



Evaluación del riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide.

Ciclo de Metodología Científica II-2019, Grupo 47.

Hernán Bertinat¹

Federico Bianco¹

Victoria Fabre¹

María Belén Facal¹

Gonzalo Galati¹

Agustina Michelini¹

Orientadores: Alicia Ramagli², Mariela Garau³.

¹ Bachiller.

² Médica Reumatóloga e Internista del Instituto Nacional de Reumatología.

³ Prof. Agdo. Dpto. de Métodos Cuantitativos. Facultad de Medicina. UDELAR.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	9
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	31

RESUMEN

La artritis reumatoide está asociada con un aumento en la morbimortalidad cardiovascular e incluso constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente.

Objetivo: Realizar una puesta al día sobre la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. Valorar los diferentes scores de estimación de riesgo cardiovascular, describir la utilidad de la ultrasonografía carotídea en la re-estratificación del mismo y evaluar el efecto del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide sobre el riesgo cardiovascular.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos, seleccionando los artículos más recientes que se consideraron pertinentes a los objetivos planteados, sin hacer restricciones al tipo de estudio.

Resultados: Hasta el momento ningún score ha podido determinar el riesgo cardiovascular real en los pacientes con artritis reumatoide. Este riesgo no se explica exclusivamente por los factores tradicionales, sino que también intervienen factores de riesgo específicos, como la actividad inflamatoria de la enfermedad, que contribuye a la aterosclerosis acelerada. Se destaca el empleo de la ultrasonografía carotídea en la re-estratificación del riesgo cardiovascular en artritis reumatoide, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio. El tratamiento precoz de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad, siguiendo la estrategia “treat-to-target”, pretende controlar la actividad de la enfermedad y así disminuir el riesgo cardiovascular.

Conclusiones: Los estudios sobre la evaluación de riesgo cardiovascular en artritis reumatoide no son concluyentes, y no hay consenso sobre el manejo clínico cardiovascular de pacientes con esta enfermedad. Sería beneficioso fortalecer el trabajo interdisciplinario entre reumatólogos y cardiólogos para una valoración más integral de la enfermedad.

Palabras claves: Artritis reumatoide, Riesgo cardiovascular, Aterosclerosis, Ultrasonografía carotídea, Fármacos modificadores de la enfermedad.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is associated with an increase in cardiovascular morbidity and mortality and even represents an independent cardiovascular risk factor itself.

Aim: Assess the present literature on the evaluation of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis and the different cardiovascular risk estimation scores. Describe the importance of carotid ultrasonography in the re-stratification of this risk and the effect of the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis on the cardiovascular risk.

Methods: A bibliographic search was carried out in different databases, selecting the most recent articles that were considered relevant to the proposed objectives, without restricting the type of study.

Results: So far no score has been able to assess the real cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. This risk is not fully explained by traditional risk factors, it also involves specific factors, such as the inflammatory activity of the disease, which contributes to accelerated atherosclerosis. The use of carotid ultrasonography in the re-stratification of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis is highlighted, especially in patients with intermediate cardiovascular risk. The early treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs, following the “treat-to-target” strategy, aims to control the activity of the disease and thus reduce cardiovascular risk.

Conclusions: The studies on the evaluation of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis are inconclusive, there is no consensus on the clinical cardiovascular management of patients with this disease. It would be beneficial to strengthen interdisciplinary work between rheumatologists and cardiologists for a more comprehensive assessment of the disease.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Cardiovascular risk, Atherosclerosis, Carotid ultrasonography, Disease modifying drugs.

INTRODUCCIÓN

Artritis reumatoide: conceptos generales

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, crónica, inflamatoria, que afecta principalmente la membrana sinovial. Los signos más característicos se observan en etapas avanzadas de la enfermedad, e incluyen deformidad articular, nódulos reumatoides y manifestaciones extraarticulares en diversos órganos y sistemas como vasos sanguíneos, pericardio, corazón, pulmones, ojos y piel. Se caracteriza por ser una enfermedad dolorosa e incapacitante, que determina una disminución de la calidad de vida y de la sobrevida global, con aumento en la morbilidad (1–3). El diagnóstico y tratamiento temprano junto a las nuevas dianas terapéuticas cambiaron la evolución natural de la enfermedad (1,3).

Al realizar una búsqueda en PubMed sobre AR, la primera literatura que aparece del tema son 2 artículos de 1876, “Case of Rheumatoid Arthritis of two years duration successfully treated at Woodhall Spa” escrito por Robert Cuffe(4) para “The British Medical Journal” y “On Rheumatoid Arthritis: Its Diagnosis, Pathology, and Treatment” por George W. Balfour, (5). A pesar de grandes diferencias y limitaciones terapéuticas de la época, ambos artículos hacen énfasis en la AR como enfermedad discapacitante y la importancia de la detección temprana de la misma, conceptos que actualmente se mantienen en vigencia.

Epidemiología

La AR tiene mayor prevalencia en mujeres y puede presentarse a cualquier edad siendo más frecuente entre los 40 y 50 años. Se estima que a nivel mundial la prevalencia de la AR varía en el rango de 0,2 a 5 %, siendo alrededor del 1% en la población caucásica (1–3). Se cree que la realidad de Uruguay es similar a la europea cuya incidencia es entre 20 a 25 nuevos casos cada 100.000 habitantes por año(6).

Al igual que otras enfermedades autoinmunes, la etiología de la AR es multifactorial(1–3), actuando los factores genéticos y ambientales como disparadores implicados en la patogenia, si bien los mecanismos puntuales por los que se desarrolla permanecen desconocidos. Entre los factores de riesgo conocidos para la enfermedad se destacan el sexo femenino (siendo 2 a 3 veces más frecuente que en el sexo masculino), la susceptibilidad genética, y los factores inmunológicos, entre otros, que aún siguen en discusión (7,8). Se ha descrito también el tabaquismo como un factor de riesgo adicional (riesgo relativo [RR] = 1.4, más de 2.2 para fumadores que superan los 40 cigarrillos/día), tanto para fumadores activos como ex-fumadores(9,10). En cuanto al embarazo, la

AR es menos frecuente en mujeres multíparas que nulíparas, probablemente por tolerancia inmunológica (9).

Diagnóstico

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la AR, su presentación típica está dada por dolor y rigidez en múltiples articulaciones, asociando signos fluxivos como tumefacción, calor y rubor de las articulaciones afectadas. Las articulaciones interfalángicas proximales y las metacarpofalángicas son las que se encuentran más frecuentemente comprometidas (1–3).

Con el objetivo de establecer un diagnóstico precoz, en el año 2010 se introdujeron los nuevos criterios clasificatorios de AR del American College of Rheumatology y European League Against Rheumatism (ACR/EULAR). Estos consideran 4 variables que son: 1) el grado de afectación articular, 2) la serología (Factor Reumatoideo [FR], Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinados [ACCP]), 3) los reactantes de fase aguda (Proteína C-Reactiva [PCR]), Velocidad de Eritrosedimentación [VES] 4) la duración de los síntomas (6 semanas). Estos criterios diagnósticos pueden ser aplicados solamente a aquellos pacientes en los que se haya observado sinovitis en al menos una articulación por parte del médico tratante, la cual no podrá incluir las articulaciones interfalángicas distales, primer metatarsfalángica y la primer articulación carpometacarpiana, dado que estas últimas están particularmente involucradas en la osteoartritis. Otra exigencia para aplicar estos criterios es que la sinovitis no se explique por otros diagnósticos tales como lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, gota, entre otros (11). El diagnóstico definitivo de AR se realiza con al menos 6 puntos de un total de 10 obtenidos de las 4 variables descritas anteriormente (1,11). El diagnóstico precoz tiene como ventaja realizar un tratamiento oportuno en una artritis poco evolucionada (11). Si bien estos criterios son una ayuda en el diagnóstico, vale destacar que ante una artritis de reciente comienzo que aún no reúna los criterios de clasificación pero sea persistente, primar iniciar un tratamiento de forma precoz para prevenir el daño articular y no esperar a que se reúnan los criterios diagnósticos mencionados (12).

