



Suplemento especial
REUMATOLOGÍA

Enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide

Amarilis Pérez de Jesús, MD, FACR, CCD

Especialista en Reumatología
Práctica privada en Caguas, PR
Ex-Presidenta de la Asociación
de Reumatólogos de Puerto Rico



La artritis reumatoide es una enfermedad multisistémica, que entre otros órganos, puede afectar el corazón. A continuación, se presentan aspectos etiológicos de la enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide, la cual puede aumentar la mortalidad de quienes la padecen. Por lo tanto, es importante detectarla tempranamente ya que muchas veces esta puede ser silente.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica inflamatoria que puede afectar muchos órganos. Así como el proceso inflamatorio presente en esta condición afecta las articulaciones y los cartílagos, también puede afectar al corazón, entre otros órganos. Por eso, la enfermedad cardíaca por efecto de este proceso inflamatorio viene a ser una de las causas de aumento de mortalidad en los pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide.

El aumento de morbilidad cardíaca y de enfermedad cardiovascular no necesariamente se explica por la presencia de los riesgos cardiovasculares presentes en la población en general. Sin lugar a dudas, además de estos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular —que sí pueden estar presentes—, hay otros aspectos inherentes a la artritis reumatoide.

El proceso inflamatorio en artritis reumatoide, con la consecuente elevación de los marcadores inflamatorios y la disfunción endotelial, crean el ambiente idóneo para el desarrollo de aterosclerosis y la disfunción de los miocitos cardíacos. Clínicamente estos pacientes suelen presentar una enfermedad cardíaca silente. La literatura ya establece que estos pacientes tienen mayor morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedad cardiovascular, a fallo cardíaco congestivo, a eventos cerebrales y a infartos al miocardio. De esta manera, estamos frente a un paciente que tiene dolor e infla-

mación en las articulaciones, lo que podemos ver y documentar, pero que simultáneamente puede tener un proceso inflamatorio a nivel cardiovascular que no podemos ver o detectar si no lo buscamos e investigamos adecuadamente.

Patofisiología

La patofisiología de la enfermedad cardiovascular en la artritis reumatoide involucra varios componentes que incluyen la desregulación del sistema inmunológico y el proceso de inflamación crónica (que resulta de la interacción con factores genéticos y ambientales). La evidencia clínica apoya el postulado de que el proceso inflamatorio es el principal factor que conduce al aumento de enfermedad cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide.

Elevaciones en los niveles de citosinas: tanto en la artritis reumatoide como en la enfermedad cardiovascular se puede encontrar elevación del factor tumoral necrótico alfa, de la interleucina 17, de la interleucina 6 o de la interleucina-1-beta. La elevación de estas citoquinas está asociada a la activación de células endoteliales, un factor imprescindible para la formación de pannus en el tejido sinovial y en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. La activación endotelial promueve la expresión de moléculas de adhesión y otras quimiocinas que facilitan la migración de leucocitos al espacio articular o a la íntima vascular; esto, a su vez, favorece

el reclutamiento de neutrófilos, y la activación y propagación del proceso inflamatorio. Las células T colaboradoras (*T-helper cells*) liberan gamma interferón que, junto al factor tumoral necrótico alfa y a la interleucina-17, causan apoptosis endotelial, destruyendo así las propiedades antitrombóticas de las células endoteliales. El paciente con artritis reumatoide tiene placas ateroscleróticas que son inestables y vulnerables a rupturas. De esta manera, estos pacientes se encuentran en un estado hipercoagulable.

Las utilizaciones de las terapias dirigidas a bloquear las citoquinas han confirmado el rol de estas mismas citoquinas en estos procesos. Por ejemplo, los pacientes que son tratados con bloqueadores del factor necrótico tumoral mejoran en su función vascular endotelial. Los pacientes con enfermedad cardiovascular también mejoran con el uso de anti-interleucina-1-beta. La utilización de bloqueadores de interleucina-6 disminuye la respuesta inflamatoria y la liberación de troponina-T luego de un infarto. No hay duda de que la presencia de estas sustancias proinflamatorias tiene un rol determinante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide.

