

Hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide

Hyperhomocysteinemia as a cardiovascular risk factor in patients with rheumatoid arthritis

Mateus Rafael <https://orcid.org/0009-0000-0434-6226>

María Elena Corrales Vázquez* <https://orcid.org/0000-0002-5347-8409>

Lisset Urquiza Portilla <https://orcid.org/0009-0003-5187-439X>

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de octubre. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mariaecvazquez@infomed.sld.cu

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica de etiología desconocida y de patogenia autoinmune. Es una enfermedad que no solo provoca discapacidad debido a las alteraciones articulares, sino que también acorta considerablemente la esperanza de vida de los pacientes, sobre todo por la mayor frecuencia de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Entre los numerosos marcadores que se han estudiado en la literatura para determinar la probabilidad de enfermedad cardiovascular, la homocisteína se considera uno de los factores de riesgo independientes, no tradicionales y discutibles más prometedores de enfermedad coronaria. El presente estudio tiene como objetivo presentar una revisión actualizada sobre la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide para promover su control y la consecuente disminución de las complicaciones cardiovasculares. La aceleración de la aterosclerosis en estos pacientes se debe, entre otros factores, a la elevada concentración de homocisteína en sangre. El papel de la homocisteína como factor independiente de riesgo aterogénico ha sido confirmado por

estudios y datos epidemiológicos que demuestran que la homocisteína total circulante elevada es un potente marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con factores de riesgo preexistentes; no obstante, la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo modificable puesto que la administración de vitaminas a los pacientes, en niveles adecuados, disminuye sus niveles plasmáticos.

Palabras clave: homocisteína; hiperhomocisteinemia; artritis reumatoide; riesgo cardiovascular

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a systemic disease of unknown etiology and autoimmune pathogenesis. It is a condition that not only causes disability due to joint alterations but also significantly shortens the life expectancy of patients, particularly due to the increased frequency of myocardial infarctions and strokes. Among the numerous markers studied in the literature to determine the likelihood of cardiovascular disease, homocysteine is considered one of the most promising independent, non-traditional, and debatable risk factors for coronary artery disease. This study aims to present an updated review on hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis to promote its management and the consequent reduction of cardiovascular complications. The acceleration of atherosclerosis in these patients is due, among other factors, to the elevated concentration of homocysteine in the blood. The role of homocysteine as an independent atherogenic risk factor has been confirmed by studies and epidemiological data demonstrating that elevated circulating total homocysteine is a potent prognostic marker for cardiovascular disease and mortality in patients with pre-existing risk factors; however, hyperhomocysteinemia is a modifiable risk factor since the administration of vitamins to patients, at adequate levels, reduces their plasma levels.

Keywords: homocysteine; hyperhomocysteinemia; rheumatoid arthritis; cardiovascular risk.

Recibido: 31/01/2025

Aprobado: 02/05/2025

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica de etiología desconocida y de patogenia autoinmune. Se presenta con más frecuencia en el sexo femenino, tiene una distribución prácticamente universal y afecta alrededor de 1 % de la población general.⁽¹⁾

Aunque se han propuesto varios mecanismos biomoleculares, la etiología de la AR aún no está completamente aclarada, una hipótesis actual es que la citrulinación desregulada conduce a la producción de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA).⁽²⁾

La AR no solo provoca discapacidad debido a las alteraciones articulares, sino que también reduce considerablemente la esperanza de vida de los pacientes, sobre todo por la mayor frecuencia de infarto agudo del miocardio (IMA) y accidentes cerebrovasculares.⁽³⁾

La AR se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), incluso hay estudios que refieren que el riesgo de IMA en estos pacientes es tan alto como el de enfermos con diabetes mellitus.⁽³⁾

Una serie de factores pueden aumentar la incidencia de ECV en pacientes con AR. Ellos incluyen la hipertensión arterial, la inflamación crónica, los niveles altos de colesterol sérico y la disminución de la actividad física secundaria al desgaste articular. Entre estos factores también se encuentra la concentración elevada de homocisteína (HYC) plasmática o hiperhomocisteinemia (HHCY), la cual acelera los procesos de aterosclerosis y trombosis.⁴

