

Consideraciones sobre la asociación de la aterosclerosis y la artritis reumatoide

Considerations on the association of atherosclerosis and rheumatoid arthritis

Lilian Marivel Caspi Pilamunga^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9323-9384>

Jorge Andrés Peralvo Saltos¹ <https://orcid.org/0000-0001-9695-1473>

María Fernanda Peralvo Saltos³ <https://orcid.org/0000-0002-2518-9976>

Sabrina Paola Peralvo Saltos⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5026-1901>

¹Hospital Básico del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS). Guaranda, Bolívar, Ecuador.

²Universidad UNIANDÉS. Tungurahua-Ambato, Ecuador.

³Universidad de las Américas (UDLA). Tungurahua-Ambato, Ecuador.

⁴Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM). Tungurahua-Ambato, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: liliancaspi@gmail.com

RESUMEN

La artritis reumatoide y la aterosclerosis son dos enfermedades inflamatorias estrictamente relacionadas. Este trabajo tiene el propósito de mostrar consideraciones de diferentes autores sobre la asociación entre la aterosclerosis y la artritis reumatoide. La inflamación relacionada con la artritis reumatoide puede conducir a la aparición de aterosclerosis de varias maneras. Es importante evaluar y monitorear a los pacientes con artritis reumatoide para detectar la existencia de factores de riesgo tradicionales para la aparición de enfermedad cardiovascular, a fin de reducir el impacto en el sistema cardiovascular.

Palabras clave: aterosclerosis; artritis reumatoide; asociación entre aterosclerosis y artritis reumatoide.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis and atherosclerosis are two strictly related inflammatory diseases. To show different authors' considerations on the association between atherosclerosis and

rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis —related inflammation can lead to the onset of atherosclerosis in several ways. It is important to evaluate and monitor rheumatoid arthritis patients to detect the existence of existing traditional risk factors for the appearance of CVD, in order to reduce the impact on the cardiovascular system.

Keywords: atherosclerosis; rheumatoid arthritis; association between atherosclerosis and rheumatoid arthritis.

Recibido: 20/08/2020

Aceptado: 12/03/2021

Introducción

El aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide (AR) no puede explicarse por completo por los factores de riesgo tradicionales. Los estudios de poblaciones y cohortes han demostrado claramente que las enfermedades inflamatorias como la AR están asociadas con un aumento de la mortalidad, en gran medida como consecuencia de la enfermedad cardiovascular.^(1,2)

La AR y la aterosclerosis son dos enfermedades inflamatorias estrictamente relacionadas; de hecho, aunque la afectación articular es la característica prototípica de la AR, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECVA) son la causa principal de mortalidad y morbilidad en estos pacientes.⁽³⁾ Por lo tanto, el aumento del riesgo de ECVA ocurre incluso tempranamente durante el curso de la AR, por lo que se considera como una posible manifestación preclínica de la enfermedad.⁽⁴⁾

Aunque es evidente que la AR puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, la prevalencia de la aterosclerosis preclínica en estos pacientes en comparación con la población general no ha sido clara. Un enfoque para evaluar la presencia y el alcance de la aterosclerosis preclínica es la ecografía carotídea, pues dado que la aterosclerosis es una enfermedad sistémica, existe una fuerte correlación entre la aterosclerosis coronaria y la de las arterias carótidas.⁽⁵⁾

En la población general, la ecografía carotídea se ha utilizado para la estratificación del riesgo cardiovascular; el grosor íntima-media (IMT) y la placa está asociado con la enfermedad cardiovascular clínica y tiene un valor pronóstico independiente para tales

eventos.⁽⁵⁾ Los estudios de ultrasonido de la arteria carótida han identificado relaciones entre el IMT y los factores de riesgo tradicionales para eventos cardiovasculares, incluyendo diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia e hipertensión.

