

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

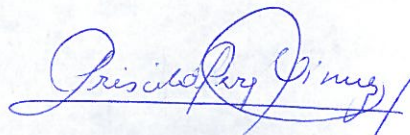
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **PRISCILA JOSELINE PÉREZ VINUEZA** con C.I. 1712083474 autor del trabajo de graduación intitulado: **"TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS Y HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN DE LA CIUDAD DE QUITO DESDE SEPTIEMBRE HASTA NOVIEMBRE 2014"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina:**

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 3 de agosto del 2015



Priscila Joseline Pérez Vinueza

C.I. 1712083474

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA

**TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN  
CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL “HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS”  
Y “HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN” DE LA CIUDAD DE QUITO DESDE  
SEPTIEMBRE HASTA NOVIEMBRE 2014**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:

**MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Autora: DRA PRISCILA PEREZ VINUEZA

**Directora: DRA. MARIA EUGENIA GOMEZ**

**Metodólogo: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS**

QUITO – ECUADOR

2015

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis a Dios y a mi familia, quienes son mi apoyo incondicional, en especial a mi madre que aunque no se encuentra ya entre nosotros, desde algún rincón del cielo ve aún por mí.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi directora de tesis, la Dra. María Eugenia Gómez, por su confianza, por su apoyo incondicional tanto en lo personal como en lo profesional, un recurso invaluable.

A mi familia, en especial a Debbie y Marina acompañándome en este proyecto como siempre lo han hecho.

A mis amigos, los pocos que tengo por sus ánimos y confianza cuando el camino parecía largo e inhóspito, estaban ahí siempre para una palabra de aliento.

## TABLA DE CONTENIDOS

GLOSARIO DE TÉRMINOS .....	i
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT .....	vii
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	4
2.1 Aspectos generales de la Artritis Reumatoide.....	4
2.1.1 Concepto: .....	4
2.1.2 Epidemiología: .....	4
2.1.3 Etiología: .....	5
2.1.4 Proceso Inflamatorio de la Artritis Reumatoide.....	10
2.1.5 Morbimortalidad en AR .....	12
2.1.5.1 Patrones de Presentación de la AR.....	13
2.1.6 Criterios Diagnósticos .....	14
2.1.7 Marcadores de la respuesta inflamatoria.....	14
2.1.8 Valoración de la actividad de la Enfermedad.....	16
2.1.9 Manifestaciones Extra-articulares de la AR.....	17
2.2 Riesgo Cardiovascular.....	19
2.2.1 Riesgo Cardiovascular y Artritis Reumatoide.....	20
2.2.2 Tipos de RCV.....	26
2.2.3 Tratamiento de la AR .....	30

CAPITULO III: MATERIALES Y METODOS .....	39
3.1 OBJETIVOS.....	39
3.1.1 OBJETIVO GENERAL .....	39
3.1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	39
3.2 HIPOTESIS .....	39
3.3 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA .....	40
3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión .....	40
3.5 Descripción de Variables .....	42
3.5.1. Variables socio - demográficas: .....	42
3.5.2 Medidas Antropométricas y Tensión Arterial:.....	42
3.5.3 Hábitos: .....	42
3.5.4 Fármacos: .....	43
3.5.5 Adherencia Farmacológica.....	43
3.5.6 Antecedentes patológicos personales y familiares: .....	44
3.5.7 Valoración de la actividad de la enfermedad: .....	44
3.5.8 Laboratorio: .....	45
3.5.9 Cálculo del RCV mediante QRISK- 2 .....	48
3.5.10 Análisis estadístico: .....	50
3.6 Operacionalización de las Variables .....	52
CAPITULO IV: RESULTADOS .....	54
CAPITULO V: DISCUSION .....	62
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	69

CONCLUSIONES .....	69
RECOMENDACIONES .....	70
BIBLIOGRAFIA.....	72
ANEXOS.....	89
Anexo 1: Calculadora Electrónica de RCV.....	89
Anexo 2: Hoja de Encuesta .....	90
Anexo 3: Consentimiento Informado.....	92

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Prevalencia de AR alrededor del mundo.....	5
Tabla 2: Prevalencia de AR en América Latina .....	5
Tabla 3: Criterios diagnósticos ACR/EULAR 2010 .....	14
Tabla 4: Interpretación de los valores de VSG y PCR.....	17
Tabla 5: Manifestaciones extra-articulares en AR, de acuerdo a los criterios de Malmö.....	19
Tabla 6: Factores asociados con el RCV en la AR – Factores tradicionales .....	22
Tabla 7: Factores asociados con el RCV en la AR - Factores no tradicionales .....	23
Tabla 8: Recomendaciones sobre el RCV en AR con Niveles de Evidencia.....	38
Tabla 9: Criterios de Inclusión y Exclusión .....	41
Tabla 10: Fármacos utilizados en el estudio Tratamiento de AR y asociación con el RCV....	43
Tabla 11: Interpretación de los valores de VSG y PCR.....	44
Tabla 12: Clasificación de Riesgo Cardiovascular de acuerdo a QRISK-2.....	50
Tabla 13: Asociaciones de fármacos del estudio Tratamiento de AR y asociación con RCV.	51
Tabla 14: Operacionalización de las Variables .....	52
Tabla 15: Características de la población de estudio .....	54
Tabla 16: Características de los sujetos de estudio según el Hospital de procedencia. ....	55
Tabla 17: Características clínicas según el hospital de procedencia.....	57
Tabla 18: Odds Ratio (IC 95%) para la probabilidad de presentar un Riesgo Cardiovascular Bajo de acuerdo al tipo de tratamiento en Artritis Reumatoide .....	60
Tabla 19: Caracterización de los sujetos según el riesgo cardiovascular.....	61

## INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Fisiopatología de la AR .....	11
Gráfico 2: Fisiopatología de la AR en la AT - Integrativa.....	26
Gráfico 3: SIEMENS Dimensions RL .....	46
Gráfico 4: HITACHI Modular P800 .....	46
Gráfico 5: IMAGE® 800.....	47
Gráfico 6: Calculadora de riesgo cardiovascular QRISK – 2 .....	49
Gráfico 7: Actividad de la enfermedad en AR observado en el Hospital Enrique Garcés y el Hospital Carlos Andrade Marín .....	57
Gráfico 8 Adherencia al tratamiento según hospital .....	58
Gráfico 9: Correlación entre Puntuaciones del Qrisk2 y DAS-28 .....	59

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

ACR: Colegio Americano de Reumatología

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

ALELO: Cada una de las formas alternativas que puede tener un mismo gen.

Anti-CCP: Anticuerpos Anti CCP

AR: Artritis Reumatoide

ARE: Arilesterasa

AT Aterosclerosis

BSR: Sociedad Británica de Reumatología

CDAI: Índice clínico de la actividad de la enfermedad

CLQ: Cloroquina

CCL2: Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1 o CCL2)

CCR2: Receptor de citoquina CCR2

COX-2 O COXIBS: Inhibidores de la Cicloxigenasa

CV: Cardiovascular

CT: Colesterol Total

DAS: Score medidor de la actividad

DAS-28: Score medidor de la enfermedad con cálculo para 28 articulaciones inflamadas

DMARDs: Drogas modificadoras de la enfermedad

EDTA: Acido Etilen diamin tetra acético

EPITOPO: determinante antigénico es la porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario.

EULAR: Liga Europea en contra del Reumatismo

HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín

HEG: Hospital Enrique Garcés

HCQ: Hidroxicloroquina

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

IAM: Infarto Agudo del Miocardio

ICAM-1: moléculas de adhesión intercelular

IFX: Infliximab

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

IMR (Index Mortality Ratio): Razón o Índice de Mortalidad Estandarizada

IL-6: Interleucina 6

LEF: Leflunomida

MAE Manifestaciones extra-articulares

MTX: Metotrexato

NAD: Número de articulaciones dolorosas

NAI: Número de articulaciones inflamadas

NICE: Instituto nacional de Salud y Cuidado de Excelencia Nacional

NM: No medido

NSAIDs: Antiinflamatorios no esteroides

OR Riesgo Relativo: Medida de asociación que compara la probabilidad que ocurra el evento entre los que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen.

POLIMORFISMO: se refiere a variaciones en la secuencia de ADN de una población estudiada

RACGP: Colegio Royal Australiano de Médicos Generales

RCV: Riesgo Cardiovascular

RTX: Rituximab

RR Riesgo Absoluto: Medida de asociación que mide la incidencia del daño en la población total.

SDAI: Índice simple de la actividad de la enfermedad

SMR (Standardized Mortality Ratio): Tasa estandarizada de mortalidad

SSZ: Sulfasalazina

TCZ: Tocilizumab

TGS: Triglicéridos

TNF: Factor de necrosis tumoral

VES/VSG: Velocidad de eritrosedimentación

VCAM: Moléculas de adhesión vascular

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la asociación entre el tipo de tratamiento para AR y riesgo cardiovascular en los pacientes del Hospital Enrique Garcés y Hospital Carlos Andrade Marín de la Ciudad de Quito.

**Tipo de estudio:** Este estudio es transversal analítico.

**Universo del estudio:** Sujetos que acudan a la consulta de Reumatología en el Hospital Enrique Garcés y Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito con diagnóstico de Artritis Reumatoide.

**Muestra:** Se seleccionaron 70 sujetos con diagnóstico de AR entre 25 y 84 años mediante muestreo no probabilístico propositivo en sujetos que acudieron a la consulta de los hospitales seleccionados en los meses de septiembre a noviembre del 2014 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, de acuerdo a los datos epidemiológicos.

**Metodología:** Se analizaron los pacientes con AR, en quienes se determinó su RCV por medio del score QRISK-2, el grado de actividad de la enfermedad por medio del índice DAS 28 y el tipo de tratamiento administrado, además de la caracterización correspondiente de estos pacientes. La recolección de las variables principales se la obtuvo mediante entrevista que incluía información sociodemográfica, medidas antropométricas, uso de fármacos, antecedentes cardiovasculares personales y familiares, además del score de actividad de la

enfermedad por medio del uso de marcadores inflamatorios junto con el perfil lipídico de cada paciente.

**Análisis de datos:** Se obtuvo datos de 70 participantes con información completa para las variables de interés de nuestro estudio. Se calcularon las proporciones de las principales características de los sujetos según la distribución general, hospital de procedencia y riesgo cardiovascular. Se midió el grado de correlación entre la actividad de la AR medida con el índice DAS-28 y el RCV medido por QRISK- 2 mediante correlación de Pearson. Calculamos la probabilidad de presentar evento cardiovascular en 10 años con la escala QRISK -2 clasificándolo en 4 categorías: riesgo bajo < 10 %, riesgo moderado entre 10 a 15, riesgo moderado alto entre 15% y < 20 % y riesgo alto de > 20%. La asociación del tratamiento de AR y el RCV bajo, se midió con OR de asociación utilizando los diferentes esquemas de cada hospital y estratificados por hospital de procedencia. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata v.13.

**Resultados:** Del total de pacientes estudiados (70) se encontró que los sujetos pertenecientes al HCAM tuvieron un porcentaje similar de distribución etaria, mientras que de los sujetos pertenecientes al HEG el 65 % tenía edades comprendidas entre los 45 y 65 años con una  $p=0.01$ . Existió predominancia de un menor nivel de estudios, con un 55% de educación básica en el HEG con respecto a un 19.5% de la población en el HCAM, éste último mencionado presenta una población con estudios de formación universitaria o técnica en un 53% de los sujetos estudiados en comparación con el HEG en donde solo el 17% la tienen, con una  $p=0.002$

Del total de pacientes estudiados, un gran porcentaje se encontraba en remisión, con un bajo porcentaje de población con actividad alta la cual pertenece al HCAM con un 14.6% respecto al HEG con una  $p=0.00$ .

El Índice Aterogénico fue más alto en el HEG con un 13.8% frente a un 0% en el HCAM, con una  $p=0.03$ .

No se encontró asociación entre la actividad de la AR medido por DAS -28 con el RCV medido por el QRISK – 2 con un coeficiente de correlación de Pearson: 0,06.

Se observó una asociación positiva entre el tipo de terapia para AR y un RCV bajo entre los pacientes que toman algún DMARDS + corticoide + AINES con un OR 5.9 (IC 95%: 1.14 – 33.19) siendo este efecto no cuantificable en el HEG. El esquema de tratamiento de DMARDS + analgésico (Paracetamol o Tramadol) se presentó como un factor de riesgo en estos pacientes con un 90 % más posibilidades de presentar un riesgo cardiovascular diferente al bajo.

**Conclusiones:** Nuestro estudio demuestra claramente que existieron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de tratamiento y el RCV, ya que estos van acordes a los estudios y guías con niveles de evidencia, no se encontró una asociación entre el RCV y el nivel de inflamación medido por DAS-28 asociado a una baja población recolectada para el estudio y por último, la caracterización del perfil de paciente con mayor RCV está en relación con mayor edad (>65 años), menor nivel de estudios, menor adherencia al tratamiento y presencia de mayores comorbilidades.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To determine the association between treatment and cardiovascular risk in RA patients in Enrique Garcés Hospital and Hospital Carlos Andrade Marín from Quito.

**Type of study:** This study is a cross sectional.

**Universe:** Subjects attending the Rheumatology at Enrique Garcés Hospital and Carlos Andrade Marín Hospital diagnosed with Rheumatoid Arthritis (RA)

**Sample:** 70 subjects diagnosed with RA between 25 and 84 years were selected through nonprobability sampling who attended between September to November 2014 in the selected hospitals who meet the criteria for inclusion and exclusion according to epidemiological data.

**Methodology:** Patients with RA were analyzed to determine their cardiovascular risk (CVR) by QRISK -2, the degree of disease activity index by DAS-28 and the type of treatment along with the characteristics of these populations. Main variables were collected by interview which included socio-demographic information, anthropometric measurements, drug use, family history of heart disease and cardiovascular disease and also the disease activity score through the use of inflammatory markers with the lipid profile to each patient.

**Analysis:** Data was obtained from 70 subjects with complete data of the variables of interest in our study. The proportions of the main characteristics according to the general distribution,

source of each hospital and CVR were calculated. The degree of correlation between the activity of RA measured by DAS-28 index and Cardiovascular Risk (CVR) by QRISK-2 was calculated using Pearson correlation. The probability of a cardiovascular event in 10 years with the QRISK -2 scale was divided into 4 categories: low risk <10%, moderate risk between 10-15%, moderately high risk between 15 and <20% and high risk > 20 %. The association of treatment of RA and low CVR was measured with an OR of association using the different plans of treatment of each hospital and stratified thereafter. Significance level of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Analyses were performed using the statistical package Stata v.13.

**Results:** The patients from HCAM had a similar percentage on age distribution, while 65% of the patients of HEG were aged between 45 and 65 with  $p = 0.01$ . There were also predominance of primary school or none, with 55 % in HEG compared to 19.5 % in the HCAM , the last mentioned has 53% of population with college or any technical studies compared with only 17% on HEG, with  $p = 0.002$ . Of all the population studied almost entirely were in remission, with only a 14.6 % with high activity which belonged to HCAM with  $p = 0.00$ .

The atherogenic index was higher in the HEG with 13.8% versus 0% in the HCAM, with  $p = 0.03$ .

A positive association was found between type of therapy for AR and lower RCV among the patients taking any corticosteroid + DMARDS + NSAID with an OR 5.9 (95% CI: 1.14 - 33.19) with no measurable opportunity on the HEG. The combination between DMARDS + analgesic (Paracetamol or Tramadol) appeared as a risk factor in these patients with 90% more likely to have a different cardiovascular risk other than low.

**Conclusions:** Our study clearly shows that there were statistically significant differences between the type of treatment and the CVR, as these are according with other studies and guides with level of evidence. There was no association found between CVR and disease activity measured by DAS -28 probably given by a small population collected and finally the patient profile with higher CVR is related to older age ( > 65 years), less educated , less adherence to treatment and with higher comorbidities.

## CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica y multifactorial que resulta de la interacción de factores genéticos, ambientales, nutricionales e incluso étnicos que contribuyen a su aparición y expresión afectando entre el 0.5-1% de la población adulta. (Alamanos & Drosos, 2005) (Englund et al., 2010)

Se caracteriza por la inflamación crónica de las articulaciones que provoca dolor, daño articular progresivo e irreversible, desembocando en deterioro funcional, disminución de la calidad de vida y mortalidad prematura. Debido a su gravedad y prevalencia ha sido un modelo útil en el estudio de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. (Jeffery, 2014)

Se han sugerido varios factores de riesgo para el desarrollo AR que incluyen la susceptibilidad genética, factores socio demográficos y hábitos de vida, sumado también a agentes infecciosos. Cuando la enfermedad mantiene actividad inflamatoria permanente o no tiene tratamiento adecuado, puede llegar a ser severa; produciendo manifestaciones articulares y extra-articulares como deformidad, manifestaciones cutáneas, osteoporosis, enfermedad pulmonar, vasculitis incluyendo un aumento significativo de la mortalidad por un mayor riesgo cardiovascular (RCV) como comorbilidad a la aparición de la enfermedad. (Sarmiento-Monroy et al., 2012)

Las enfermedades cardiovasculares (CV) están entre las principales causas de morbi - mortalidad global y están relacionadas directamente a factores clásicos de riesgo cardiovascular (RCV) como la edad, el sexo, el tabaquismo, la hipertensión, la dislipidemia,

la obesidad y la diabetes, así como otros factores llamados no tradicionales como el genotipo HLA y los polimorfismos además de los propios de la AR como la presencia de autoanticuerpos, estados proinflamatorios, manifestaciones extra-articulares, una actividad alta de la enfermedad, el tiempo de evolución de la enfermedad, hasta aquellos relacionados con los fármacos que se usan para controlarlos como el uso de glucocorticoides. (Amaya-Amaya, Montoya-Sanchez, & Rojas-Villarraga, 2014) (Chan et al., 2006)

Ya con estos hallazgos fue una premisa la estimación del riesgo cardiovascular, mediante el uso de varios instrumentos como las escalas de riesgo cardiovascular de Framingham, ATP III, SCORE, Reynolds y posteriormente QRISK, QRISK-2, JBS3. (Keeling, Teo, & Fung, 2011) Siendo posteriormente parte de las recomendaciones de las sociedades reumatológicas como la ACR y la EULAR para la predilección de uno u otro método sabiendo de antemano el riesgo incrementado que tenían estos pacientes, generando constantes terapéuticas para equiparar el riesgo con aquellos que no padecían esta enfermedad. (Gomez-Vaquero et al., 2013) (Peters et al., 2010)

Se ha visto que en pacientes con AR aun en ausencia de factores clásicos de progresión a aterosclerosis, existe un proceso acelerado de formación de placa y por ende un mayor factor de riesgo comparado con la población con las mismas características pero en ausencia de la enfermedad. (Gonzalez-Gay et al., 2006) (Corrales et al., 2014) (Chandrasekar et al., 2015)