Lineamientos terapéuticos generales

En cuanto al tratamiento farmacológico, según las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) del año 2016, el mismo debe realizarse con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y comenzar tan pronto como se haga el diagnóstico (12). Los FAME sintéticos (FAME-s) disponibles en Uruguay son: Metotrexate (MTX), Leflunomida, Sulfazalasina, Hidroxicloroquina (HCQ), Azatioprina, Ciclosporina; siendo estos dos últimos menos usados (13). Haciendo énfasis en la importancia del diagnóstico precoz se destaca en la región el proyecto “Characteristics of patients with early onset arthritis in Latin America”, de la liga Panamericana de

Asociaciones Reumatológicas (PANLAR EOA), cuya cohorte, REPANARC, consta de pacientes con artritis de reciente comienzo, de seis países de latinoamérica, uno de ellos Uruguay. Dicho estudio evidenció que la media de tiempo entre el inicio de la sintomatología y el primer contacto con un reumatólogo fue de 126 días (14). Si bien todos los FAME mejoran el pronóstico a largo plazo de la AR, EULAR recomienda el inicio con MTX como primera línea de tratamiento (12), generando una reducción de las comorbilidades y mortalidad en AR (15). En pacientes con contraindicaciones o intolerancia al MTX se considera como de primera línea de tratamiento la leflunomida o sulfasalazina (12). En caso de que no se logren los objetivos terapéuticos con el FAME de primera línea, y en presencia de factores de mal pronóstico (rigidez matinal mayor a una hora, compromiso de coxofemoral y de pies, manifestaciones extraarticulares, nivel socio económico bajo, reactantes de fase aguda elevados, FR y ACCP elevados) (12,15), se debe considerar el inicio del tratamiento con FAME biológicos (FAME-b) (12). En Uruguay, los tratamientos biológicos disponibles son: los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFa) (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab), el anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-interleukina 6 (Tocilizumab), el AcMo anti-CD20 (Rituximab) y recientemente, un fármaco no biológico de pequeña molécula de la clase de inhibidores janus-kinasa (inhibidores JAK o Jakinibs), el Tofacitinib. Sumado al tratamiento con FAME, que induce la remisión de la AR, algunos de ellos pueden administrarse en monodroga y otros asociados a FAME-s. Puede ser necesario el tratamiento sintomático con glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), si bien el mismo no altera el curso de la enfermedad ni previene daños articulares (12). Los glucocorticoides pueden utilizarse "como terapia puente" al inicio o al cambiar de FAME siendo este a corto plazo, con reducción gradual de la dosis lo antes posible (12,15).

El objetivo del tratamiento es lograr la remisión o baja actividad inflamatoria de la enfermedad, conocido como estrategia "treat-to-target"(12). La actividad de la enfermedad se puede medir a través de distintos scores que combinan parámetros clínicos y paraclínicos como Clinical Disease Activity Index (CDAI), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Disease Activity Index (DAS28)(10,12). La mayoría de los estudios elige evaluar la actividad de la enfermedad con el score DAS28, el cual toma en cuenta los siguientes parámetros: número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas (teniendo en cuenta 28 articulaciones⁴), valor de VES o PCR y evaluación general de la actividad realizada por el paciente mediante una escala analógica visual que va de 0 a 10. Según el score DAS28 se definen 4 categorías: remisión (<2,6), baja (2,6-3,2), moderada (>3,2-5,1) y alta actividad inflamatoria (>5,1)(17).

⁴Ver Anexo 1.

Riesgo cardiovascular (RCV)

La AR constituye un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente, siendoequiparable al de los pacientes diabéticos(18–22). Más allá de los diferentes FRCV tradicionales, se ha visto que la AR suma factores específicos(10), donde la inflamación mantenida constituye un rol preponderante ya que no sólo compromete las articulaciones, sino que también lleva a un daño vascular acelerado (18–21). Ha sido difícil cuantificar el peso de dichoRCVen estos pacientes, por lo que se han propuesto varios scores específicos (18,19,21,22).En los últimos años se plantean nuevos abordajes del RCV en la AR a través de las técnicas imagenológicas no invasivas (18,19,23–29).

Los médicos que asisten a estos pacientes deben procurar lograr un correcto abordaje cardiovascular en esta población y acorde con esto, en 2016, la EULARactualizó las recomendaciones propuestas para el manejo cardiovascular en AR realizado previamente en 2009(22). Esta guía recomienda controlar la actividad de la enfermedad para asegurar la disminución del RCV de estos pacientes, sabiendo que una mayor actividad inflamatoria así como un mayor número de empujes asocian un mayor RCV (22). Así, la disminución de la actividad de la enfermedad, (medido por los scores CDAI y DAS28) disminuye los eventos cardiovasculares (ECV)(20). Según estas pautas se debería brindar un asesoramiento cardiovascular al menos una vez cada 5 años en pacientes con bajo riesgo cardiovascular y debería realizarse antes en pacientes de bajo a intermedio riesgo ($\text{SCORE}^5 < 5\%$) y cada vez que se realice un cambio mayor del tratamiento farmacológico (22). Aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular ($\text{SCORE} \geq 5\%$ y $< 10\%$) deben recibir un correcto abordaje terapéutico de los factores de riesgo presentes (19,22).

En la práctica clínica, las guías de la Sociedad Española de Cardiología (ESC) y American College of Cardiology (ACC) no recomiendan en la población general el tamizaje sistemático a través de modalidades de imagen para predecir ECV (19,30). Sin embargo, establece que estas pueden utilizarse en pacientes con RCV límite al umbral de decisión (medido por scores tradicionales) como herramientas de reestratificacióncardiovascular(19). En lo que respecta a pacientes con AR, se observó que hasta en $\frac{1}{3}$ de los pacientes que son clasificados como de bajo riesgo con los scores tradicionales, se estaría subestimando el riesgo cardiovascular, al compararse con el riesgo obtenido a través del cálculo del espesor íntima-media carotídeo (cIMT) mediante US carotídea (18,26). Asimismo, como la aterosclerosis es un proceso sistémico y difuso presente años antes de que aparezcan manifestaciones clínicas (23), pueden utilizarse estos estudios no invasivos para detectar aterosclerosis en etapa subclínica en este grupo de pacientes(22,27,31,32).

⁵Ver Anexo 2.

OBJETIVOS

El objetivo general es realizar una puesta al día de la evaluación del RCV en pacientes con AR.

Los objetivos específicos son:

1. Evaluar los scores del RCV empleados en pacientes con AR.
2. Describir la utilidad del empleo de la US carotídea como técnica de estudio no invasiva en la estratificación del RCV.
3. Evaluar el efecto del tratamiento farmacológico de la AR sobre el RCV.

METODOLOGÍA

Para poder llevar a cabo esta revisión, se realizó una búsqueda bibliográfica en los buscadores PubMed, Portal Timbó y Cochrane. Se incluyeron aquellos artículos que más se adecuaban a los objetivos, se descartaron aquellos que databan de más de 15 años desde la fecha actual, acotando así a los artículos más recientes. La estrategia de búsqueda fue a partir del empleo de términos MESH y operadores booleanos: “rheumatoid arthritis AND cardiovascular risk”, “rheumatoid arthritis AND cardiovascular risk scores”, “rheumatoid arthritis AND non invasive techniques AND cardiovascular risk”, “rheumatoid arthritis AND cardiovascular risk AND ultrasonography” “rheumatoid arthritis AND cardiovascular risk AND treatment”, “rheumatoid arthritis AND treatment”. Se incluyeron únicamente los artículos redactados en inglés o español. No se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de la evidencia disponible.

RESULTADOS

La AR se considera un FRCV independiente ($RR = 1,4$ para los varones y $RR = 1,5$ para las mujeres ESC), pudiendo resultar en eventos cardiovasculares mayores(18,33). La expectativa de vida de estos pacientes es de 3 a 18 años menor que la población general, siendo las principales causas de muerte prematura el infarto de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular (ACV) (68% y 41% de aumento de riesgo respectivamente en comparación con la población general)(34).

Fisiopatología del riesgo cardiovascular en pacientes con AR

Tal como se ha visto en otras patologías e incluso en la población general, la inflamación se acompaña de aterosclerosis (20,35). Se plantea que la inflamación crónica, por lo tanto, es la base fisiopatológica que relaciona la artritis reumatoide con la aterosclerosis, lo que lleva al aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes(18,36). Otros autores sugieren que los eventos cardiovasculares de los pacientes con enfermedades reumáticas no surgen únicamente de la aterosclerosis, sino que la miocarditis y otras causas no isquémicas de falla cardíaca también contribuyen (37).

Además de la inflamación, se conocen factores genéticos y ambientales que comparten la AR y la aterosclerosis (18). Dentro de estos, se conoce el rol de: factores genéticos como la presencia del alelo HLA-DRB1 u otros polimorfismos, la presencia de autoanticuerpos (FR y ACCP), el tratamiento farmacológico antiinflamatorio (AINE y glucocorticoides), la amiloidosis(18), el sedentarismo propio de estos pacientes y los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (34).

