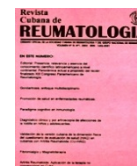


Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 18, Número 2, Suplemento 1; 2016 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTICULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Actividad de la enfermedad y riesgo coronario en la artritis reumatoide. Evidencia de relación causal

Activity of the illness and coronary risk in the rheumatoid arthritis. Evidence of causal relation

Ulises Mendoza Coussette^I, María Eugenia Alonso Biosca^{II}

^I MSc. Médico especialista de 1er grado en Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.

^{II} Dra.C. Licenciada en Biología. Universidad de La Habana. Facultad de Biología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La alteración simultánea de marcadores inflamatorios y de riesgo coronario en la artritis reumatoide sustenta la hipótesis de actividad autoinmune como causa de riesgo coronario en esta enfermedad. Para analizar la evolución y asociación temporal de los marcadores de actividad de la enfermedad y riesgo coronario: factor reumatoide, proteína C reactiva, C3-C4 complemento, DAS28, lipoproteína(a) e índices aterogénicos se realizó un estudio longitudinal-prospectivo en pacientes portadores de artritis reumatoide atendidos en el servicio de Reumatología del hospital Faustino Pérez de Matanzas. Fueron determinados los marcadores antes mencionados en los momentos: inclusión (sin tratamiento), primer y tercer mes luego de inicio de terapia con fármacos antirreumáticos inductores de remisión. El programa estadístico SPSS, versión 18.0, fue empleado para el procesamiento de los datos. Los marcadores: DAS28, factor reumatoide (en subgrupo seropositivo para este anticuerpo), lipoproteína(a), índice LDL/HDL colesterol e índice aterogénico disminuyeron al mes de comenzar tratamiento [Test de Friedman: ($p < 0,05$); prueba T para muestras pareadas (captación/mes-3er mes) $p < 0,05$]. Las asociaciones bivariadas: factor reumatoide-proteína c reactiva; Lp(a)-proteína c reactiva y Lp(a)-C4 complemento no fueron significativas luego del tratamiento antes referido (correlación de Pearson, $p > 0,05$). Los resultados apoyan el papel causal de la actividad inflamatoria crónica sobre la dislipoproteinemia aterogénica en la artritis reumatoide.

Palabras clave: artritis reumatoide, riesgo aterogénico.

ABSTRACT

Actividad de la enfermedad y riesgo coronario en la artritis reumatoide. Evidencia de relación causal

The simultaneous alteration of inflammatory and coronary risk's markers on the rheumatoid arthritis support the autoimmunity activity as cause of coronary risk hypothesis in that disease. In order to analyze the evolution and temporary association between the activity and coronary risk markers: rheumatoid factor, c reactive protein, C3-C4 complement, DAS-28, lipoprotein(a) and atherogenic indexes was carried out a longitudinal-prospective study in rheumatoid arthritis patients attended on the Faustino Perez hospital rheumatology's service, Matanzas city. The markers above mentioned was assessed at: baseline (without treatment), first and third months after of disease modifier anti rheumatic drugs therapy beginning. The 18.0 version SPSS program was used for analyzing results. The DAS-28, rheumatoid factor (in seropositive patients), lipoprotein(a), LDL/HDL cholesterol and atherogenic index markers declined first month after starting treatment [Friedman's Test: ($p < 0,05$); pairs sample T Test (beginning/first-third month) $p < 0,05$]. The bivaried associations: rheumatoid factor-creactive protein; lipoprotein(a)-c reactive protein and lipoprotein(a)-C4 complement lost signification after treatment (Pearson Correlation $p > 0,05$). The results support the chronic inflammatory activity's causal role on the atherogenic dislipoproteinemia on the rheumatoid arthritis.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, atherogenic risk.

