</sup> también encontraron una asociación entre las concentraciones de PCR-Us y los valores de triglicéridos y el perímetro abdominal.

Al igual que en otros estudios, encontramos una relación significativa entre la concentración de PCR-Us y la presencia de SM. Un estudio realizado por Fröhlich et al.<sup>24</sup> para evaluar la relación entre las concentraciones de PCR-Us y el SM, encontraron una relación significativa entre estas dos variables, incluso los pacientes con SM tenían tres veces más elevados los valores de PCR-Us que los pacientes sin SM. De igual manera un estudio realizado por den Engelsen et al.<sup>27</sup> en 1165 pacientes con obesidad central entre 20-70 años, encontraron concentraciones elevadas de PCR-Us significativas en los pacientes con obesidad central y SM, en comparación de con aquellos sin SM. De tal manera que este reactante de fase aguda, puede ser útil en nuestros pacientes con AR, para realizar una búsqueda de SM, y así lograr una mejor detección de los factores de riesgo cardiovascular.

Es bien conocido el papel que desempeña la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis y su asociación con los eventos cardiovasculares, por ello los biomarcadores de los procesos inflamatorios como es el caso de la PCR-Us se han asociado con el riesgo cardiovascular, incluso existen escalas de riesgo como Renolds Risk Score,<sup>28</sup> la cual además de los factores de riesgo tradicionales, también emplea niveles elevados de PCR. Esto se pone de manifiesto en nuestro estudio donde los pacientes con valores de PCR-Us  $<$  de 10 mg/L tuvieron mayor frecuencia de riesgo cardiovascular bajo y menor frecuencia de riesgo moderado que los pacientes con PCR-Us  $\geq 10$  mg/L. No existió diferencia en el riesgo cardiovascular alto, esto en parte porque las escalas de riesgo cardiovascular como es el caso del score de Framingham subestiman el riesgo en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunes como la AR.

El índice aterogénico se ha empleado como un indicador de aterosclerosis y de riesgo cardiovascular, la inflamación crónica influye en las características del perfil lipídico tanto

en su concentración como en su composición.<sup>30</sup> Debido a que el índice aterogénico es menos susceptible a las fluctuaciones de la actividad de la enfermedad, es adecuado para evaluar el efecto de los lípidos en el riesgo cardiovascular en los pacientes con AR.<sup>31</sup> En nuestro estudio encontramos una relación positiva entre las concentraciones de PCR-Us y un mayor índice de Castellí y Kannel, no así con el índice Triglicéridos/c-HDL debido a que los pacientes con PCR-Us  $\geq 10$  mg/dL a pesar de que tuvieron mayores concentraciones de triglicéridos, también presentaron mayores concentraciones de c-HDL. Por lo cual consideramos que en los pacientes con inflamación crónica, con mayor actividad y con PCR-Us elevada son de mayor utilidad los índices de Castellí y Kannel para determinar el riesgo aterogénico.

Con lo que respecta a la relación de los valores de PCR-Us y el uso de medicamentos, se ha observado que el empleo de estatinas reduce las concentraciones de este reactante de fase aguda en personas sanas y en pacientes con enfermedad cardiovascular.<sup>32</sup> Kim et al.<sup>33</sup> encontraron una disminución de las concentraciones de PCR en pacientes hipertensos que empleaban aspirina a dosis bajas, esto debido a sus efectos antiinflamatorios y antitrombóticos. En nuestro estudio encontramos menores concentraciones de PCR-Us en los pacientes que empleaban hidroxycloroquina y metotrexato, y mayores concentraciones en los que usaron glucocorticoides. Esto puede deberse por un lado a los efectos pleiotrópicos de la hidroxycloroquina sobre el perfil lipídico ya que disminuye las concentraciones de triglicéridos en un 15 % y aumenta las de c-HDL y por otro a que es un medicamento esencial para el control de la actividad de la enfermedad con lo cual disminuye la inflamación crónica.<sup>34,35</sup> Por su parte el metotrexato también es esencial para el control de la actividad de la enfermedad con lo cual disminuye la inflamación producida por esta, así mismo se asocia con mejoría en el perfil lipídico y con menor frecuencia de SM.<sup>36,37</sup>

Nuestros resultados reportan que el empleo de glucocorticoides se asoció con mayores concentraciones de PCR-Us, estos medicamentos ayudan a controlar la inflamación y la actividad de la enfermedad en pacientes con AR, sin embargo su empleo crónico se asocia con un aumento de los componentes del SM, esto podría explicar esta asociación encontrada.

Entre las limitantes de esta investigación se encuentra que al tratarse de un estudio transversal no se puede hacer ninguna asociación causa-efecto. Entre las ventajas se encuentra el número de pacientes el cual es mayor al reportado en otras series, el que se emplearan determinación de PCR-Us la cual es mucho más específica para riesgo cardiovascular.