La placa aterosclerótica carotídea discreta es un potente predictor independiente de enfermedad cardiovascular incidente, mientras que las IMT en áreas libres de placa discreta pueden tener un valor limitado después de considerar los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular.⁽⁶⁾ De hecho, se ha sugerido que las IMT no siempre se correlacionan con la aterosclerosis, sobre todo en individuos relativamente jóvenes con enfermedad inflamatoria crónica, y pueden medir otros aspectos de la enfermedad vascular. Sin embargo, hay muchos estudios del IMT para evaluar la aterosclerosis preclínica en la AR.⁽⁶⁾

Sobre esta base, la comprensión de los mecanismos patogénicos comúnmente compartidos es obligatoria para el tratamiento correcto de la AR, con el fin de reducir la aterosclerosis y el posterior impacto de la enfermedad cardiovascular (ECV) en estos pacientes. Además, también es importante evaluar los diferentes efectos de las terapias de AR, corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), DMARD, agentes antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) y otros medicamentos biológicos, sobre el riesgo cardiovascular.

En los últimos años, una gran cantidad de datos mejoró la comprensión de los patomecanismos que conducen a la aparición de aterosclerosis, lo que ha permitido su clasificación entre los trastornos inflamatorios de manera similar a la AR. Pero este no es el único punto que vincula la aterosclerosis y la AR; sin dudas, el humo es el más evidente, ya que está claramente involucrado en la aparición de ambas enfermedades.⁽⁷⁾ Además, está bien establecido que los pacientes con AR tenían un mayor riesgo de eventos cardiovasculares que no se explica completamente por el humo y otros factores de riesgo de ECV clásicos. Por lo tanto, los procesos ateroscleróticos aumentan en la AR,⁽⁸⁾ y posteriormente también el riesgo de ECV.

La inflamación desempeña un papel principal en esta relación; de hecho, en pacientes con poliartritis de inicio reciente, los niveles basales de PCR fueron predictores independientes de muerte relacionada con ECV, con una razón de riesgo de 3:3, y esto después de ajustar por edad, sexo, tabaquismo, positividad del factor reumatoide, recuentos de articulaciones inflamadas y puntuación del cuestionario de evaluación de salud.⁽⁹⁾

Además, es interesante observar que el riesgo de eventos de ECV, infarto de miocardio en particular, aumenta también en los 2 años anteriores al diagnóstico formal de AR; entonces,

sobre esta base, es posible especular que la inflamación sistémica puede aumentar la aterosclerosis antes de que afecte las articulaciones.⁽¹⁰⁾

Además, cuanto mayor es la duración de la enfermedad, mayor es el riesgo de placas en la arteria carótida y los eventos de ECV, lo que indica que la inflamación crónica relacionada con la AR aumenta el riesgo de ECV y sugiere la necesidad de una intervención terapéutica temprana en estos pacientes. Por lo tanto, entre las citocinas proinflamatorias involucradas en la patogénesis de la AR, el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y la interleucina (IL-6) predice independientemente los sucesos de ECV en estos pacientes. De hecho, estas citocinas se liberan en la circulación sistémica, con una gran cantidad de efectos sistémicos, en particular en el endotelio.⁽¹⁰⁾ El resultado es una cascada de alteraciones en todo el organismo que conduce al perfil proaterogénico que es prototípico.

Este trabajo de revisión tiene el objetivo de mostrar consideraciones de diferentes autores sobre la asociación entre la aterosclerosis y la artritis reumatoide.

Desarrollo

Mecanismos implicados en la aparición de aterosclerosis reumatoide

La inflamación relacionada con la AR puede conducir a la aparición de aterosclerosis de varias maneras. La mejora de la modificación oxidativa de LDL, que se ha relacionado con la acción del TNF- α mediante la estimulación de la secreción de superóxido de los monocitos y las células endoteliales, se encuentra entre los procesos involucrados;⁽¹⁰⁾ también los constituyentes de HDL pueden verse alterados por la inflamación, perdiendo así su capacidad de eliminar el colesterol de las lesiones ateroscleróticas y reduciendo su actividad antioxidante.

Además, no solo se altera la función sino también la concentración de LDL y HDL en la AR; en particular, las LDL pequeñas y densas aumentan, mientras que las HDL pequeñas y densas disminuyen,⁽¹⁰⁾ lo que conduce a un desequilibrio hacia la aparición de aterosclerosis. Quiere decir que el deterioro del HDL puede estar relacionado con la reducción de la actividad de la paraoxonasa (PON), que se ha encontrado en la AR, en particular en pacientes con enfermedad activa,⁽¹¹⁾ y quiescente; de hecho, la PON es una enzima peculiar vinculada al HDL que se une y destruye los lípidos oxidados, reduciendo la aparición de aterosclerosis.⁽¹⁰⁾