INTRODUCCIÓN

La naturaleza inflamatoria de la artritis reumatoide (AR), caracterizada por liberación de citoquinas proinflamatorias desde la sinovial afectada con acción sistémica se encuentra en la base de varias manifestaciones extra articulares de la misma. Entre estas se encuentra la enfermedad cardiovascular, principal causa de muerte en la AR reportándose que el infarto agudo del miocardio puede ser hasta cuatro veces más frecuente en este grupo de pacientes.^{1,2}

Existe evidencia creciente sobre participación de la respuesta inmune y diferentes mediadores inflamatorios en el desarrollo de la aterosclerosis prematura y/o acelerada que acompaña a la AR.³ Varios estudios transversales reportan alteración simultánea de marcadores inflamatorios y de riesgo coronario en la AR, con demostración de asociación estadísticamente significativa entre estos,^{4,6} en apoyo al vínculo causal entre la AR y aterosclerosis.

Varios estudios dirigidos al análisis de los efectos de Fármacos Antireumatoideos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs), sobre parámetros del metabolismo lipídico tradicionales y no tradicionales relacionados con la aterogénesis han reportado resultados controversiales.⁷ A pesar de ello, se sostiene aún la siguiente hipótesis: la actividad inmuno-inflamatoria causa un metabolismo lipoproteico aterogénico en la AR.

El presente estudio se realizó con los objetivos de: analizar la evolución de los marcadores de actividad de la enfermedad y riesgo coronario: factor reumatoide (FR), proteína C reactiva (PCR), proteínas C3 y C4 del complemento, índice de actividad de la enfermedad DAS-28, lipoproteína(a), e índices aterogénicos; así como analizar la asociación temporal entre los marcadores antes citados en pacientes con AR.

MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal-prospectivo. La muestra de individuos estudiada estuvo constituida por pacientes portadores de AR (acorde a los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR, 1987) atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Faustino Pérez de la ciudad de Matanzas, los cuales pudieron ser entrevistados y cumplieron con los criterios de inclusión más adelante referidos en el período comprendido junio/2011 hasta marzo/2014.

Se incluyeron pacientes que presentaron: estado, o fase de actividad clínica de la enfermedad; edad comprendida entre 18 y 65 años; libre de tratamiento con fármacos antireumatoideos modificadores de la enfermedad, FAMEs, por un período mínimo de 3 meses (para pacientes que no se encontraban en debut) previo a la inclusión y consentimiento informado por escrito luego de información apropiada sobre la investigación. Fueron excluidos aquellos casos que cumpliendo los criterios de inclusión presentasen: proceso inflamatorio local, o sistémico, no debido a actividad de la artritis reumatoide; inmunización artificial activa en curso del último mes previo a la posible inclusión en el estudio; obesidad central; diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes; tratamiento con estatinas, u otro fármaco hipolipemiante; embarazo; diabetes Mellitus; hipotiroidismo y enfermedad renal. Se consideraron como criterios de salida: decisión voluntaria de no continuar participando en la investigación, incumplimiento de la frecuencia de reevaluación establecida en el diseño del estudio (primer y tercer mes), fallecimiento durante el período de seguimiento ejecutado (3 meses). La investigación fue aprobada por el comité de ética de la investigación de la institución.

En cada uno de los momentos de evaluación (captación, mes y tercer mes) se obtuvo muestra de sangre total anticuagulada para la determinación de la velocidad de sedimentación

globular (incluida en el cálculo del DAS28) y suero para las restantes variables cuantitativas mediante protocolo convencional, luego de 12 horas de ayuno. Las variables FR, PCR, C3 y C4 complemento; así como lipoproteína(a) (Lp(a)), Apolipoproteína B y A1, fueron determinadas por método inmunturbidimétrico cuantitativo. En el caso de los variables: colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL colesterol se empleó método enzimocolorimétrico. Todas las determinaciones de estas variables se realizaron en el analizador automático HITACHI-902. La velocidad de sedimentación globular se determinó por método convencional de Westergren.

El índice aterogénico, IA, fue determinado mediante la expresión:

$$\text{NoHDL colesterol} \times \text{ApoB} / \text{HDL colesterol} \times \text{ApoA1}^8$$

Todos los términos de la ecuación anterior fueron expresados en mg/dl. Los índices ApoB/ApoA1, ApoB/LDL colesterol fueron determinados mediante el cociente de los términos en ellos implicados expresados en unidades de mg/dl.