Anomalías en lípidos

Los pacientes con AR tienen un tipo de dislipidemia única caracterizada por aumento de triglicéridos, con bajos niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los niveles bajos de HDL están asociados a inflamación y los altos niveles de inflamación son cruciales en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en AR. Los niveles bajos de LDL están asociados a elevaciones de velocidad de sedimentación (ESR) y a elevaciones de niveles de proteína C reactiva (CRP), siendo ambos marcadores de procesos inflamatorios activos. Al controlar el proceso inflamatorio, aumentan los niveles de LDL y HDL. Por otro lado, no se debe perder de perspectiva el rol que tienen el uso de los agentes modificadores de la enfermedad reumática (DMARDs) en elevar los niveles de lípidos como la anti-TNF, anti-IL-6 y los inhibidores de quinasa de Janus.

La alteración en los niveles de lípidos en pacientes con AR aumenta los riesgos de enfermedad cardiovascular ya que causan una inestabilidad en la placa ateroscle-

rótica. Los pacientes con AR tienen más placas carotídeas que aquellos pacientes que no sufren de esta enfermedad.

Estado hipercoagulable

Como ya se ha mencionado, uno de los efectos de las sustancias proinflamatorias es la apoptosis endotelial con su consecuente pérdida de propiedades antitrombóticas. Por lo tanto, el paciente se encuentra en un estado hipercoagulable que aumenta más el riesgo de enfermedad cardiovascular. El daño al endotelio hace que partículas trombogénicas entren en contacto con la sangre desencadenando de esa manera la activación de la cascada de coagulación y la oclusión de las arterias.

Factores de riesgo

A pesar de que se han hecho esfuerzos para establecer algoritmos que nos ayuden a predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide, estos no han sido muy efectivos. Los algoritmos actuales como el *Coronary Risk Evaluation Score* o el *Framingham Score* por lo general pueden sobrestimar o subestimar el riesgo en los pacientes con AR.

Se ha tratado de establecer otros algoritmos añadiendo a los factores tradicionales los factores presentes en AR, pero estos no han sido de utilidad.

De tal manera, cuando evaluamos a estos pacientes debemos tener en cuenta como factores de riesgo:

- Edad;
- Sexo;
- Presencia de diabetes,
- Estado de lípidos alterado,
- Hipertensión arterial;
- Historial de fumador;
- Nivel de actividad de la AR;
- Capacidad funcional;
- Uso de corticoesteroides;
- Presencia de nódulos subcutáneos;
- Uso de DMARDs o antiinflamatorios no esteroideos;
- Positividad del factor reumatoide;
- Presencia de anticuerpo citrulinado;
- Uso de metotrexato y o de anti TNF;
- Raza; y
- Historia familiar de infarto al miocardio.

Por todo ello, debemos hacer una evaluación exhaustiva del historial, del examen físico y de la utilización de medicamentos, para así poder tratar e identificar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

En los pacientes con AR se observa un fenómeno llamado “obesidad paradójica”, y este aparenta estar asociado a la pérdida catabólica de peso asociada a un alto índice del proceso inflamatorio. Encontramos un aumento en la masa de grasa, específicamente en el abdomen y la grasa visceral con pérdida de masa corporal magra. Este proceso se denomina caquexia reumática y lo podemos encontrar en un variado porcentaje (del 10% al 67%) de los pacientes con AR. Debido a esta caquexia, el índice de masa corporal (BMI) de estos pacientes puede estar disminuido. La caquexia se asocia a enfermedad activa y, por lo tanto, el nivel de inflamación de estos pacientes está elevado. Así pues, a menor BMI, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, sin estar necesariamente asociado a obesidad sino al proceso inflamatorio activo y a un aumento en grasa corporal con disminución de la en masa muscular. En pacientes con AR, la **obesidad** no es un factor importante para poder predecir enfermedad cardiovascular.

En pacientes con AR hay un aumento en la resistencia a la insulina, comparándose así una tasa de resistencia del 54% con el 40% al 45% en la población en general.

El **uso de corticoesteroides** está asociado a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, pero debemos considerar que el paciente que recibe corticoesteroides suele tener una enfermedad más acentuada. Quizás este aumento en riesgo se deba a un proceso inflamatorio más severo.