Comparado con la población en general, la enfermedad CV es la causa más importante de muerte en pacientes con AR, llegando a ser hasta un 40% mayor con respecto a la población en general y de estos particularmente con mayor frecuencia la presencia de Cardiopatía

Coronaria. En un metanálisis realizado para medir el RCV en pacientes con AR, se observó que la mortalidad CV global se incrementó en 1.5 veces más, con un incremento entre 59 y 62% de riesgo de Cardiopatía Coronaria e Infarto Cerebral respectivamente. (Aviña-Zubieta et al., 2008) Otro metanálisis que analizó 24 estudios de mortalidad entre 1970 y 2005 en pacientes con AR, encontró un 50% de exceso de mortalidad, los cuales fueron cardio y cerebrovasculares por lo que el factor tiempo fue analizado como variable. (Soubrier et al., 2014) Por lo que podría hablarse de al menos un incremento en dos veces el riesgo cardiovascular en comparación con la población en general, estando a la par de enfermedades con importante afección cardiovascular como la Diabetes. (Nurmohamed, 2009) (Association, 2013) (W. S. Chung et al., 2013)

Finalmente podemos concluir que luego de los estudios revisados podemos objetivar que más allá de plantear una nueva teoría de RCV, podemos establecer que el solo hecho de tener como enfermedad a la AR, predispondría a estos pacientes a un mayor riesgo cardiovascular con mayor mortalidad y discapacidad asociada. De ahí que se podría asociar que un mejor control terapéutico de la enfermedad reumática conllevaría a menores niveles de actividad y esto se traduciría en una disminución del riesgo cardiovascular junto a una disminución de la mortalidad y prevención de la discapacidad a largo plazo. (Monk, Muller, Mallen, & Hider, 2013) (Choy, Ganeshalingam, Semb, Szekanecz, & Nurmohamed, 2014)

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Aspectos generales de la Artritis Reumatoide**

#### **2.1.1 Concepto:**

Es la enfermedad autoinmune más estudiada, que afecta las articulaciones de forma local, así también como de forma sistémica en presencia de títulos elevados de marcadores inflamatorios y de anticuerpos y que produce cambios articulares agudos y crónicos erosivos deformantes si no recibe el tratamiento apropiado. (Firestein, 2013) (Al-Saadany, Hussein, Gaber, & Zaytoun, 2015)

#### **2.1.2 Epidemiología:**

La literatura describe un porcentaje con una distribución de 2 a 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres, con una incidencia 24-60 casos por cada 100.000 habitantes en mujeres y 15-26 casos por cada 100.000 habitantes, con un pico de incremento entre los 60 y 70 años, sin embargo corresponde a estudios realizados en Europa y Norte América. (Jeffery, 2014) Su prevalencia global es del 1% con rangos que van desde 0.1 a 0.6%. Estos estudios hacen referencia a población anglosajona de Europa y Norteamérica. (Tabla 1)

Otros estudios realizados en Centro y Sudamérica son escasos y desactualizados pero se ubican entre un 0.5 – 1%. %. (Tabla 2) (Acevedo-Vásquez, 2012) (Andrianakos et al., 2006) (Hochberg, Silman, Smolen, Weinblatt, & Weisman, 2014) (Carmona, Cross, Williams, Lassere, & March, 2010) (C. P. Chung et al., 2012)

**Tabla 1: Prevalencia de AR alrededor del mundo**

Referencia	País	Prevalencia de AR definitiva		
		FEM	MAS	COMBINADO
<b>ASIA</b>				
Lau et al, 1993	CHINA			0.4
Dai et al, 2003	CHINA	0.4	0.1	0.3
<b>EUROPA Y NORTE AMERICA</b>				
Symmons et al, 2002	INGLATERRA	1.1	0.4	0.9
Hakala et al, 199e	FINLANDIA	1	0.6	0.8
Guillemin et al, 2005	FRANCIA	0.5	0.1	0.3
Saraux et al, 1999	FRANCIA	0.8	0.2	0.5
Andrianakos et al, 2003	GRECIA	1.9		0.7
Drosos et at, 1997	GRECIA	0.5	0.2	0.4
Power et al, 1999	IRLANDA			0.5
Cimmino et al, 1998	ITALIA	0.5	0.1	0.3
Kvien et al, 1997	NORUEGA	0.7	0.2	0.4
Riise et al, 2000	NORUEGA	0.7	0.2	0.4
Carmona et al, 2002	ESPAÑA	0.8	0.2	0.5
Simonson et al, 1999	SUECIA	2.0-7.4		0.5
Gabriel et al, 1999	USA	1.4	0.7	1.1
Stojanovic et al, 1998	YUGOSLAVIA	0.3	0.1	0.2
<b>SUDAMERICA</b>				
Spindler et al, 2002	ARGENTINA	0.3	0.1	0.2

Fuente (Hochberg et al., 2014)

**Tabla 2: Prevalencia de AR en América Latina**

Autor	Bibliografía	Incidencia	País
Spindler, et al.	J Rheumatol. 2002;9:1166-70	0.20%	Argentina
Cardiel, et al.	Clin Exp Rheumatol. 2002;20:617-24	0.30%	México
Senna, et al.	J Rheumatol. 2004;31:594-7	0.50%	Brasil
Gamboa, et al.	Arthritis Rheum. 2007;56:s344	0.50%	Perú
CMR	Abstract Congreso Mexicano 2010	0.5-2.4%	México
Quinteros, et al.	Abstract Congreso PANLAR 2010	1.70%	Argentina

Fuente (Acevedo-Vásquez, 2012)

### 2.1.3 Etiología:

La AR es multifactorial, siendo muchas las aristas consideradas para su génesis, dentro de las que se destacan:

### 2.1.3.1 Factores Genéticos

Existen más de 35 tipos de genes descritos, sin embargo el locus HLA-DRB1 en el Cromosoma 6 es el más estudiado y al cual se le atribuye el mayor porcentaje de riesgo para expresión de la enfermedad, y si lo combinamos con otros genes, este alcanzará un riesgo 40 veces mayor, desafortunadamente este solo se da en 1% de casos por lo que queda entonces aún por determinar otras causas que puedan explicar la génesis de la enfermedad.

Otros genes relacionados con el desarrollo de la enfermedad son, el PTPN22 y PADI4 particularmente presente en etnias de Japón y China.

Vale la pena mencionar que el tener el componente HLA-DRB1 confiere un mayor riesgo de erosión de la AR tanto como de lesión sistémica.

Al genotipo HLA-DRB1\*01/04 se le ha otorgado un mayor valor predictivo para enfermedad sistémica y al mencionar ésta, hablamos directamente de un mayor riesgo cardiovascular relacionado con disfunción endotelial, sin embargo como se mencionó anteriormente se requieren además de otros factores para activar la enfermedad, teniendo estas como resultado final el incremento de los marcadores inflamatorios como el TNF- $\alpha$  y la IL-6 que llevarán a una incremento en el riesgo aterosclerótico, expresado por mayor migración de partículas LDL al endotelio vascular, iniciándose un daño subclínico que precede en años a la expresión de la enfermedad. (Hochberg et al., 2014)

La hipótesis de que el debut de la AR se inicia por alteraciones lipídicas y que esta elevación comienza mucho antes que el desarrollo de la enfermedad (incluso > 1 año) es un hecho

innovador, además de otras alteraciones como la resistencia a la insulina, lo cual explica el por qué el RCV se encontraría mayormente incrementado en estos pacientes. (Bartoloni, Alunno, Bistoni, & Gerli, 2010)

### **2.1.3.2 Factores de riesgo tradicionales**

Debido a lo mencionado anteriormente, el inicio de la enfermedad estaría precedido por un estado inflamatorio ya establecido, indicio de esto es la presencia de múltiples patologías cardiovasculares simultáneas al momento del diagnóstico de AR (Adlan, Lip, Paton, Kitas, & Fisher, 2014) (Tabla-1)

De ahí que se ha encontrado que en estudios epidemiológicos, los pacientes con AR presentan niveles elevados de Colesterol LDL además de niveles bajos de HDL y Colesterol total estarían en correlación con citoquinas proinflamatorias como IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17 las cuales junto a niveles elevados de PCR se traducirían en un mayor índice aterogénico y desarrollo de la Aterosclerosis subclínica. (H. V. Singh et al., 2013) (Soubrier et al., 2014) Este primer evento se lo conoce como la Paradoja Lipídica. (Boyer, Gourraud, Cantagrel, Davignon, & Constantin, 2011) Se ha observado que el uso de terapia biológica puede modificar el curso de inflamación en estos pacientes (González-Gay & González-Juanatey, 2014), por ejemplo se ha observado un incremento en los niveles de una enzima antioxidante, la paraoxonasa - 1 o Arilesterasa (ARE), la cual inhibe la oxidación del LDL y posteriormente facilita el incremento del HDL en pacientes con terapia biológica. (Popa et al., 2009) En pacientes con AR, Lupus, Dislipidemia, enfermedades vasculares y supervivientes a un IAM (Infarto Agudo del Miocardio), se ha observado un actividad reducida de esta enzima por lo que se ha asociado con la Cardiopatía Coronaria.(Shahmohamadnejad et al., 2015)

El índice de Castelli, es decir la relación de Colesterol Total/ HDL se encontraría alterada al diagnóstico lo que hablaría a favor de un estado proinflamatorio pero que sin embargo disminuiría al instaurarse un tratamiento para AR. (Irurita et al., 2007) (Nurmohamed, 2009)

### **2.1.3.3 Factores medioambientales**

El tabaco ha sido considerado el factor ambiental más importante en la contribución de la génesis de la AR, lo cual estaría explicado en un estado inflamatorio persistente incluso luego después de algún tiempo de su suspensión.

Existe una relación entre el genotipo HLA-DRB1 y el tabaquismo, esta activación se lleva a cabo a través de la citrulinización de las proteínas en un sin número de lugares, sobre todo a nivel pulmonar lo cual daría inicio al proceso inflamatorio. De ahí que se ha observado que existe 20 veces más la expresión de los Anticuerpos Anti-CCP en estos pacientes. (Arnab et al., 2013) (Olivares Martinez, Hernandez Ramirez, Nunez-Alvarez, & Cabiedes, 2011)

Es importante mencionar otros contaminantes que no son exclusivos de los fumadores como son los carburantes de biomasa pero que su activación estaría en relación con la presencia del genotipo específico para AR.

Existen otros factores como el alcohol, el cual se lo ha relacionado con un estado inflamatorio, siendo éste dosis dependiente (> 80 grs. de etanol por semana). (Firestein, 2013)

Se puede además mencionar estimulantes como el café, sin embargo, estos estarían en

relación con el factor genético predisponente y de los cuales no existen muchos estudios que avalen su frecuencia por lo que solo se hará acápite de este.

#### **2.1.3.4 Factores nutricionales**

Con respecto a la vitamina D, ésta ampliamente estudiada en varias patologías autoinmunes como Diabetes y la Esclerosis Múltiple, sin embargo cuando hablamos de AR existen discrepancias. Algunos ensayos clínicos describen que si existen niveles bajos de 25-hidroxitamina D3 sin embargo no encuentran correlación con nivel de actividad de la enfermedad reumatoide. (Kostoglou-Athanassiou, Athanassiou, Lyraki, Raftakis, & Antoniadis, 2012) (Sahebari, Mirfeizi, Rezaieyazdi, Rafatpanah, & Goshyeshi, 2014), lo mismo sucede cuando se hablan de otras vitaminas como la vitamina C, el Cobre y el Selenio por lo que solo lo mencionaremos.

#### **2.1.3.5 Agentes infecciosos**

Tal como se ha descrito en otras patologías autoinmunes, la asociación con un agente infeccioso como detonante externo que inicie la respuesta inflamatoria ha sido planteada en muchas ocasiones.

Enfermedades como el Epstein Barr, el Papiloma virus y otros como el Proteus, Citomegalovirus, Retrovirus, Mycoplasma y las Micobacterias se las ha relacionado con el inicio de la enfermedad, reportándose su presencia en pacientes con AR. Existiendo estudios que describen una similitud en los antígenos del EBV y autoantígenos. (Toussirot & Roudier, 2007)

Sin embargo existe mucho más por investigar para poder generalizar en este presente estudio.

#### **2.1.3.6 Factores socioeconómicos**

Ya que analizaremos todos los puntos detonantes en la génesis de la enfermedad, este factor en particular no está relacionado con el inicio de la enfermedad, más bien lo relacionaremos con el acceso a servicios de salud, adherencia al tratamiento y mantenimiento de este en el tiempo. También es importante el papel que los servicios de salud tienen para el apropiado seguimiento de estos pacientes dentro del contexto del RCV que estos significan y las complicaciones a corto y largo plazo que mencionaremos posteriormente. (Bartels et al., 2012)

#### **2.1.4 Proceso Inflamatorio de la Artritis Reumatoide**

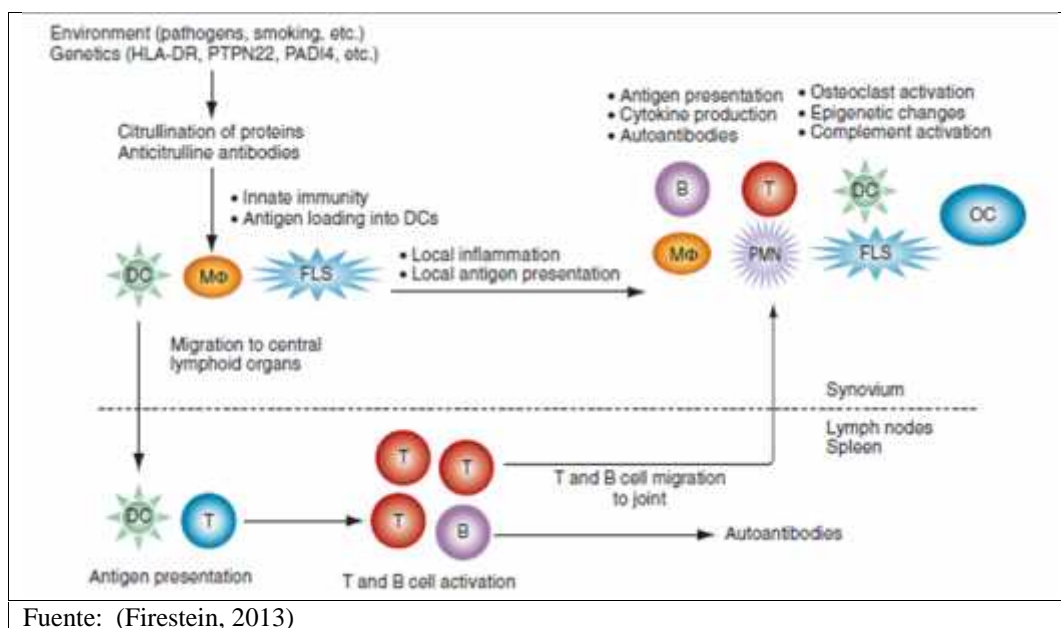
La artritis reumatoide tiene un proceso inflamatorio crónico que inicia años antes de su expresión como enfermedad, siendo este proceso repetitivo el responsable en individuos que presentan una predisposición y en donde se produce un cambio de inmunidad innata a inmunidad específica o celular junto con diferentes factores entre los que se pueden mencionar:

- a. La presencia de factores como el tabaco, las infecciones tanto bacterianas como virales
- b. La presencia de varios genes alterados, siendo los más estudiados en la AR el HLA-DRB1, PTPN22 entre otros.
- c. Polimorfismos de citoquinas, genes transductores y específicos para ciertos grupos étnicos como el PAD14 y otros IL6, IL10, CTLA4, TNFA13. (Chatzikyriakidou,

Voulgari, Lambropoulos, & Drosos, 2013) (Maria et al., 2014) (Garcia-Bermudez et al., 2012)

- d. Una celularidad alterada como existencia de Linfocitos T anormales incapaces de reconocer células T autoreactivas.
- e. El estrés selectivo que generaría alteración de las proteínas con su respectiva citrulinización y que produciría de anticuerpos anti – CCP además de factor reumatoide el cual es característico de la enfermedad; y que en términos generales significa autoinmunidad. (Firestein, 2013) (Sakkas, Bogdanos, Katsiari, & Platsoucas, 2014)
- f. El incremento de los marcadores inflamatorios producto de un estado inflamatorio crónico sistémico, principalmente VSG y PCR, y que estarían en relación con un mayor riesgo cardiovascular con respecto a otros pacientes con AR pero con remisión de la enfermedad. (Graf, Scherzer, Grunfeld, & Imboden, 2009)

**Gráfico 1: Fisiopatología de la AR**



Fuente: (Firestein, 2013)

Como se mencionó anteriormente la secuencia de eventos descritos de esta fisiopatología se lleva a cabo en los ganglios linfáticos y en la sinovia lugares donde se produce la activación a inmunidad celular desde los Linfocitos T a los Linfocitos B con el fenómeno característico inflamatorio y que en último término activan nuevas células B productoras de anticuerpos y células del mismo tejido como fibroblastos y osteoclastos a través de citoquinas inflamatorias lo cual producirá un coctel inflamatorio que se perpetua en la erosión de tejidos a este nivel con los resultados expresados en la clínica del dolor y deformidad característica de esta enfermedad. De ahí la importancia de un seguimiento e inicio de un tratamiento oportuno acorde a las guías para AR. Se ha visto en algunos estudios la predominancia de ciertas citoquinas receptoras de células T CD4 que están en correlación con los niveles de actividad de la enfermedad e inflamación como CCR7 y CD95+. (Gráfico 1) (Aldahlawi, Elshal, Ashgan, & Bahlas, 2015) (Choy et al., 2014)

### **2.1.5 Morbimortalidad en AR**

Los pacientes con AR exhiben un patrón inflamatorio característico, pero dentro de ésta, el patrón de la AR determinará el curso de la enfermedad. En un estudio multicéntrico en pacientes con AR, se analizó el comportamiento evolutivo de la enfermedad, encontrándose un patrón predictor en el curso de la enfermedad en aquellos pacientes con actividad moderada a persistente durante el primer año de enfermedad los cuales tendrían un peor pronóstico tanto funcional como en la actividad de la enfermedad que aquellos que alcanzan rápidamente la remisión durante ese mismo año. (Combe & Rinceval, 2015) (Martire, Marino Claverie, Duarte, Secco, & Mammani, 2015) Con respecto a la mortalidad, este grupo particular de pacientes presenta un importante incremento con respecto a la población en general, el cual estaría en relación a los grados inflamatorios más significativos que en la

población equivalente, con un Razón o Índice de Mortalidad Estandarizada (IMR) que va entre 1.5-1.8. (Carmona et al., 2010) (Hochberg et al., 2014)

Sin embargo en una revisión sistemática y meta-análisis se observó una disminución de la mortalidad en pacientes con AR encontrándose rangos de Tasa estandarizada de mortalidad (SMR) entre 1.38 y 1.56% (CI 95%) con respecto a estudios previos realizados en los años previos, siendo aún elevado en comparación con sus homólogos sin AR. (Dadoun et al., 2013)

### **2.1.5.1 Patrones de Presentación de la AR:**

En los patrones de presentación inicial de la enfermedad, se describen 6 patrones:

1. Monoarticular lenta: siendo la menos común, ataca articulaciones grandes pudiendo extenderse al resto de articulaciones.
2. Poliartritis de inicio abrupto: de presentación más en el adulto mayor, se presenta de forma aguda con poliartritis de intenso dolor y en el cual el paciente identifica una fecha particular de inicio.
3. Monoartritis aguda: debuta con la afectación de una articulación y a menudo es confundida con otras patologías como gota o artritis reactiva pudiendo incluso asociarse con tendosopatías.
4. Local extra articular: lo que nos da la orientación en este caso es que su inicio viene dado por patologías traumatológicas como STC (Síndrome del Túnel Carpiano) antes que la artritis per se.
5. Características extra-articulares sistémicas: con afectación en región cervical, brazos y caderas junto con la presencia de otros síntomas como fatiga, alza térmica de semanas de evolución.