El riesgo coronario fue considerado como variable dependiente cualitativa discreta dicotómica, según nivel de los marcadores de riesgo aterogénico Lp(a) y cocientes ApoB/ApoA1, LDL/HDL colesterol, ApoB/LDL colesterol e índice aterogénico de la siguiente manera: Riesgo menor: En función de cada marcador de riesgo anteriormente citado si nivel sérico de Lp(a) ≤ 30 mg/dl; índice ApoB/ApoA1 ≤ 0,64; índice LDL/HDL colesterol ≤ 3; índice ApoB/LDL colesterol ≤ 1; o IA ≤ 3,22. Riesgo mayor: En caso contrario. Los puntos de corte antes mencionados para los cocientes aterogénicos fueron establecidos a partir de los valores de referencia establecidos para cada parámetro incluido en su determinación, según fabricante del juego de reactivo usado.

Se emplearon frecuencias y porcentajes, o media con desviación estándar, para mostrar los resultados de las variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente. Se empleó el test de Friedman para el análisis del comportamiento de las variables cuantitativas entre los 3 momentos de evaluación antes citados. El test T para muestras pareadas y prueba Wilcoxon con signo fueron usados para comparar medias entre los diferentes momentos evaluados (captación-mes; captación-tercer mes; mes-tercer mes) según resultado de test de Friedman y variable con distribución normal o no (según prueba K-S), respectivamente. Para el análisis de correlación entre variables se empleó el test de correlación de Pearson o Spearman, según variables con distribución normal o no, respectivamente. Se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 18.0, para todas las pruebas de hipótesis realizadas, y

se consideró significativo una p ≤ 0,05. Se emplearon tablas y gráficos para mostrar los resultados.

RESULTADOS

Gráfico 1. Distribución de pacientes según categoría de riesgo coronario en los subgrupos analizados según sexo en la captación (n=40)

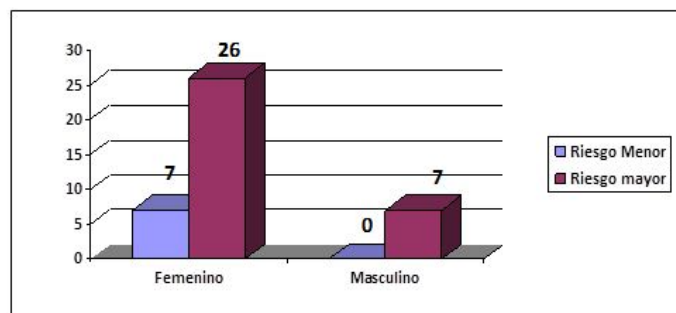


Tabla 1. Variables de actividad de la artritis reumatoide. Evolución temporal (n = 40)

Variable	Datos descriptivos			Resumen Test de Friedman	
	Captación M (DS)	1er mes M (DS)	3er mes M (DS)	Chi Cuadrado	p asociada
FR (U/ml)	39,98(58,35)	28,38(44,33)	27,94(45,43)	1,255	0,534
PCR (mg/L)	11,19(18,40)	9,98(12,58)	17,13(15,66)	3,635	0,162
C3 c (Gr/L)	1,21(0,32)	1,13(0,32)	1,15(0,44)	2,654	0,265
C4 c (Gr/L)	0,31(0,14)	0,28(0,11)	0,29(0,12)	0,974	0,615
DAS-28	5,42(1,50)	3,78(1,69)	3,58(1,70)	35,12	0,000***

M: Valor promedio; DS: Desviación Estándar; C3c: C3 complemento; C4c: C4 complemento.

Tabla 2. Marcadores de riesgo coronario. Evolución temporal (n = 40)

Variable	Datos descriptivos			Resumen Test de Friedman	
	Captación M (DS)	1er mes M (DS)	3er mes M (DS)	Chi Cuadrado	p asociada
Lp(a) (mg/dl)	36,79(34,44)	32,73(30,40)	36,03(42,08)	6,615	0,037**
ApoB/ApoA1	0,75(0,25)	0,67(0,22)	0,71(0,18)	4,727	0,094
LDLc / HDLc	9,79(28)	2,44(0,91)	2,64(0,98)	7,732	0,021*
ApoB / LDLc	0,76(0,17)	0,77(0,14)	1,29(3,15)	0,052	0,974
IA	9,07(27,77)	1,87(1,31)	2,05(1,12)	17,895	0,000***