El proceso inflamatorio es lo que determina el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Así que la presencia de ciertos **marcadores de inflamación** nos sugiere un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Los pacientes con anti CCP positivo, factor de AR positivo, aumento en velocidad de sedimentación, proteína C reactiva y células blancas elevadas se asocian a aumento del riesgo cardiovascular de los pacientes con AR. Ya anteriormente se había señalado la importancia de ciertas citoquinas y

sustancias proinflamatorias en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Es importante enfatizar la importancia de considerar tanto los riesgos tradicionales para enfermedad cardiovascular como aquellos riesgos (antes mencionados) que encontramos específicamente en los pacientes con AR.

Comentario sobre la evaluación y el manejo de enfermedad cardiovascular en AR

Es sumamente importante que las enfermedades cardiovasculares sean identificadas de manera temprana en pacientes con AR, ya que estas conllevan un aumento en la mortalidad del paciente. La evaluación de estos pacientes debe incluir historial, examen físico, EKG, ecocardiograma, pruebas de laboratorio y evaluación por un cardiólogo.

También hay que considerar, en la evaluación, excluir otras condiciones como fallo cardiaco congestivo, hipertensión pulmonar, miocarditis y enfermedad microvascular, que también son más prevalentes en estos pacientes.

El tratamiento debe ir dirigido a disminuir la actividad del proceso inflamatorio atacando las sustancias proinflamatorias y procoagulables. El manejo de estos pacientes es muy meticuloso y conlleva la evaluación, no solo por un reumatólogo, sino también por un cardiólogo y por un equipo multidisciplinario. Así se puede ayudar a llevar al paciente a un nivel de balance de su enfermedad y disminuir o eliminar los factores ambientales que la afectan o deterioran. **G**

Referencias

- Agca R, et al. (2017). EULAR recommendations for cardiovascular risk management in patient with RA. *Annals of Rheumatic Diseases* , 76, 17-28.
- Urman A. (2018, october). Inflammation beyond the joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease . *Scifed J Cardiol*, 2(3), 1-34.
- Myasoedova E. (2008, February). Improved Incidence of Cardiovascular Disease In Patients with Incident Rheumatoid Arthritis in the 2000's. *J of Rheumatology* , 42.

Palabras claves: artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, citosinas, estado hipercoagulable.

Osteoartritis desde la niñez y el impacto de la obesidad

Elivette Zambrana-Flores, MD, FACR

Reumatóloga Pediátrica
Medicina de Obesidad
Board Certified, Reumatología Pediátrica, Medicina de Obesidad y Pediatría General
HIMA San Pablo Caguas y Bayamón
787-653-2224/787-620-4307
ezambranamd@gmail.com
Facebook: Reumatología Pediátrica Puerto Rico



La osteoartritis (OA) es la forma más común de artritis en los adultos y una de las principales causas de incapacidad en los Estados Unidos y en Puerto Rico. Varios estudios han demostrado que los cambios debidos a la osteoartritis comienzan temprano, en la niñez, cuando hay problemas de control de peso.

Relación de la osteoartritis con la obesidad

La tendencia de prevalencia de exceso de peso y de obesidad en los niños va en aumento tanto en los Estados Unidos como en Puerto Rico. Así, ya en 2010, más de un tercio de los niños y de los adolescentes tenían sobrepeso u obesidad. La obesidad en niños se ha convertido en la enfermedad crónica más común de la infancia.

La osteoartritis afecta a más de 32 millones de individuos en los Estados Unidos. Sobre la base de los criterios radiográficos de la osteoartritis, más del 50% de los adultos mayores de 65 años están afectados por esta enfermedad. Aunque se trata de una condición que afecta en especial a las personas mayores de 50 años, cada vez se ven más casos de osteoartritis en personas jóvenes, posiblemente como reflejo de la epidemia de obesidad que se observa en las últimas décadas.

Sabemos que la obesidad aumenta el estrés mecánico en una articulación que soporta peso. Esta se ha relacionado fuertemente con la osteoartritis de las rodillas y, en menor medida, de las caderas. Un estudio que evaluó la asociación entre el índice de masa corporal

(IMC o *BMI*) durante 14 años y el dolor de rodilla en el año 15 en 594 mujeres encontró que un IMC más alto en el año 1 y un aumento significativo en el IMC durante 15 años eran predictores de dolor bilateral de las rodillas en el año 15. La asociación entre el aumento del IMC y el dolor de rodilla se presentó de forma independiente de los cambios radiográficos.