Aunque aún no se conoce el peso exacto de cada factor determinante del aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes, la inflamación y el daño endotelial son preponderantes(34). El endotelio en condiciones fisiológicas se encarga de mantener el tono vascular, tiene función anticoagulante y mantiene un ambiente antiinflamatorio(20). El efecto sistémico que tienen las citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-18 y TNF-alfa), que se encuentran desreguladas en la AR, desencadenan desde etapas tempranas daño endotelial(18,35). Esto inicia una cascada de eventos que finaliza en la formación de una placa de ateroma, que a su vez aumenta la inflamación intraplaca, pudiendo ocasionar la ruptura de la misma(18). Esta cascada, iniciada con el daño endotelial, continúa con un aumento en la permeabilidad del endotelio y con la adhesión de moléculas de LDL que se oxidan y son fagocitadas por los macrófagos. Estos se convierten en células espumosas, que secretan más citoquinas pro-inflamatorias. El músculo liso vascular prolifera hacia la luz vascular, acompañado de neovascularización. Esto causa un engrosamiento del espesor de la íntima-media, y la consecuente formación de una placa de ateroma(20,35). La

composición de la placa no es constante, sino que depende en cada caso, del estrés oxidativo intraplaca, que se puede acompañar de hemorragias, apoptosis de células espumosas, formación de un core necrótico y afinamiento de la cápsula fibrosa. La vulnerabilidad y ruptura de la placa dependen de esta composición y su interacción (20). Se ha encontrado un mayor porcentaje de placas de ateroma en pacientes con AR, y su inestabilidad está asociada a la actividad de la enfermedad(10). Se asoció positivamente el nivel de calcificación arterial coronaria, como medida de la severidad de aterosclerosis subclínica, con los niveles de TNF-alfa e IL-6 en pacientes con AR (21). Estos resultados sugieren que la inflamación no sólo interviene en el desarrollo de placas de ateroma sino también en el grado de vulnerabilidad y ruptura de las mismas (20,29). En un estudio post mortem, se compararon placas de ateroma en pacientes con y sin AR y se demostró que aunque en cantidad de placas no había grandes diferencias, el 48% de las placas de la arteria descendente anterior de pacientes con AR se clasificaron como inestables por criterios histológicos, mientras que sólo el 22% tuvo esta clasificación en pacientes sin AR(38).

En adición a los mecanismos ya descritos, interesa resaltar que existen mecanismos independientes al daño endotelial, que también pueden provocar un defecto en la relajación del músculo liso con aumento de la rigidez arterial. Esto ocurre principalmente en AR temprana (ART) y con mal control de la actividad de la enfermedad, como plantean los autores de una revisión publicada en el 2015 en la revista *European Heart Journal*(37).

Estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con AR

La estratificación del riesgo cardiovascular de estos pacientes es controversial, ya que la estimación empleando scores habituales o incluso adaptados a pacientes con AR, puede subestimar o sobreestimar el riesgo real(10,18). Se plantean varias razones que expliquen la subestimación del RCV por los scores tradicionales en este subgrupo de pacientes entre las que se destacan elementos propios de la AR como los marcadores inflamatorios y la actividad de la enfermedad. Se debe considerar además, que como la actividad de la AR no es constante, su RCV tampoco lo es(10,37). Otros elementos que contribuirían sería la preponderancia femenina en AR en contraposición a la población general donde las mujeres presentan eventos cardiovasculares (ECV) a edades más avanzadas. Asimismo, se plantea que los pacientes con AR tienen más infartos silentes (aterosclerosis asintomática) en comparación a la población general y, además, el peso de cada FRCV tradicional podría diferir respecto a la población general(10,37).

Los scores tradicionales, como por ejemplo, el Framingham Risk Score surgen del estudio de la población general y consideran los factores de riesgo tradicionales: tabaquismo, dislipemia, diabetes, edad avanzada, sexo masculino, hipertensión arterial (HTA)(18). Los FRCV tradicionales no son suficientes para explicar la morbilidad cardiovascular en la AR, considerando además,

que no siguen el mismo comportamiento que en la población general(10). Para enfatizar el riesgo cardiovascular atribuible a factores específicos de la AR, un estudio de Cynthia Crowson et al., que incluyó 13 cohortes de pacientes con AR de 10 países diferentes mostró que un 30 % de los eventos cardiovasculares en esta población fueron consecuencia de factores de riesgo propios de la enfermedad (39). Entre los factores de riesgo asociados con un aumento en la mortalidad, se incluye: sexo femenino, VES aumentada, sinovitis persistente, manifestaciones extra-articulares, seropositividad para FR y ACCP (37). Por ende, el abordaje de estos factores específicos, como la actividad de la enfermedad y seropositividad para FR, tendría un rol preponderante en vistas a la determinación de dicho riesgo (20,21).

Factores de riesgo cardiovascular tradicionales en pacientes con AR

Interesantemente, algunos FRCV como el tabaquismo, dislipemia, obesidad también intervendrán en la patogenia del desarrollo de AR (40). Es por esto que interesa describir particularidades de los factores de riesgo tradicionales en pacientes con AR, y luego considerar aquellos factores que sean propios de la enfermedad.

El IMC en estos pacientes se comporta de manera paradójica al aumentar hasta tres veces la mortalidad en pacientes de bajo peso (IMC <20 kg/m²) ya que estimula la inflamación sistémica crónica, que lleva a una disminución en la masa muscular pero un aumento relativo del tejido adiposo(18). Este fenómeno se conoce como caquexia reumatoidea(18,35). Al igual que en la población general, la obesidad puede llevar a la aterosclerosis por los mecanismos ya conocidos(18,35). La obesidad en estos pacientes se ve favorecida por el sedentarismo que deriva del dolor y rigidez articular provocados por la propia enfermedad (18).

En la población general, los valores de colesterol total y LDL elevados determinan un alto RCV(10). Los pacientes con AR pueden tener un perfil lipídico característico, con valores reducidos de colesterol total y LDL pero, contrariamente a lo esperado, conlleva en ellos un aumento del riesgo cardiovascular (18). Este fenómeno se conoce como "paradoja lipídica" y también es consecuencia de la inflamación sistémica(18,35). Por ende, los pacientes con menor riesgo de IAM, serían aquellos con concentraciones intermedias de colesterol (70-130 mg/dL). La inflamación crónica y más aún los picos de inflamación de los empujes de actividad de AR llevan a una disminución en los niveles de colesterol y a un cambio en el funcionamiento del HDL que actúa en estas situaciones como factor proaterogénico, dado que su capacidad de extraer colesterol de las placas de aterosclerosis está alterada(18,20,21,35)y su capacidad antioxidante se ve comprometida(41). Algunos autores la definen como HDL pro-inflamatoria (piHDL)(37). Se ha encontrado asociación significativa entre los niveles de piHDL de los pacientes con AR y el grado de actividad de enfermedad (35).Se recomienda el uso regular de paraclínica en estos pacientes para

evaluar los cambios en el perfil lipídico, solicitándose idealmente en períodos de remisión de la enfermedad o baja actividad de la misma, ya que así se obtienen valores más fiables del RCV(22,41). El índice CT/HDL (índice aterogénico) se recomienda como mejor marcador de RCV ya que la concentración de ambos decrece de forma paralela en contextos inflamatorios(22). Los tratamientos de la enfermedad que reducen la inflamación, llevan a un aumento de los valores lipídicos, principalmente HDL, lo que conlleva a una disminución del riesgo cardiovascular al mejorar el índice aterogénico(22,37)por ejemplo, el MTX mejora la actividad antiinflamatoria del HDL(35). Por otro lado, otros fármacos que mejoran el riesgo cardiovascular por tener acción sobre el perfil lipídico son las estatinas(20,35,36)aunque aún no hay consenso acerca del uso de las estatinas en el manejo de la AR(34). La incorporación de guías sobre el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con artritis son necesarias, ya que se postula que existe infra tratamiento de la dislipemia en dicho grupo (41). Según ciertos autores, el beneficio de estos fármacos en el tratamiento de la disfunción endotelial, la estabilización de placas de ateroma y la inflamación crónica, independientemente de los niveles de colesterol, vuelven a las estatinas fármacos de primera línea en pacientes con AR, tanto en prevención primaria como secundaria (41). Otros plantean que, a pesar de que hay muchísima evidencia sobre el beneficio de las estatinas en la reducción del riesgo cardiovascular en la población general, no existen ensayos clínicos específicos que recomienden el uso rutinario de estos fármacos en la AR (37).

Tal como ocurre en la población general, la HTA actúa como FRCV en pacientes con AR(18). Las citoquinas pro inflamatorias como el TNF-alfa y la IL-6 se vieron relacionadas con la HTA, demostrando la reciprocidad entre ambos factores. Se postula que la hipertensión, al provocar daño endotelial, induce inflamación por estrés oxidativo que aumenta la rigidez arterial (41). El uso terapéutico de AINEs y glucocorticoides, muy frecuentemente observado en estos pacientes, pueden favorecer el desarrollo de HTA y sumar así un importante factor de riesgo(18,35). El riesgo independiente de estos fármacos en pacientes con AR sigue aún sin establecerse, pero se recomienda mantener al mínimo la dosis empleada(18,35). Existe discordancia en cuanto a si hay una mayor prevalencia o no de HTA en pacientes con AR en comparación con la población general, pero sí es sabido que suele ser infra diagnosticada, principalmente en pacientes jóvenes o mayores con sobrepeso(41). Esto se asocia a lesión de órgano blanco, y demanda una estrategia más agresiva para controlar las cifras y colaborar con el descenso del riesgo cardiovascular de estos pacientes (41).