Tabla 3. Variables con cambio significativo durante el seguimiento. Comparación pareada entre los momentos de evaluación

Variable	Captación-1er mes		Captación-3er mes		1er mes-3er mes	
	Estadígrafo(*ov)	p	Estadígrafo(*ov)	p	Estadígrafo(*ov)	p
DAS-28	* 6,345	0,000	* 6,503	0,000	* 1,049	0,300
Lp(a)	* 2,239	0,031	* 0,205	0,838	* - 0,950	0,348
LDL/HDLc	√ - 3,467	0,001	√ - 1,895	0,067	√ - 1,500	0,134
IA	√ 3,894	0,000	√ - 3,253	0,001	√ - 3,894	0,000
FR +	* 3,324	0,004	* 2,754	0,014	* 0,197	0,846
DAS-28 +	* 4,958	0,000	* 3,664	0,002	* - 0,024	0,981
IA +	* 2,525	0,022	* 1,640	0,119	* - 2,084	0,053

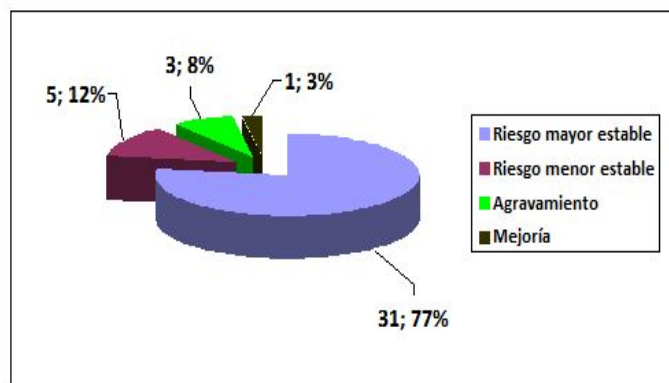
*: Estadígrafo t en Test T para muestras pareadas; √: Estadígrafo Z en Prueba Wilcoxon con signo; +: En el subgrupo de pacientes con factor reumatoide elevado (FR > 20 U/ml, n=25)

Tabla 4. Respuesta inflamatoria y riesgo coronario. Evolución temporal de la asociación (n=40).

Variables asociadas	Resumen Estadístico					
	Captación		1er mes		3er mes	
	Estadígrafo (* o √)	p	Estadígrafo (* o √)	p	Estadígrafo (* o √)	p
Lp(a) - C4c	* 0,480	0,002	* 0,062	0,702	* 0,272	0,089
ApoB/ApoA1-C4c	√ 0,329	0,038	√ 0,229	0,154	√ 0,429	0,006
LDL/HDLc-DAS28	√ 0,450	0,004	* 0,853	0,000	* 0,321	0,044
IA - DAS28	√ 0,377	0,017	* 0,475	0,002	√ 0,348	0,028
ApoB/ApoA1-DAS28	* 0,153	0,345	* 0,355	0,024	* 0,174	0,283
Lp(a) - PCR	* 0,393	0,012	* - 0,156	0,338	* 0,087	0,596
ApoB/LDLc - PCR	√ - 0,019	0,908	√ 0,403	0,010	√ 0,255	0,113
FR - PCR	√ 0,346	0,029	√ 0,100	0,538	√ 0,012	0,940

*: Coeficiente de correlación de Pearson, r; √: Coeficiente de correlación de Spearman, Rho.

Gráfico 2. Evolución del riesgo coronario durante los 3 meses de estudio.