Otro aspecto es el aumento de los procesos oxidativos, que en la AR se demuestra de varias maneras, por ejemplo, por el agotamiento de las vitaminas A y E y por la reducción de la degradación de la dimetil-L-arginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno del óxido nítrico sintasa (NOS).⁽¹⁰⁾ Recientemente, se ha señalado la atención sobre la interleucina-17 (IL-17); esta citocina, implicada en la patogenia de la AR, puede acelerar la fibrosis miocárdica y promover la aterosclerosis en modelos animales sin AR. Por lo tanto, se han detectado niveles circulantes elevados de IL-17 en pacientes con síndromes coronarios agudos. En los pacientes con AR, esta citocina influye en la función microvascular y el cumplimiento arterial, por lo que desempeña un papel importante en el desarrollo de la disfunción endotelial y la ECV en el entorno.⁽¹²⁾

Pero, aunque estos factores son importantes, la condición *sine qua non* para la aparición de aterosclerosis es la disfunción endotelial, una característica frecuentemente descrita en pacientes con AR. Este término genérico indica las alteraciones fenotípicas endoteliales que aparecen en respuesta a una gran cantidad de estímulos nocivos. Estas características conducen a un aumento de la permeabilidad endotelial a las lipoproteínas y los constituyentes plasmáticos, con la infiltración posterior de lípidos en la pared arterial y la migración de monocitos y linfocitos T a la íntima del vaso. La aparición de células espumosas y rayas grasas en la pared del vaso es la consecuencia de estos procesos.

El estado inflamatorio conduce a la proliferación de células del músculo liso, que migra hacia la lesión con el posterior engrosamiento de las paredes de los vasos y la deposición de tejido fibrótico. El resultado es la aparición de placas ateroscleróticas, que aparecen como lesiones dinámicas, debido a la gran cantidad de procesos de modificación en curso; pero estas lesiones también son inestables, con un mayor riesgo de ruptura.

Datos recientes mostraron que la acción de las células progenitoras endoteliales (CPE) está alterada en la AR.⁽¹³⁾ Las CPE son células mononucleares presentes en la sangre, la médula ósea y los vasos que expresan marcadores endoteliales específicos y pueden ayudar a reparar el endotelio lesionado.⁽¹⁰⁾ Sobre esta base es posible especular que en la AR no solo se incrementan los mecanismos de formación de aterosclerosis, sino que también se deterioran los mecanismos de reparación.

Tomados en conjunto, estos datos indican que entre la AR y la aterosclerosis hay un vínculo muy estrecho, que no se limita a los procesos de inflamación e implica también la genética y la autoinmunidad; de hecho, este vínculo es tan profundo que algunos autores incluyen la aterosclerosis entre las manifestaciones extraarticulares de AR.⁽¹⁰⁾ Por resultados obtenidos en diferentes estudios se plantea que la vía de la aterosclerosis en la AR es realmente

compleja, influenciada por varios factores que pueden trascender la inflamación y el fondo genético.⁽¹⁴⁾

De hecho, la aterosclerosis en la AR puede estar mediada también por procesos autoinmunes subyacentes; en particular, se ha encontrado que los anticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad oxidadas están asociados con la aterosclerosis subclínica en la AR de inicio reciente.⁽¹⁴⁾

Otros factores involucrados en la aparición de aterosclerosis

Para comprender mejor el mayor riesgo de ECV en la AR, debe tenerse en cuenta también otros factores indirectos. De hecho, el síndrome metabólico es común tanto en la AR temprana como en la prolongada, como lo indica el aumento de la circunferencia de la cintura y la presión arterial, por la aparición de dislipidemia y una distribución anormal de la grasa visceral.