Los niveles elevados de HCY sérica en pacientes con AR, en comparación con la población general, han sido reportados por muchos autores.⁽⁴⁾

Entre los numerosos marcadores que se han estudiado para determinar la probabilidad de ECV, la HYC se registra como uno de los factores de riesgo independientes, no tradicionales y discutibles más prometedores de enfermedad coronaria.⁽⁵⁾

El presente estudio tiene como objetivo presentar una revisión actualizada sobre la HHYC como factor de riesgo de ECV en pacientes con AR para promover su control y la consecuente disminución de las complicaciones cardiovasculares.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sobre hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con AR, empleando la bibliografía nacional e internacional relevante y actualizada. Se empleó el Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en la base de datos PubMed y SciELO, de la Biblioteca Virtual de Salud.

Se utilizaron los términos de búsqueda según los descriptores del DeCS y MeSH. A partir de la lectura, interpretación, análisis e integración de la información de cada fuente se reflejan los resultados en el texto.

La búsqueda quedó limitada a textos completos libres, resúmenes y trabajos publicados en los últimos años. Aquellos artículos que por su trascendencia fueran considerados como referentes en el tema fueron incluidos independientemente de su fecha de su publicación.

Los datos fueron analizados de forma independiente por el autor. La información fue resumida utilizando el paquete de programas Microsoft Office, versión 2010.

Desarrollo

La AR es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica y progresiva, que causa poliartritis de pequeñas articulaciones, pero también puede dañar órganos extraarticulares incluidos el corazón, los riñones, los pulmones, el sistema digestivo, los ojos, la piel y el sistema nervioso.^{(1),(2),(6)}

A pesar de las terapias cada vez más eficaces, la AR no solo suele provocar discapacidad, sino que también acorta la esperanza de vida en unos 7 años.⁽⁶⁾

Durante los últimos 30 años, numerosos estudios han demostrado que la AR es una enfermedad de distribución universal, independientemente del color de la piel, el sexo, la etnia, la nacionalidad, la edad, etc. Sin embargo, los resultados de las mediciones de prevalencia e incidencia varían según las características de la población estudiada y han cambiado con el tiempo.⁽⁶⁾

Según un metaanálisis, la AR afecta a más de 15 millones de personas en todo el mundo. La tasa de prevalencia global es de alrededor del 1 % y la tasa de incidencia más alta se ha observado en Estados Unidos (44.6 casos por 100.000 habitantes), con tasa de incidencia más

baja en Japón (8 casos por 100.000 habitantes) y Francia (8.8 casos por 100.000 habitantes).^{(6),(7)}

Se calcula que el 1 % de la población de la Unión Europea padece la enfermedad, lo que supone unos 5 millones de pacientes.⁽⁷⁾

Hay mayor prevalencia en mujeres con una relación 3:1. Se estima que la AR seropositiva comprende del 50 a 70 % de los casos.⁽⁴⁾

Entre el 1 % de la prevalencia de AR en la población mundial, hay una incidencia aproximada de 0,5 casos anuales por 1000 habitantes. En la población latinoamericana es cercana al 0,5 %.⁽⁸⁾

En Cuba se desarrolló el estudio epidemiológico cubano COPCORD (*Community Orientated Program for the Control of Rheumatic Diseases*) en el municipio Lawton, el cual le dio continuidad al estudio desarrollado a modo de pilotaje en el Cerro. Este trabajo permitió establecer las tasas de prevalencia y la discapacidad asociada para las diferentes enfermedades reumáticas. La prevalencia de la artritis reumatoide quedó fijada en 1.24 %.⁽⁹⁾