DISCUSIÓN

El riesgo ateroesclerótico, y de enfermedad coronaria subsecuente, en pacientes con AR no puede ser explicado solamente por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Ha sido recomendado que en pacientes con AR sin estos factores debe ser implementado un seguimiento especial considerando factores de riesgo más específicos de actividad de la AR para frenar la aterosclerosis.² El predominio de pacientes con categoría mayor de riesgo, independiente del sexo, detectado en el presente estudio (82,5 % del total de pacientes), gráfico 1, apoya el postulado de la AR como factor de riesgo cardiovascular independiente y la recomendación antes referida.⁹

Se produjo mejoría significativa del riesgo coronario, relacionado con el metabolismo lipoproteico, en paralelo con disminución en la actividad de la AR luego de un mes de tratamiento con FAMEs (metotrexato, prednisona, cloroquina, azulfidina o combinación de estos: distribución de pacientes no tabulada). La disminución significativa en las variables más específicas de actividad de la AR consideradas,

DAS-28 y factor reumatoideo, tabla 1, y de los marcadores de riesgo coronario Lp(a) y cocientes índice aterogénico y LDL/HDL colesterol, tabla 2, luego de este período sustentan este planteamiento.

El empleo de cocientes entre parámetros del lipidograma como indicadores de riesgo coronario en pacientes con AR ha sido empleado por varios autores. Santos y colaboradores encontraron mayores niveles de los cocientes LDL/HDL colesterol, colesterol total/HDL colesterol y LDL oxidada/no HDL colesterol en mujeres de edad mediana con AR en relación a controles sanas junto a mayor grado de engrosamiento de la íntima media de la arteria carótida común izquierda (signo de aterosclerosis subclínica) y niveles mayores de proteína C reactiva de alta sensibilidad, hsPCR, en las primeras, sin diferencia en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales entre ambos grupos, en un estudio transversal² Georgiadis y colaboradores encontraron disminución significativa del cociente colesterol total/HDL colesterol, junto a reducción de los niveles de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, en un grupo de 58 pacientes portadores de AR temprana vírgenes de tratamiento con FAME quienes fueron tratados con metotrexate y prednisona, luego de un año de tratamiento.¹⁰ El uso del tocilizumab (anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de interleucina 6), inhibidores del factor de necrosis tumoral α , TNF- α como el etanercept y el tofacitinib (inhibidor de las Janus quinasas) (FAMEs biológico) en pacientes con AR se ha encontrado asociado a elevación del HDL colesterol, LDL colesterol y colesterol total.¹⁰ Una mayor elevación de la fracción anti aterogénica de colesterol, HDL colesterol, pudiera explicar la disminución conveniente del cociente LDL/HDL colesterol. Zoltán reporta que la prednisona usada en combinación con otros FAMEs mejora el índice aterogénico de Castelli (Colesterol total/HDL colesterol).¹¹ El vínculo de la Lp(a) con la actividad inflamatoria asociada a la AR ha sido reportado. Junjun reportó mayores niveles de Lp(a), Lp(a) oxidada e inmunocomplejos que contienen a esta partícula aterotrombótica en pacientes con AR activa en relación a controles sanos y pacientes con AR inactiva.¹² En los primeros existió una correlación positiva entre los niveles de Lp(a) oxidada e inmunocomplejos de Lp(a) y de proteína C reactiva; así como eritrosedimentación. La disminución en los niveles séricos de Lp(a) detectada en el presente estudio, luego de comenzado el tratamiento con FAMEs, apoya el carácter de reactante de fase aguda reportado para esta lipoproteína.¹² El hallazgo mostrado en el presente estudio, sumado a la mejora del perfil lipídico reportado por los autores antes citados luego del uso de modificadores de la actividad reumatoidea sintéticos y biológicos (diseño longitudinal prospectivo), representa una mejor evidencia en

favor de la hipótesis de causalidad formulada en comparación con los estudios transversales.