De ahí que también la actividad física deteriorada puede afectar el riesgo de ECV en estos pacientes; está demostrado que la baja actividad física en las mujeres con AR se asocia con mayores niveles de lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) e insulina, con niveles reducidos de HDL, Apo A1 y anti-PC natural ateroprotectora y, en particular, con resistencia a la insulina. Este último, en particular, está asociado con una señalización de insulina vascular deteriorada y efectos vasculares embotados de la insulina, que conducen a la aparición de aterogénesis, aunque a través de mecanismos que no están completamente establecidos.⁽¹⁵⁾

Aterosclerosis y terapias contra la artritis reumatoide

Los efectos de las terapias contra la AR sobre el sistema cardiovascular en general y sobre la aterosclerosis en particular son muy amplios y diferentes. Se conoce que el tratamiento de la AR comprende fármacos que pueden aumentar o reducir el riesgo de ECV. Sin embargo, el punto de partida de cada tratamiento de AR es que el control de la enfermedad, o una mejor remisión, es la mejor manera para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Generalmente, las personas con AR siempre solicitan el control del dolor, por lo que es importante tener en cuenta los medicamentos utilizados para aliviar esta sintomatología.

Los AINE se utilizan en gran medida en la AR como analgésicos; en realidad, hay dos clases principales de AINE disponibles: los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COXIB), que

actúan selectivamente en COX-2 inducible, y AINE clásicos, que bloquean COX-1 y COX-2. Estas clases de medicamentos se han relacionado recientemente con un mayor riesgo de ECV, primero para rofecoxib,⁽¹⁶⁾ con una tendencia reducida posterior en la prescripción de COXIB⁽¹⁷⁾ y luego también para otros COXIB y drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAID).⁽¹⁸⁾

Sin embargo, la relación entre COXIB/AINE y la aparición de aterosclerosis no está claramente establecida; en particular, algunos autores plantean la hipótesis de que los COXIB pueden promover la aparición temprana de la aterosclerosis, mientras que en el caso de etapas más avanzadas, pueden demostrar propiedades protectoras/antiaterogénicas.⁽¹⁷⁾

Los corticosteroides son potentes agentes antiinflamatorios ampliamente utilizados en el tratamiento de la AR.⁽¹⁹⁾ Aunque el uso de corticoesteroides a largo plazo puede estar asociado con un mayor riesgo de ECV relacionado con la dosis, debido a los efectos sobre la presión arterial, la resistencia a la insulina, el perfil de lípidos, el peso corporal y la distribución de grasa, hasta ahora no existe evidencia de que las dosis bajas pueden influir en la aparición de aterosclerosis en la AR.

Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). El término DMARD indica un amplio grupo de fármacos potencialmente capaces de inhibir la aparición o progresión del daño articular en pacientes con AR.⁽²⁰⁾ Por lo tanto, los DMARD pueden reducir también el riesgo de ECV al influir en los procesos ateroscleróticos directamente a través de la inflamación; pero para lograr este objetivo, la identificación temprana y el tratamiento de pacientes con AR son cruciales.

Entre los DMARD se incluyen medicamentos como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, ciclosporina e hidroxicloroquina.

El metotrexato es hoy el DMARD de anclaje para el tratamiento de la AR; además, estudios recientes mostraron que, aunque aumentan los niveles de homocisteína en suero,⁽²¹⁾ el metotrexato reduce la mortalidad y la morbilidad relacionadas con las ECV en la AR con respecto a otros DMARD. Esto sugiere que, al reducir la inflamación de la AR, el metotrexato también puede reducir el daño colateral como la aterosclerosis.

La reducción de la aterogénesis relacionada con el metotrexato se ha confirmado también en un modelo experimental. Los datos sobre otros DMARD son escasos; la leflunomida puede mejorar la función vascular a través de inhibición de la vía de transducción de señales de los NFκB en células endoteliales, la reducción de la migración subendotelial de células mononucleares de sangre periférica y, finalmente, el deterioro de las células dendríticas presentadoras de antígeno. Sin embargo, a pesar de estos efectos beneficios potenciales

sobre la aterogénesis, la hipertensión arterial relacionada con el uso de la leflunomida puede aumentar el riesgo de ECV.⁽²¹⁾

A pesar de los efectos antiinflamatorios establecidos, también la ciclosporina se ha asociado con una mayor susceptibilidad a la aterosclerosis y al desarrollo de hiperlipidemia; de hecho, la ciclosporina demuestra efectos complejos sobre el metabolismo de las lipoproteínas y la producción de ácidos biliares y afecta las células endoteliales, las células del músculo liso y los macrófagos, todos críticos para la aparición del proceso aterosclerótico.