### 2.1.5.2 Patrones Clínicos de la AR

En los patrones clínicos de la enfermedad se describen 3 escenarios:

1. Patrón Monocíclico: un solo evento con remisión de al menos 1 año, afecta al 20% de los pacientes.
2. Patrón Policíclico: ocurre en el 70% de los pacientes, con un subtipo continuo o intermitente, este último exhibe un patrón de baja actividad sin remisión.
3. Patrón Progresivo: que afecta al 10% de los pacientes. (Hochberg et al., 2014)

### 2.1.6 Criterios Diagnósticos

La AR ha tenido una evolución con respecto a los criterios, es así como la EULAR junto con la ACR en el 2010, unifican y establecen los lineamientos para el diagnóstico de AR, los cuales presentan una sensibilidad entre el 79-80% y una especificidad entre el 90 y el 93%. (Gómez, 2011) (Bykerk & Massarotti, 2012)

**Tabla 3: Criterios diagnósticos ACR/EULAR 2010**

<b>AFECTACION ARTICULAR</b>	
1 Articulación grande afectada	0
2-10 Articulaciones grandes afectadas	1
1-3 Articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 Articulaciones pequeñas afectadas	3
> de 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<b>SEROLOGIA</b>	
FR y ACCP negativos	0
FR y ACCP positivos bajo (< 3VN)	2
FR y ACCP positivos altos (> 3VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y PCR elevadas	1
<b>DURACION</b>	
< 6 semanas	0
> 6 semanas	1
Fuente (Daniel Aletaha et al., 2010)	

### 2.1.7 Marcadores de la respuesta inflamatoria

En la Artritis Reumatoide se produce un desbalance orgánico que cursa con el desarrollo de inflamación crónica y la formación de autoanticuerpos. Este estado inflamatorio persistente se lo puede medir mediante marcadores inflamatorios, como el VSG (Velocidad de Eritrosedimentación), la cual es una prueba que mide la precipitación de los eritrocitos en 1 hora y de esta manera mide el grado de inflamación siendo un coadyuvante diagnóstico inespecífico debido a que puede estar presente en un número de patologías como la Anemia, Enfermedad Renal Crónica, Artritis Reumatoide, vasculitis, Enfermedad Pélvica Inflamatoria e incluso variar de acuerdo al sexo y estados hipermetabólicos como en el embarazo. (Vennapusa, De La Cruz, Shah, Michalski, & Zhang, 2011)

Otro marcador inflamatorio usado en la valoración del grado de inflamación en AR es la Proteína C Reactiva (PCR), la cual es una proteína elaborada por el hígado en respuesta a un estímulo inflamatorio o infeccioso, siendo ésta mucho más sensible que el VSG, ya que es más específico para la valoración de la AR junto al DAS-28, existiendo estudios que validan su correlación. (Shrivastava et al., 2015) (Wells et al., 2009) Existen estudios realizados que hablan de una correlación entre los niveles de PCR y el grado de inflamación en los pacientes con AR por lo que ha seguido en discusión acerca de incluirlo junto a los factores tradicionales de RCV en estos pacientes. (Soubrier et al., 2014)

Existen otros marcadores inflamatorios conocidos, aún en estudio como IL-6, TNF- $\alpha$ , en los cuales se observó que su elevación tiene correlación con el DAS28, y otros como como la IL-10, donde se observó una correlación negativa. (Shrivastava et al., 2015)

### **2.1.8 Valoración de la actividad de la Enfermedad**

En la evolución de la AR y su estandarización, se han diseñado medidores del grado de actividad de la enfermedad con el único objetivo de medir de manera objetiva tanto la agresividad de la enfermedad como la respuesta de esta al tratamiento.

La recolección de la información se ha ido estandarizado, de ahí que tanto la EULAR como la ACR han validado medidores de actividad tales como: DAS (Score , DAS-28, SDAI, CDAI, no existe un calculador único de la actividad de la enfermedad único para AR. Múltiples scores se aceptan para su valoración. (Gaujoux-Viala et al., 2012)

El Score Medidor de la Actividad (DAS) y el Score Medidor de la Enfermedad con Cálculo para 28 articulaciones inflamadas (DAS-28) se basa en la medición de 4 variables para la estimación de la actividad de la enfermedad, estas son: NAD o número de articulaciones dolorosas, NAI o número de articulaciones inflamadas las cuales van a variar (que oscila entre 0 y 44 o 28 respectivamente), VAS o valoración subjetiva de la enfermedad (un rango entre 1-100), un marcador inflamatorio medido con PCR o VSG, siendo los rangos del grado de actividad específicos de acuerdo al marcador inflamatorio. Cabe mencionar que en un estudio realizado en el 2008, se observó que el NAD y el VSG aportaban un 35% y un 45% al valor final del DAS 28 y el NAI y el VAS solo el 15%, siendo de acuerdo a esto de mayor peso relativo dentro de la fórmula la presencia de articulaciones dolorosas. (Belmonte Serrano, 2008)

El Índice Clínico de la Actividad de la Enfermedad (CDAI) y el Índice Simple de la Actividad de la Enfermedad (SDAI)) son dos calculadoras de actividad con 4 y 5 variables

respectivamente, sin embargo la primera como su nombre lo indica mide el índice de la actividad clínica exclusivamente mientras que SDAI usa un reactante de fase aguda (PCR) como medidor de inflamación, a lo que se suma el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y la valoración subjetiva del paciente y su examinador, ambos scores han sido validados en varios estudios. (D Aletaha & Smolen, 2005)

Las guías no recomiendan un score en específico, lo que se recomienda que la evaluación se la realice cada 3 meses si la meta terapéutica no ha sido alcanzada y cada 6 meses en caso de lograr un resultado positivo a fin de realizar seguimiento. (NE: B) (Cécile Gaujoux-Viala et al., 2014)

**Tabla 4: Interpretación de los valores de VSG y PCR**

<b>Interpretación del valor del VSG</b>	
< 2.6	Remisión de la enfermedad
2,6- 3,2	Enfermedad con actividad baja
> 3,2	Actividad moderada
> 5,1	Actividad elevada
<b>Interpretación del valor del PCR</b>	
< 2.3	Remisión de la enfermedad
< 2.7	Enfermedad con actividad baja
2.7- 4.1	Actividad moderada
> 4,1	Actividad elevada
Fuente: (Belmonte Serrano, 2008)	

### **2.1.9 Manifestaciones Extra-articulares de la AR**

La AR como ya conocemos afecta localmente las articulaciones, pero para este estudio es importante distinguir su componente de afección sistémica de las comorbilidades asociadas con la enfermedad, siendo en estas dos condiciones asociadas un incremento en la mortalidad en comparación con el grupo de pacientes con AR sin esta afectación. (C Turesson, Jacobsson, & Bergström, 1999) (Gullick & Scott, 2011)

Estas complicaciones extra – articulares pueden acontecer en la vida de un sujeto con AR hasta en un 40% de las veces, siendo cada vez con menor intensidad por el inicio temprano y con dosis mayores de los DMARDS y corticoterapia sistémica en caso de requerirlo. (Jeffery, 2014)

La afectación sistémica produce signos y síntomas constitucionales pero también puede estar presentes en otras patologías como las infecciosas, neoplasias, etc., de ahí que son más difíciles de identificar pero que en tal caso se relacionan más con vasculitis reumatoide en todas sus presentaciones (Corrao et al., 2013) y afectación pulmonar por lo que pueden estar se clasificadas por su grado de severidad y el cual tiene además un componente genético. Es así como en un estudio llevado a cabo en pacientes AR con manifestaciones extra – articulares (MEA), se realizó un genotipo por PCR, observándose que la codificación de HLA-DRB1\*04 por dos alelos se relacionaba con mayor severidad en las manifestaciones extra- articulares. (Carl Turesson et al., 2005) (Quintero Rodríguez, Pila Pérez, Pila Peláez, & Hernández Benedicto, 2008)

Debido a que existen diferentes formas de asociar estas manifestaciones se crearon los criterios de Malmö que separan e identifican la afectación extra – articular de las comorbilidades anteriormente mencionadas. (Tabla 4)

La afectación cardiovascular no pertenece a una manifestación extra- articular sino a una comorbilidad asociada. El riesgo de enfermedad cardíaca prematura está asociada a la teoría multifactorial ya mencionada y la cardiopatía coronaria silente lo cual se traduce en un incremento del riesgo de falla cardíaca, de ahí que radica la importancia de un tratamiento

adecuado para pacientes con AR a fin de tratar el evento inflamatorio crónico globalmente.  
(Verstappen & Symmons, 2011)

**Tabla 5: Manifestaciones extra-articulares en AR, de acuerdo a los criterios de Malmö**

Tejido afectado	No severo	Severo	Comorbilidades
Piel	Nódulos	Petequias, púrpuras, úlceras, gangrena	Cáncer
Pulmonar	Fenómeno de Raynaud		
	Bronquiolitis obliterante	Pleuritis	Carcinoma Pulmonar
Cardiaca	Neumonía en organización	Enfermedad Pulmonar Intersticial	
	Enfermedad valvular	Vasculitis coronaria y aortitis	Hipertensión
	Miocarditis		Falla cardíaca
	Arritmias		Enfermedad cardíaca sistémica Afectación cardiovascular
SNC	No identificada	Mono y polineuritis	Síndrome Depresivo
		Vasculitis del Sistema Nervioso	Mielopatía Cervical
Ocular	Síndrome de Sjögren	Episcleritis y escleritis	No identificada
	Síndrome de Sicca	Vasculitis retiniana	
Hematológica	No identificada	Síndrome de Felty	Linfoma No Hodgkin
			Linfadenopatía
			Esplenomegalia
Renal	No identificada	Glomerulonefritis	No identificada
		Nefritis intersticial	
		Depósitos de amiloide	
Hueso	No identificada	No identificada	Osteoporosis

Fuente: (Prete et al., 2011) \* modificada

## 2.2 Riesgo Cardiovascular

El RCV entendido como el conjunto de factores que predisponen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, ha sido considerado desde su promulgación como modificable y como producto exclusivo de la génesis de las enfermedades cardiovasculares.

La cadena reactiva de las enfermedades cardiovasculares y neurovasculares inicia cuando un inflamósoma genera una respuesta inflamatoria exponencial que deteriora el organismo produciendo la expresividad de la enfermedad, la respuesta sostenida a este daño promulga la cronicidad de la enfermedad con agravamiento de la misma o expresión de una nueva enfermedad que finalmente puede llegar a comprometer la vida del paciente. (Douglas & Channon, 2014)

Sin embargo existe un importante incremento de estos eventos tanto cardiovascular como neurovascular en pacientes con enfermedades autoinmunes que no solamente puede ser explicado por la genética y factores antes mencionados. (Deane, Norris, & Holers, 2010)

De ahí que se han establecido nuevas interpretaciones a este hecho inflamatorio las cuales proponen la conjunción de eventos en la génesis de la inflamación. (Naguib, Elsayy, Aboul-enein, & Hossam, 2011).

### **2.2.1 Riesgo Cardiovascular y Artritis Reumatoide**

Como se mencionó en apartados anteriores existe un efecto pro-inflamatorio en los pacientes con AR, por ende estos presentan un mayor riesgo de realizar mayores eventos cardiovasculares y cerebrovasculares los cuales van en relación con el grado de inflamación persistente. (Arnab et al., 2013) (Agarwal & Malaviya, 2013)

En el Registro Norfolk de pacientes AR, se halló que existía una asociación entre los dos a partir del 7 año del inicio de la sintomatología y en estudio de cohorte Holandés a partir de los

10 años por lo que el tiempo de evolución ingreso como criterio junto a los marcadores inflamatorios, los anticuerpos específicos. (Peters et al., 2010) (Symmons & Gabriel, 2011)

Sin embargo, pese a los factores genéticos y de riesgo cardiovascular comúnmente descritos estos son insuficientes para explicar el riesgo cardiovascular incrementado en estos pacientes por lo que amerita un análisis exhaustivo y revisión de los últimos estudios que nos lleven a comprender mejor su génesis. (Chandirasekar et al., 2015) (de Matos Soeiro, Haddad, Feres de Almeida, Ruppert, & Serrano, 2012) El planteamiento de una Teoría Multifactorial podría ayudarnos a explicar los eventos anteriormente descritos, dados por el grado de inflamación dado por la misma enfermedad y en el cual un mejor control terapéutico podría facilitarse por la medicación para AR administrada.

Por lo antes mencionado, se han propuesto diferentes asociaciones de los factores de riesgo en pacientes con Artritis Reumatoide los cuales han sido agrupados en innumerables clasificaciones, cada una garantizando una mejor aproximación a la evaluación global del paciente, sin embargo muy pocas de estas incluyen un hecho importante, como medir la inflamación a nivel celular y que este se vea reflejado en una estadificación acorde al estado real de severidad o no y subsecuentemente de la prevención a corto y largo plazo.

En un metanálisis se encontró que los factores cardiovasculares tradicionales especialmente el tabaco, la DM2 y los valores alterados de HDL son más prevalentes en estos pacientes con AR en comparación con el mismo grupo etéreo sin AR y que este incremento podría deberse a una interacción de factores. (Boyer et al., 2011) (Tabla 6)

**Tabla 6: Factores asociados con el RCV en la AR – Factores tradicionales**

<b>Factor de Riesgo</b>	<b>Factores Tradicionales</b>
Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Insulinorresistencia debido a liberación de citoquinas inflamatorias como TNF-</li> <li>ii. Incremento de la calcificación coronaria debido a insulinorresistencia</li> <li>iii. Incremento de la grasa abdominal</li> </ul>
Dislipidemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. HDL y LDL y TGS</li> <li>ii. Induce un riesgo elevado de Cardiopatía Isquémica</li> </ul>
Edad avanzada	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Los adultos mayores presenta deterioro estructura y funcional del corazón y la estructura vascular</li> <li>ii. La inmunosenescencia está normalmente asociada con cambios fenotípicos y funcionales</li> </ul>
Historia familiar de ECV	Factores hereditarios como la HTA y la hipercolesterolemia familiar
DM2	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. La coexistencia de DM2 y AR incrementa en tres veces el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular</li> <li>ii. La obesidad central, la medicación antihipertensiva, la actividad de la enfermedad y el uso de glucocorticoides afectan el metabolismo de la glucosa en pacientes AR</li> </ul>
Hiperhomocisteinemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Se considera un biomarcador de AR y un factor de riesgo relacionado con Cardiopatía Coronaria y Eventos Cerebrovasculares</li> <li>ii. Existe aún controversia acerca de si la homocisteinemia es un agente causante de daño cardiovascular o solo un epifenómeno de la inflamación</li> <li>iii. Una alta prevalencia de este biomarcador tiene asociación estadística con el género masculino y un mayor daño radiológico</li> </ul>
Síndrome Metabólico	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. La alteración en la producción de citoquinas y adipocinas proinflamatorias conlleva a un incremento en la actividad de la AR y un desarrollo acelerado de la AT.</li> <li>ii. Se lo ha relacionado con el dolor y el estado funcional, lo cual sugiere actividad de la enfermedad.</li> <li>iii. Hay un incremento en la prevalencia del diámetro de circunferencia abdominal , presión arterial y test de glucosa positivo</li> <li>iv. Hay un incremento en el volumen del tejido adiposo epicárdico</li> </ul>
Sedentarismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Los pacientes son menos activos que los pacientes control debido al dolor, rigidez, deformidad y movilidad deteriorada</li> <li>ii. Hay un deterioro o alteración del perfil lipídico</li> </ul>
Hipertensión	El incremento del riesgo de Cardiopatía Isquémica y Eventos Cerebrovasculares con importante impacto en la mortalidad
Género Masculino	La enfermedad cardiovascular es más frecuente en el género masculino
Tabaquismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Los pacientes AR fumadores tienen peor pronóstico que los no fumadores en términos de títulos de factor reumatoide, discapacidad, daño radiológico, enfermedad cardiovascular y respuesta al tratamiento.</li> <li>ii. Se observa mortalidad cardiovascular prematura</li> </ul>

Fuente: (Amaya-Amaya et al., 2014)

De ahí que desde hace algún tiempo se ha generado otra mirada, una que incluye aquellos factores definidos como “alternos” por no ser considerados entre los pivotes para diagnóstico del riesgo cardiovascular. (Tabla 7)

**Tabla 7: Factores asociados con el RCV en la AR - Factores no tradicionales**

Factor de Riesgo		Factores No Tradicionales	
Genéticos	HLA-DRB1 SE	i.	Sus alelos están en relación con la inflamación crónica, alto grado de actividad, manifestaciones cardiovasculares, disfunción endotelial, incremento de los eventos cardiovasculares, placa ateromatosa y mortalidad prematura. Alguno de estos son independientes del estado de los autoanticuerpos.
		ii.	El portador de una sola copia de HLA-DRB1 con Epítipo Compartido estuvo significativamente asociado con un riesgo incrementado en la formación de la placa ateromatosa en los pacientes colombianos con AR.
	No HLA	i.	Polimorfismo de la endotelina -1, MTH-FR, TRAF1/C5, STAT4, factor XIIIa, PAI-1, TNFR-II, LT-A, LGALS2, TGF- $\beta$ , GSTT1, ACP1, y genes NF- $\kappa$ B1 que pueden contribuir al riesgo cardiovascular y aún desenlace adverso.
		ii.	Interacción entre el tabaco y los polimorfismos en el gen VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular) está asociado con la Cardiopatía Isquémica y el IAM en pacientes con AR.
		iii.	El polimorfismo en el gen IL6-174 puede jugar un rol en el desarrollo de la AT subclínica en paciente con AR.
		iv.	El polimorfismo en el gen TNFA rs1800629 (G>A) está asociado con la predisposición con complicaciones cardiovasculares en pacientes AR, la cual parece restringirse a individuos con epítomos compartidos.
		v.	Niveles séricos de MBL (lectina ligada a manosa) genéticamente determinados y niveles elevados de Anti-Gal se asocian con un aumento en el riesgo de Cardiopatía Isquémica, IAM y muerte prematura.
Asociados a AR	Por la misma AR	i.	Factor independiente de IAM y AT acelerada
		ii.	Representa un amplio espectro de condiciones relacionadas con la naturaleza autoinmune de la enfermedad
	Autoinmunidad Familiar	i.	Confiere una susceptibilidad adicional de enfermedades cardiovasculares en pacientes con AR, así como la presencia de placa aterosclerótica, progresión radiográfica, actividad de la enfermedad alta e inflamación persistente
		ii.	Aumento en la frecuencia de HLA-DR4
	Glucocorticoides	i.	Se enfoca a la inflamación pero sus efectos adversos incluyen placas en la carótida, rigidez arterial, disminución de la sensibilidad a la insulina, incremento en los niveles de lípidos, HTA y enfermedad cardiovascular.
		ii.	En pacientes que están en tratamiento con >7.5 mg/día parece que existe dos veces el riesgo de enfermedades cardíacas que los pacientes que no están en tratamiento esteroideo.
		iii.	Existe un incremento en la mortalidad en pacientes con consumo bajo de glucocorticoides por más de 10 años
	Tiempo de evolución	i.	La duración de la enfermedad por más de 10 años fue asociada con un incremento en el riesgo de placa aterosclerótica en la población colombiana.
		ii.	Paciente con AR de larga data tiene más aterosclerosis que pacientes con la misma edad e inicio reciente de la enfermedad. Tienen aterosclerosis subclínica más extensa o calcificaciones de arterias coronarias, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.
		iii.	La duración de AR es independientemente asociada con daño en el ventrículo izquierdo lo que sugiere el impacto de la inflamación autoinmune crónica en la función miocárdica.
Poliautoinmunidad			Se asoció con enfermedad cardiovascular en la población colombiana.