A pesar de la sensibilidad a los FAMEs empleados mostrada por los marcadores DAS-28, factor reumatoide (en el importante subgrupo de pacientes con la forma más severa de la enfermedad, seropositiva), índice aterogénico (IA), Lp(a) y cociente LDL/HDL colesterol, la misma tuvo carácter transitorio para el IA, aumento luego del primer mes de tratamiento, tabla 3. Se han reportado datos controversiales en relación al beneficio de los FAMEs sobre el perfil lipídico en pacientes con AR temprana,¹³ lo cual pudiera ser explicado por el señalado efecto transitorio con consecuente persistencia del riesgo coronario a lo largo de la evolución de la AR. El efecto de los FAMEs sobre el metabolismo lipoproteico no solo abarca al HDL colesterol, sino también al LDL colesterol (incluido en la fracción No HDL colesterol). En este sentido ha sido reportado un aumento de ambas fracciones del colesterol total.¹³ La afectación de cada una de estas en momentos distintos, o dependiendo del tiempo de duración del tratamiento, junto a la manera en que fue estimado el IA en el presente estudio (considerando ambas fracciones del colesterol) pudiera explicar este hallazgo. Alternativamente, el IA pudiera estar bajo control de otras variables, no controladas en el presente estudio, que expliquen su aumento luego del primer mes de tratamiento con FAMEs. Esto último merece estudio adicional. La brevedad del tiempo de tratamiento considerado, 3 meses, insuficiente para observar efecto a largo plazo; así como la no variación significativa de los indicadores de riesgo coronario índice ApoB/ApoA1 y ApoB/LDL colesterol, tabla 2, posibles evidencias de persistencia del riesgo coronario elevado en la población de pacientes con AR si se considera su significado: balance entre número de lipoproteínas proaterogénicas-anti aterogénicas y predominio de LDL más pequeñas y densas (más susceptibles a la oxidación) invita a realizar estudios con mayor tiempo de seguimiento en nuestro medio.

La asociación significativa del DAS-28 con los cocientes IA y LDL/HDL colesterol en los tres momentos de evaluación realizadas, tabla 4, es una fuerte evidencia a favor de la relación artritis reumatoide-riesgo coronario. Por otro lado, la pérdida de significación estadística entre otras parejas de variables de actividad inflamatoria y marcadores de riesgo coronario: Lp(a)-C4 complemento; Lp(a)-PCR; cociente ApoB/ApoA1-C4 complemento, luego de iniciar tratamiento con FAMEs, tabla 4, consolida más aún la hipótesis que considera a la respuesta inflamatoria como causa de dislipoproteinemia aterogénica en la AR. Este hallazgo reviste importancia si se tiene en cuenta el predominio de pacientes estudiados con un tiempo menor de 2 años de

evolución de la AR, enfermedad temprana (65 %, resultado no tabulado).

El empleo oportuno, temprano en la evolución de la AR, de inductores de remisión clásicos como el metotrexate, y la combinación entre estos ha permitido disminuir la dosis de corticosteroides en estos pacientes. Lo anterior sumado a su efecto favorable sobre el proceso inflamatorio articular ha derivado en una disminución de los efectos indeseables sobre el metabolismo lipoproteico de los corticosteroides. A pesar de ello, en el presente estudio una mayoría de pacientes mantuvo la categoría de riesgo coronario mayor al final del seguimiento, gráfico 2. Nuevamente, el tiempo de seguimiento empleado pudo no haber sido el suficiente para evidenciar cambio en esta estadística a favor del riesgo menor. Ha sido reportado por varios autores el beneficio de un efecto aditivo al añadir estatinas al uso de FAMEs dado su efecto antiinflamatorio e hipolipemiente simultáneo. Actualmente, a pesar de no existir consenso en relación a las metas de colesterol total y LDL colesterol específicas para la AR, guías recientes han enfatizado en iniciar terapia hipolipemiente de alta intensidad sobre los regímenes de menor intensidad que recomiendan una fracción del colesterol en particular como blanco terapéutico.¹⁴ En un ensayo clínico en el cual pacientes con AR tratados con tofacitinib fueron aleatorizados para recibir atorvastatina de 10 miligramos, o placebo, hubo un incremento de LDL colesterol postratamiento con tofacitinib encontrado en el último subgrupo frente a caída a niveles inferiores al del comienzo del tratamiento en el grupo tratado con atorvastatina.¹⁴⁻¹⁵ Este reporte ha de ser tomado en consideración si se considera el beneficio de las estatinas en el contexto del incremento de los lípidos asociados al empleo de FAMEs por tiempo prolongado e invita a considerar su empleo en el abordaje terapéutico del riesgo coronario en pacientes con AR en nuestro medio.