Además de sus efectos mecánicos, la obesidad puede ser un factor de riesgo inflamatorio para el desarrollo de la osteoartritis. La obesidad se asocia con el aumento de los niveles (tanto sistémicos como intraarticulares) de las adipoquinas (citoquinas derivadas del tejido adiposo), que pueden promover la inflamación articular crónica de bajo grado. La población pediátrica no está exenta de la epidemia de obesidad, por lo que puede ser importante conocer el efecto de esta en el sistema musculoesquelético en niños obesos.

Estudios clínicos

Un estudio (Widhalm et al.)¹ de los resultados de pruebas con resonancia magnética utilizando un sistema de MRI de 1.0 Tesla para examinar el cartílago, la calidad y estructura de los meniscos y la presencia o ausencia de cambios circundantes se realizó en 24 rodillas de 20 pacientes con obesidad mórbida, con edad media de 14.2 años.

En todos los pacientes se pudo detectar una lesión de cartílago en al menos una región de la rodilla. Se encontraron lesiones de cartílago retropatelar en 19

rodillas. Se describieron 10 lesiones de cartílago grado I y 4 lesiones grado II en el compartimento lateral de la rodilla, mientras que el compartimento medial mostró en 8 casos lesiones un grado I, en 13 casos lesiones grado II y, en 2 casos, una lesión de cartílago grado III. Los cambios en los meniscos se evaluaron en la mayoría de los pacientes.

El mismo estudio concluyó que los niños y adolescentes con obesidad mórbida muestran anomalías importantes en el cartílago articular de la rodilla. Queda por ver si la obesidad por sí sola es el factor causal para el desarrollo del patrón de estos cambios.

En otro estudio realizado por el mismo grupo (Widhalm et al.),² se dividió a 39 pacientes con obesidad mórbida en los grupos A y B, teniendo además el grupo C pacientes con un peso normal:

- Grupo A: 11 varones y 9 mujeres con edades de 14.2 ± 2.7 años, con dolor permanente de rodilla;
- Grupo B: 10 varones y 9 mujeres con edades de 14.4 ± 2.2 años, sin dolor permanente o sin dolor de rodilla; y
- Grupo C: (8 varones y 10 mujeres con edades de 15.0 ± 2.9 años), incluyendo niños y adolescentes de peso normal.

Se realizaron exámenes de resonancia magnética completos y se hizo un análisis exhaustivo de las imágenes de acuerdo con el estado de la superficie del cartílago y del menisco. La salud subjetiva de los pacientes se evaluó mediante 4 puntuaciones conocidas para la rodilla (IKDC, KOOS, Tegner/Lysholm y VAS). La prueba Jonckheere-Terpstra no paramétrica se utilizó para probar la tendencia del orden natural entre los 3 grupos.

En 38 de los 39 niños y adolescentes con obesidad mórbida, en al menos una región de la rodilla se pudo mostrar una lesión marcada del cartílago por la RMN (o MRI). El grupo A mostró significativamente ($p < 0.001$) más lesiones de cartílago (media 3.7) en comparación con el Grupo B (media 2.8) y el Grupo C (media 0.8). IKDC y todas las subunidades KOOS, mostraron resultados significativos ($p < 0.001$, p Bonferroni < 0.001) aumentando las puntuaciones del Grupo A a B a C, además de los síntomas de KOOS.

Se concluyó que la obesidad mórbida causa lesiones tempranas del cartílago de la rodilla, incluso en pacientes jóvenes.

En forma significativa, son más los pacientes con dolor reportado que mostraron daños más graves.

Estos resultados son interesantes, ya que permiten ver que las lesiones de osteoartritis pueden comenzar desde la niñez en pacientes obesos a pesar de que esta patología es reconocida como una condición primordialmente de adultos. Lo más preocupante es que los jóvenes obesos son más propensos a ser adultos con sobrepeso u obesos, por lo que esta situación no pareciera tener perspectivas de mejorar en años venideros.

Comentario

La osteoartritis es la condición musculoesquelética más común en adultos. Uno de sus factores de riesgo es la obesidad. Con la obesidad pediátrica, ahora de proporciones epidémicas en los Estados Unidos y en Puerto Rico, cada vez se diagnostica la osteoartritis en personas más jóvenes. La obesidad afecta ahora a más del 30% de los niños, por lo que se le debe dar la importancia que merece para que pueda ser abordada como la enfermedad que es. 