El tabaquismo estaría implicado en el desarrollo de la AR, promoviendo la actividad inflamatoria de esta enfermedad (40). El mismo aumenta la producción de FR, ACCP, favorece la caquexia reumatoidea y disminuye la respuesta al tratamiento; empeorando así el pronóstico cardiovascular(18,21,35,40,41). El tabaquismo se asocia también a una presentación clínica más

severa, que se manifiesta en cambios radiológicos más graves(41). Un dato no menor es que la prevalencia de tabaquismo en estos pacientes es 60% mayor que en la población general(11). Con excepción del tabaquismo, el resto de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales no son más prevalentes en pacientes con AR respecto a pacientes sin AR (20).

El riesgo cardiovascular es equiparable en pacientes con diabetes mellitus y pacientes con AR(18,26,35). En forma similar a lo que sucede en pacientes diabéticos, la presentación clínica de ECV en AR parecería ser atípica y muchas veces silente, lo que explica también por qué la enfermedad aterosclerótica en este grupo de pacientes es muchas veces sub-diagnosticada (40). A su vez, la resistencia a la insulina en pacientes con AR se relaciona con un aumento en la inflamación, dado por la elevación de reactantes de fase aguda, pudiendo acelerar la aterosclerosis(20,34). La resistencia a la insulina provoca inflamación crónica leve, independientemente de la actividad de la enfermedad, mientras que la actividad elevada precipita los efectos adversos del síndrome metabólico(41), el cual constituye una entidad que duplica el RCV en la población general (35,41). La resistencia a la insulina puede exacerbarse bajo tratamiento con glucocorticoides, ya que estos fármacos, además de ser antiinflamatorios, presentan un efecto hiperglicemiante (35). Sin embargo, en un estudio observacional y analítico que incluyó 398 pacientes con AR, no se evidenció que la exposición a glucocorticoides de administración oral se asocie con un mayor riesgo de síndrome metabólico(42).

Factores de riesgo cardiovascular específicos en AR

En concordancia con el rol central que juega el sistema inmune en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, se ha encontrado asociación entre una alta actividad de la AR y eventos cardiovasculares(10), evidenciado por la relación existente de los valores de VES, PCR, FR y ACCP con un aumento del riesgo cardiovascular y de aterosclerosis subclínica (18). Consecuentemente, los pacientes en remisión de la actividad tienen menor riesgo de ECV respecto a aquellos con alta actividad de la enfermedad, independientemente de los factores de riesgo tradicionales y del tratamiento de la AR (10).

A mayores niveles de actividad de la enfermedad en mujeres, medida por el score DAS28, se ha visto un aumento en la cIMT reforzando la relación entre actividad de la enfermedad y aterosclerosis subclínica (35). Además, se ha visto que niveles elevados de PCR y VES se relacionan con aumento del cIMT (18,35). Por otro lado, la disminución de la actividad de la enfermedad, medido por CDAI y DAS28 disminuye los ECV (35).

La periodontitis es un FRCV conocido en la población general y podría estar involucrada en la patogenia de la AR dado que las bacterias responsables de la infección gingival favorecen la citrulinación de arginina y por ende la formación de ACCP, auto anticuerpo vinculado en el desarrollo de la AR(20,40). En estos pacientes se observa una mayor prevalencia de la misma, particularmente en aquellos seropositivos, configurando un FRCV a tener en cuenta ya que se asocia positivamente a un aumento de ECV, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (20,40).

Scores de riesgo cardiovascular

Los scores de RCV son modelos que intentan guiar estrategias terapéuticas preventivas basadas en la estimación del riesgo individual cardiovascular de un paciente(43). Se intentó modificar el cálculo de riesgo cardiovascular en los pacientes con AR creando scores adaptados a esta población en vistas a obtener su RCV real (18,23).

Aquellos más empleados son: Reynolds Risk Score (RRS) que incorpora el marcador de PCR sumado a los factores de riesgo tradicionales(43), el QRISK2, que incluye a la AR como factor de riesgo independiente, agregando un factor de multiplicación de 1.4, siendo su utilidad discutible, ya que no toma en cuenta factores específicos de la enfermedad(44), el Framingham Risk Score y el mSCORE o SCORE modificado por EULAR, que sugiere un factor de multiplicación de 1.5, creando una versión adaptada a pacientes con AR, basándose en opinión de expertos(22). Su versión actual no considera la duración de enfermedad de más de 10 años, la positividad de FR y ACPA al diagnóstico, y la presencia de manifestaciones extraarticulares(18,36). Por último, otro score con resultados poco satisfactorios, es el creado por el American College of Cardiology, y la American Heart Association(43). Los cuatro scores de mayor uso (RRS, QRISK2, Framingham Risk Score y mSCORE) presentan utilidad para discriminar el riesgo CV en relación a la población general, sin embargo, no son precisos en diferenciar dentro de la AR grupos de bajo, medio y alto riesgo (43). Se observó que el Framingham Risk Score, el SCORE y el RRS score subestiman el riesgo cardiovascular en AR mientras que el QRISK2 sobreestima el riesgo, no logrando estimar con precisión el RCV(18,43). En cuanto a los factores de riesgo tradicionales, no solo subestiman el riesgo en dicha población sino que tampoco pueden detectar alteraciones vasculares precoces como la aterosclerosis subclínica (10).

La utilización de los scores específicos para AR parecería no ser la solución. Otro estudio de cohortes de pacientes con AR de 7 países se planteó como objetivo validar las calculadoras de riesgo cardiovascular recomendadas para pacientes con AR, incluyendo el mSCORE recomendado por EULAR, el QRISK2, el ERS-RA score (Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for RA) y concluyó que no lograban predecir con mayor exactitud el riesgo cardiovascular que las

calculadoras diseñadas para la población general (ACC/AHA, Framingham score, Reynolds Risk Score)(44).

La importancia de la evaluación cardiovascular precoz en estos pacientes radica en los siguientes puntos: en primer lugar, porque se plantea que no existe asociación entre la duración de la enfermedad y la prevalencia de aterosclerosis, en segundo lugar, debido a que se evidencia aterosclerosis subclínica en pacientes con ART, y por último, en que el efecto inflamatorio sobre la íntima media es más significativo en pacientes con ART(26). Tal es el desafío que desde el 2013 se formó el consorcio A-TransAtlantic Cardiovascular risk Calculator for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA) que reúne a 18 centros reumatológicos de 13 países diferentes, con el fin de desarrollar un método de cálculo de riesgo cardiovascular específico para AR, obteniendo hasta la fecha más de 5685 pacientes con 476 eventos cardiovasculares evaluados(45).

Contribución de los estudios imagenológicos a la estratificación del RCV en pacientes con AR.

En los últimos tiempos el desarrollo tecnológico de técnicas de imagen no invasivas ha permitido grandes avances para evaluar el riesgo cardiovascular en los pacientes con AR(18), complementando el obtenido exclusivamente por los factores de riesgo tradicionales y permitiendo realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad aterosclerótica (en etapa silente o subclínica) (18,26,29). Consecuentemente, su uso facilitaría la toma de medidas terapéuticas tempranas al contribuir a la valoración del riesgo cardiovascular (28).

La técnica imagenológica ideal para el abordaje del riesgo ECV en pacientes con RA debería ser capaz de predecir la mortalidad por ECV, detectar tempranamente la aterosclerosis subclínica y permitir una evaluación longitudinal del RCV para poder realizar un abordaje terapéutico individualizado para cada paciente con AR (28). Entre las técnicas de imagen más utilizadas, se encuentran: la ultrasonografía (US), la tomografía computada (TC), la resonancia magnética (RMN) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (18).

La US carotídea evalúa el riesgo de ECV mediante la determinación de la presencia de placas de ateroma y sus características y también mediante el cálculo del cIMT (18,28,29). Estos son marcadores de aterosclerosis subclínica que permiten reclasificar el riesgo ECV en pacientes con AR(18,19). La US carotídea es un estudio no invasivo, costo efectivo, simple, rápido, que no requiere exposición a radiaciones, y que obtiene medidas reproducibles (28). Como desventajas de la US carotídea se plantea que su uso repetido no tendría valor para el seguimiento longitudinal de los pacientes y la misma tampoco valora otras manifestaciones de ECV que los pacientes con AR pueden presentar como las alteraciones de la función valvular o ventricular (28).