A pesar de la limitación del presente estudio en relación al tiempo de seguimiento empleado, el mismo ofreció la posibilidad de emplear marcadores de riesgo aterotrombótico más sensibles que las fracciones aisladas del colesterol para caracterizar el riesgo coronario (cocientes aterogénicos y Lp(a)), los cuales pueden modificarse antes de los marcadores de aterosclerosis subclínica; ejemplo: engrosamiento de la íntima media de la arteria carótida común. Esto sumado al empleo de un diseño longitudinal-prospectivo permite mejor abordaje de la hipótesis de causalidad entre actividad inflamatoria y dislipoproteinemia aterogénica en la AR.

En conclusión, luego de iniciado tratamiento con FAMEs el estudio demostró: mejoría de marcadores de riesgo coronario, relacionados al metabolismo lipoproteico, junto a

disminución en la actividad de la AR luego de un mes de tratamiento, modificación en el perfil de asociación entre marcadores de ambos procesos (actividad de la AR y metabolismo lipoproteico) presente en la captación, apoyando el papel causal de la actividad inflamatoria crónica sobre la dislipoproteinemia aterogénica en la artritis reumatoide.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este estudio queremos agradecer a los doctores, especialistas en Reumatología Clínica, del hospital Faustino Pérez Hernández de la ciudad de Matanzas Osmany González y Marlivia Almendari por permitirnos acceder a los pacientes estudiados en la consulta provincial de reumatología de dicha institución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdel M, Laban A, Hasan A, Farouk A. The clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-ccp) antibodies and insulin resistance (IR) in detection of early and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis (RA). *The Egyptian Heart Journal*. 2015;68:109-16.
2. Santos A, Rodríguez M, Meaney A, Gutiérrez G, Velázquez H, Rubio I et al. Atherosclerotic risk in middle-aged women with rheumatoid arthritis. *Revista Mexicana de Cardiología*. 2015;26(2):70-7.
3. Libby P. Role of Inflammation in Atherosclerosis Associated with Rheumatoid Arthritis. *The American journal of medicine*. 2008;121(10):21-31.
4. Shilinika NP, Yunonin IE, Vinogradov AA, Butusova SV. Markers of endothelial activation in rheumatoid arthritis. 2012;84(8):29-32.
5. Sarmiento J C, Amaya J, Espinosa J S, Herrera C, Anaya J M, Rojas A. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review in Latin America. *Arthritis*. 2012;2012:1-17.
6. Mendoza U, Alonso ME. Factor reumatoide. Asociación con marcadores de riesgo aterogénico en pacientes con artritis reumatoide. *Rev cubana de reumatol*. 2015;17(2):151-7.
7. Schoeman CH, Gonzalez M, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;46(1):71-80
8. Wallach J. *Enfermedades cardiovasculares*. En: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, editor. *Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio*. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2006. p. 142.
9. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, Inverardi F, Grosso V, Caporali R. Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis: More than a Simple Association. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2012 [Citado 6 mayo 2016]. Disponible en: <http://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&q=Atherosclerosis+and+rheumatoid+arthritis%3A+More+than+a+simple+Association&btnG=&lr=>
10. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009;38(5):372-81.
11. Szekanecz Z, Kerekes G, Kardos Z, Baráth Z and Tamási L. Mechanisms of inflammatory Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Current Immunology Reviews*. 2016;12:35-46.
12. Wang J, Hu B, Kong L, Cai H and Zhang C. Native, oxidized lipoprotein(a) and lipoprotein(a) immune complex in patients with active and inactive rheumatoid arthritis> Plasma concentrations and relationship to inflammation. *Clinica Chimica Acta*. 2008;390:67-71.
13. Gabay C, Buchs N, Dudler J, Hasler P, Gencer B, Matter C et al. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiovascular medicine*. 2015;18(4):127-33.
14. Giles J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: Current perspectives on assessing and mitigating risk in clinical practice. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29:597-613.
15. McInnes IB, Kim HY, Lee SH. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(1):124-31.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 16 de julio de 2016

Aprobado: 25 de septiembre de 2016

Autor para la correspondencia: *Dr. Ulises Mendoza Coussette*. E-mail: umendoza.mtz@infomed.sld.cu
Hospital Clínico Quirúrgico Docente Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.