Autoanticuerpos		<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Los complejos autoinmunes del factor reumatoide se pueden depositar en el endotelio generando disfunción endotelial y AT a través de reacciones inflamatorias.</li> <li>ii. Los pacientes con FR positivo tuvieron un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares luego de la exposición a glucocorticoides.</li> <li>iii. Los títulos de FR tienen un valor predictivo independiente de disfunción endotelial y mortalidad en paciente AR.</li> <li>iv. El Anti-CCP y el FR IgM están relacionados con deterioro de la función endotelial independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular, y estos se asocian independientemente con un deterioro de la relajación ventricular y desarrollo de Cardiopatía Isquémica.</li> <li>v. Anti-ox LDL, CLA, APLA y anti-Apo-A-1 están asociados con cambios ateroscleróticos tempranos y futuros eventos tromboembólicos.</li> <li>vi. Anti-ox- LDL se relacionó fuertemente con el grado de inflamación y desarrollo de placa aterosclerótica que puede predisponer a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular ya que fueron asociadas independientemente a aterosclerosis subclínica</li> <li>vii. Altos niveles de Acs citrulinados Anti-vimentina y complejos autoinmunes anti-LDL son factores de riesgo para AT y están asociados con estados inflamatorios.</li> </ul>
Estados proinflamatorios crónicos		<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Puede acelerar el proceso aterogénico y disfunción microvascular, acentuando de las vías conocidas de la formación de placa.</li> <li>ii. El estímulo inflamatorio puede verse involucrado en el inicio de la Falla Cardíaca en pacientes AR.</li> <li>iii. Los marcadores de inflamación crónica (actual y acumulativa) como PCR, VES, TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, IL-17 y haptoglobina están presente en la activación del endotelio y engrosamiento de la íntima y media de la carótida, placa ateromatosa carotídea, enfermedad coronaria, complicaciones cardiovasculares y mortalidad</li> <li>iv. Tanto los factores de riesgo cardiovascular como las manifestaciones de inflamación por AR contribuyen significativamente a la aterosclerosis carótida y pueden modificar sus efectos simultáneamente.</li> </ul>
Actividad de la Enfermedad Alta		<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Un alto índice de actividad está asociado con eventos CV y mortalidad.</li> <li>ii. DAS-28 fue un significativo predictor de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad.</li> <li>iii. Los nuevos eventos cardiovasculares en la AR temprana fueron explicados por los factores CV potenciados por un alto índice de actividad de la enfermedad.</li> </ul>
Manifestaciones extra-articulares		<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Hay un incremento tres veces mayor de riesgo de presentar una enfermedad CV en estos pacientes que además presentaron mayor engrosamiento de la íntima y media</li> <li>ii. Las enfermedades CV se considera una manifestación extra-articular severa de la enfermedad</li> <li>iii. Las manifestaciones extra-articulares severas se asocian con un riesgo incrementado de eventos CV. Las manifestaciones sistémicas es un determinante importante de morbilidad CV.</li> </ul>
Otros	Factores Trombogénicos y otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Un estado de hipofibrinólisis está asociado con la progresión de enfermedad CV y niveles de factor von Willebrand, Inhibidor del plasminógeno tipo-1 (PAI-1) y plasminógeno tisular</li> <li>ii. Otros biomarcadores que han sido relacionados con enfermedades CV: osteopontina (OPN), osteoprotegerina (OPG), pentraxina sérica -3 (sPTX-3)</li> </ul>
	Caquexia reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Se asocia con altos niveles de LDL, bajo niveles de anti-PC (Anti-fosfitilcolina) ateroprotectora e HTA en pacientes con AR</li> <li>ii. Pacientes con AR experimentan un incremento del 4.3% de la masa corporal comparado con su contraparte sana.</li> </ul>
Fuente (Amaya-Amaya et al., 2014)*modificada		

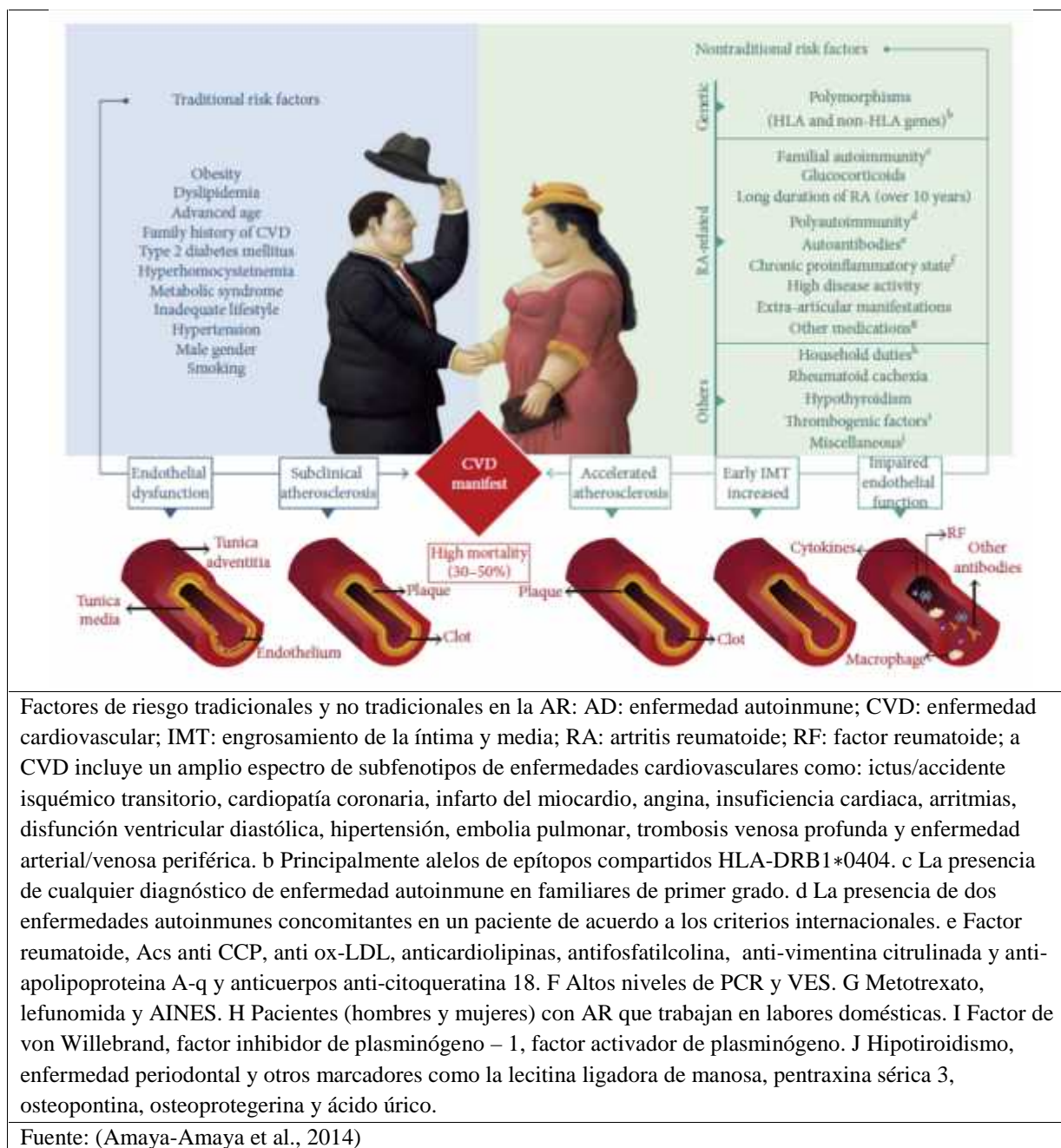
Como se explicó anteriormente la AR es un proceso inflamatorio sistémico y la génesis de la enfermedad extra articular es multifactorial, pero si al sumarse todos estos procesos, genético, ambiental y probablemente infeccioso, la orquestación de este proceso, inicia un

fenómeno inflamatorio con la acumulación de partículas lipídicas, células inmunitarias, anticuerpos y autoantígenos e citoquinas inflamatorias con el TNF- $\alpha$  y la IL-6. Estos van a producir un engrosamiento gradual de la íntima con una disminución de la elasticidad.

El proceso de daño que se expresa en la Aterosclerosis (AT) inicia con la Disfunción Endotelial, que va a en relación con la predisposición genética más los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales mencionados previamente. A estos se suman altas concentraciones de Angiotensina II, la hipertrofia muscular, el aumento de las resistencias periféricas y la presencia de LDL oxidado que produce el daño en el endotelio con un aumento de su afinidad por leucocitos y plaquetas circulantes mediante la expresión de moléculas de adhesión celular (VCAM) o intercelular (ICAM-1) más citoquinas inflamatorias. (Fig-1)

Pero uno de los elementos más importantes en la génesis de la AT es la activación de los monocitos circulantes mediante las citoquina CCL2 liberadas por el endotelio inflamado, los cuales se unen a su receptor CCR2 en el monocito promoviendo su adhesión al endotelio y migración al interior de la placa aterosclerótica donde se diferencia en macrófago para fagocitar a los lípidos en esta placa inicial, específicamente LDL para luego transformarse en células espumosas tan grandes que no pueden abandonar la placa lo cual lleva a la inflamación crónica con la progresión de la placa, necrosis, inestabilidad y apertura de la misma con el conocido fenómeno trombótico. (Gerszten & Tager, 2012) Además se ha observado que las enfermedades crónicas y mucho más si hablamos de las autoinmunes pueden acelerar este proceso aterotrombótico. (Amaya-Amaya et al., 2014) (van Breukelen-van der Stoep, Klop, van Zeben, Hazes, & Castro Cabezas, 2013)

**Gráfico 2: Fisiopatología de la AR en la AT - Integrativa**



### 2.2.2 Tipos de RCV

A continuación analizaremos los diferentes medidores de RCV y su evolución en el tiempo acotando hasta el advenimiento de las calculadoras de riesgo para pacientes con enfermedades autoinmunes.

### **2.2.2.1 Estudio FRAMINGHAM**

El estudio FRAMINGHAM realizado en 1998, con su actualización en el 2002 y luego en el 2008 fue un estudio que se realizó en individuos previamente sanos y los siguió en el tiempo mostrando en un corte a largo plazo un incremento exponencial en el RCV, evidenciando factores que incrementarían el riesgo de presentar un enfermedad cardiovascular siendo esta directamente proporcional a la edad. (D'Agostino et al., 2008) (Frost et al., 1996) Desafortunadamente fue realizado en pacientes caucásicos y de etnia negra exclusivamente por lo que tiende a sobrestimar o subestimar el riesgo cardiovascular en otras poblaciones. En otras ediciones de este score se mejoró su espectro incluyendo los eventos cardiovasculares lo cual mejoró su valor predictivo. (Keeling et al., 2011)

No obstante, debido a que este carecía de elementos suficientes de juicio de valoración mencionados anteriormente se diseñó otros scores que permitieron una medición más precisa del RCV.

### **2.2.2.2 Estudio ATP III**

En el año 2002 fue diseñado el ATP III que es una modificación del Framingham a fin de estimar el RCV con un énfasis en el manejo de la Dislipidemia con metas terapéuticas y valoración del Síndrome Metabólico.(Antonopoulos, 2002) (Tournadre et al., 2015)

De acuerdo al ATP III, la estadificación del riesgo era:

1. < 10% Bajo riesgo
2. 10-20% Riesgo intermedio
3. >20% Alto riesgo

En el 2013 vino el ATP IV en el que continúa el énfasis en el manejo de la Dislipidemia pero además estadifica 4 grupos para el manejo de las estatinas pivote central del manejo de esta guía.

Grupo 1: Paciente con enfermedad cardiovascular clínica.

Grupo 2: Paciente con LDL >190 mg/dl.

Grupo 3: Pacientes diabéticos entre 40-75 años con LDL 70-189 mg/dl sin enfermedad cardiovascular clínica.

Grupo 4: Pacientes sin diabetes y sin enfermedad cardiovascular clínica, con LDL entre 70-189 mg/dl pero con riesgo estimado a 10 años >7.5%.

De acuerdo a los valores individualiza su manejo, sin embargo no diversifica más las etnias, el rango etario es más limitado y tampoco analiza el riesgo socioeconómico lo cual plantea limitantes en el estudio en caso de escoger esta tabla de cálculo de riesgo. (Stone et al., 2013)

### **2.2.2.3 Calculadora de Riesgo SCORE**

En la calculadora de riesgo SCORE creado en el año 2003 y adoptado por la Sociedad Europea de Cardiología en la que como con sus predecesoras toma en cuenta la Dislipidemia pero principalmente LDL-C como un punto clave en la toma de decisiones para el tratamiento, este presenta importantes diferencias frente a sus predecesores debido a que este es capaz de estimar el riesgo de acuerdo a las zonas específicas del lugar en el cual fue diseñado siendo capaz de calcular el riesgo del primer evento cardiovascular a 10 años y su mortalidad relacionada. (Reiner et al., 2011) (Peters et al., 2010)

Sin embargo pese a haber sido diseñado para valorar los factores de manera independiente que conllevarían a un mayor RCV, lo cual es una importante diferencia con respecto a sus predecesores, no logro ser efectivo en determinar la aterosclerosis subclínica en la población española al igual que el REGICOR en comparación con su Gold Standard la ecografía. (Gomez-Vaquero et al., 2013)

#### **2.2.2.4 Calculadora de Riesgo QRISK y QRISK-2**

Posteriormente vinieron otras calculadores de riesgo, así es como en el 2007 se diseñó el QRISK y posteriormente en el 2008 el QRISK-2, para la población del Reino Unido. La particularidad de esta calculadora es que incluía otros factores de riesgo anteriormente excluidos, entre estos la Diabetes Mellitus 2 y las enfermedades autoinmunes, las cuales para ese momento ya se conocía que producían mayores eventos cardiovasculares y además se estimaba que su incremento se lo podía aproximar a un 1.5 % del riesgo calculado con otras tablas de riesgo; además de esto ésta tenía la diferencia que incluía minorías étnicas, ventaja que la destacaba de otras calculadoras de riesgo previamente realizada siendo más exacta en su aproximación aun RCV más real. (Hippisley-Cox et al., 2007)

Respecto del QRISK -2 (última versión) fue diseñado para mejorar su precisión en el cálculo del riesgo con respecto a su predecesor el QRISK-1, teniendo como nuevas características el hecho de que amplía el rango de edad además de tomar en cuenta el medio socioeconómico como factor y que va en relación con la adherencia y acceso a sistemas de salud primario y de especialidad, probando ser superior a Framingham en poblaciones étnicas diferentes a las europeas y asiáticas, sin embargo no estima el riesgo de un evento cardiovascular a lo largo de la vida. (Hippisley-Cox et al., 2008) (Tillin et al., 2014)

### **2.2.2.5 Calculadora de Riesgo REYNOLDS**

El Score REYNOLDS que fue creado en época simultánea a los ya descritos e incluye antecedentes familiares de cardiopatía y marcadores inflamatorios, fue creado inicialmente para mujeres y luego en el 2008 se amplió a una versión para hombres. Sin embargo se encontró que subestimaba a pacientes en grupos de menor riesgo. (Ridker, Buring, Rifai, & Cook, 2007) (Ridker, Paynter, Rifai, Gaziano, & Cook, 2008) (Crowson, Matteson, Roger, Therneau, & Gabriel, 2012)

### **2.2.2.6 Calculadora Score JBS3**

Finalmente mencionaremos a la última calculadora creada en el año 2014, la JBS3 que promete ser una mejor aproximación de riesgo cardiovascular ya que toma en cuenta minorías étnicas como el QRISK -2 y enfermedades autoinmunes como la AR, además del riesgo vital, lo cual permite calcular el riesgo de presentar enfermedad o de morir por esta a lo largo de la vida, sin embargo al ser una calculadora recientemente creada, aun no existen suficientes estudios que confirmen su efectividad.

## **2.2.3 Tratamiento de la AR**

El tratamiento para la AR ha evolucionado estrepitosamente en los últimos años, desde el advenimiento de la corticoterapia, los fármacos modificadores de la enfermedad y luego de los biológicos, transformando por completo el panorama de la evolución de la enfermedad.

Se menciona además el uso de otros fármacos para el manejo de las comorbilidades asociadas con dislipidemia. En una revisión sistemática realizada en pacientes con AR, se estudió el uso

de estatinas y su relación con el RCV, encontrándose una relación entre la disminución del RCV en prevención primaria no así en prevención secundaria, sin embargo no se observó una asociación significativa con respecto a la dosis y el fármaco de elección. (Danninger, Hoppe, & Pieringer, 2014)

Esto se refuerza además con una alianza terapéutica con el paciente, con metas reales a corto y largo plazo, junto con controles programados. (Bartels et al., 2012) este tipo de alianzas médico paciente están comprobadas que mejoran la adherencia al tratamiento y consecuentemente con los resultados terapéuticos, a fin de prevenir los efectos abrasivos deformantes asociados a la cronicidad de la enfermedad y junto con esta su expresión sistémica con incremento en el RCV, motivo particular de esta tesis.