En lo que respecta a la práctica clínica, las guías ESC recomiendan el screening de placas de ateroma mediante US carotídea como otro recurso para la estratificación del riesgo cardiovascular (clase de recomendación IIb, nivel de evidencia B) y EULAR valida su uso específicamente en los pacientes con AR(19,22). Sin embargo, las guías ESC y ACC/AHA no recomiendan el uso de cIMT para una evaluación del RCV más eficiente (19,30). Particularmente se plantea que los pacientes con AR que más se beneficiarían de este abordaje cardiovascular son los pacientes con un riesgo intermedio calculado por los scores clásicos(27–29).

El diagnóstico mediante US de la placa de ateroma se determina como “la presencia de engrosamiento focal de la pared de al menos el 50% de la pared vascular circundante o como una región focal con un IMT $\geq 1,5$ mm que protruye a la luz” y su presencia se relaciona a eventos coronarios y cerebrovasculares (19). Apoyando la relación de las placas de ateroma y los ECV, Evans et. siguieron a una cohorte de 599 pacientes con AR sin ECV previos a los que se les realizó una US carotídea y observó que la incidencia de nuevos ECV cada 100 personas/año en pacientes con placa unilateral era de 2,5 (IC 95% 1,7-3,8) y los que tenían placa bilateral un riesgo de 4,3 (IC 95% 2,9-6,3) (46). En 2015, un estudio observacional descriptivo investigó la presencia de placas de ateroma mediante US en mujeres con AR con puntaje cero para RCV mediante el SCORE, y consiguientemente, evaluando si este subgrupo se beneficiaría de la US carotídea para la reclasificación de su RCV. De la cohorte de 144 mujeres con AR y RCV 0 mediante el SCORE, 35 (24,3 %) presentaban placas de ateroma carotídeas, evidenciando que un bajo riesgo estimado por el SCORE no significa necesariamente la ausencia de ateromatosis en mujeres con AR. Además, se relacionó una edad mayor a 49,5 años y concentraciones de colesterol mayores a 5,4 % con la presencia de placas de ateroma. Se destaca que ninguna de las pacientes con presencia de placa de ateroma tenía un adecuado control de los valores de LDL. (47)

El cIMT es medido en la arteria carótida común y corresponde a la combinación del espesor de la capa íntima y media arterial(19,21,28,48), pudiéndose visualizar longitudinalmente con US en modo B como un patrón de doble línea en la pared arterial(48). Un valor de cIMT $>0,9$ mm es considerado anormal, constituyendo un marcador de aterosclerosis y por ende, determina un RCV alto(19,28). Se debe destacar que la medición del cIMT es técnico-dependiente, y puede llevar a variabilidad de resultados tanto intra como inter observador, por lo que la automatización de la medición lleva a resultados más objetivos(18,19). Distintos abordajes permitieron analizar de forma independiente el riesgo asociado al cIMT, destacando su asociación con riesgo de IAM, ACV y muerte por enfermedad coronaria, siendo útil también para predecir la presencia de placas de ateromas (24,48).

Corrales et al. estudiaron una cohorte de 370 pacientes con AR sin ECV previos a los que les aplicó el SCORE modificado para realizar la clasificación del RCV y también se les realizó una US carotídea. 12 % de los pacientes clasificados con bajo riesgo y un 65 % de los pacientes de moderado riesgo presentaron un cIMT elevado y/o placa de ateroma carotídea re-clasificándose como un RCV elevado (29). De esta manera se evidencia la utilidad de las técnicas imagenológicas para el cálculo de RCV, fundamentalmente en pacientes con AR de intermedio riesgo calculado por SCORE modificado (29). Por otro lado, investigaciones comprueban que los pacientes con AR presentan un cIMT significativamente aumentado en comparación a sujetos control (24,26). A diferencia de la detección de placas de ateroma, el cIMT no es considerado un equivalente de ECV, aunque sí representa un RCV elevado (40). En lo que respecta a Uruguay, en 2006 se realizó un estudio en el Hospital Maciel que evaluó la asociación entre la actividad de la enfermedad y la presencia de aterosclerosis clínica y subclínica en pacientes con distintas enfermedades autoinmunes sistémicas incluyendo AR. (49). El mismo detectó asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, destacando la importancia justificada del US para la detección precoz de aterosclerosis subclínica. Asimismo, observó que el valor de PCR es predictivo de la presencia de placas de ateroma (49).

Además del cIMT, hay otros parámetros no invasivos que son indicadores de rigidez arterial tales como la velocidad de onda de pulso aórtica, índice de aumentación aórtica, distensibilidad aórtica, índice tobillo-brazo que reflejan un riesgo de ECV aumentado (28). Se destaca un estudio llevado a cabo en 2017 por la Division of Rheumatology de la Mayo Clinic en Rochester Minnesota (Estados Unidos), en el que se realizaron estudios no invasivos a un grupo de 50 pacientes con AR, observándose una asociación significativa entre el riesgo cardiovascular estimado e indicadores de rigidez arterial, así como una correlación de los mismos con la actividad inflamatoria (medida por DAS28) (25).

Además de la US, las guías ESC 2016 sobre prevención de la ECV en la práctica clínica y la American College of Cardiology (ACC), consideran al índice cálcico coronario como modificador del riesgo en la evaluación del riesgo cardiovascular (clase de recomendación IIb, nivel evidencia B), ya que las calcificaciones detectadas por tomografía, indican aterosclerosis coronaria subclínica avanzada (19,28,30). En pacientes con AR se observó una mayor prevalencia de aterosclerosis coronaria detectada por el índice cálcico coronario al ajustar valores de riesgo cardiovascular y características socio-demográficas en una población control sin AR (50), de esta forma planteando que su utilidad en este subgrupo. No obstante, se debe tener en cuenta como desventaja de esta técnica que expone a radiaciones y que la misma tendría una menor sensibilidad que la US en estos pacientes (28).

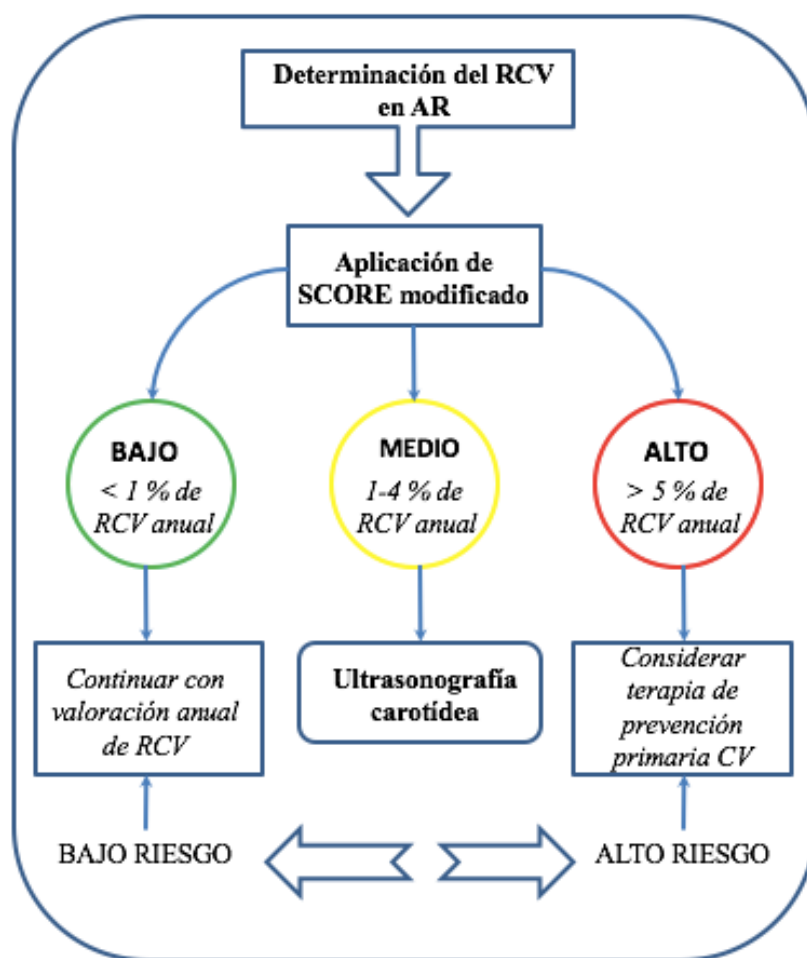


Figura 1. Algoritmo sugerido para la estratificación del riesgo cardiovascular en AR.

Tratamiento farmacológico de la AR: sus efectos sobre el riesgo cardiovascular.