Las complicaciones cardiovasculares son manifestaciones extraarticulares comunes de la AR; comparada con el resto de la población los pacientes con esta afección tienen un doble riesgo de tener ECV. Pericarditis, miocarditis, IMA, arteritis coronaria, defectos de conducción y valvulitis son las que se presentan con mayor frecuencia.⁽¹⁰⁾

El riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular aumenta en la AR. Sin embargo, los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como el tabaquismo, la hipertensión, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus, la obesidad y la inactividad física, no explican el exceso de riesgo cardiovascular observado en estas personas, aunque contribuyen, si bien de forma diferente o en menor medida, a la enfermedad.⁽¹¹⁾

En una investigación previa, realizada en nuestro país, sobre la identificación de los factores asociados al incremento de la aterosclerosis en los pacientes con AR, en el que se estudiaron 78 casos, se encontró una prevalencia de un 37,2 % de placa carotídea y de un 15,4 % de grosor de la íntima y de la media.⁽¹²⁾

El exceso de morbimortalidad cardiovascular de estos pacientes es por causa de un proceso de aterogénesis acelerada, el cual no debe ser visto y explicado únicamente por los factores típicos de riesgo cardiovascular; puede ser originado, además, por componentes genéticos, por consumo de algunos fármacos como los corticoides y los antiinflamatorios no esteroideos

(AINES), por presentar factor reumatoide y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado positivos, por un considerable tiempo de evolución de la enfermedad, y por la existencia de manifestaciones extraarticulares.^{(13),(14)}

El uso prolongado de AINES y esteroides aumenta la incidencia de ECV, mientras que el metotrexato y la terapia biológica reducen significativamente su incidencia,⁽¹⁵⁾ sin embargo, en algunos países, este tratamiento no está disponible para muchos pacientes con AR. También existen estudios que indican que dicho tratamiento promueve el desarrollo de arritmia.⁽¹⁶⁾

La terapia con metotrexato a menudo se interrumpe debido a efectos secundarios. En el primer año de uso de este medicamento, 10-30 % de los pacientes abandonan esta terapia, aquejando numerosos efectos secundarios. Estas situaciones hacen que persista la inflamación crónica, lo cual conduce a la aparición de ECV, que continúa siendo la principal causa de muerte prematura en pacientes con AR.⁽¹⁶⁾

Un vínculo muy importante entre AR y enfermedad cardiovascular es la inflamación, ya que desempeña un papel clave en todas las fases de la aterosclerosis, desde la disfunción endotelial hasta la rotura de la placa y la trombosis. La inflamación también influye en algunos factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y los exacerba. Hasta la fecha, no está claro el mecanismo fisiopatológico exacto que subyace a la relación entre la enfermedad cardiovascular y la artritis reumatoide.⁽⁴⁾

En pacientes con esta enfermedad observamos una alta concentración de proteína C reactiva (PCR) y de una serie de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral (TNF).^{(17),(18)} Un incremento en estos factores también se ha observado en muchas enfermedades cardiovasculares (hipertensión, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca), y se ha demostrado que acelera el proceso aterosclerótico.⁽¹⁷⁾

Los estudios de prevalencia de ECV en pacientes con AR han demostrado asociación significativa entre la actividad clínica, la disfunción endotelial y la aparición de placas de ateromas, sugiriendo la importancia del control de la actividad de la enfermedad y el cambio de los estilos de vida de estos pacientes.⁽¹⁸⁾

Este planteamiento surge de la observación de que existe gran similitud entre lo que ocurre en la sinovial reumatoide y en la placa de ateroma: hay activación de células inflamatorias (macrófagos y células plasmáticas), degradación de colágeno, expresión local de moléculas

de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina), neoangiogénesis y presencia de linfocitos T activados.⁽¹⁸⁾

Recientemente se ha hecho hincapié en nuevos factores de riesgo que pueden contribuir a la ECV. La aceleración de la aterosclerosis en estos pacientes se debe, entre otros factores, a la elevada concentración de HCY.⁽¹⁴⁾