Se han realizado estudios a gran escala de los efectos de la enfermedad y su respuesta a los tratamientos existentes y al mismo tiempo existen múltiples guías para el tratamiento de la AR basadas en estos resultados, uno de los más importantes es el ESPOIR que fue un estudio realizado en Francia y que analizó en 10 años de seguimiento el comportamiento de pacientes AR encontrando correlación entre el DAS 28 y el SDAI. (Mjaavatten & Bykerk, 2013) (Combe & Rincheval, 2015)

Se revisaron varias guías basadas en múltiples revisiones clínicas sistemáticas, guías y metanálisis con niveles de evidencia y su respectiva valoración con los lineamientos ADREE II (Appraisal of guidelinelines for Research and Evaluation II) (Brouwers et al., 2010), se incluyó la información relevante con respecto al manejo de los fármacos, para la AR. A

continuación nombraremos los fármacos habituales en AR y posteriormente se revisará las recomendaciones con niveles de evidencia.

### **2.2.3.1 Analgésicos**

#### **2.2.3.1.1 Acetaminofén**

Las últimas guías de manejo en AR no indexan a este fármaco entre sus algoritmos de manejo, se encontró una revisión de los analgésicos, específicamente acetaminofén, opioides y AINES, en estos pacientes donde se describe la falta de estudios con estos fármacos debido a la preocupación sobre la afectación hepática y renal, lo que se hace mención es a un incremento en dos veces la posibilidad de presentar un evento cardiovascular en este perfil de pacientes. (Marks, Colebatch, Buchbinder, & Edwards, 2011)

En otro estudio prospectivo se asoció con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular proporcional al número de días al mes en pacientes con AR, sugiriendo que este evento podría ser mediado por la inhibición de la Cox 2 y posterior inducción de hipertensión. (Nurmohamed, 2009)

#### **2.2.3.1.2 Derivados Opioides**

Existe escasa evidencia del uso y la efectividad de estos derivados en pacientes AR y pueden estar asociados a efectos adversos, su uso no debe exceder las 6 semanas. (Cardiel et al., 2014)

### **2.2.3.2 AINES y COXIBs**

Los AINES se los usa en el inicio de la enfermedad para el control de la inflamación y en las recaídas sin que cambie el curso de la enfermedad. Su combinación debe acompañarse de un Fármaco modificador de la enfermedad (DMARD). Pueden ser usados en recaídas, y su uso concomitante con corticoide

Los COXIBs están asociados con dos veces más riesgo de producir una enfermedad cardiovascular particularmente infarto al miocardio, existiendo una evidencia que va en incremento con respecto al uso de AINEs. Es así como fármacos como el rofecoxib y el diclofenaco han sido relacionados con un mayor riesgo con respecto a sus congéneres. (Soubrier et al., 2014)

### **2.2.3.3 Glucocorticoides**

Los corticoides actúan como agentes antiinflamatorios y su uso en AR es antiguo. Sus efectos antiinflamatorios a corto plazo son muy admirados, sin embargo sus efectos a largo plazo incluyen menor sensibilidad a la insulina, incremento en los niveles de perfil lipídico, incremento en el peso y redistribución de la grasa corporal. (Barber et al., 2014)

Se puede usar glucocorticoide como terapia coadyuvante hasta que el DMARD alcance su efecto, la dosis a usarse debe ser la más baja acumulativa por no más de 6 meses, siendo importante su disminución a la brevedad. (Svensson et al., 2005)

El efecto de los glucocorticoides en AR es un tema de continuo debate debido a sus efectos

adversos cardiovasculares como por ejemplo hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes por un lado y por otro un efecto benéfico en la movilidad y aparentemente un efecto favorable en los niveles de perfil lipídico.

De acuerdo a un estudio realizado en más de 8000 pacientes con AR en quien se realizó un seguimiento de su RCV, se observó que en los años de seguimiento existió un incremento dosis dependiente (>5mg), y dosis acumulativa. De ahí que se recomienda el fármaco por el menor tiempo y la menor dosis disponible. (Ruyssen-Witrand, Fautrel, Saraux, Le Loët, & Pham, 2011)

#### **2.2.3.4 DMARDs**

El fármaco más destacado es el Metotrexato (MTX), y del cual se recomienda como fármaco de primera línea, ya que disminuye la actividad y a largo plazo reduce la progresión de la enfermedad. Además se ha destacado su efecto en la disminución del RCV global en un 21% y de IAM en un 18% en un metanálisis realizado de 10 estudios de cohorte. (Micha et al., 2011) De ahí que el MTX sigue siendo un fármaco ancla aun en la era de los biológicos. (Favalli, Biggioggero, & Meroni, 2014)

Las guías recomiendan la combinación o el uso de otros DMARDs alternativos en caso de mala tolerancia o alguna contraindicación al MTX, siendo opciones terapéuticas la Leflunomida (LEF) o la Sulfasalazina (SSZ). (J. A. Singh et al., 2012)

Se recomienda el inicio del MTX en dosis altas, además de su intravenoso, subcutáneo o intramuscular por su mejor biodisponibilidad a la oral, con indicación de inicio cuando se

requieren mayores dosis y en casos de intolerancia a la vía oral. (Mouterde et al., 2011)  
Siendo necesario siempre un monitoreo para evitar efectos adversos y toxicidad asociada.  
(Kivity et al., 2014)

Otras drogas que pueden ser usadas como primera línea en actividad moderada son la Cloroquina, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina. (J. A. Singh et al., 2012)

En mujeres que desean concebir SSZ y las drogas antimálaricas son una posibilidad.

En paciente VIH o con Hepatitis B o C, SSZ y las drogas antimálaricas, son una opción.

La combinación de varios DMARDS se lo puede realizar cuando existe actividad temprana severa, persistencia de síntomas luego de 3 meses de haber iniciado un DMARD y factores de peor pronóstico.

Existen muchos trabajos que describen el efecto de los DMARDs en la reducción global del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR, para mencionar algunos, tenemos el estudio CARRE y HORN mencionados en apartados anteriores. (Jayakumar et al., 2012) (Torneró Molina et al., 2010) (van Halm et al., 2009)

#### **2.2.3.5 Biológicos – Agentes Bloqueadores TNF**

Los agentes anti-TNF están reservados para pacientes en quienes la terapia con por lo menos un DMARD ha fracasado, o en terapia combinada a dosis terapéuticas. (Torneró Molina et al., 2010)

Como se explicó anteriormente, la AR conlleva a un estado crónico de inflamación, el cual estaría orquestado por citoquinas inflamatorias entre estas los TNF – , por lo que se sobreentiende que los anti-TNF tendrían un efecto cardioprotector. Es así como hay estudios que hacen referencia al uso de los anti-TNF como protectores cardiovasculares, describen una disminución de la rigidez aórtica a un nivel comparable a la de sujetos sanos. (Al-Aly et al., 2011) (Cugno, 2011) Por lo que desde el punto de vista cardiovascular, los bloqueadores – TNF disminuirían la mortalidad CV y por ende la mortalidad, (Nurmohamed, 2009) (A. B. A. Molina, Guerrero, Palacios, & Reyes)

En un estudio realizado en pacientes usuarios de bDMARD se midió los niveles de ADMA (Asymmetric dimethylarginine) un marcador de disfunción endotelial asociado con un mayor RCV, este estudio evidencio que pese a que existe una disminución de los marcadores inflamatorios, la actividad de la enfermedad y el RCV medido por QRISK-2 no se observó una disminución significativa de esta enzima, por lo que existirían otros mecanismos que merecen ser estudiados (Sandoo et al., 2012)

Además, hay otros estudios en contraposición que describen alteraciones hepáticas y una disminución en el Gasto Cardíaco por un efecto inotrópico negativo aun en pacientes sin patología cardíaca. (Strang et al., 2013) (Cardoso Santos et al., 2012)

Pese a todo lo descrito existe una relación entre la efectividad de los bDMARDs y los pacientes con AR, los cuales exhiben una mayor actividad de la enfermedad, en quienes se ha encontrado niveles incrementados de marcadores inflamatorios. (Maria et al., 2014) y debido a este efecto se han llevado a cabo el estudio e introducción de nuevos bDMARDS para AR,

(Curtis et al., 2015) siendo importante mencionar también los importantes efectos adversos inmunosupresores asociados a estos como por ejemplo la predisposición a infecciones, neoplasias, además de la formación de autoanticuerpos a largo plazo por lo que su introducción requiere un análisis meticuloso. (Espino-Lorenzo et al., 2013)

A continuación sintetizaremos las recomendaciones antes descritas con niveles de evidencia.

(Tabla 8)

**Tabla 8: Recomendaciones sobre el RCV en AR con Niveles de Evidencia**

GUIA	RECOMENDACIÓN	EVIDENCIA
BSR 2009	Los pacientes deberían ser valorados y manejados para enfermedad cardiovascular	IA
EULAR 2010	Se recomienda la valoración de RCV usando las guías nacionales en todos los pacientes AR y deberían repetirse cuando se cambie el tratamiento para AR	3-4 C
EULAR 2010	Los modelos de RCV deben ser adaptados para pacientes AR multiplicando un factor de 1.5 cuando la enfermedad tenga más de 10 años, con FR y anti-CCP sean positivos o con la presencia de manifestaciones extra - articulares.	3-4 C
SER 2011	Deben identificarse y tratarse de forma individual los factores de RCV: edad, sexo masculino, actividad alta de la enfermedad, tabaquismo, HTA, hipercolesterolemia e historia de un primer episodio cardiovascular.	IbA
RACGP 2009	Los factores de RCV deben valorarse por lo menos tres veces al año.	No medido: Buenas practicas
ESC/EAS 2011	Se recomienda un perfil lipídico en sujetos con enfermedad crónica inflamatoria	IC
EULAR 2010	El índice de Castelli debe usarse si se aplica la calculadora de riesgo SCORE	3C
EULAR 2010	Se recomienda la suspensión de tabaco	3C
NICE 2009	Notificar a los pacientes con AR que deseen cambiar de dieta que no existe buena evidencia que obtendrán beneficio con respecto a su enfermedad. Sin embargo se los puede aconsejar con respecto a la dieta Mediterránea (más pan, frutas, verduras y pescado, menos carne, reemplazar la mantequilla con el queso, productos que tengan como base vegetales y aceite de plantas)	1+
EULAR 2010	Usar corticoides en la dosis más baja posible	3C
EULAR 2010	Mientras se encuentren con dosis baja de corticoides ( 7.5 mg de prednisona o su equivalente al día) monitorizar Aterosclerosis o Cardiopatía Isquémica, cambios en la tolerancia al azúcar y el peso.	NM
SFR 2014	Mientras se espera los efectos de la terapia con DMARDS, se puede considerar la terapia con glucocorticoides en una dosis baja acumulativa, de ser posible no más de 6 meses. La dosis debería ser disminuida lo más pronto posible.	B
NICE 2009	Los AINES/Inh COX-2 deben ser usados en la dosis más baja terapéutica por el menor tiempo posible.	Efectos adversos 1+/1++
RACGP 2009	Paracetamol es un analgésico de elección en el embarazo, enfermedad acido péptica u otras comorbilidades cardiacas, renales.	NM
RACGP 2009	La decisión de uso de AINES y COXIBS debe ser basada de acuerdo a las necesidades teniendo precaución en aquellos en riesgo como pacientes adultos mayores o con comorbilidades gastrointestinales, cardiovasculares y renales.	A
SIGN 2011	La dosis de AINES debería ser reducida y de ser posible retirada cuando exista una buena respuesta al tratamiento por un DMARD	B
EULAR 2010	Un control adecuado de la enfermedad es necesario para disminuir el RCV	3B
RACGP 2009	En caso de iniciar terapia con DMARD, Metotrexate es de primera elección cuando hay actividad leve o moderada o cuando existe un alto riesgo de enfermedad erosiva	A
CMR 2013	La combinación entre DMARDs debería ser considerada en pacientes con actividad moderada a severa, persistencia de síntomas luego de 3 meses de inicio de DMARDs y en presencia de varios factores de mal pronóstico.	1 + + A
SFR 2014	Todos los biológicos se usan mejor en combinación con Metotrexato	A

Fuente: (Barber et al., 2014) \* Modificada

## **CAPITULO III: MATERIALES Y METODOS**

### **3.1 OBJETIVOS**

#### **3.1.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación entre el tipo de tratamiento para Artritis Reumatoide y el Riesgo Cardiovascular en los pacientes del Hospital Enrique Garcés y Hospital Carlos Andrade Marín de la Ciudad de Quito.

#### **3.1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar el grado de asociación entre el estadio de la Artritis Reumatoide y el Riesgo Cardiovascular.
- Determinar el perfil de los pacientes de acuerdo con la severidad de la Artritis Reumatoide y el nivel de Riesgo Cardiovascular.

### **3.2 HIPOTESIS**

- El tipo de tratamiento para el manejo de Artritis Reumatoide se asocia con el nivel de Riesgo Cardiovascular.
- Los pacientes con Artritis Reumatoide activa tienen mayor Riesgo Cardiovascular que los pacientes con Artritis Reumatoide en remisión.
- Los pacientes Artritis Reumatoide con mayor grado de discapacidad tienen un mayor Riesgo Cardiovascular asociado.

### **3.3 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

El abordaje del RCV en los pacientes con enfermedades reumatológicas se ha convertido en un punto clave de la práctica clínica habitual desde que se ha revelado la conexión entre inflamación articular y sistémica y el riesgo de evento CV. No obstante, no está claro hasta qué punto las herramientas de evaluación del RCV son efectivas en la cuantificación del mismo en población ecuatoriana sobre todo utilizando herramientas validadas en estudios de cohorte en otros países.

Es necesario un estudio que cuantifique la asociación entre las características propias de los pacientes con AR y el RCV ya que permitirá adaptar y mejorar la toma de decisiones al iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedades reumatológicas.

Hasta el momento existe escasa información a nivel nacional del comportamiento entre la AR y el RCV, por lo que es necesario un estudio que intente establecer estas asociaciones y justificar su aplicación.

### **3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión**

Se realizó un estudio transversal analítico donde se realizó un muestreo no probabilístico propositivo a pacientes entre 25 y 84 años con diagnóstico de AR de acuerdo a los criterios de la ACR/EULAR 2010 que se encontraban asistiendo regularmente a la consulta externa del servicio de reumatología del Hospital Enrique Garcés y del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito entre los meses de septiembre a noviembre del 2014.

**Tabla 9: Criterios de Inclusión y Exclusión**

<b>Criterios de Inclusión:</b>	
i.	Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide
ii.	Pacientes al día con sus controles por el Servicio de Reumatología de los hospitales establecidos
iii.	Pacientes de 25 años
<b>Criterios de Exclusión:</b>	
i.	Mujeres embarazadas
ii.	Pacientes con Artritis Reumatoide en condición overlap con otras patologías autoinmunes
iii.	Pacientes con antecedentes de angina, infarto del miocardio o Enfermedad Cerebro-vascular
iv.	Pacientes con otras enfermedades autoinmunes
v.	Sujetos que no cumplan criterios de inclusión
vi.	Sujetos que se niegan a firmar el consentimiento informado.
Fuente: TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR, Autora: Priscila Pérez V.	

La recolección de las variables principales se la obtuvo mediante entrevista durante la atención en la consulta externa y se complementó en la post-consulta. Este proceso iniciaba con una explicación de la naturaleza del estudio y posterior e firma del consentimiento informado instrumento aprobado por el Servicio de Bioética e Investigación de cada centro hospitalario donde se realizó este estudio.

Se obtuvieron datos de medidas antropométricas tomadas por personal médico y hospitalario entrenado, para lo que se utilizó instrumentos estandarizados la talla se obtuvo en el Hospital Enrique Garcés se la realizó con un tallímetro electrónico de pared Welch Allyn Professional y en el Hospital Carlos Andrade Marín con un tallímetro mecánico marca Detecto, una báscula mecánica marca CAMRY, un tensiómetro genérico, un fonendoscopio cardiológico marca BOCK, instrumentos estandarizados y validados por los hospitales donde se realizó el estudio.

Las variables obtenidas se realizaron mediante la toma de una encuesta realizada en base a la información sociodemográfica, medidas antropométricas, uso de fármacos, antecedentes

cardiovasculares personales y familiares, score DAS-28 y la recolección de los resultados de laboratorio que incluían marcadores inflamatorios y perfil lipídico, parámetros que se detallan a continuación:

### **3.5 Descripción de Variables**

#### **3.5.1. Variables socio - demográficas:**

- Edad del paciente
- Etnia a la cual pertenecen, se incluyeron para este estudio los siguientes: blanco, mestizo, indígena, afroecuatoriano y la categoría otros.
- Nivel de estudios donde se incluyó cuatro categorías: analfabeto, primaria, secundaria y técnica o universitaria.

#### **3.5.2 Medidas Antropométricas y Tensión Arterial:**

- Peso y talla con estimación del Índice de Masa Corporal de acuerdo a la fórmula:

$$\text{IMC: Kg/m}^2$$

- En los signos vitales se incluyó: Tensión Arterial, la cual se estandarizó para tomarla exclusivamente en el brazo derecho, sin embargo se incluyó especificar si se realizaba en el brazo izquierdo. Se consideró HTA los valores por encima de > 140/90 en menores de 60 años y > 150/90 en > 60 años de acuerdo a los últimos lineamientos del JNC 8.

#### **3.5.3 Hábitos:**

Se tomaron en cuenta dos variables, el tabaquismo y el alcoholismo.

- Tabaquismo en el cual se incluyen 5 categorías: ex – fumador, no fumador, fumador leve (< 10 unidades/día), moderado (10-19 unidades/día), severo (>20 unidades/día).
- Alcoholismo el cual se lo entiende como la dependencia física y psicológica al mismo, con uso incontrolado del mismo (O'Tousa & Grahame, 2014), se incluyeron las categorías: ex – alcohólico, no alcohólico, alcoholismo ocasional definido como consumo de una bebida estándar de 12-14 gramos de alcohol una o menos veces al mes, alcoholismo habitual como el consumo regular de 20 a 40g diarios de alcohol en mujeres y de 40 a 60g diarios en varones.

### 3.5.4 Fármacos:

Se tomó en cuenta todos los fármacos usados por los pacientes con AR en los hospitales en donde se realizó el estudio:

**Tabla 10: Fármacos utilizados en el estudio Tratamiento de AR y asociación con el RCV**

Analgésicos	AINES	Corticoterapia	DMARDS	Biológicos
Paracetamol	Ibuprofeno	Prednisona	Metotrexate	Infliximab
Tramadol	Ketorolaco	Daflazacort	Leflunomide	Etanercept
	Diclofenaco		Sulfasalazina	Rituximab
	Naproxeno		Cloroquina	
			Hidroxicloroquina	
			Azatioprina	
			Ciclofosfamida	
			Ciclosporina	

Fuente: TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR, Autora: Priscila Pérez V.

### 3.5.5 Adherencia Farmacológica

La adherencia farmacológica se midió por medio de variable cualitativa.

### 3.5.6 Antecedentes patológicos personales y familiares:

Se analizaron las variables incluidas en el medidor de riesgo cardiovascular QRISK-2, estas incluyen: Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal Crónica, Fibrilación Auricular, Dislipidemia y antecedentes familiares de Infarto Agudo de Miocardio en familiar de primer grado < a 60 años.