Existen múltiples estrategias farmacológicas para el tratamiento de la AR (1,2,51,52). Antiguamente, el objetivo del tratamiento farmacológico era la disminución o erradicación de los síntomas de la enfermedad. En los últimos años, se cambió la estrategia hacia un abordaje terapéutico conocido como “treat-to-target”, cuyo objetivo es lograr la remisión de la enfermedad o una baja actividad de la misma (12,52). Además, es beneficioso alcanzar estos objetivos de forma precoz, logrando la remisión en los primeros 6 meses de tratamiento o un descenso del 50 % de la actividad de la enfermedad en los primeros 3 meses (1,53). Al controlar la inflamación que subyace a la enfermedad y que acelera el daño vascular, hay evidencia de que estos fármacos además disminuyen el riesgo cardiovascular en estos pacientes (51,52).

El primer fármaco que habitualmente se utiliza en AR es el MTX (12). En una revisión sistemática se evidenció el rol cardioprotector de este fármaco, analizando 28 estudios observacionales que reunían 236.525 pacientes con AR. La misma mostró que el uso de

metotrexate se asoció significativamente a una reducción del 28 % del riesgo de ECV, con un RR 0,72 y un IC 95 % de 0,57-0,91 (51).

En el año 2014, Kisiel B, et al, realizaron una investigación que incluyó 317 pacientes con AR y 111 controles, con el fin de establecer la influencia de distintos regímenes de tratamiento de AR sobre el cIMT y placas de ateroma. Uno de los resultados a destacar fue el hallazgo de una reducción significativa en la cIMT sobre aquellos pacientes tratados con dosis a partir de 20 mg semanales de MTX ($p < 0,0005$). Además, no se observan diferencias significativas entre el efecto del MTX a estas dosis y las terapias biológicas(54).

Con el objetivo de estudiar los efectos de los FAME en la función endotelial en pacientes con ART, Turiel y cols en 2010 compararon los efectos de metotrexate y adalimumab en dos grupos de 10 pacientes luego de 18 meses de tratamiento(55). Luego del tratamiento con ambos FAME se observó una disminución de la actividad de la enfermedad y una reducción del estado inflamatorio crónico, medido a través del descenso de la PCR, así como una regresión de la disfunción endotelial evidenciada por el aumento del flujo de reserva coronario. Consecuentemente, el tratamiento con FAME mejoraría la función endotelial en los pacientes con ART. No obstante, no se evidenciaron diferencias significativas entre los dos tratamientos sobre las variables estudiadas, lo que podría explicarse por el bajo número de pacientes tratados(55).

Otro FAME empleado en el tratamiento de la AR es la hidroxicloroquina (HCQ), que se utiliza principalmente en combinación con MTX o como monoterapia en casos leves (12,40). A nivel cardiovascular, la HCQ tiene propiedades antitrombóticas, mejora el metabolismo lipídico y glucídico, lo que disminuiría los ECV en AR (12,40,56). Una revisión sistemática y meta-análisis llevado a cabo por investigadores del Departamento de Reumatología de los Hospitales de Montpellier y Nîmes, en Francia revisó la literatura disponible sobre el impacto de la HCQ sobre el RCV en AR. Entre los datos más destacados de su investigación, resaltan que la HCQ provoca cambios favorables en el perfil lipídico de los pacientes, con reducción significativa de los valores de CT, LDL, y TG, y con aumento significativo del HDL. También encontraron una menor incidencia de DM, con un hazard risk (HR) 0.59 y un IC al 95% de 0.49 a 0.70. Como crítica a la interpretación de los resultados obtenidos, los investigadores destacan que la HCQ se emplea generalmente asociada a otros FAME-s, por lo que inferir el impacto individual de este fármaco sobre el RCV resulta dificultoso. También, resaltan que la HCQ es un fármaco bien tolerado, por lo que su empleo en asociación con otros FAME puede tener efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, sin mayores efectos adversos en dichos pacientes(56).

En el tratamiento de la AR con Leflunomida los pacientes pueden desarrollar como efecto adverso HTA, generalmente dentro de las primeras 2-4 semanas del mismo, lo que intervendría en

el desarrollo de ECV en este subgrupo de pacientes. Aunque esta no está contraindicada en pacientes con HTA, otros FAME deberían ser considerados primero. También se plantea que la leflunomida se asocia a una menor compliance arterial que también contribuiría a la morbimortalidad cardiovascular en este subgrupo(40).

El tratamiento con FAME-s puede fallar, y cuando ocurre en presencia de factores pronósticos desfavorables, EULAR recomienda asociar FAME-b (12). Los anti-TNFa logran una reducción del riesgo cardiovascular significativo de un 30 % (RR 0,70, IC95 % 0,54-0,90) mediante una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores, incluyendo el IAM y ACV (51). Además, los anti-TNFa han demostrado mejorar otros factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica en la AR, como la disfunción endotelial, el efecto antioxidante del HDL y la sensibilidad a la insulina(51). Un aspecto a tener en cuenta es que su uso no se asoció con un beneficio significativo en pacientes con insuficiencia cardíaca, incluso está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (clase funcional III-IV)(51).

El tocilizumab (anti-IL6) genera modificaciones sobre el perfil lipídico, aumentando el colesterol desde las primeras semanas del tratamiento. Sin embargo, no incrementa el índice aterogénico e incluso se lo ha asociado a una disminución del riesgo cardiovascular(57). Un análisis post hoc de ensayos clínicos a largo plazo que incluyó 3986 pacientes con AR tratados con tocilizumab por una media de 3,7 años en asociación a uso de estatinas, encontró una muy baja tasa de eventos cardiovasculares mayores, 3,4/1000 pacientes por año(57).

Respecto al tratamiento con los Jakinibs (tofacitinib y baricitinib) no hay estudios concluyentes acerca de su seguridad cardiovascular. Se estudió la relación entre los Jakinibs y ECV a través de una revisión sistemática de 26 ensayos clínicos aleatorizados con meta-análisis, que incluyó 11.799 pacientes(58). Se destaca que este estudio evaluó los efectos de los Jakinibs sobre ECV a corto plazo, aun desconociéndose sus efectos a largo plazo. A corto plazo, no se encontró una correlación significativa entre el desarrollo de ECV y el uso de Jakinibs en general (OR=0,80, IC 95 % 0,36-1,75, p=0,57). No se identificaron diferencias estadísticas significativas respecto a todos los ECV al comparar tofacitinib y placebo (OR=0,63, IC 95% 0,26-1,54, p=0,31) y tampoco se encontraron diferencias significativas en el riesgo de todos los ECV a diferentes dosis de Jakinibs. Si bien se observó una tendencia a mayores eventos trombóticos en pacientes con Jakinibs comparado con placebo, al realizar el análisis estadístico, no se encontraron diferencias significativas (OR=1,16, IC 95 % 0,48-2,81, p=0,74)(58).

Por otro lado, en el 2015, un grupo de investigadores del *Nasonova Research Institute of Rheumatology* de Moscú, estudió el efecto del tratamiento con Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) durante 6 meses sobre diversos parámetros de 55 mujeres con AR no respondedoras a otros tratamientos con FAME biológicos o sintéticos, y sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular(59). El Rituximab depleciona a los linfocitos B, específicamente al subtipo B2 que es pro-aterogénico. Al deplecionar el *pool* de B2 y preservar a los linfocitos B1 que previenen la aterogénesis, el Rituximab logra la inactivación de macrófagos y la disminución de citoquinas pro-inflamatorias que aceleran la oxidación del LDL. Dichas acciones farmacológicas del Rituximab son las responsables de los cambios beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular. En los pacientes tratados en este estudio los cambios fueron evidenciados por mejoras en el perfil lipídico, la presión arterial, los niveles de glucosa, las propiedades elásticas de las paredes arteriales, el cIMT, el valor de PCR, la actividad de la enfermedad (DAS-28), el FR y la VES. Específicamente, en cuanto al perfil lipídico, evidenciaron un aumento en el valor del colesterol total, y del HDL (22 %) sin cambios significativos en el LDL y triglicéridos, resultando en un índice aterogénico disminuido en un 14 %. También evidenciaron una mejoría en las propiedades elásticas de las arterias y arteriolas y un cambio significativo en el cIMT, que decreció en un 11 %. Notaron una correlación entre la disminución del cIMT y los valores de FR. Los investigadores plantean, sin embargo, que aún es poco clara la significancia de dichos cambios del perfil lipídico en el pronóstico cardiovascular de estos pacientes(59).