La HHCY es una condición en el que la concentración plasmática de HCY está elevada, lo que se produce como resultado de un desequilibrio entre su biosíntesis y catabolismo.⁽¹⁹⁾

La definición de HHCY es controvertida, pero generalmente se define como HCY plasmático ≥ 10 $\mu\text{mol/L}$. Sin embargo, un ligero aumento (10-15 $\mu\text{mol/L}$) en el nivel plasmático de HCY se asocia con morbilidad, y una mayor también se consideró un punto de corte (≥ 15 $\mu\text{mol/L}$) para designar HHCY. En conclusión, HHCY se clasifica en tres clases: HHCY leve, moderada y grave con niveles de HCY plasmática que varían de 15 a 30 $\mu\text{mol/L}$, 31 a 100 $\mu\text{mol/L}$ y > 100 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente.⁽¹⁹⁾

La HHCY como factor de riesgo cardiovascular fue identificado por primera vez por Mc Cully, en 1969, al observar un aumento de eventos tromboembólicos, incluidos el IMA y el ictus, en pacientes con homocistinuria que se había descrito en 1962, un déficit hereditario (OMIM 236200, gen 21q22.3) de cistationina β sintetasa, en donde puede haber concentraciones séricas de homocisteína de 100-300 $\mu\text{mol/L}$.⁽²⁰⁾

Existe una clara asociación entre la concentración plasmática de HCY y la extensión anatómica de la arterioesclerosis, tanto del territorio coronario como carotídeo y de las extremidades inferiores. Más de 80 estudios prospectivos y retrospectivos apoyan la hipótesis de que el exceso de homocisteína plasmática se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica.⁽²¹⁾

El papel de la HCY como factor independiente de riesgo aterogénico ha sido confirmado por estudios y datos epidemiológicos que demuestran que la homocisteína total circulante elevada es un potente marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con factores de riesgo preexistentes; no obstante, la HHCY es un factor de riesgo modificable puesto que la administración de vitaminas a los pacientes, en niveles adecuados, disminuye sus niveles plasmáticos.⁽²²⁾

La relación entre la concentración de HCY y el riesgo cardiovascular es gradual, continua, y no existe un valor umbral a partir del cual se inicie o desaparezca el riesgo. Según los datos de un

meta análisis, por cada 4 $\mu\text{mol/l}$ de aumento en la concentración de homocisteína se produce un aumento del riesgo relativo de enfermedad coronaria de un 32 %.⁽²³⁾

La relación entre la HHcy y el riesgo cardiovascular es independiente de otros factores de riesgo convencionales; sin embargo, la homocisteína interactúa de forma muy acusada con otros factores aterogénicos como el tabaco y la hipertensión.⁽²⁴⁾

No está clara la correlación entre los niveles plasmáticos de homocisteína y los marcadores inflamatorios utilizados habitualmente (PCR y Velocidad de sedimentación globular) en pacientes con AR. Hasta la fecha, se ha demostrado que múltiples enfermedades reumáticas, entre ellas la AR, la esclerodermia, la espondilitis anquilosante, el lupus eritematoso sistémico y la gota, pueden estar asociadas con HHcy, que a su vez puede estar asociada con acontecimientos cardiovasculares.^{(25),(26)}

La acumulación de homocisteína y sus metabolitos es resultado de la alteración de sus vías metabólicas, cistationina B sintasa, defectos en la síntesis de metilcobalamina o anomalía en la tetrahidrofolato reductasa, tres cofactores/vitaminas son necesarios para los 3 caminos metabólicos, piridoxal 5 fosfato, metilcobalamina y folato.⁽²⁷⁾

Durante los últimos 30 años la evidencia apoya a la asociación de disfunción vascular con niveles elevados de homocisteína según múltiples estudios in vivo e in vitro.⁽²⁸⁾