### 3.5.7 Valoración de la actividad de la enfermedad:

A través del DAS-28 el cual evalúa 4 variables que incluyen el NAD = número de articulaciones dolorosas, NAI= número de articulaciones inflamadas, VAS escala análoga visual y la presencia de marcadores inflamatorios como el PCR/VSG (con sus respectivos cortes para cada uno).

Tenemos dos marcadores inflamatorios para el cálculo del DAS-28 con su respectivo punto de corte, el cual se lo interpreta de la siguiente manera:

**Tabla 11: Interpretación de los valores de VSG y PCR**

<b>Interpretación del valor del VSG</b>	
< 2,6	Remisión de la enfermedad
2,6- 3,2	Enfermedad con actividad baja
> 3,2	Actividad moderada
> 5,1	Actividad elevada
<b>Interpretación del valor del PCR</b>	
< 2,3	Remisión de la enfermedad
< 2,7	Enfermedad con actividad baja
2,7- 4,1	Actividad moderada
> 4,1	Actividad elevada
Fuente: (Belmonte Serrano, 2008)	

Mientras más alta la puntuación del DAS-28 mayor será la actividad de la enfermedad.

### **3.5.8 Laboratorio:**

Se obtuvo sangre venosa en ayunas, siguiendo normas de asepsia y antisepsia, realizado por personal de salud entrenado, en tubo tapa lila con EDTA para VSG, tubo tapa roja sin anticoagulante para química sanguínea y PCR de acuerdo a la técnica descrita a continuación:

En el Hospital Enrique Garcés el VSG se lo realizó bajo la técnica de Wintrobe de acuerdo a técnica estandarizada, en la cual se obtiene 1 ml de suero en tubo lila con EDTA, la cual fue posteriormente centrifugada y colocada en un tubo Wintrobe de forma vertical donde permanece por una hora, luego de lo cual se midió la sedimentación en columna marcada en este tubo. Se menciona además que existe el método de Westergreen para medición de VSG, sin embargo no hay un método exclusivo para su obtención, aunque éste último método se lo menciona en las últimas guías de estandarización de la ICSH (International Council for Standardization in Haematology).

El perfil lipídico se lo realizó mediante la toma de sangre venosa en tubo rojo sin anticoagulante y su muestra procesada en dos equipos diferentes correspondientes a cada hospital de origen:

En el Hospital Enrique Garcés se ocupó el equipo SIEMENS Dimensions RL Chemistry Analyzer (Gráfico 3) con reactivos Siemens Dimension® AHDL - HDL Cholesterol bajo el protocolo Perfil 2 con 10 ul de suero indicado por los fabricantes del equipo.

**Gráfico 3: SIEMENS Dimensions RL**

Fuente: <http://www.healthcare.siemens.com/integrated-chemistry/systems/dimension-rxl-max-integ-lab-sys>

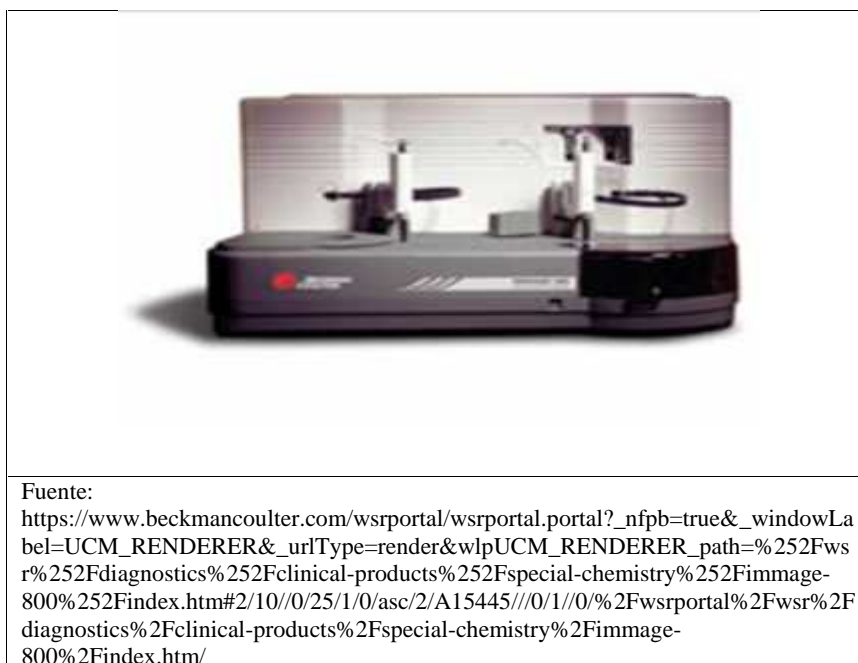
En el Hospital Carlos Andrade Marín la muestra para perfil lipídico se lo procesó en el equipo HITACHI Modular P800 CHEMISTRY ANALYZER (Gráfico 4), se usaron reactivos de la marca ROCHE HDL-C, Colesterol total y Triglicéridos con el uso de 10 ul de suero.

**Gráfico 4: HITACHI Modular P800**

Fuente: [http://www.diamonddiagnostics.com/equipment/Chem/Hitachi\\_Modular\\_P800.htm](http://www.diamonddiagnostics.com/equipment/Chem/Hitachi_Modular_P800.htm)

En el Hospital Carlos Andrade Marín el PCR se lo midió mediante el equipo IMAGE® 800 - BECKMANN COULTER (Gráfico 5) con el uso del reactivo IMAGE® 800 Immunochemistry Systems CRP (C-Reactive Protein Reagent) mediante técnica protocolizada por el hospital con uso de 3 ul de suero.

**Gráfico 5: IMAGE® 800**



Con respecto a los marcadores inflamatorios se aclara que se tomó VSG en el Hospital Enrique Garcés y Proteína C Reactiva en el Hospital Carlos Andrade Marín a excepción de una sola paciente la cual se utilizó el valor del VSG proporcionado por este mismo hospital.

Con respecto al perfil lipídico se procesaron las muestras para Colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos y se obtuvo LDL a través de la fórmula de Friedwald:

$$\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - \text{TGS}/5$$

Esta fórmula puede ser calculada cuando el valor del TGS es <400 mg/dl ya que esta no es exacta siendo necesario su obtención mediante laboratorio.

Con los datos obtenidos, se calculó el Índice de Castelli, o Índice Aterogénico el cual es un predictor de enfermedad coronaria prematura o aterosclerosis subclínica, se lo determina en base a la relación entre Colesterol Total para el HDL y su interpretación se realiza en base a una estratificación según riesgo y sexo: si es un riesgo bajo será  $< 5$  en hombres y  $< 4.5$  en mujeres; si es moderado será entre 5-9% en hombres y 4.5-7% en mujeres y si es alto será  $>9\%$  en hombres y  $>7\%$  en mujeres.

Este índice forma parte de un prerrequisito para la aplicación de la calculadora de riesgo cardiovascular QRISK -2.

### **3.5.9 Cálculo del RCV mediante QRISK- 2**

Se utilizó la calculadora de riesgo cardiovascular QRISK-2, instrumento validado por varios estudios y que como se indicó anteriormente incluye a AR como una de sus variables.

El QRISK -2 incluye factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no, los no tradicionales fueron descritos ampliamente en apartados anteriores por lo que solo citaremos:

- La Hipertensión Arterial juega un papel importante ya que se encuentra relacionado con complicaciones cardiovasculares conocidas como cardíacas, vasculares y renales, las cuales son agravantes sobre todo en pacientes con AR, de ahí que se lo incluya.
- La Diabetes Mellitus ha sido comparada junto con la AR como un estado proinflamatorio per se, sin embargo no fue sino hasta estos los estudios CARRE y HORN que se desconocía el verdadero riesgo cardiovascular de la AR, siendo

comparado de similar intensidad al de DM2, por lo que a partir de entonces se estableció a la AR como un factor de riesgo cardiovascular independiente.

- La Obesidad también juega un papel importante en el desarrollo de un mayor estado inflamatorio lo cual incrementaría aún más este riesgo cardiovascular, siendo descrito como uno de los más grandes problemas epidemiológicos a la que nos hemos enfrentado.
- Con respecto al Tabaco, este estaría en relación con un incremento en el GMI (índice intima media) en pacientes con AR con la expresión de la Aterosclerosis subclínica mencionada anteriormente.

Una vez identificados los datos aportados por el paciente, estos se introducen en esta calculadora, la cual se encuentra online, de libre acceso en internet, con el dominio <http://qrisk.org>, la cual es de fácil manejo e interpreta el índice de mortalidad en 10 años en porcentajes. (Gráfico 6)

**Gráfico 6: Calculadora de riesgo cardiovascular QRISK – 2**

About you  
 Age (25-84): 64  
 Sex:  Male  Female  
 Ethnicity: White or not stated  
 UK postcode: leave blank if unknown  
 Postcode:

Clinical information  
 Smoking status: non-smoker  
 Diabetes status: none  
 Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?  
 Chronic kidney disease?  
 Atrial fibrillation?  
 On blood pressure treatment?  
 Rheumatoid arthritis?  
 Leave blank if unknown  
 Cholesterol/HDL ratio:  
 Systolic blood pressure (mmHg):  
 Body mass index  
 Height (cm):  
 Weight (kg):

Calculate risk over 10 years. Calculate risk

Tomado de <http://qrisk.org>

Su clasificación del RCV se divide en 4 categorías: > 10% Bajo, 10-15% Moderado, 15-20% Alto y > 20% Muy alto como se mencionó anteriormente.

Se conoce que una calculadora de riesgo funcionará apropiadamente si puede predecir en la población en general los riesgos más bajos en vez de los más altos ya que esto corresponde solo a una minoría de la población.

### 3.5.10 Análisis estadístico:

Se obtuvo datos de 70 participantes con información completa para las variables de interés de nuestro estudio. Se calcularon las proporciones de las principales características de los sujetos según la distribución general, hospital de procedencia y riesgo cardiovascular.

Se midió el grado de correlación entre la actividad de la AR medida con el índice DAS-28 y RCV medido por QRISK- 2 mediante correlación de Pearson.

Calculamos la probabilidad de presentar evento cardiovascular en 10 años con la escala QRISK -2 clasificándolo en 4 categorías:

**Tabla 12: Clasificación de Riesgo Cardiovascular de acuerdo a QRISK-2**

<b>Q RISK-2 Clasificación de Riesgo Cardiovascular</b>	
<10%	BAJO
10-15%	MODERADO
15-20%	ALTO
>20%	MUY ALTO
Fuente: (van Staa, Gulliford, Ng, Goldacre, & Smeeth, 2014)	

La asociación del tratamiento de AR y el RCV bajo, se midió con OR de asociación y utilizamos una de las siguientes combinaciones farmacológicas:

**Tabla 13: Asociaciones de fármacos del estudio Tratamiento de AR y asociación con RCV**

---

**Asociaciones realizadas en el estudio Tratamiento de AR y asociación con RCV**

---

DMARDs + AINES

DMARDs + corticoides

DMARDs + corticoides + AINES

DMARDs + analgésicos

DMARDs + analgésicos + corticoides

DMARDs + corticoide + Biológico

---

Fuente: Historia clínica de Hospital Enrique Garcés y Carlos Andrade Marín,

Autora: Priscila Pérez V.

---

Estas combinaciones fueron obtenidas mediante modelos de regresión logística de cada combinación farmacológica por separado y se estratifico por hospital de procedencia.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata v.13.

### 3.6 Operacionalización de las Variables

**Tabla 14: Operacionalización de las Variables**

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA	Tipo de Medida
<b>INDEPENDIENTE</b> <b>TIPO DE TRATAMIENTO ANTIREUMÁTICO</b>	Cualitativa /Nominal	Tipo de medicamento que los sujetos con diagnóstico de artritis reumatoide reciben para : disminuir dolor, retardar los síntomas o mejoría clínicamente su patología	Tipo de tratamiento	Analgésicos y opioides  AINES  Corticoides  DMARDs  bDMARDS	Porcentaje
<b>DEPENDIENTE</b> <b>RIESGO</b> <b>CARDIOVASCULAR</b>	Cualitativa/ Ordinal	Factores que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular en el tiempo (para este efecto se escogió Q RISK2 que evidencia RCV a 10 años)	Tipo de riesgo cardiovascular atribuibles a artritis reumatoide	Bajo <10%  Moderado 10-15%  Alto 15-20%  Muy alto >20%	Porcentaje
<b>INDEPENDIENTE</b> <b>ARTRITIS REUMATOIDEA</b>	Cualitativa / Ordinal	Enfermedad autoinmune inflamatoria	Estadio según puntuación medida con el cuestionario DAS 28	Remisión  Bajo  Moderado  Alto	Porcentaje
<b>MODERADORA</b> <b>GENERO</b>	Cualitativa /Dicotómica	Define el sexo biológico con el que se nace	Fenotipo	Masculino  Femenino	Porcentaje
<b>MODERADORA</b> <b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>	Cualitativa / Politómica	Grado de escolaridad de los sujetos	Nivel de estudios	Primaria o menos  Secundaria  Universidad/ formación técnica	Porcentaje
<b>MODERADORA</b> <b>ADHERENCIA A TRATAMIENTO</b>	Cualitativa/ Dicotómica	Toma de la medicación de acuerdo con la dosificación y el programa prescrito	Adherencia al tratamiento	SI/NO	Porcentaje

<b>MODERADORA HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	Cualitativa/ Dicotómica	Se define como una PAS 140 mmHg o una PAD 90 mm o tomar tratamiento antihipertensivo.	DIAGNOSTICO DE HTA	SI/NO	Porcentaje
<b>MODERADORA DIABETES</b>	Cualitativa/ Dicotómica	Glicemia ayunas 126 mg/dl o 2 horas postprandial 200 mg/dl o glicemia al azar 200 mg/dl. También HbA1c 6.5% o tomar tratamiento antidiabético o utilizar insulina	DIAGNOSTICO DE DM2	SI/NO	Porcentaje
<b>MODERADORA OBESIDAD</b>	Cualitativa/ Dicotómica	cantidad excesiva de grasa corporal, esta se clasifica de acuerdo al IMC (>30kg/m <sup>2</sup> )	DIAGNOSTICO DE OBESIDAD	SI/NO	Porcentaje
<b>MODERADORA ENFERMEDAD RENAL CRONICA</b>	Cualitativa/ Dicotómica	Presencia de marcadores de daño renal (sangre, orina, imagen) por ≥3 meses de filtrado glomerular <60 ml/min/1.72m <sup>2</sup> (NKF-K/DOQ)	DIAGNOSTICO DE ERC	SI/NO	Porcentaje
<b>MODERADORA DISLIPIDEMIA</b>	Cualitativa/ Dicotómica	alteraciones en las concentraciones de los lípidos sanguíneos, componentes de las lipoproteínas circulantes, a un nivel que significa un riesgo para la salud	DIAGNOSTICO DE DISLIPIDEMIA	SI/NO	Porcentaje
<b>VARIABLES CONFUSORAS TABAQUISMO</b>	Cualitativa/ Nominal	La adicción al tabaco provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina la cual condiciona el abuso de su consumo.	Tipo de hábito tabáquico	Nunca fumador Ex fumador Fumador actual	Porcentaje
<b>VARIABLES CONFUSORAS EDAD</b>	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Edad cronológica	Número de años	Media de años de vida  (Medidas de tendencia central)
<b>VARIABLES CONFUSORAS HOSPITAL DE PROCEDENCIA</b>	Cualitativa/ Nominal	establecimiento sanitario donde se atiende a los enfermos para proporcionar el diagnóstico y tratamiento	Hospital de origen	Hospital Enrique Garcés  Hospital Carlos Andrade Marín	Porcentaje

Fuente: TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR, Autora: Priscila Pérez V

## CAPITULO IV: RESULTADOS

La tabla 15 muestra las características socio demográficas, hábitos y comorbilidad de los pacientes de nuestro estudio, se analizó una muestra de 70 pacientes con diagnóstico de AR pertenecientes a dos hospitales de la ciudad de Quito y se encontró que el 90% son mujeres, mestizas con estudios superiores o carrera técnica con una edad media de 55 años

**Tabla 15: Características de la población de estudio**

<b>Factores sociodemográficos</b>	
<b>Edad</b> , media (DS)	55.2 (14.0)
<b>Sexo</b> , (%)	
Hombre	7 (10.0)
Mujer	63 (90.0)
<b>Etnia</b> , (%)	
Mestizo	65 (92.8)
Indígena	5 (7.2)
<b>Nivel de estudios</b> , (%)	
Primaria o menos	24 (34.3)
Secundaria	19 (27.1)
Universidad o Carrera técnica	27 (38.6)
<b>Índice de masa corporal</b> kg/m <sup>2</sup> , media (DS)	26.9 (4.6)
<b>Hábitos</b>	
<b>Consumo de Alcohol</b> , (%)	
Nunca Bebedor	62 (88.6)
Ex-bebedor	3 (4.3)
Bebedor	5 (7.1)
<b>Hábito Tabáquico</b> , (%)	
Nunca Fumador	36 (51.4)
Ex-fumador	28 (40.0)
Fumador	6 (8.6)
<b>Comorbilidad</b> , (%)	
Hipertensión arterial	16 (22.9)
Dislipidemia	42 (60.0)
DE: desviación estándar, % Porcentaje	
Fuente: TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR, Autora: Priscila Pérez V.	

Del grupo de estudio (70) la media del peso de los participantes fue 26.9 ±4.6, y en su mayoría no tuvieron hábitos alcohólicos (88%) ni tabáquicos (51.4%), sin embargo, aquellos que confesaron un consumo de alcohol (7.1%) la mayoría de estos fueron varones. Con

respecto al tabaco, el 40% de los pacientes se declararon ex-fumadores y solo un 8% son fumadores activos.

Además del total de la población estudiada, el 22% de los sujetos presentaron hipertensión y el 60 % dislipidemia.

**Tabla 16: Características de los sujetos de estudio según el Hospital de procedencia.**

	Características sociodemográficas		P
	Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM)	Hospital Enrique Garcés (HEG)	
<b>Edad, media (DE)</b>	53.5 (14.2)	57.5 (13.5)	0.23
18 -44	14 (34,1)	2 (6.9)	
45 – 64	14 (34,1)	19 (65,5)	0.01*
65	13 (31,7)	8 (27,6)	
<b>Sexo</b>			
Hombre	5 (12,2)	2 (6.9)	
Mujer	36 (87,8)	27 (93,1)	0,46
<b>Etnia</b>			
Mestizo	41 (100)	24 (82,7)	
Indígena	0 (0,0)	5 (17,2)	0,06
<b>Nivel de Estudios</b>			
Primaria o menos	8 (19.5)	16 (55,2)	
Secundaria	11 (26.8)	8 (27,6)	0.002*
Universidad o Carrera técnica	22 (53,7)	5 (17,2)	
<b>Índice de masa corporal kg/m<sup>2</sup>, (%)</b>			
25	17 (41.4)	7 (24.1)	
25 -30	16 (39.0)	13 (44.8)	0.279
> 30	8 (19.5)	9 (31.3)	
<b>Hábitos</b>			
<b>Consumo de Alcohol, (%)</b>			
Nunca Bebedor	37 (90,2)	25 (86.2)	
Ex-bebedor	1 (2.4)	2 (6.9)	0.663
Bebedor	3 (7.3)	2 (6.9)	
<b>Hábito Tabáquico, (%)</b>			
Nunca Fumador	3 (10.3)	33 (80.4)	
Ex-fumador	24 (82.7)	4 (9.7)	0.000*
Fumador	2 (6.9)	4 (9.7)	

\*p <0.05 Significación estadística (la distribución entre los hospitales es diferente)

Fuente: TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR, Autora: Priscila Pérez V.

