

Efecto de la obesidad en pacientes con artritis reumatoide

♦ José Luis Montiel
Carolina Bustos Rivera



La gran variedad de manifestaciones que presentan los pacientes con artritis reumatoide no ha permitido ofrecer todavía evidencias concretas de los factores que permiten su desarrollo. En este sentido, el presente escrito pretende evaluar si la obesidad puede ser un factor de predisposición para la enfermedad. A corto plazo, este conocimiento permitirá orientar al clínico sobre las mejores opciones farmacológicas para controlarla.

Generalidades

La artritis reumatoide se caracteriza por la presencia de una respuesta inflamatoria crónica en las articulaciones periféricas. Los síntomas principales son el dolor, la inmovilidad y, a largo plazo, la erosión y deformación del hueso. Aunque no se considera mortal, conlleva la disfunción de varios sistemas vitales e incrementa la mortalidad de los pacientes, principalmente por complicaciones del sistema cardiovascular. En el sector salud, la artritis reumatoide constituye un asunto prioritario dada su alta prevalencia (aproximadamente 1% de la población mundial) y debido a que es la causa principal de incapacidades de la población económicamente activa (entre veinticinco y cincuenta

años).¹ Aunado a este cuadro particularmente crítico, quizás el aspecto más relevante de este padecimiento lo constituyan la inflamación crónica, el dolor persistente y la incapacidad que provoca en los pacientes, situación que se puede controlar sólo en un número limitado de casos.

En términos generales, la artritis reumatoide se considera como una enfermedad de población adulta, y se ha encontrado una incidencia importante en la población económicamente activa dentro del mismo rango de edad. Sin embargo, tanto ésta como su prevalencia generalmente aumentan conforme se incrementa la edad, y alcanzan su máximo nivel alrededor de los sesenta años. Como en otras enfermedades autoinmunes, el género femenino es entre cinco y diez veces más susceptible de desarrollarla, lo cual podría sugerir que las hormonas sexuales femeninas juegan en ello un papel importante. En todo caso, aún se desconocen los mecanismos de regulación de la respuesta autoinmune y la acción de las hormonas sexuales femeninas.²

Para explicar el origen de esta enfermedad se ha sugerido, entre otras causas, la participación de variantes de las moléculas de presentación del antígeno –complejo principal de histocompatibilidad

¹ Jaime Morales Romero, Laura González López, Alfredo Celis, Brenda E. Rodríguez Arreola, Carlos E. Cabrera Pivaral y Jorge I Gámez Nava, "Factors associated with permanent work disability in Mexican patients with rheumatoid arthritis: a case-control study", *Journal of Rheumatology*, vol. 33, núm. 7, 2006, pp. 1247-1249.

² Mauricio Cutolo, Barbara Villaggio, Chiara Craviotto, Carmen Pizzorni, Bruno Seriola y Alberto Sulli, "Sex hormones and rheumatoid arthritis", *Autoimmunity Reviews*, vol. 1, núm. 5, 2002, pp. 284-289.

♦ Profesor investigador, Facultad de Farmacia, UAEM
Asistente de investigación, Facultad de Farmacia, UAEM-Instituto de Biotecnología, UNAM



(HLA) en humanos—, en asociación con variantes de los genes HLA-DR4 y HLA-DR1.³ Por otro lado, se han encontrado en las articulaciones de pacientes con fragmentos de ácidos nucleicos con secuencias similares a bacterias (*Proteus mirabilis*, *Micobacterium tuberculosis*) y virus (hepatitis B, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr), lo cual apoya la hipótesis del mimetismo molecular.⁴ Esta idea sugiere la existencia de similitud entre algunas moléculas de los agentes infecciosos (bacterias o virus) y algunas proteínas frecuentes en las articulaciones (proteínas de choque térmico, proteínas citrulinadas, colágeno tipo II, gp39, proteoglicanos), lo cual pudiera favorecer su erróneo reconocimiento por el sistema inmunológico y, por tanto, generar una respuesta autoinmune.