Un mecanismo clave que predispone a la enfermedad cardiovascular es la disfunción endotelial. La HHcy induce la disfunción endotelial en parte por la promoción de estrés oxidativo mediante la inhibición de la traducción de glutatión peroxidasa-1, la cual es un antioxidante importante de las células vasculares, mayor expresión de óxido nítrico sintasa, con lo que modifica el equilibrio redox de las células endoteliales hacia el estrés oxidante.⁽²⁹⁾

La HHcy produce un estado protrombótico, ocasionado por una mayor activación plaquetaria y atenuación de la fibrinólisis.^{(28),(29)}

Los pacientes con HHcy grave presentan enfermedad aterotrombótica prematura en todos los territorios vasculares (coronario, cerebral, vascular periférico). Probablemente la toxicidad endotelial, la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad y los efectos protrombóticos de la homocisteína son algunos de los mecanismos implicados en esta relación.⁽³⁰⁾

En algunos de los estudios epidemiológicos realizados en la población general se ha observado que la HHcy moderada se asocia con un mayor riesgo de ECV. Recientemente se

han publicado dos metaanálisis de estudios poblacionales en los que se ha constatado que una concentración de homocisteína un 25 % inferior se asociaba a una reducción del 11-16 % en el riesgo de enfermedad coronaria.⁽³¹⁾

The American Heart Association no recomienda generalizar la determinación de homocisteína en la población general, aunque ha sugerido que, en determinados grupos de pacientes, por ejemplo, en los afectados de insuficiencia renal o en los que presentan aterotrombosis prematura sin otros factores de riesgo asociado podrían determinarse la concentración de homocisteína e indicarse un tratamiento con ácido fólico, vitamina B 6 y vitamina B 12 en caso de encontrarse elevada.^{30,31}

En varios estudios epidemiológicos realizados en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo, la elevación moderada de homocisteína se asoció con un mayor riesgo de nuevos episodios cardiovasculares.^{(31),(32)}

La HHCY también se ha relacionado con el desarrollo de insuficiencia cardiaca en un estudio realizado en la población de Framingham. Concentraciones elevadas de homocisteína se asociaron a un incremento de entre dos y cuatro veces en el riesgo de padecer insuficiencia cardiaca en relación con los pacientes con cifras inferiores. Probablemente el aumento del estrés oxidativo causado por la hiperhomocisteinemia podría contribuir a la disfunción y fibrosis miocárdica.⁽³²⁾

Conclusiones

La HYC ha ido cobrando un gran interés en los últimos años al comprobarse que el aumento de sus valores plasmáticos está implicado en el desarrollo de diversas enfermedades destacando especialmente su asociación con la aterosclerosis. Tratamiento simple y barato en forma de vitaminas del complejo B pueden disminuir sustancialmente los niveles de HYC en la mayoría de las personas.

El control de los niveles plasmáticos de HYC supone una intervención muy importante para prevenir enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, son pocos los estudios en nuestro país que permitan evaluar la HHYC como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con AR.

Referencias Bibliográficas

1. Chico A, Uguña F, Estévez del Toro M, Rodríguez M, Hidalgo T. Riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. Acta Médica [Internet]. 2019 [citado 8 jun 2024]; 20(2). Disponible en: <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/24>
2. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: new treatment strategies. Cells [Internet]. 2021 [citado 8 jun 2024]; 10(11). Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000835388/3/0835388.pdf>
3. Domínguez ND, Alban PA, Carvajal GE, Simbaña FM. Artritis reumatoide: una visión general. Rev Cub Reumatol [Internet]. 2022 [citado 8 jun 2024]; 24(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcur/v24n2/1817-5996-rcur-24-02-e1020.pdf>
4. Gluszek J, Wierzowiecka m, Niklas K, Niklas A. La impotancia de la Homocisteína en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide. Reumatología [Internet]. 2020 [citado 8 jun 2024]; 58(5): 282–88. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/reum.2020.99732>
5. Habib SS, Al-khlaiwi T, Almushawah A, Alsomali A, Habib SA. Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev for Med and Pharmacol Sci [Internet]. 2023 [citado 9 jun 2024]; 27: 8598-608. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/8598-8608.pdf>
6. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. Cells [Internet]. 2021 [citado 9 jun 2024]; 10(11): 2857. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
7. Espinoza G, Maldonado G, Narvaez J, Guerrero R, Citera G, Rios C. Beyond Rheumatoid Arthritis Evaluation: What are We Missing? Open access rheumatology [Internet]. 2021 [citado el 9 jun 2024]; 13: 45-55 Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/OARRR.S298393>