En la tabla 16 se realizó una comparación mediante el cruce de variables ( $X^2$ ) entre las poblaciones de los dos hospitales estudiados, del total de pacientes estudiados se encontró que el 58,6% (70) de los sujetos pertenecían al HCAM mientras que el 41,4 % al HEG. Los sujetos pertenecientes al HCAM tuvieron un porcentaje similar 34%, entre la distribución etaria con una media de  $53.5 \pm 14.2$ , mientras que los sujetos pertenecientes al HEG el 65 % tenía edades comprendidas entre los 45 y 65 años.

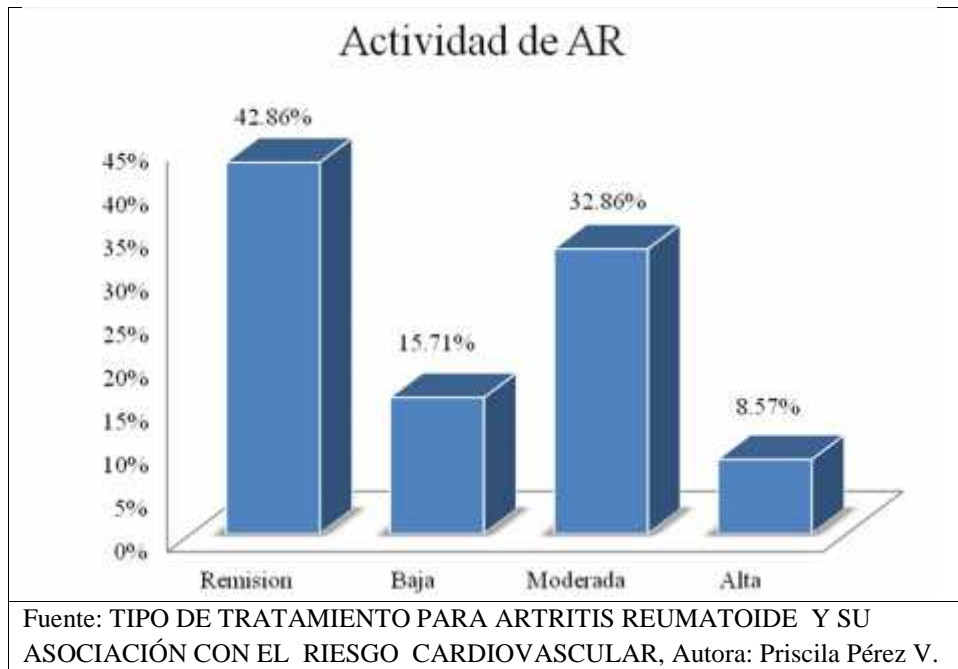
El nivel de estudios también presentó diferencias marcado por la predominancia de un menor nivel de estudios, es así como en el HEG este fue de un 55% con respecto a un 19,5% de la población en el HCAM, éste último mencionado presenta una población con estudios de formación universitaria o técnica en un 53% de los sujetos estudiados en comparación con el HEG en donde solo el 17% la tienen, con una  $p=0.002$ .

El tabaquismo mostró una distribución diferente entre las poblaciones, encontrándose un 80% de la población del HEG sin hábitos tabáquicos frente a un 10% de la población en el HCAM en donde en cambio se presentó un mayor porcentaje de ex – fumadores en un 83%, con una  $p=0.000$ .

Con respecto al género, etnia e índice de masa corporal no se encontraron diferencias entre los grupos. (Tabla 16)

En cuanto se refiere a la actividad de la enfermedad, se puede observar que tenemos un gran porcentaje de pacientes en remisión, ocupando el 42,86% de la población AR sin embargo pese a este resultado, existe un 8,57% de la población con actividad alta. (Gráfico 7)

**Gráfico 7: Actividad de la enfermedad en AR observado en el Hospital Enrique Garcés y el Hospital Carlos Andrade Marín**



**Tabla 17: Características clínicas según el hospital de procedencia**

	Características Clínicas		P
	Hospital Carlos Andrade Marín	Hospital Enrique Garcés	
<b>DAS-28, (%)</b>			
Remisión	18 (43.9)	12 (41.4)	0.00*
Leve	2 (4.9)	9 (31.0)	
Moderada	15 (36.6)	8 (27.6)	
Alta	6 (14.6)	0 (0.0)	
<b>QRisk2 , media (DE)</b>	7.4 (7.2)	12.0 (11.6)	0.04*
<b>Índice aterogénico, (%)</b>			
Bajo	30 (73.2)	16 (55.2)	0.03*
Moderado	11(26.8)	9 (31.0)	
Alto	0 (0.0)	4 (13.8)	
<b>Comorbilidad, (%)</b>			
Hipertensión arterial	6 (14.6)	6 (20.6)	0.766
Dislipidemia	18 (62.1)	24 (58.5)	
<b>Tiempo de evolución de la enfermedad, media (DE)</b>	11.8 (10.1)	11.0 (9.7)	0.733

\*p <0.05 Significación estadística (la distribución entre los hospitales es diferente)

Fuente: TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR, Autora: Priscila Pérez V.

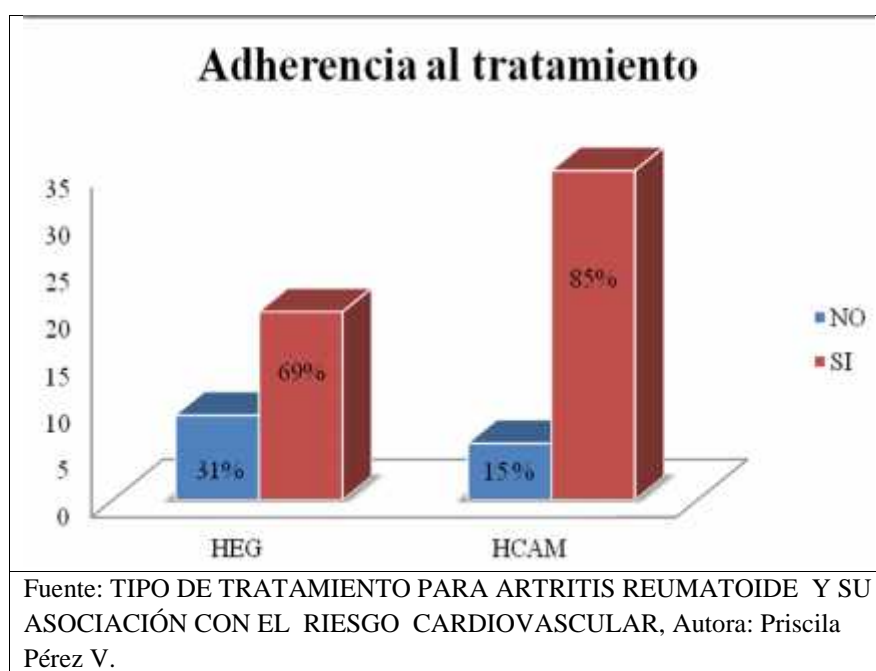
En la Tabla 17 podemos observar que dentro de las características clínicas de los grupos encontramos diferencias entre la actividad de la enfermedad artrítica, se observa que en el

HCAM presenta un 14.6% de su población con actividad alta para AR con respecto al HEG que no exhibe esta pacientes bajo esta denominación, esto con una  $p=0.00$

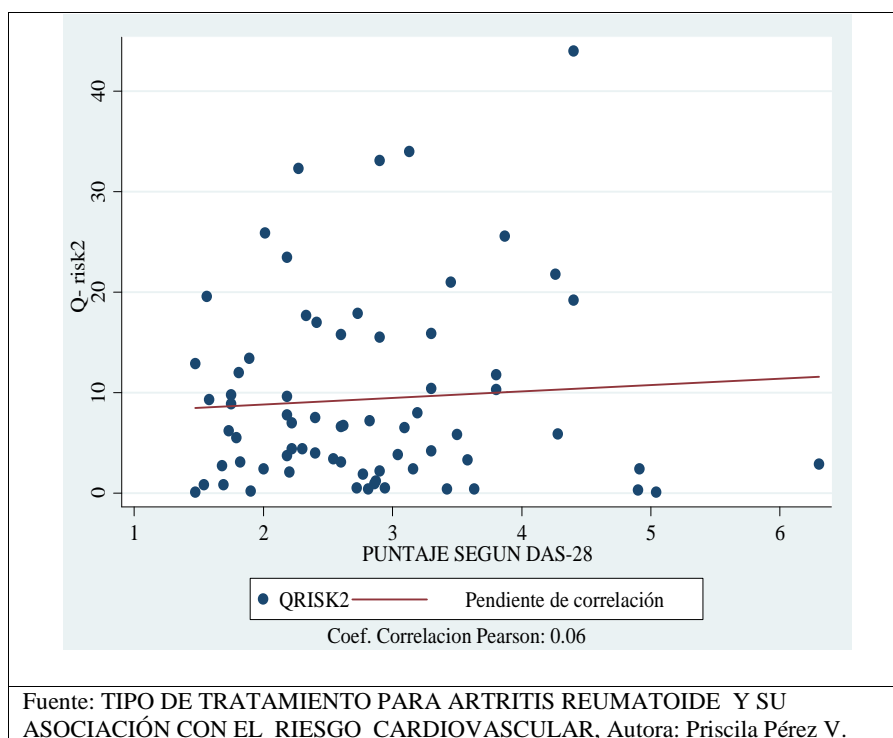
Se observó un menor índice aterogénico en los sujetos del HCAM con un 73% versus un 55% en el HEG y un índice alto de un 13.8% en el HEG frente a un índice del 0% en el HCAM, con una  $p=0.03$

Con respecto a la presencia de comorbilidades y el tiempo de evolución no se observaron diferencias entre las poblaciones

**Gráfico 8 Adherencia al tratamiento según hospital**



Con respecto a la adherencia podemos observar mayores porcentajes de adherencia en los dos hospitales, sin embargo en el HCAM se observa una adherencia mayor, la cual es del 85% vs 69% descrita en el HEG.

**Gráfico 9: Correlación entre Puntuaciones del Qrisk2 y DAS-28**

Cuando evaluamos el grado de asociación entre la actividad de la AR medido por DAS -28 con el RCV medido por el QRISK – 2 no encontramos asociación relevante, coeficiente de Correlación de Pearson: 0,06 (Gráfico 9).

**Tabla 18: Odds Ratio (IC 95%) para la probabilidad de presentar un Riesgo Cardiovascular Bajo de acuerdo al tipo de tratamiento en Artritis Reumatoide**

	Riesgo cardiovascular bajo		
	Total	HEG	HCAM
<b>Tipo de tratamiento</b>			
<b>DMARDS + AINES, (n:24)</b>			
Odds ratio (95 % CI)	1.75 (0.58 a 5.28)	1.0 (omitido )	1.42 (0.36 a 5.47)
<b>DMARDS + CORTICOIDE, ( n:45)</b>			
Odds ratio (95 % CI)	2.16 (0.77 a 6.05)	1.04 (0.23 a 4.70)	3.83 (0.90 a 16.25)
<b>DMARDS + CORTICOIDE + AINE, ( n:19)</b>			
Odds ratio (95 % CI)	5.95 (1.24 a .24)*	1.0 (omitido)	6.1 (1.14 a 33.19)*
<b>DMARDS + ANALGESICOS, (n: 21)</b>			
Odds ratio (95 % CI)	0.39 (0.13 a 1.1)	2.85 (0.27 a 29.5)	0.10 (0.02 a 0.05)*
<b>DMARDS + ANALGESICOS + CORTICOIDE, ( n:16)</b>			
Odds ratio (95 % CI)	0.54 (0.17 a 1.7)	1.25 (0.09 a 15.6)	0.31 (0.07 a 1.3)
<b>DMARDS + CORTICOIDE+ BIOLÓGICO, (n:5)</b>			
Odds ratio (95 % CI)	2.04(0.21 a 19.43)	1.0 (omitido)	1.76 (0.12 a 17.34)

\*p <0.05 Significación estadística

Fuente: TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR, Autora: Priscila Pérez V.

Cuando evaluamos las asociaciones entre el tipo de terapia para AR y la probabilidad de presentar bajo RCV encontramos asociación positiva entre los pacientes que toman algún DMARDS + corticoide + AINES ya que tienen más posibilidades de tener RCV bajo con un OR 5.9 (IC 95%: 1.14 – 33.19) al estratificar por hospital este efecto no fue cuantificable en el HEG con un resultado tan bajo que no se lo incluyó. (Tabla 18)

Con respecto a los pacientes que utilizan el siguiente esquema de tratamiento de DMARDS + analgésico (Paracetamol o Tramadol) se observó que existe un factor de riesgo entre este grupo de pacientes con un 90 % más posibilidades de presentar un riesgo cardiovascular diferente al bajo.

Con respecto a las otras asociaciones de fármacos realizadas, estas no obtuvieron puntuaciones estadísticamente significativas por lo que no se las describió.

**Tabla 19: Caracterización de los sujetos según el riesgo cardiovascular**

	Número de personas (%) por categorías de RCV a los 10 años			
	Riesgo CV <10%	Riesgo CV 10-15%	Riesgo CV 15 –20%	Riesgo CV 20%
<b>Población total, (%)</b>	47 (67.1)	6 (8.6)	8 (11.4)	7 (12.9)
<b>Grupos de edad, (%)</b>				
< 45 años	16 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
45 – 65 años	30 (90.9)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (6.1)
> 65 años	1 (4.7)	5 (23.8)	8 (38.1)	7 (33.3)
<b>Hospital, (%)</b>				
HEG	18 (62.1)	1(3.4)	4(9.8)	6 (20.7)
HCAM	29 (70.7)	5 (12.2)	4 (9.8)	3 (7.3)

% Porcentaje

Fuente: TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR, Autora: Priscila Pérez V.

En la Tabla 19 se realizó una descripción de los pacientes del estudio de acuerdo al RCV, se encontró que la mayor parte de la población estudiada presentaban un RCV bajo (<10%), sin embargo se observó que los sujetos de mayor edad presentaban un mayor RCV con respecto a los sujetos jóvenes. Mientras que el RCV Muy Alto (>20%) fue más frecuente en los pacientes del HEG.

## CAPITULO V: DISCUSION

La Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune predominante en mujeres que en hombres y que produce cambios articulares agudos y crónicos que conllevan a alteraciones óseas estructurales irreversibles, asociado a múltiples factores tanto genéticos como medioambientales, en donde se ha observado también un incremento en los eventos cardiovasculares asociados a un estado inflamatorio crónico.

En diferentes revisiones sistemáticas y meta-análisis se advierte una mortalidad incrementada pese al advenimiento de nuevos tratamientos que han disminuido considerablemente el índice de mortalidad desde 4.7/100 pacientes año (1955) a 2.0/100 pacientes año luego de 1983. (Dadoun et al., 2013)

En nuestro medio no existen estudios transversales en Artritis Reumatoide y muy pocos analizan su asociación con el riesgo cardiovascular, con respecto a lo mencionado, se encontró un solo estudio realizado en este país que compara al riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad autoinmune (A. B. A. Molina et al.), sin embargo creemos que existen importantes datos que no se analizaron como por ejemplo la asociación con fármacos recibidos o el uso de escalas de riesgo validadas para este tipo de pacientes.

A nivel mundial ha existido un interés creciente en la identificación de los grupos de riesgo junto con la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. Se puede citar los estudios como Framingham y el ATP III como pioneros en esta premisa, sin embargo en los pacientes con Artritis Reumatoide existían solo aproximaciones matemáticas para la

estimación de su riesgo, conociendo de antemano que existía un estado inflamatorio. No fue sino hasta la creación del QRISK-2 en el Reino Unido en el que se incluyen variables omitidas por otros estudios como la inclusión de etnias minoritarias y más importantemente la inclusión de la enfermedad autoinmune como factor de riesgo para el cálculo del riesgo a 10 años. (Collins & Altman, 2009, 2012) (Buitrago, 2010)

En Latinoamérica donde existe población mestiza de forma mayoritaria se han realizado estudios usando las calculadoras de riesgo creadas en base a etnia blanca y negra evidenciándose una sobreestimación de riesgo (Cortes-Bergoderi et al., 2012), por otro lado en Chile se optó por la alternativa de realizar estudios del riesgo cardiovascular con su respectiva adaptación al medio como el Framingham modificado (Núñez et al., 2009), dejando a un lado a la población con patología autoinmune principalmente la Artritis Reumatoide en la que está ampliamente demostrado que existe un grado de inflamación crónica que conlleva a un mayor riesgo cardiovascular (Amaya-Amaya et al., 2014) con revisiones sistemáticas en población latina con AR que estiman una prevalencia de hasta un 35.3% de enfermedades cardiovasculares, siendo esta aparición un predictor de un mal pronóstico (Sarmiento-Monroy et al., 2012) por lo que se demuestra que se necesita una estimación más objetiva del riesgo cardiovascular.