Sin embargo, a pesar de los varios años de investigación, aún se desconocen las causas que generan esta enfermedad, si bien los factores más relevantes parecieran ser las condiciones ambientales (bacterias, virus) y el estilo de vida (obesidad, exposición a toxinas), ya que permiten explicar la gran heterogeneidad observada entre los pacientes. En este sentido, el objetivo inicial del presente estudio es evaluar si los factores adipogénicos, en particular los niveles de la molécula leptina, pudieran asociarse con una mayor actividad clínica en los pacientes con artritis.

Obesidad y leptina

La obesidad constituye el trastorno metabólico más importante en México y en el mundo. Datos de la Encuesta Nacional de Salud 2006 (Ensanut) muestran que cerca de 70% de la población adulta tiene sobrepeso u obesidad.⁵ Esta situación es crítica, dado que éstos constituyen importantes factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas, incluidas las cardiovasculares, diabetes y cáncer.⁶ Por si esto fuera poco, estudios recientes han mostrado que la obesidad también puede afectar por su participación en el desarrollo de otro tipo de enfermedades, como las que controla el sistema inmunológico: infecciones, alergias, inflamaciones y de tipo autoinmune.

El tejido adiposo blanco constituye un sistema de almacenamiento y termorregulación muy eficiente. Conjuntamente con otros tejidos, las células de éste se comunican con otros tejidos mediante mensajeros químicos de varios tipos, de los cuales las moléculas llamadas adipocitocinas pueden viajar grandes distancias dentro del torrente sanguíneo hasta alcanzar las células que tienen por objetivo en los diferentes tejidos.

En 1996 se demostró que la molécula leptina es un mensajero clave en la regulación del apetito y, por ende, en la obesidad. Esto se comprobó por medio de ratones cuyo gen era silenciado; en con-

³ Lars Fugger y Arne Svejgaard, "Association of MHC and rheumatoid arthritis: HLA-DR4 and rheumatoid arthritis-studies in mice and men", *Arthritis Research*, vol. 2, núm. 3, 2000, pp. 208-211.

⁴ Lars Klareskog, Leonid Padyukov, Johan Rönnelid y Lars Alfredsson, "Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis", *Current Opinion in Immunology*, vol. 18, núm. 6, 2006, pp. 650-655.

⁵ *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición-Ensanut 2006*, INSP, SSA, 2007, <http://www.insp.mx/ensanut>.

⁶ Vanessa DeClercq, Carla Taylor y Peter Zahdarka, "Adipose tissue: the link between obesity and cardiovascular disease", *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*, vol. 8, núm. 3, 2008, pp. 228-37.

secuencia, los ratones se volvieron entre cinco y diez veces más “gordos” que los ratones normales.⁷ Años después se demostró en ensayos *in vitro* que la acción de las células inmunológicas podía ser modificada por cambios en la cantidad de leptina: un aumento de sus niveles ocasionó que linfocitos T estimularan su acción inflamatoria.⁸ De ahí se deduce que los niveles de adipocitocinas pueden modular la respuesta inmunológica de un individuo al facilitar e inhibir su respuesta inflamatoria.

Por otra parte, estudios con individuos sanos de varios países han mostrado que los niveles de adipocitocinas varían de acuerdo con el nivel de obesidad, esto es, la presencia de mayor número de adipocitos genera mayores cantidades de mensajeros como mecanismo para controlar el apetito (leptina). Sin embargo, la presencia de mayores niveles de leptina provocará una mayor actividad del sistema inmunológico y, por tanto, una tendencia a la inflamación.⁹ De esta manera, un individuo obeso podría mostrar síntomas más agresivos que una persona de peso normal ante el mismo patógeno. A veces esta diferencia en la respuesta inmunológica podría ser positiva, dado que este individuo obeso tendría una mayor protección ante enfermedades infecciosas. Sin embargo, a largo plazo este exceso de sensibilidad podría desencadenar otras enfer-

medades, como arteroesclerosis, fibrosis, neumonías, alergias, de tipo autoinmune, entre otras.