8. Lavariega D, Rivas J, Ríos E, Hoyos R, Tobón U, Daza ER, et al. Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide. Rev Med Ins Mex Seguro Soc [Internet]. 2023 [citado el 9 jun 2024]; 61(5): 574-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10599789/>
9. Gómez J, Blanco Y, Llópiz M, Reyes Y, Solís E. Manifestaciones oftálmicas derivadas del tratamiento de las enfermedades reumáticas. Rev Cub Reumatol [Internet]. 2015 [citado el 10 jun 2024]; 17(1). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4516/451644595003.pdf>
10. Johri N, Varshney S, Gandha S, Maurya AR, Mittal P, Jangra S, et al. Association of cardiovascular risks in rheumatoid arthritis patients: Management, treatment and future perspectives. Rev Cienc Salud [Internet] 2023 [citado el 10 jun 2024]; 8(10). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100108>
11. Caspi LM, Peralvo JA, Peralvo MF, Peralvo SP. Consideraciones sobre la asociación de la aterosclerosis y la artritis reumatoide. Rev Cub Reumatol [Internet]. 2021 [citado el 10 jun 2024]; 23(2). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017214000031>
12. Castro D, Chao C, Chuairey CD. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Rev Cub Med. [Internet]. 2022 [citado el 11 jun 2024]; 61(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000300012
13. Hernández Sc, Villafuerte JE, Cimbolema SO, Pilamunga CL. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades reumáticas. Rev Cub Reumatol [Internet]. 2020 [citado el 11 jun 2024]; 22(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000100003
14. Muñiz Y, Mantecón A, Abreu S, Carballeira R, Reyes C, Sánchez A, et al. Factores de riesgo para la aparición de aterosclerosis en pacientes con artritis reumatoide. Rev Cubana de Reumatol [Internet] 2019 [citado el 11 jun 2024]; 21(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcur/v21n3/1817-5996-rcur-21-03-e106.pdf>
15. Baoqi Y, Dan M, Xingxing Z, Xueqing Z, Yajing W, Ke X, et al. Effect of Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Disease Events in Rheumatoid Arthritis. Frente Cardiovasc Med [Internet]. 2021 [citado el 13 jun 2024]; 8: 812631. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.812631>

16. Szekanecz Z, Szűcs G, Kerekes G: Antirheumatic drugs and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Rheumatology Forum [Internet]. 2023 [citado el 13 jun 2024]; 9(2): 49-62. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/rheumatology_forum/article/view/94642
17. Lassere MN, Rappo J, Portek IJ, Sturgess A, Edmonds JP. How many life years are lost in patients with rheumatoid arthritis? Secular cause-specific and all-cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long-term Australian cohort study. Rev Med Int [Internet]. 2013 [citado el 15 jun 2024]; 43(1): 66-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02727.x>
18. Barber CE, Smith A, Esdaile JM, Barnabe C, Martin Lo, Faris P, et al. Best practices for cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis: a systematic review of guideline recommendations and quality indicators. Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. 2015 [citado el 15 jun 2024]; 67(2): 169-79. Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.22419>
19. Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, Manzoor MF, Ahmad N, Liu ZW, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases; Food Science & Nutrition Review [Internet]. 2020 [citado el 15 jun 2024]; 8(9): 4696-707. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994931/>
20. Quintana I, Genoud V. Implicancias fisiopatológicas de la hiperhomocisteinemia Act Bioquím Clin Latinoam [Internet]. 2023 [citado el 16 jun 2024]; 57(1): 35-47. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53575343005>
21. Bosevski M, Zlatanovikj N, Petkoska D, Gjorgievski A, Lazarova E, Stojanovska L. Plasma Homocysteine in Patients with Coronary and Carotid Artery Disease: A Case Control Study. Acad Cienc Art Macedonia [Internet]. 2020 [citado el 18 jun 2024]; 41(1). Disponible en: <https://sciendo.com/article/10.2478/prilozi-2020-0019>
22. Sánchez M. Bioquímica: Un factor aterogénico no convencional: La homocisteína. Bioquímica [Internet]. 2001 [citado el 18 jun 2024]; 26(3): 54-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/576/57611568002.pdf>
23. Liberato PC, Sierra YE. La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular en pacientes hospitalizados del HGPS en el período enero 2021– mayo 2022. Tesis para optar por la especialidad de Medicina Interna [Internet]. República Dominicana,