Otros fármacos comúnmente utilizados como tratamiento anti-inflamatorio en la AR son los glucocorticoides(12). En la población general, están bien establecidos los efectos perjudiciales de estos fármacos sobre el sistema cardiovascular, debido a sus efectos en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, en la presión arterial y en el IMC(51,52). En los pacientes con AR, el tratamiento con corticoides se asocia a un aumento de la mortalidad de manera dosis-dependiente (51). Por esta razón, EULAR recomienda mantener al mínimo la dosis ($\leq 7,5$ mg/día de prednisona o dosis equivalente) y por el menor tiempo posible (12). Sin embargo, datos recientes sugieren que dosis moderadas de glucocorticoides (mayores a 7,5 mg/día) aumentan los valores de HDL en aquellos con alto riesgo cardiovascular, sin aumentar el índice aterogénico y que pueden disminuir el riesgo cardiovascular a través de su efecto anti-inflamatorio y anti-proliferativo sobre las paredes vasculares (51,59). No obstante, se concluye que los efectos deletéreos del uso a largo plazo pesan más que estos beneficios (59) por lo que, por el momento, la recomendación sobre el uso de glucocorticoides sigue siendo la misma por parte de EULAR(12).

En cuanto al tratamiento con AINEs, todos aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares (RR 1,28), sobre todo los inhibidores de COX-2 más que los no selectivos(21,60). Se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios incluían al rofecoxib (inhibidor COX2) que fue luego sacado

del mercado por sus efectos tóxicos cardiovasculares (51). Un metanálisis que valoró la seguridad cardiovascular de 7 AINEs (ibuprofeno, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib, naproxeno) concluyó que el naproxeno es aquél que confiere el menor RCV, mientras que para el resto de los AINEs, el RCV provocado es similar (60), resaltando que ninguno de ellos es completamente seguro(37). Las recomendaciones de EULAR respecto al uso de estos fármacos, muchas veces necesarios, es que, debido al conocimiento sobre su efecto perjudicial cardiovascular, se recomienda el uso individualizado de los mismos teniendo especial precaución en aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular o con enfermedad cardiovascular establecida (12).

Si bien múltiples estudios han descrito el beneficio de los FAME sobre el riesgo cardiovascular, el abordaje terapéutico e inicio de la farmacoterapia específica sobre los FRCV tradicionales en los pacientes con AR sigue siendo un tema de debate y se ha visto que estos son sub-diagnosticados y por ende, no tratados. Burggraaf et al. realizaron un ensayo clínico controlado en el que se comparó el abordaje terapéutico “treat-to-target” con el abordaje usual de los FRCV tradicionales(61). El abordaje “treat-to-target” implica el inicio precoz del tratamiento farmacológico de los diferentes FRCV tradicionales, concomitantemente al tratamiento higiénico-dietético. El estudio se realizó en un período de 5 años, mediante el registro de los cambios en el cIMT y en la ocurrencia de ECV mortales y no mortales. La progresión del cIMT se vio significativamente reducida en el grupo “treat-to-target”, siendo de 0,023 mm con un IC al 95% de 0,011 a 0,036 mm respecto a los que recibieron el abordaje terapéutico usual, cuya progresión fue de 0,045 mm, con un IC al 95% entre 0,030 y 0,059 mm. Acorde a estos resultados, se observó significativamente ($p=0,048$) una menor ocurrencia de ECV en los pacientes del grupo “treat-to-target”, evidenciando el beneficio del abordaje precoz e individualizado de los FRCV tradicionales para los pacientes con AR(61).

DISCUSIÓN

Los pacientes con AR tienen un RCV elevado, mayor que la población general. La propia AR es considerada un FRCV independiente. Aún no existe un consenso que guíe el manejo del RCV real de estos pacientes en la práctica clínica habitual.

El RCV en AR excede al explicado por los factores de riesgo tradicionales, por lo que es necesario evaluar los factores de RCV específicos de la AR, como ser la actividad inflamatoria de la enfermedad, cuya interpretación, debe considerar su característico comportamiento dinámico.

Los scores de riesgo utilizados en la población general, que guían los lineamientos terapéuticos para el abordaje cardiovascular, clasifican incorrectamente el RCV en los pacientes con AR. En vistas a mejorar la evaluación de dicho riesgo se han desarrollado múltiples scores específicos para AR, demostrando no ser fidedignos marcadores del RCV al sub o sobreestimar el mismo. Análogamente, ninguno de los scores específicos ha sido validado para el cálculo del riesgo cardiovascular, por este motivo EULAR, basándose en opinión de expertos, recomienda en sus últimas guías el uso del mSCORE, que emplea un factor de multiplicación de 1,5.

El desarrollo de técnicas imagenológicas constituye una herramienta que ha permitido reclasificar el RCV en estos pacientes tal como han evidenciado Corrales et al., Evans et al., Wang et al, DiMinno et al. los pacientes con AR mal clasificados por los scores habituales son reclasificados como de alto riesgo al utilizar la ultrasonografía y considerar parámetros como el cIMT o la detección de placas de ateroma, teniendo así implicancias en el manejo terapéutico. En sus últimas recomendaciones EULAR solo tiene en cuenta a la ultrasonografía carotídea para detectar placas de ateroma como parte del algoritmo de evaluación del RCV de los pacientes con AR, sin embargo, hay múltiples investigaciones que han estudiado el valor del cIMT y otros marcadores de aterosclerosis subclínica. Se establece que quienes más se benefician de la ultrasonografía carotídea son aquellos pacientes con riesgo cardiovascular intermedio calculado por los scores clásicos.

Considerando que la patogénesis del RCV en este subgrupo de pacientes se explica, entre otros factores, por la inflamación crónica, el tratamiento debe perseguir enérgicamente y de forma precoz, la reducción de la carga inflamatoria con remisión de la actividad, aplicando la estrategia “treat-to-target”. Los FAME controlan de manera efectiva la inflamación y por ende, disminuyen el RCV de dichos pacientes.



Figura 2. Interacción de los FRCV tradicionales y específicos que explican la enfermedad cardiovascular en la AR y las respectivas estrategias de tratamiento.

CONCLUSIONES

El RCV en la AR se debe a una conjunción de FRCV tradicionales y específicos o no tradicionales. Actualmente sigue siendo un problema fundamental evaluar con precisión este riesgo pese a haber múltiples investigaciones sobre el tema.

Dado que aún no se ha creado un score fidedigno de clasificación de RCV en los pacientes con AR, se debe seguir investigando en vistas a encontrar uno que se aproxime más al RCV real en estos pacientes. Mientras tanto, los médicos que asisten a estos pacientes deben recordar en su práctica clínica que el RCV de los mismos generalmente es subestimado. Complementando la evaluación cardiovascular habitual, se deberá enfatizar en la utilidad del uso de ultrasonografía carotídea, como recomienda EULAR, para la detección de placas de ateroma asintomáticas y así reclasificar el riesgo. Resta seguir estudiando la aplicabilidad y costo-efectividad del empleo de otros parámetros que derivan de estudios no invasivos y técnicas imagenológicas en la práctica clínica.

Consecuentemente, el manejo cardiovascular de pacientes con AR debe ser integral, abordando los FRCV tradicionales y específicos.

Se debe procurar la remisión o baja actividad de la enfermedad mediante el diagnóstico precoz de la AR e inicio oportuno del tratamiento con FAME, destacando además su rol cardioprotector. Tal como recomiendan las guías EULAR, es importante tener precaución con el uso de AINEs y GCC, debido a sus conocidos efectos deletéreos en la salud cardiovascular. El abordaje de los FRCV tradicionales debe ser temprano e individualizado.

Con las herramientas que actualmente se dispone, los FRCV son subestimados, y en consecuencia sub-tratados. Sería beneficioso fomentar un abordaje interdisciplinario (cardiólogo-reumatólogo), acorde a la complejidad del manejo y seguimiento cardiovascular de los pacientes con AR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Therapies for Bone R. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016;388(10055):2023–38. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
2. Scott DLWFHTWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9746):1094–108. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)
3. McInnes IB, Schett G. Mechanism of Disease The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–19.
4. Cuffe R. Case of Rheumatoid Arthritis of Two Years' Duration Succesfully Treated at Woodhall Spa. 1876;71–2.
5. Balfour G. On Rheumatoid Arthritis: Its Diagnosis, Pathology, and Treatment. *Edinb Med J*. 1876;21(10):920.
6. Ramagli DA. Experiencia en Uruguay. 2012;34(1):38–41.
7. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2017;31(1):3–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>
8. Svendsen AJ, Kyvik KO, Houen G, Junker P, Christensen K, Christiansen L, et al. On the Origin of Rheumatoid Arthritis: The Impact of Environment and Genes-A Population Based Twin Study. *PLoS One*. 2013;8(2).
9. AMY M. WASSERMAN M. Diagnosis and Managment of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician* [Internet]. 2011;6. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2011/1201/p1245.html>
10. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:1–17.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.
12. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77.
13. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento de Artritis Reumatoide. Terapia con biológicos, Anti Factor de Necrosis Tumoral, Tocilizumab, Anti-CD20. Montevideo, Uruguay.; 2018.
14. Teijeiro R, Garau M, Dapuetto J. Characteristics of Patients With Early-Onset Arthritis in Latin America : Description of the REPANARC Cohort. 2015;21(6):283–8.
15. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):635–9.
16. Moreno Muelas JVD. Sanofy Genzyme [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 28]. Available from: <http://calc.arthritis-il6.es/das28>
17. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American college of rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):640–7.
18. Protogerou AD, Kitas GD, Piga M, Jamthikar AD, Suri HS, Saba L, et al. Rheumatoid Arthritis:

Atherosclerosis Imaging and Cardiovascular Risk Assessment Using Machine and Deep Learning-Based Tissue Characterization. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;

19. Piepoli A del grupo de trabajo: MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(10):939.e-939.e.
20. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2015 Mar 31;11:390. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.40>
21. Crowson C, Liao K, Davis J, Solomon D, Matteson E, Knutson K, et al. Rheumatoid Arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J* [Internet]. 2013;166(4):622-628e1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3890244/>
22. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(1):17–28.
23. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, Smulders YM, et al. Carotid Intima Media Thickness in Rheumatoid Arthritis as Compared to Control Subjects: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;40(5):389–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.06.006>
24. Wang P, Guan SY, Xu SZ, Li HM, Leng RX, Li XP, et al. Increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):315–23.
25. Scanlon EM, Mankad R, Crowson CS, Kullo IJ, Mulvagh SL, Matteson EL, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: a correlative study of noninvasive arterial health testing. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4).
26. Di Minno MND, Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Intern Med*. 2015;26(10):835–42.
27. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid Intima-Media Thickness Predicts the Development of Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2009;38(5):366–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.01.012>
28. Fent GJ, Greenwood JP, Plein S, Buch MH. The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Where we are and where we need to be. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1169–75.
29. Corrales A, González-Juanatey C, Peiró ME, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: Results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):722–7.
30. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 PART B):2935–59.
31. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Fragiadaki K, Kitas GD, Sfrikakis PP. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(6).
32. Bia Santana D, Zócalo Germán YA, Torrado J, Farro I, Florio Leguani L, Negreira C, et al. Estudio integral no invasivo de la estructura y función arterial: discusión de aspectos teóricos y prácticos del abordaje

- implementado en CUIiDARTE (centro universitario de investigación, innovación y diagnóstico arterial): [revisión] TT - Non-invasive i. Rev urug cardiol [Internet]. 2010;25(2):105–38. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0797-00482010000200007&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
33. Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Sci Basis Healthc Arthritis* [Internet]. 2012;111–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.01.009>
 34. Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2018;14(7):404–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0022-8>
 35. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol*. 2018;2(1):1–14.
 36. Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Doumas M, Petidis K, Aslanidis S, Stella D. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(8):422–30.
 37. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: Mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. Vol. 36, *European Heart Journal*. 2015.
 38. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):937–42.
 39. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitas GD, Van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):48–54.
 40. Hollan I, Dessein PH, Ronda N, Wasko MC, Svenungsson E, Agewall S, et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015;14(10):952–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.004>
 41. Soulaïdopoulos S, Nikiphorou E, Dimitroulas T, Kitas GD. The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Front Med*. 2018;5(February).
 42. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, Griffiths HR, Kitas GD. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(6):1–8.
 43. Arts EEA, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4).
 44. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, Riel PLCM Van, Karpouzas G, Dessein PH, et al. Original article Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores : a validation analysis of patients from seven countries. 2017;1–9.
 45. Crowson, Cynthia; Sherine Gabriel; Piet van Riel; George D Kitas AGS. A TransAtlantic Cardiovascular risk Calculator for Rheumatoid Arthritis [Internet]. 2013. Available from: <http://atacc-ra.com/about-atacc-ra/>
 46. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O’Leary DH, Del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1211–20.
 47. Corrales A, Dessein PH, Tsang L, Pina T, Blanco R, Gonzalez-juanatey C, et al. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk : a cross-sectional study.

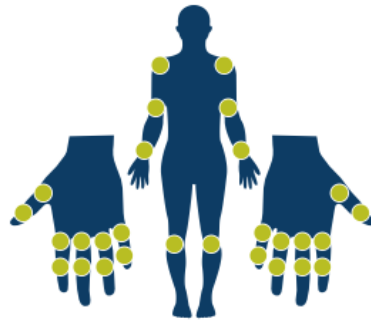
- 2015;1–8.
48. O’Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: Carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1682–9.
 49. Catalá Visconti G, Huarte Á, Consani S, Benia W, Manfredi A, Casavieja G, et al. Aterogénesis en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Clin e Investig en Arterioscler [Internet]*. 2007;19(2):70–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0214-9168\(07\)74176-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0214-9168(07)74176-1)
 50. Giles JT, Szklo M, Post W, Petri M, Blumenthal RS, Lam G, et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: Comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):1–12.
 51. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480–9.
 52. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet [Internet]*. 2017;389(10086):2338–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31491-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31491-5)
 53. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-To-Target approach in rheumatoid arthritis: Strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1479–85.
 54. Kisiel B, Kruszewski R, Juskiewicz A, Raczkiewicz A, Bachta A, Thustochowicz M, et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015.
 55. Turiel M, Tomasoni L, Sitia S, Cicala S, Gianturco L, Ricci C, et al. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Ther*. 2010;28(5):53–64.
 56. Rempenault C, Combe B, Barnette T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-Analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):98–103.
 57. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: An evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:57–70.
 58. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;1–7.
 59. Novikova DS, Popkova T V., Lukina G V., Luchikhina EL, Karateev DE, Volkov A V., et al. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-Media thickness in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2016;31(2):202–7.
 60. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *Bmj*. 2011;342(7789):154.
 61. Burggraaf B, Van Breukelen-Van Der Stoep DF, De Vries MA, Klop B, Liem AH, Van De Geijn GJM, et al. Effect of a treat-to-target intervention of cardiovascular risk factors on subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;1–7.

ANEXOS

Anexo 1: Homúnculo del SCORE DAS28

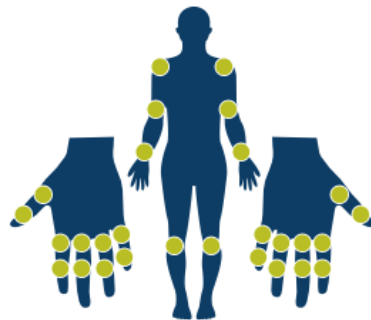
RECuento DE ARTICULACIONES DOLOROSAS

Articulaciones: 0



RECuento DE ARTICULACIONES INFLAMADAS

Articulaciones: 0



Homúnculo empleado para representar las articulaciones consideradas en el score DAS28 para calcular la actividad inflamatoria de la AR.

Extraído de: Moreno Muelas, JVD. Sanofy Genzyme [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 28]. Available from: <http://calc.arthritis-il6.es/das28>

Anexo 2: Tabla SCORE

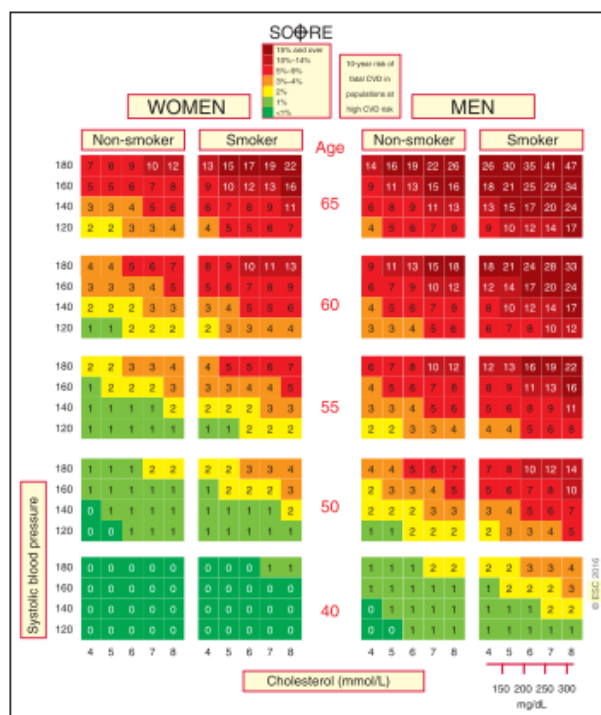


Tabla de riesgo de enfermedad cardiovascular mortal a 10 años en poblaciones de países con alto riesgo cardiovascular, basado en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica, colesterol total.

Extraída de: Ireland MC, Corra U, Uk CD, Ireland IG, Stephen M, Uk H, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 2016.