Estudios clínicos en animales han demostrado que la leptina facilita la respuesta inmune al estimular la actividad y migración de los diferentes tipos de células inmunológicas, además de ser capaz de bloquear algunos de los mecanismos anti-inflamatorios. De esta manera, se sugiere que los niveles altos de leptina pueden favorecer el desarrollo de algunas enfermedades, como diabetes tipo II, artritis reumatoide, hepatitis, inflamación intestinal, sepsis, entre otras.¹⁰

Pacientes con artritis reumatoide

Para este estudio se requirió de la colaboración del servicio de reumatología del Hospital General de Cuernavaca José G. Parres, a cargo del doctor Daniel Xibillé Friedmann, el cual permitió coleccionar muestras sanguíneas de 134 pacientes que cumplieron con los criterios internacionales del Colegio Americano de Reumatología para ser considerados con artritis. Asimismo, con la colaboración del Centro Estatal de Transfusión Sanguínea de Morelos se consiguieron 69 muestras de individuos sanos de una población similar a la de los pacientes.

Al comparar parámetros como edad e índice de masa corporal (IMC) entre donadores y pacientes,

⁷ Rexford S. Ahima, Daniel Prabakaran, Christos Mantzoros, Daqing Qu, Bradford Lowell, Eleftheria Maratos Flier y Jeffrey S. Flier, “Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting”, *Nature*, vol. 382, núm. 6588, 1996, pp. 250-252.

⁸ Stephen R. Bloom, Jane K. Howard, Robert I. Lecher, Graham M. Lord, Giuseppe Matarese y Richard J. Baker, “Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression”, *Nature*, vol. 394, núm. 6696, 1998, pp. 897-901.

⁹ Queenie Law Kwan Lam y Liwei Lu, “Role of leptin in immunity”, *Cellular & Molecular Immunology*, vol. 4, núm. 1, 2007, pp. 1-13.

¹⁰ *Ibid.*



no hubo diferencia significativa. Como se indicaba arriba, debido al mayor porcentaje de pacientes femeninos (128 mujeres contra seis hombres), se ajustó la relación entre géneros en la población de donadores. Posteriormente, se determinaron los niveles plasmáticos de la molécula leptina, así como de otros factores que participan en la inflamación (TNF-alfa, IFN-gama e IL-17), mediante ensayos de inmunorreconocimiento cuya respuesta depende de la activación de la enzima peroxidasa y de la formación de un producto colorido; a esta técnica también se le conoce como ELISA (por sus siglas en inglés). Los resultados fueron confirmados al repetir los análisis por triplicado y validar la reproducibilidad y sensibilidad de esta técnica.

Este estudio preliminar mostró que los pacientes tenían, en promedio, niveles estadísticamente mayores de leptina en la circulación que los donadores, pero sin ser más obesos (esto es, con un mismo IMC). Asimismo, se confirmó que los niveles de factores inflamatorios eran mayores en los pacientes que en los donadores. Estos resultados sugieren que, a semejanza de las citocinas proinflamatorias, la leptina aumenta en la sangre de los pacientes. Cuando se relacionan los niveles de leptina con el nivel de actividad de la enfermedad se observa una correlación positiva. Esto permitiría sugerir que hay una relación entre los mayores niveles de

leptina y el aumento en las manifestaciones clínicas de los pacientes.¹¹ Estos resultados indicarían que factores como la obesidad pudieran influir en la gravedad de la enfermedad.

Actualmente se realizan evaluaciones con otras moléculas adipogénicas (adiponectina y resistina) para completar el estudio de los diferentes factores que se alteran por efecto de la obesidad, los cuales pudieran influir directamente en el proceso inflamatorio.¹² Asimismo, se inició el estudio de células en cultivo para caracterizar el efecto específico de la leptina sobre la activación y generación de las citocinas proinflamatorias de los linfocitos T. De manera complementaria, se iniciaron estudios de colaboración con el grupo de los doctores Hichton y El-Gabalawi, de la Universidad de Manitoba, para comparar las características clínicas y bioquímicas de pacientes con artritis.