- Santo Domingo: Universidad Iberoamericana. 2023 [citado el 18 jun 2024]. Disponible en: https://repositorio.unibe.edu.do/jspui/bitstream/123456789/1541/1/19-1106_TF.pdf
24. Azarpazhooh MR, Andalibi MSS, Hackam DG, Spence JD. Interaction of smoking, hyperhomocysteinemia, and metabolic syndrome with carotid atherosclerosis: A cross-sectional study in 972 non-diabetic patients. *Nutrición* [Internet]. 2020 [citado el 20 jun 2024]; 79-80(1). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089990072030157X>
25. Li HH, Li XQ, Sai LT, Cui Y, Xu JH, Zhou C, et al. Association of homocysteine with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2021 [citado el 20 jun 2024]; 61(1): 17. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00175-7>
26. Wang J, Zhou J, Zhengping S, Chen X, Yu Z, Zhao WY. Association between serum uric acid and homocysteine levels among adults in the United States: a cross-sectional study Wang et al. *BMC Cardiovascular Disorders* [Internet]. 2023 [citado el 21 jun 2024]; 23(1): 1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03586-0>
27. Tsai TY, Lee TH, Wang HH, Yang TH, Chang IJ, Huang YC. Serum Homocysteine, Folate, and Vitamin B₁₂ Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2020 [citado el 21 jun 2024]; 40(5): 443-53. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2020.1788472>
28. Sosa MA. Homocisteína en Enfermedad y Riesgo Vascular. *Rev Esc Med "Dr. José Sierra Flores"* [Internet]. 2012 [citado el 21 jun 2024]; 26(1): 23-26. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/revista-de-la-escuela-de-medicina-dr-jose-sierra-flores-de-la-universidad-del-noroeste>
29. Loscalzo J. Homocysteine-mediated thrombosis and angiostasis in vascular pathobiology. *J Clin Invest* [Internet]. 2009 [citado el 24 jun 2024]; 119(11): 3203-05. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2769170/>
30. Murillo G. Homocisteína, otro factor de riesgo cardiovascular. *Med Int Méx* [Internet]. 2022 [citado el 24 jun 2024]; 38 (4): 903-13. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.6779>
31. Paganelli F, Mottola G, Fromonot J, Marlinge M, Deharo P, Guieu R, et al. Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado el 24 jun 2024]; 22(4). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22041690>

32. Llevadot J, Blanco F, González F. Determinación y utilización de la concentración plasmática de homocisteína en la práctica clínica. Med Clin Barc [Internet] 2005 [citado el 24 jun 2024]; 124(14): 544-53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775305718017>

Conflicto de interés

Los autores refieren no tener conflicto de interés.

Contribuciones de los autores

Mateus Rafael: Participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, procesamiento de la información, elaboración de los resultados, redacción y revisión del manuscrito.

María Elena Corrales Vázquez: Participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, procesamiento de la información, elaboración de los resultados, redacción y revisión del manuscrito.

Lisset Urquiza Portilla: Participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, elaboración de los resultados, redacción y revisión del manuscrito.