Referencias

1. Does obesity predict knee pain over fourteen years in women independently of radiographic changes? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(10):1398-406(ISSN:2151-4658).
2. Widhalm HK, Marlovits S, Welsch GH, Dirisamer A, Neuhold A, van Griensven M, Seemann R, Vécsei V, Widhalm K. Obesity-related juvenile form of cartilage lesions: a new affliction in the knees of morbidly obese children and adolescents. *Eur Radiol*. 2012 Mar;22(3):672-81. doi: 10.1007/s00330-011-2281-5. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21947483.
3. Widhalm HK, Seemann R, Hamboeck M, Mittlboeck M, Neuhold A, Friedrich K, Hajdu S, Widhalm K. Osteoarthritis in morbidly obese children and adolescents, an age-matched controlled study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Mar;24(3):644-52. doi: 10.1007/s00167-014-3068-4. Epub 2014 May 20. PMID: 24841943.

La artritis psoriásica y su manejo más allá de los medicamentos: Comprendiendo el rol de la obesidad

Noemí C. Varela Rosario, MD, FACR, FAMA, FACP, FCD

Reumatólogo
Catedrática Auxiliar, Departamento de Reumatología,
Escuela de Medicina, Recinto de Ciencias Médicas, UPR



La artritis psoriásica (AP) es parte del grupo de las artritis inflamatorias de naturaleza autoinmune, clasificada en el grupo de las espondiloartritis. A diferencia otras artritis inflamatorias, la AP puede afectar –además de las articulaciones periféricas– las zonas de inserción de los ligamentos y tendones (entesis) y el esqueleto axial¹. Además, se asocia por lo general a compromiso de la piel que antecede a la enfermedad en un 30% de los casos.²

Presentación de la artritis psoriásica (AP)

La AP es un tipo de artritis que tiene manifestaciones heterogéneas a nivel del sistema musculoesquelético, de la piel, del intestino y de los ojos, y que se asocia a múltiples comorbilidades.³ Su presentación clínica incluye varios patrones de compromiso articular: distal (con compromiso articular a nivel distal de la mano), oligoarticular asimétrica, poliartritis simétrica (difícil de diferenciar de AR), artritis mutilante (deformante y destructiva) y espondiloartritis (compromete al esqueleto axial).⁴ Estos patrones con frecuencia se acompañan por dactilitis (hinchazón fusiforme de dedos), entesopatías y algunas manifestaciones que se asocian a cambios típicos en las uñas. Otras expresiones extraarticulares asociadas a la AP son la enfermedad inflamatoria intestinal y la uveítis. La AP, a diferencia de la artritis reumatoide, afecta con la misma frecuencia a hombres y mujeres.⁵

Las repercusiones que genera la AP no se limitan a manifestaciones musculoesqueléticas, sino que incluyen

muchos aspectos de salud más allá del riesgo de discapacidad y el impacto en la calidad de vida del paciente.⁶⁻⁸ El avance de la enfermedad desencadena varias comorbilidades. En cerca del 40% de los pacientes con AP se identifican más de tres comorbilidades. Esto aumenta el riesgo de complicaciones que se añaden a la carga de enfermedad y al costo de su cuidado médico.^{6,9}

La AP se asocia a un aumento significativo de trastornos metabólicos y cardiovasculares: incremento en la incidencia del síndrome metabólico, de diabetes mellitus, de hipertensión, de obesidad, de hiperlipidemia y de enfermedad cardiovascular.^{9,10} Estas manifestaciones cardiometabólicas son responsables de una mayor mortalidad temprana.^{11,12} Es claro que la AP tiene una gran carga de morbilidad que puede impactar la salud y el bienestar de los pacientes, así como disminuir su productividad. Esto produce una carga a la sociedad, ya que se ha demostrado que estos pacientes tienen más hospitalizaciones (en especial por enfermedades cardiovasculares) al compararse con una población control, con un aumento significativo en el costo del cuidado.¹³ Por eso, son indispensables la detección temprana, el tratamiento adecuado y el manejo de las comorbilidades.