Los efectos de la sulfasalazina sobre la aterosclerosis se han evaluado recientemente, aunque en pacientes con enfermedad coronaria sin AR. Los hallazgos finales del estudio sugirieron que la sulfasalazina no es el tratamiento antiinflamatorio óptimo para revertir la disfunción endotelial en la enfermedad cardiovascular.⁽²²⁾ Finalmente, la hidroxicloroquina ejerce un efecto antitrombótico y mejora los perfiles de glucosa y lípidos en pacientes tratados, y es un factor potencialmente protector contra la aparición de aterosclerosis.

Agentes biológicos

Agentes anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab).

Son medicamentos que actúan a través de la inhibición del TNF- α , una citocina proinflamatoria que desempeña un papel principal en la aparición de la AR; sin embargo, como se describió anteriormente, el TNF- α también se ha implicado en la patogénesis de la aterosclerosis relacionada con la AR.

Según estas sugerencias, en las últimas décadas numerosas publicaciones sugirieron que los bloqueadores del TNF ejercen efectos significativos sobre la vasculatura y disminuyen la incidencia de ECV en pacientes con AR.⁽²³⁾

El efecto cardioprotector de la inhibición del TNF en la AR puede estar relacionado con varios factores, como, por ejemplo, el aumento de los niveles de HDL; por lo tanto, estos medicamentos no afectan los niveles de LDL o el índice aterosclerótico (es decir, la relación TC/HDL).⁽²⁴⁾

Además, estos medicamentos pueden reducir significativamente los niveles de insulina y el índice de insulina/glucosa, así como mejorar la resistencia a la insulina.⁽²⁵⁾ También se observó después de la infusión de infliximab una reducción dramática de la resistina, una adipocina que mostró una fuerte correlación con la proteína C reactiva, en pacientes con AR sometidos a esta terapia debido a una enfermedad grave.⁽²⁶⁾ Del mismo modo, se ha apreciado una mejora de la función endotelial después de la administración de anti-TNF- α

en pacientes con AR con enfermedad grave refractaria a la terapia convencional con DMARD.⁽²⁷⁾

Los niveles de moléculas de adhesión circulantes, como la E-selectina sérica y la molécula de adhesión intercelular-1, disminuyen después de estos tratamientos.⁽²⁸⁾ Sin embargo, a pesar de este comportamiento, el uso de bloqueadores del TNF en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave puede tener efectos perjudiciales sobre la función cardíaca, a pesar del aumento de los niveles circulantes del TNF observados; en consecuencia, la insuficiencia cardíaca grave contraindica el tratamiento anti-TNF en pacientes con AR.⁽²⁹⁾

Otros medicamentos biológicos (tocilizumab, abatacept y rituximab). Hoy en día, una gran cantidad de medicamentos biológicos no anti-TNF están disponibles para el tratamiento de la AR. Los objetivos de estas drogas son muy amplios; el tocilizumab actúa a través de la inhibición de IL-6, otra citocina proinflamatoria que puede contribuir a los procesos de aterosclerosis; tal es así que el tocilizumab mejora la función endotelial y la rigidez aórtica en la AR, a pesar del aumento del colesterol total y LDL.⁽²⁸⁾

El abatacept es una proteína de fusión soluble completamente humana que consiste en el dominio extracelular de CTLA-4 humano y la porción Fc modificada de IgG-1 humana. En esta revisión no se encontraron datos sobre los efectos de este medicamento en la aterosclerosis.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra las células B que agotan las CD20 en la sangre periférica. También los datos del rituximab son escasos, aunque, al menos a corto plazo, este fármaco parece mejorar la disfunción endotelial, la aterosclerosis carotídea y el perfil lipídico en la AR.⁽³⁰⁾

Conclusiones

La artritis reumatoide y la aterosclerosis están estrictamente relacionadas de varias maneras; este vínculo es tan fuerte que la aterosclerosis puede considerarse una manifestación extraarticular de la enfermedad, lo que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, el impacto de esta “manifestación extraarticular” en la supervivencia de los pacientes es de primordial importancia, ya que la propia enfermedad cardiovascular es el principal factor pronóstico en este entorno.