En una primera aproximación se observó que los pacientes morelenses presentan un perfil clínico semejante a los pacientes de la población inuit (esquimal) y mayor que los pacientes caucásicos.¹³ Según estas observaciones, las diferencias entre estas poblaciones tendrían un origen genético; junto con este estudio, se pretende confirmar si existen factores adipogénicos comunes entre morelenses y esquimales (obesidad, estilo de vida). En este contexto, en que el exceso de tejido adiposo podría

¹¹ Daniel Xibillé Friedmann, Juan González Rivera, Mariana Álvarez Fuentes y José Montiel Hernández, "Relationship between leptin and other proinflammatory cytokines on the course and disease activity of Rheumatoid Arthritis", *EULAR 2007: The Annual European Congress of Rheumatology*, Barcelona, 13-16 de junio de 2007.

¹² Carolina Bustos Rivera Bahena y Daniel Xibillé Friedmann, "Participación de las adipocitocinas en la respuesta inflamatoria en Artritis Reumatoide", XXVII Congreso Nacional de Bioquímica, Mérida, 2008.

¹³ Carol A. Hichton, Christiane A. Peschken, Mariana Álvarez, David Robinson, Hani S. El-Gabalawy y Daniel Xibillé Friedmann, "Differences inflammatory arthritis disease severity among mexican mestizos and native american indians compared to caucasians", *American Congress of Rheumatology ACR/ARHP*, San Francisco, 28 de octubre de 2008.

modificar la respuesta inmunológica, una dieta controlada favorecería el control de otras enfermedades inflamatorias.

Importancia de la investigación básica

Actualmente han aparecido nuevos medicamentos para el tratamiento y control de las manifestaciones clínicas de pacientes con artritis. Aunque el mercado farmacéutico se ha centrado en el uso de anti-inflamatorios para el control de síntomas de la enfermedad, su repercusión en la evolución de este padecimiento es muy limitada. También hay medicamentos que influyen sobre la regulación inmunológica, por lo cual se les llama “modificadores de la enfermedad”. En este grupo están los compuestos leflunomida y metrotexato, que bloquean la síntesis de pirimidinas y purinas, elementos necesarios para la proliferación de los linfocitos activados que disminuirían la respuesta inflamatoria.

La línea de mayor crecimiento en la industria farmacéutica mundial —un mercado de cientos de millones de dólares— se ha basado en el empleo de nuevos anticuerpos monoclonales considerados como “biológicos”. Aunque al principio su empleo en pacientes dio resultados prometedores, algunos estudios con mayor número de pacientes permitieron observar que entre 20% y 40% de los pacientes eran resistentes al tratamiento. Asimismo, dado que requieren de un empleo regular y prolongado (durante meses), solamente hasta fechas posteriores fue posible observar efectos secundarios. Para el caso de México, la situación es un poco diferente, ya que el costo de estos medicamentos es demasiado elevado y, por ello, difícil de sufragar por el paciente o la institución de salud.

Por otro lado, estudios básicos en animales han mostrado que la artritis reumatoide puede desencadenarse como resultado de muy diversas alteraciones en los elementos que regulan la respuesta inmune. Esto parece confirmarse al evaluar las diferencias bioquímicas y genómicas de pacientes, lo cual evidencia la complejidad del desarrollo de esta enfermedad. La investigación básica viene a recobrar una posición central en la lucha contra esta enfermedad, toda vez que únicamente el conocimiento de los mecanismos moleculares de los diferentes componentes celulares y su participación en la generación de una respuesta inflamatoria crónica, permitirá desarrollar nuevas propuestas terapéuticas que no sólo controlen las manifestaciones inflamatorias sino que curen la artritis reumatoide.

Perspectivas

Se puede considerar que la artritis reumatoide constituye una de las enfermedades autoinmunes más estudiadas, que ha estimulado el desarrollo de materiales y procedimientos terapéuticos; sin embargo, aún falta mucho para conocer las causas que llevan al desarrollo de esta patología y, por tanto, para diseñar fármacos específicos de los mecanismos centrales que la originan. Esta situación se vuelve más complicada si se considera que los procedimientos de diagnóstico y evaluación son poco sensibles, lo cual dificulta que los pacientes con artritis temprana puedan recibir un tratamiento con posibilidades de influir sobre el curso de la enfermedad. De ahí que la comprensión de los mecanismos moleculares del control de la respuesta inmunológica siga teniendo un lugar destacado en el tratamiento contra las enfermedades autoinmunes.