Nuevas opciones terapéuticas

Antes del advenimiento de las terapias biológicas, el tratamiento de la AP incluía esteroides, AINEs y medicamentos tradicionales antirreumáticos como metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina, etc. En las últimas

décadas, el manejo farmacológico ha evolucionado de manera vertiginosa con la introducción de los medicamentos biológicos como:

- Bloqueadores de alfa-TNF (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, cetrolizumab pegol);
- Bloqueadores de interleucina (ixequinumab, sequkinumab, ustekinumab);
- Bloqueadores de coestimulación (abatacept);
- Inhibidores de fosfodiesterasa (apremilast); e
- Inhibidores del sistema JAK-STAT (tofacitinib).¹⁴

Estas nuevas formas de tratamiento farmacológico han hecho posible que se logre un control más efectivo de la enfermedad en muchos pacientes, previniendo el daño estructural, preservando la función física y, por ende, permitiendo a muchos una mejor calidad de vida. Desafortunadamente, aún hay un grupo de pacientes que no obtienen una respuesta óptima al tratamiento, incluso utilizando estrategias de cambio de medicamentos biológicos dentro de los mecanismos de acción similar (cambiándolos a terapias con mecanismos de acción diferentes o añadiendo inmunomoduladores por boca).¹⁵⁻¹⁸

Opciones más allá de la farmacoterapia

Esto nos lleva al tema central de este artículo que son las opciones terapéuticas más allá de la farmacoterapia.

Además de la prevención en estadios preclínicos, es importante discutir el manejo agresivo de las comorbilidades asociadas al progreso de síntomas y al recrudecimiento de la enfermedad. Entre las comorbilidades asociadas a la AP, algunas tienen un impacto directo en el desarrollo clínico de la enfermedad y acrecientan la severidad de su manifestación: síndrome metabólico, diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, obesidad, depresión y osteoporosis.¹⁹ Hay varias posibles intervenciones tanto en manejo de comorbilidades como en intervención temprana en factores de riesgo, que pueden modular favorablemente la clínica del paciente con AP, entre ellos: pérdida de peso, descontinuar el cigarrillo, manejo de disbiosis intestinal y la incorporación de rutinas de ejercicios. Esto requiere una vigilancia y el manejo integrado por parte del reumatólogo y del médico primario del paciente.

Obesidad: más que un factor de riesgo

Los factores que determinan la evolución hacia la AP en pacientes con psoriasis aún no se comprenden por completo y tampoco se domina el conocimiento sobre elementos que perpetúan la enfermedad.

Sin embargo, se conoce que la obesidad (definida como el índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²) y la AP tienen una estrecha y complicada relación, ya sea como comorbilidad o como protagonista, siendo la obesidad un factor promotor de AP en individuos genéticamente susceptibles. La obesidad es más frecuente en pacientes con AP, lo que persiste aun al comparar un grupo de pacientes con AP con los de artritis reumatoide y los de psoriasis sin artritis inflamatoria, e incluso al compararse con la población en general.²⁰⁻²³ La obesidad no solo es más común en la AP, sino que, entre otros efectos adversos, puede promover e intensificar la inflamación que se asocia a esta enfermedad y tener un efecto detonador de artritis en pacientes con psoriasis.^{24,25} Así, la obesidad en la adultez temprana se ha identificado como un factor de riesgo para desarrollar AP.²⁶

Toda esta enmarañada relación sigue complicándose con el rol adverso que tiene la obesidad a la respuesta del tratamiento para la AP. Los pacientes con AP obesos tienen una menor probabilidad de alcanzar un control efectivo de la enfermedad^{27,28} y tienen una respuesta atenuada a los medicamentos inmunomoduladores, en particular a los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (anti TNF).²⁹⁻³¹

Hay varias posibles explicaciones para el efecto de la obesidad en la AP; una de las más aceptadas es la que postula que el efecto proinflamatorio del tejido adiposo es el factor más influyente. Este tejido es un órgano vivo que tiene actividad metabólica y genera inflamación crónica persistente, a través de la producción de mediadores de inflamación, como el factor de necrosis tumoral, las interleucinas (Il-6, Il-8), la leptina y las adipocinas proinflamatorias.^{32,33}