Referencias bibliográficas

1. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-07. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000054612.26458.b2>
2. Edwards CJ, Syddall H, Goswami R, Goswami P, Dennison EM, Arden NK, *et al.* The autoantibody heumatoid factor may be an Independent risk factor for ischaemic heart disease. *Heart*. 2007;93(10):1263-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.097816>
3. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular évents in rheumatoid arthritis: lévél of associations of myocardial infarction and stroke through a systématic review and méta-analysis. *Arch Cardiovascular Diseases*. 2010;103(4):253-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.03.007>
4. Mirjafari H, Al-Husain A, Bruce IN. Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis. *Current Opinion in Lipidology*. 2011;22(4):296-301. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283488c50>
5. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: A report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:943-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.04.020>
6. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, *et al.* Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):483-94.
7. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks alter various exposures to cigarette smoke. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(3):508-511.
8. Pemberton PW, Ahmad Y, Bodill H, Lokko D, Hider SL. Biomarkers of oxidant stress, insulin sensitivity and endothelial activation in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study of their association with accelerated atherosclerosis. *BMC Research Notes*. 2009;2(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-83>
9. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: A ten-year follow-up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(8):2293-9.

10. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis —A model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circulation J.* 2009;73(6):977-85.
11. Tanimoto N, Kumon Y, Suehiro T, Ohkubo S, Ikeda Y. Serum paraoxonase activity decreases in rheumatoid arthritis. *Life Sciences.* 2003;72(25):2877-85.
12. Marder W, Khalatbari S, Myles JD, Hench R, Yalavarth S. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Diseases.* 2011;70(9):1550-5. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.148031>
13. Yiu KH, Wang S, Mok MY, Ooi GC, Khong PL. Role of circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis with coronary calcification. *J Rheumatology.* 2010;37(3):529-35.
14. Ahmed MS, Youssef M, Mosaad YM. Anti-bodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2010;29(11):1237-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1436-0>
15. Pansuria M, Xi H, Li L, Yang XF, Wang H. Insulin resistance, metabolic stress and atherosclerosis. *Frontiers in Bioscience.* 2012;4:916-31.
16. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *The New England J Medicine.* 2005;352(11):1092-102.
17. Alacqua M, Trifiro G, Cavagna L, Caporali R, Montecucco CM. Prescribing pattern of drugs in the treatment of osteoarthritis in Italian general practice: the effect of rofecoxib withdrawal. *Arthritis Care and Research.* 2008;59(4):568-74.
18. Van Der Linden MW, Van Der Bij S, Welsing P, Kuipers EJ, Herings RMC. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68(5):668-73. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2007.087254>
19. Morrison E, Capell HA. Corticosteroids in the management of early and established rheumatoid disease. *Rheumatology.* 2006;45(9):1058-61.
20. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Leirisalo-Repo M. Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology.* 2007;34(2):316-21.

21. Landewe RBM, Van Den Borne BE, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *The Lancet*. 2000;355(9215):1616-7.
22. Tabit CE, Holbrook M, Shenouda SM, Dohadwala MM, Widlansky ME. Effect of sulfasalazine on inflammation and endothelial function in patients with established coronary artery disease. *Vascular Medicine*. 2012;17(2):101-07.
23. Szekanecz Z, Kerekes G, Soltesz P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nature Reviews Rheumatology*. 2009;5(12):677-84.
24. Da'ien CI, Dunny Y, Barnetche T, Daures JP, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(6):862-8. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201148>
25. Gonzalez MA, Gonzalez C, Vazquez TR, Miranda JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-a therapy: annals of the New York Academy of Sciences. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1193:153-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05287.x>
26. Gonzalez MA, Garcia MT, Gonzalez C, Miranda-Fillooy JA, Vazquez-Rodriguez TR. Anti-TNF-a therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008;26(2):311-6.
27. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R. Anti-tumor necrosis factor a treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106(17):2184-7.
28. Atzeni F, Turiel M, Caporali R, Cavagna L, Tomasoni L. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(12):835-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.018>
29. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF-a, rheumatoid arthritis, and heart failure: A rheumatological dilemma. *Autoimmunity Reviews*. 2005;4(3):53-161.
30. Kerekes G, Soltesz P, Der H, Veres K, Szabo Z. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(6):705-10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1095-1>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Contribución de los autores

Lilian Marivel Caspi Pilamunga: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica de la versión final y su aprobación.

Jorge Andrés Peralvo Saltos: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.

María Fernanda Peralvo Saltos: Recopilación de información. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Sabrina Paola Peralvo Saltos: Recopilación de información. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.