## CONCLUSIONES

La PCR-Us es un biomarcador accesible, lo cual nos permite tener una herramienta más para un adecuado control de nuestros pacientes y para disminuir el riesgo cardiovascular. Es importante el continuar con las investigaciones clínicas acerca de la asociación de la PCR con el SM, para así poder identificar de manera temprana los pacientes que se encuentran en riesgo, especialmente en los pacientes con enfermedades autoinmunes o inflamatorias en los cuales existe un mayor riesgo cardiovascular debido a la aterosclerosis acelerada que presenta.

Es importante primar el uso de antimalaricos y metotrexato para el control de la enfermedad y disminuir en la medida de lo posible el empleo de glucocorticoides, con lo cual se reduciría el riesgo de complicaciones cardiovasculares en nuestros pacientes con AR. Finalmente consideramos que las concentraciones de PCR-Us pueden contribuir en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas con la finalidad de disminuir el riesgo cardiovascular en nuestra población con AR.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shadick NA, Cook NR, Karlson EW, Ridker PM, Maher NE, Manson JE, et al. C-Reactive Protein in the prediction of rheumatoid arthritis in women. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 2490-4.
2. Plat MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. Relationship between time-integrated c-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1473-7.
3. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111: 1805-12.
4. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Interrelationships of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis a comparison of radiological damage, physical disability, joint counts and acute phase reactants. *J Rheumatol.* 1994; 21: 425-9.
5. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2004; 95: 877-83.
6. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1

- expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003; 107: 398-404.
7. Danesh J, Wheeler J, Hirschfield G, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2008; 350: 1387-97.
  8. Skeoch S, Bruce I. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation?. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11: 390-400.
  9. Raggi P. Epicardial Adipose Tissue as a Marker of Coronary Artery Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1396-139.
  10. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-26.
  11. Tornel PL, Abellán J, Cano CA, Martínez P. La proteína C reactiva como marcador del riesgo cardiovascular. *Hipertension* 2003; 20:74-81.
  12. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1586-93.
  13. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Merriman RC, Solomon SD, Wall B, et al. Low-dose methotrexate compared with auranofin in adult rheumatoid arthritis. A thirty-six-week, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 330-8.
  14. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet*. 2002; 359: 1173-7.
  15. Grundy S, Brewer H, Cleeman J, Smith S, Lenfant C. For the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004; 109: 433-8.
  16. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001; 286: 180-7.
  17. Gonzalez-Gay M, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1219-23.
  18. Myasoedova E, Gabriel S. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a step forward. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22: 342-7.
  19. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-43.
  20. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein in healthy human subjects. *Clin Chem*. 2001; 47: 426-30.
  21. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systematic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340: 448-54.
  22. Wener MH, Daum PR, Mc Quillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol*. 2000; 27: 2351-9.
  23. Feldman M, Spong S. Is CRP, like ESR, Age and Gender Dependent?. *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2014; 4: 134.
  24. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WI, Pepys MB, Boering H, et al. Association Between C-Reactive Protein and Features of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1835-9.
  25. Davis J, Maradit H, Crowson C, Nicola P, Ballman K, Therneau T, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 820-30.
  26. Dessein P, Joffe B, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7: 634-43.
  27. den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, van den Donk M, Salomé PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a

- centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovas Diabetol*. 2012; 11: 25.
28. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007; 297: 611-9.
29. Van Halm V, Nielen M, Nurmohamed M, Van Schaardenburg D, Reesink H, Voskuyl A, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 184-8.
30. Sogut E, Avci E, Ustuner F, Arikan E. The evaluation of (TG/HDL-C) ratio as a serum atherogenic index. *Turk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2006; 4: 1-8.
31. Arts E, Fransen J, Lemmers H, Stalenhoef A, Joosten L, van Riel P, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfractions HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14: R116.
32. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2003-9.
33. Kim MA, Kim CJ, Seo JB, Chung WY, Kim SH, Zo JH, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2011; 33: 47-52.
34. Bisi M, Rossoni C, Waldemar M, Luiz H. Antimaláricos e perfil lipídico em pacientes com lúpus eritematoso sistémico. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51: 383.
35. Pareek A, Chandurkar N, Thulaseedharan NK, Legha R, Agarwal M, Mathur SL, et al. Efficacy and safety of fixed dose combination of atorvastatin and hydroxychloroquine: a randomized, double-blind comparison with atorvastatin alone among Indian patients with dyslipidemia. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31: 2105-17.
36. Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KMJ, Kitas GD. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60 More than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: 110.
37. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagun E, Jimenez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2008; 14: 74-7.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 17 de mayo de 2016

Aprobado: 28 de agosto de 2016

Autor para la correspondencia: Dr. José Antonio de Jesús Batún Garrido. E-mail: [antonio\\_bg1986@hotmail.com](mailto:antonio_bg1986@hotmail.com)

Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez. México.