Además de la producción de citocinas y adipocitocinas, en los pacientes obesos se activa una ruta inflamatoria alterna que se origina en el retículo endoplasmático, bajo condiciones de estrés fisiológico (obesidad), la

cual genera una cascada inmunoinflamatoria a través de la estimulación de macrófagos que infiltran el tejido adiposo.³⁴ Otro factor que puede contribuir, en parte, a la respuesta incompleta al tratamiento es el efecto mecánico que el exceso de peso genera en las articulaciones y en los tendones a través de microtraumas crónicos. La AP es una enfermedad en la que las tendinopatías son una manifestación común y la carga mecánica que impone el sobrepeso en los tendones se asocia a tendinopatías, aun en pacientes obesos que no sufren de psoriasis o de AP.³⁵ El otro aspecto del efecto de la obesidad en AP es el impacto adverso que tiene la obesidad en otras morbilidades asociadas al desarrollo de la enfermedad cardiovascular (que es una causa de mortalidad prematura).³⁶⁻³⁸

Importancia del manejo de la obesidad

Conociendo el impacto adverso de la obesidad en otras comorbilidades como la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia, y la asociación de estas comorbilidades con los problemas cardiovasculares y con la mortalidad temprana en pacientes con AP, es que el manejo de la obesidad es crucial para una terapia efectiva.

La pérdida de peso debe ser parte integral del manejo de la AP y el control de las comorbilidades asociadas ya que, a diferencia de la susceptibilidad genética, estas comorbilidades son modificables.³⁷⁻³⁸ Además, perder peso tiene un impacto directo en el control de la inflamación y en la respuesta al tratamiento y a los medicamentos inmunomoduladores.

Por último, debemos considerar al paciente con psoriasis en alto riesgo, a aquel que es obeso o que ya ha desarrollado otras comorbilidades como el síndrome metabólico. Este paciente tiene la oportunidad singular de prevención primaria a través de las medidas antes mencionadas.³⁹⁻⁴²

Perder peso no es fácil y es una intervención multidisciplinaria. Para esto, es importante incluir cambios en el estilo de vida, ajustes en la dieta y una rutina de ejercicio. Sin embargo, la rutina de ejercicio debe estar atemperada a las capacidades físicas del paciente, ya que, dependiendo de la severidad y del tiempo de la enfermedad, podría haber limitaciones mecánicas. La

incorporación de modalidades de ejercicio de bajo impacto, como bicicleta estacionaria o ejercicio acuático, son opciones que pueden permitir a pacientes obesos, con dolor en las articulaciones de apoyo de peso, entrar en una rutina de ejercicio. Es recomendable progresar en forma gradual en el tiempo y en la intensidad del ejercicio.

Aunque el ejercicio tiene muchas posibles ventajas, – como pérdida de peso, disminución en la resistencia a la insulina, control del azúcar, impacto en los lípidos, prevención contra la osteoporosis y otros–, usualmente no lleva a una pérdida significativa en peso.⁴³ Por lo tanto, es importante implementar cambios en el estilo de vida y en la alimentación. En algunos casos, se puede considerar un posible beneficio de la cirugía bariátrica.⁴⁴ Existe evidencia, aunque es limitada, del posible rol del ayuno intermitente en el manejo del sobrepeso.^{45,46} Esta modalidad está también asociada a beneficios metabólicos que pueden disminuir los procesos inflamatorios.

Comentario y resumen

Además de la importancia del manejo de la obesidad como una alternativa eficiente para los pacientes con AP, son también muy importantes la vigilancia y la intervención temprana en el manejo de los factores de riesgo que puedan complicar su cuadro clínico. En este campo, hay espacio para mejoras en muchos frentes: tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia, resistencia a la insulina o diabetes, disbiosis intestinal y depresión. 

Puntos claves a recordar

- La obesidad tiene un efecto detonador de la AP en pacientes susceptibles;
- La obesidad es un elemento que propicia y acrecienta la inflamación sistémica;
- La obesidad causa una respuesta incompleta a tratamiento inmunomodulador en AP;
- La obesidad está ligada a otras comorbilidades que aceleran enfermedad cardiovascular; y
- Es posible impactar positivamente a los pacientes haciendo intervenciones tempranas y consistentes para manejar factores de riesgo.

Referencias

1. Veale DJ, et al. Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2273-2284.
2. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):441-7.
3. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs*. 2002;62(17):2447-57.
4. Gladman DD. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis: Patterns of arthritis. Up to Date, Waltan MA; May 01, 2020.
5. Reich K, et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1040-7
6. Husted JA, et al. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Aug;40(8):1349-56.
7. JA, Gladman DD, et al. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 45:151-8.
8. Singh JA, et al. Spondyloarthritis is associated with poor function and physical health-related quality of life. *J Rheumatol* 2009; 36:1012-20.
9. Gupta S. *Rheumatol Int*. 2021; 41(2): 275-284. (Online; 2021 Jan 9).
10. Mok CC, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(2):195-202.
11. Kaine J, et al: Higher incidence rates of comorbidities in patients with PsA compared with the general population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019 Jan 25(1):122-132.
12. Elalouf O, et al. Mortality in psoriatic arthritis: Risk, causes of death, predictors for death. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Aug;50(4):571-575.
13. Helliwell PS, et al. Natural History, Prognosis, and Socioeconomic Aspects of PsA. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):581-91.
14. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59(Suppl 1):i37-i46.
15. Aaltonen K, et al. Effectiveness and drug survival of TNF-inhibitors in the treatment of PsA. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Jun;46(6):732-739.
16. Kawalec P, et al. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab in PsA. *Rheumatol Int* 2018;38:189-201.
17. Ungprasert P, et al. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1795-803
18. Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of PsA. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):29-37.
19. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clin Immunol*. 2020 May; 214:108397.
20. Bhole VM, et al. Differences in BMI among individuals with PsA, psoriasis, RA and general population. *Rheumatology*. 2012; 51 552-6.
21. Queiro R, et al. Obesity in PsA: Medicine (Baltimore). 2019 Jul;98(28):e16400.
22. Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and PsA: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):447-456.
23. Setty AR, et al. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women. *Arch Intern Med*. 2007; 167(15):1670-5
24. Jannitski A, Symmons D, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with PsA. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):211-6.
25. Love TJ, et al. Obesity and the risk of PsA: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1273-7.
26. Soltani-Arabshahi R, et al. Obesity in early adulthood as a risk factor for PsA. *Arch Dermatol*. 2010 Jul;146(7):721-6.
27. Eder L, Thavaneswaran A, et al. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with PsA. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):813-7.
28. Di Minno MN, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan; 65(1):141-7
29. Singh S, et al. Obesity and response to alfa TNF agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases. *PLoS One*. 2018 May 17;13(5):e0195123.
30. Hojgaard P, et al. The influence of obesity on response to alfa TNF inhibitors in PsA. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(12):2191-2199.
31. Moroni L, et al. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr;39(4):1039-1047.
32. Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proc Nutr Soc*. 2005 May;64(2):163-9.
33. Toussiot E, et al. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem*. 2007;14(10):1095-100.
34. Sharma NK, et al. Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4532-41.
35. Scott A, et al. Lipids, adiposity and tendinopathy. Critical review. *Br J Sports Med*. 2015 Aug;49(15):984-8.
36. Karmacharya P, et al. PsA and the association with cardiometabolic disease. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021; 13:1759720X21998279.
37. Tam LS, et al. Cardiovascular risk profile of patients with PsA compared to controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May;47(5):718-23.
38. Logue J, et al. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation. *Heart*. 2011 Apr;97(7):564-8.
39. Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and Psoriatic Arthritis: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):447-456.
40. Di Minno MN, et al. CaRRDs Study Group. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1157-62.
41. Green A, et al. PROMPT study group. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):714-720.
42. Scher JU, et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):153-166.
43. Chin SH, Kahathuduwa CN, Binks M. Physical activity and obesity. *Obes Rev*. 2016 Dec;17(12):1226-1244.
44. Egeberg A, et al. Incidence and Prognosis of Ps and PsA in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *JAMA Surg*. 2017;152(4):344-349.
45. Walrand S, et al. Specific and nonspecific immune responses to fasting and refeeding differ in healthy young adult and elderly persons. *Am J Clin Nutr*. 2001 Nov;74(5):670-8.
46. Adawi M, et al. The Impact of Intermittent Fasting on PsA Disease Activity, Enthesitis, and Dactylitis. *Nutrients*. 2019 Mar 12;11(3):601.