Creemos que nuestro trabajo es uno de los primeros en el Ecuador en utilizar calculadoras de riesgo para Artritis Reumatoide como el QRISK-2, si bien es cierto existen ya en la actualidad otras calculadoras de riesgo sin embargo no cuentan aún con actualizaciones ni validación como lo ha tenido QRISK-2. (van Staa et al., 2014) (Collins & Altman, 2010; Hippisley-Cox, Coupland, Robson, & Brindle, 2010)

La *primera pregunta* que nuestro estudio analizó fue si existía una asociación entre el tipo de tratamiento para la AR y el RCV medido por QRISK-2. Para esto se asociaron las diferentes combinaciones de fármacos para AR observadas en los hospitales del estudio, encontrándose como hallazgo significativo la asociación positiva entre la combinación DMARDS + corticoide + AINES con un bajo RCV con un OR 5.9 (IC 95%: 1.14 – 33.19). En la muestra de pacientes analizada (70) en su mayoría tenían tratamiento con DMARDS (92.85%) ya que correspondían a una población con AR ya diagnosticada, a favor de este hallazgo destaca el reconocimiento de los efectos benéficos de los DMARDS, principalmente el Metotrexate, usado como fármaco de primera línea e incluido en múltiples guías basadas en revisiones sistemáticas y metanálisis. (C. Gaujoux-Viala et al., 2014) También destaca su asociación con otros DMARDS en algoritmos de manejo de todas las guías, destacando un mayor índice de remisión de la enfermedad. (Rantalaiho, Puolakka, Korpela, Hannonen, & Mottonen, 2012)

En contraposición a los hallazgos encontrados, con respecto al uso de DMARDS y AINES su combinación es controversial, los meta-análisis mencionan que es seguro, si su administración es en el menor tiempo posible y con un seguimiento adecuado, identificando a los pacientes resistentes a la terapia inicial tan pronto como sea posible. (Cardiel et al., 2014). Por otro lado en otros estudios, los AINES se mencionan en relación a un mayor RCV con un RR 1.44 con un consumo > 22 días / mes, siendo su uso reservado para control de síntomas. (Chan et al., 2006)

El uso de corticoides a bajas dosis en combinación con DMARDS se asocia con mayores tasas clínicas de remisión (Cardiel et al., 2014), es así como en las guías de la Sociedad Francesa de Reumatología, se menciona la dosis de corticoide > 7.5 mg como un factor de

riesgo en estos pacientes, junto con el tratamiento prolongado > 6 meses. (Svensson et al., 2005) (Cécile Gaujoux-Viala et al., 2014)

Con respecto a otras asociaciones de fármacos, se encontró además que la combinación DMARDS + analgésico (Paracetamol o Tramadol) se presentó como un factor de riesgo en nuestros pacientes, con un 90 % más posibilidades de presentar un riesgo cardiovascular diferente al bajo con una OR de 0.10 (IC 95%: 0.02 a 0.05). Como sustentación a este hecho encontrado, Chan et al encontraron que el consumo mayor a 22 días al mes de paracetamol estaba relacionado a un mayor RCV. RR of 1.35 comparado con aquellos que no lo usan. (Chan et al., 2006) (Nurmohamed, 2009) Se cita también que la combinación de DMARDS con analgésicos como Paracetamol u opioides se le ha atribuido incremento en dos veces la posibilidad de presentar un evento cardiovascular en este perfil de pacientes. (Marks et al., 2011)

En lo que corresponde a los medicamentos biológicos usados en el estudio, no se observó una asociación estadísticamente significativa con una OR 2.04 (IC 95%: 0.21 a 19.43), principalmente debido al bajo número de pacientes adscritos a este tratamiento, sin embargo se conoce el efecto benéfico en el RCV asociado a AR, particularmente en aquellos que responden a la terapia. (Nurmohamed, 2009) (J. T. Molina et al., 2010)

Los resultados encontrados se pueden interpretar de muchas maneras, en el caso de la asociación DMARDS + Corticoide + AINES, perteneciente al Hospital Carlos Andrade Marín, la cual mostro ser estadísticamente significativa en relación a un menor RCV con una OR 5.9 (IC 95%: 1.14 – 33.19), pese a no ser el esquema ideal para del tratamiento de AR, muestra por un lado que el uso del corticoide fue en su mayoría 5 mg de prednisona y los

ciclos de AINES administrados fueron de 5 días al mes, siendo ésta también parte de las sugerencias de las guías mencionadas previamente por lo que justificaría el bajo RCV observado. Con respecto al tratamiento modificador de la enfermedad, pese al uso de AINES, Glucocorticoides y DMARDS es importante mencionar que la reducción en la actividad inflamatoria producida por dichos fármacos podría estar en relación a la disminución del RCV. A esto se suma además el porcentaje de adherencia al tratamiento asociado con mayores niveles de estudios y mayor acceso a servicios de salud en general en comparación con el Hospital Enrique Garcés.

Con respecto a la *segunda pregunta* se buscó si existía una asociación entre la actividad de la enfermedad medida a través del DAS- 28 y el RCV mediante la aplicación del score QRISK – 2, y pese a que del total de la población 70, una gran parte de la población presenta una actividad en remisión (42.86%) y un bajo porcentaje con actividad alta (8.75%), no se encontró asociación relevante, medido por Pearson con resultado de 0.06.

En contraposición al hallazgo descrito, en una revisión realizada sobre los factores no tradicionales que influían en mayores niveles de riesgo cardiovascular se encontró que los determinantes de una actividad alta de la enfermedad era un DAS – 28 elevado, siendo este predictor de nuevos eventos cardiovasculares más un incremento en la mortalidad tanto en la AR de reciente diagnóstico como la de larga data lo cual podría estar en relación con factores cardiovasculares potenciados por un alto índice de actividad de la enfermedad. (Amaya-Amaya et al., 2014)

Este resultado podría explicarse debido a que en el presente estudio no se contaba con una

gran población ya que fue una medida de corte transversal, teniendo acceso a solo una pequeña parte de la población, además que no se pudo medir en todos los pacientes un mismo marcador de inflamación. Junto con esto, se conoce que el PCR es más sensible y específico para la medición de la inflamación a diferencia del VSG, sin embargo no se pudo evaluar esta variable en toda la población estudiada ya que solamente en el HCAM se tuvo acceso a este reactivo. En contraposición, en un estudio retrospectivo se analizó el perfil del paciente en remisión teniendo en cuenta al PCR como variable, estas características fueron: bajos niveles de actividad de la enfermedad, VSG bajo, PCR negativo, ausencia de erosiones y articulaciones inflamadas tanto como dolorosas. (Martire et al., 2015)

Finalmente con respecto a la *tercera pregunta*, se deseó conocer el perfil de los pacientes de acuerdo con la severidad de la AR y el nivel de RCV.

Con respecto a esto, se identificó que la población con RCV Muy alto (>20%) correspondía a sujetos de más de 65 años, es decir el 33% de esta población y que en su mayoría pertenecen al Hospital Enrique Garcés (20%), los cuales tuvieron un menor nivel de estudios, un mayor sobrepeso e índice aterogénico lo que justifica los resultados encontrados.

Complementario a esta información, nuestro estudio encontró que la caracterización de pacientes con RCV Bajo (<10%) correspondía a la mayor parte de la población 47 (67%) en su mayoría pertenecientes al HCAM, debido probablemente a que esta era mayoritariamente de etapa media, entre 45 y 65 años, con mayor nivel de educación, mayor adherencia al tratamiento y menos comorbilidades.

Pero además, teniendo en cuenta que se aplicó por primera vez en nuestro medio el score QRISK-2 y que de acuerdo a la investigación realizada, se conoce que una calculadora de riesgo funcionará apropiadamente si puede predecir en la población en general los riesgos más bajos en vez de los más altos, y teniendo en cuenta que el 67.7% de la población se encasilló en el riesgo más bajo, se evidencia por tanto la eficacia de este score para medir el RCV en este tipo de pacientes. (van Staa et al., 2014)

Los puntos débiles del estudio corresponden a que se trató de una muestra pequeña, además de ser una toma de muestra que se la realizó en poco tiempo como lo es el estudio transversal, sin embargo al ser un estudio piloto abre nuevas puertas a la investigación en pacientes con enfermedades autoinmunes debido a que es una población en quien se desestima el grado de complicaciones sistémicas y cardiovasculares implícitas y tiene un rol importante en el aumento de la morbilidad y mortalidad de dichos pacientes.

Los puntos fuertes del estudio se basan en que se la realizó en dos hospitales que concentran gran parte de la población reumatológica del Ecuador debido a que es un servicio de cuarto nivel y son servicios con referencia de todas las provincias por lo que realizan seguimiento de larga data a su población.

El estudio enfocado hacia la patología autoinmune puede influir en el reconocimiento precoz de enfermedades subclínicas, la inclusión de la Artritis Reumatoide dentro de los programas de salud es importante para el manejo global de los pacientes con patología autoinmune y así facilitar la creación de guías de manejo y uso temprano de medicación para prevenir eventos cardiovasculares que conllevan a importantes grados de discapacidad.

## **CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **CONCLUSIONES**

Luego de los resultados obtenidos, nuestro estudio demuestra claramente que existieron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de tratamiento y el RCV, por lo que rechazamos la Hipótesis Nula con respecto a esta primera hipótesis. Pese a no tener las asociaciones de fármacos ideales sugeridas por las guías especializadas y meta-análisis, se encontró relación de protección en una combinación de fármacos, siempre y cuando no se exceda en su dosificación, lo cual coincide con lo observado en otros estudios y que actualmente con niveles de evidencia.

Con respecto a la segunda hipótesis, no se encontró una asociación entre el RCV y el nivel de inflamación medido por DAS-28 por lo que se acepta la Hipótesis Nula con respecto a esta asociación, estos hallazgos podrían ser debido a una baja población recolectada para el estudio por lo que se sugieren estudios con mayor población, además de la aplicación de un solo marcador inflamatorio para el uso del DAS-28.

Finalmente con respecto a la asociación entre un mayor grado de discapacidad y un mayor riesgo cardiovascular, se encontró que el perfil de paciente con AR y un mayor RCV, se observó en pacientes adultos mayores que exhibían un menor nivel de educación y que además presentaron una menor adherencia al tratamiento asociado a la presencia de mayores comorbilidades por lo que se rechaza la Hipótesis Nula con respecto a esta asociación.

De ahí que se concluye que una buena adherencia al tratamiento, específicamente reumatológico asociado a buenos servicios de salud, que garanticen la disponibilidad de

fármacos de especialidad junto a un manejo global del individuo, todo esto asociado a un mayor nivel de estudios que garanticen una mejor comprensión de las patologías presentes garantizarán un mejor control de la enfermedad junto a una prevención de la enfermedad cardiovascular asociada.

## **RECOMENDACIONES**

Concluimos que son necesarios en el país más estudios, con más población que ayuden a la caracterización epidemiológica de la patología reumatoide y la creación de guías de manejo con niveles de evidencia.

El presente trabajo enfocado hacia la patología autoinmune puede influir en el reconocimiento precoz de enfermedades subclínicas, la inclusión de la Artritis Reumatoide dentro de los programas de salud es importante para el manejo global de los pacientes con patología autoinmune por su conocido riesgo cardiovascular incrementado, junto a la creación de guías de manejo para un diagnóstico oportuno y uso temprano de medicación que evitará la aparición de importantes grados de discapacidad junto con la identificación y prevención de eventos cardiovasculares asociados a un incremento en la morbi-mortalidad. La creación de servicios de salud con Unidades de Reumatología permitirá una valoración global de la enfermedad y el acceso a mejores prácticas de manejo en pacientes con AR.

Se destaca también la importancia de un tratamiento continuo que garantice la salud de los pacientes con enfermedad autoinmune y en general patología crónica ya que es la única manera de evitar los efectos catastróficos que conlleva el uso de una medicación de forma intermitente.

Además se destaca el uso de nuevas calculadoras de riesgo que permitan una valoración real del riesgo cardiovascular en estos pacientes, por lo que se insta a la participación hospitalaria en estudios a gran nivel para su validación en la población ecuatoriana con el único objetivo de beneficiar a nuestra población y poner en conocimiento nuestra realidad.

## BIBLIOGRAFIA

- Acevedo-Vásquez, E. M. (2012). Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú. *Rev Soc Peru Med Interna*, 25(1), 31.
- Adlan, A. M., Lip, G. Y., Paton, J. F., Kitas, G. D., & Fisher, J. P. (2014). *Autonomic function and rheumatoid arthritis—A systematic review*. Paper presented at the Semin Arthritis Rheum.
- Agarwal, D., & Malaviya, A. N. (2013). A study of the conventional cardiovascular disease (CVD) risk factors in rheumatoid arthritis (RA) among Indians. *Indian Journal of Rheumatology*, 8(1), 19-23. doi: 10.1016/j.injr.2012.12.006
- Al-Aly, Z., Pan, H., Zeringue, A., Xian, H., McDonald, J. R., El-Achkar, T. M., & Eisen, S. (2011). Tumor necrosis factor-alpha blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis. *Transl Res*, 157(1), 10-18. doi: 10.1016/j.trsl.2010.09.005
- Al-Saadany, H. M., Hussein, M. S., Gaber, R. A., & Zaytoun, H. A. (2015). Th-17 cells and serum IL-17 in rheumatoid arthritis patients: Correlation with disease activity and severity. *The Egyptian Rheumatologist*(0). doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2015.01.001>
- Alamanos, Y., & Drosos, A. A. (2005). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 4(3), 130-136.
- Aldahlawi, A. M., Elshal, M. F., Ashgan, F. T., & Bahlas, S. (2015). Chemokine receptors expression on peripheral CD4-lymphocytes in rheumatoid arthritis: coexpression of CCR7 and CD95 is associated with disease activity. *Saudi Journal of Biological Sciences*.
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., . . . Cohen, M. D. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of

- Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 62(9), 2569-2581.
- Aletaha, D., & Smolen, J. (2005). The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 23(5), S100.
- Amaya-Amaya, J., Montoya-Sanchez, L., & Rojas-Villarraga, A. (2014). Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int*, 2014, 367359. doi: 10.1155/2014/367359
- Andrianakos, A., Trontzas, P., Christoyannis, F., Kaskani, E., Nikolia, Z., Tavaniotou, E., . . . Group, E. S. (2006). Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)*, 45(12), 1549-1554. doi: 10.1093/rheumatology/ke1140
- Antonopoulos, S. (2002). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106(3143), 3421.
- Arnab, B., Biswadip, G., Arindam, P., Shyamash, M., Anirban, G., & Rajan, P. (2013). Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? *J Cardiovasc Dis Res*, 4(2), 102-106. doi: 10.1016/j.jcdr.2012.09.003
- Association, A. D. (2013). Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes care*, 36(Suppl 1), S11.
- Aviña-Zubieta, J. A., Choi, H. K., Sadatsafavi, M., Etminan, M., Esdaile, J. M., & Lacaille, D. (2008). Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 59(12), 1690-1697.

- Barber, C. E., Smith, A., Esdaile, J. M., Barnabe, C., Martin, L. O., Faris, P., . . . Marshall, D. (2014). Best practices for cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis: A systematic review of guideline recommendations and quality indicators. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. doi: 10.1002/acr.22419
- Bartels, C. M., Kind, A. J., Thorpe, C. T., Everett, C. M., Cook, R. J., McBride, P. E., & Smith, M. A. (2012). Lipid testing in patients with rheumatoid arthritis and key cardiovascular-related comorbidities: a medicare analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 42(1), 9-16. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.01.005
- Bartoloni, E., Alunno, A., Bistoni, O., & Gerli, R. (2010). How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev*, 9(10), 701-707. doi: 10.1016/j.autrev.2010.06.001
- Belmonte Serrano, M. Á. (2008). Is the DAS28 Score the Most Adequate Method to Estimate Activity in Rheumatoid Arthritis? Clinimetric Considerations and Simulations Scenarios. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 4(5), 183-190. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5743\(08\)70185-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5743(08)70185-0)
- Boyer, J. F., Gourraud, P. A., Cantagrel, A., Davignon, J. L., & Constantin, A. (2011). Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 78(2), 179-183. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016
- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., . . . Hanna, S. E. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Buitrago, F. (2010). La ecuación de riesgo cardiovascular QRISK2 obtiene mejores parámetros de calibración y discriminación que la ecuación NICE-Framingham. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 17(9), 640.

- Bykerk, V. P., & Massarotti, E. M. (2012). The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford)*, *51 Suppl 6*, vi16-20. doi: 10.1093/rheumatology/kes281
- Cardiel, M. H., Díaz-Borjón, A., del Mercado Espinosa, M. V., Gámez-Nava, J. I., Fabris, L. A. B., Tena, C. P., . . . Arreola, J. E. A. (2014). Update of the Mexican college of rheumatology guidelines for the pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*, *10(4)*, 227-240.
- Cardoso Santos, R., Nasser Figueiredo, V., Cláudio Martins, L., Haro Moraes, C. d., Quinaglia, T., Boer-Martins, L., . . . Moreno Junior, H. (2012). Infliximab reduces cardiac output in rheumatoid arthritis patients without heart failure. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, *58(6)*, 698-702. doi: 10.1016/s2255-4823(12)70274-6
- Carmona, L., Cross, M., Williams, B., Lassere, M., & March, L. (2010). Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *24(6)*, 733-745. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.001
- Collins, G. S., & Altman, D. G. (2009). An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. *BMJ*, *339*, b2584. doi: 10.1136/bmj.b2584
- Collins, G. S., & Altman, D. G. (2010). An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ*, *340*, c2442. doi: 10.1136/bmj.c2442
- Collins, G. S., & Altman, D. G. (2012). Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ*, *344*, e4181. doi: 10.1136/bmj.e4181
- Combe, B., & Rincheval, N. (2015). Early lessons from the recent-onset rheumatoid arthritis cohort ESPOIR. *Joint Bone Spine*, *82(1)*, 13-17. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.07.003

- Corrales, A., Gonzalez-Juanatey, C., Peiro, M. E., Blanco, R., Llorca, J., & Gonzalez-Gay, M. A. (2014). Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*, *73*(4), 722-727. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203101
- Corrao, S., Messina, S., Pistone, G., Calvo, L., Scaglione, R., & Licata, G. (2013). Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, *167*(5), 2031-2038. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.057
- Cortes-Bergoderi, M., Thomas, R. J., Albuquerque, F. N., Batsis, J. A., Burdiat, G., Perez-Terzic, C., . . . Lopez-Jimenez, F. (2012). Validity of cardiovascular risk prediction models in Latin America and among Hispanics in the United States of America: a systematic review. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *32*(2), 131-139.
- Crowson, C. S., Matteson, E. L., Roger, V. L., Therneau, T. M., & Gabriel, S. E. (2012). Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*, *110*(3), 420-424. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.044
- Cugno, M. (2011). Cardiovascular events and survival in rheumatoid arthritis: effects of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Transl Res*, *157*(1), 6-9. doi: 10.1016/j.trsl.2010.10.003
- Curtis, J. R., Perez-Gutthann, S., Suissa, S., Napalkov, P., Singh, N., Thompson, L., . . . Actemra Pharmacoeconomics, B. (2015). Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*, *44*(4), 381-388. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.07.006
- Chan, A. T., Manson, J. E., Albert, C. M., Chae, C. U., Rexrode, K. M., Curhan, G. C., . . . Fuchs, C. S. (2006). Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*, *113*(12), 1578-1587.

- Chandirasekar, R., Kumar, B. L., Jayakumar, R., Uthayakumar, V., Jacob, R., & Sasikala, K. (2015). Evaluation of clinical and cytogenetic parameters in rheumatoid arthritis patients for effective diagnosis. *Clin Chim Acta*, 439, 77-83. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.005
- Chatzikiyriakidou, A., Voulgari, P. V., Lambropoulos, A., & Drosos, A. A. (2013). Genetics in rheumatoid arthritis beyond HLA genes: What meta-analyses have shown? *Semin Arthritis Rheum*, 43(1), 29-38. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.12.003>
- Choy, E., Ganeshalingam, K., Semb, A. G., Szekanecz, Z., & Nurmohamed, M. (2014). Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. doi: 10.1093/rheumatology/keu224
- Chung, C. P., Giles, J. T., Petri, M., Szklo, M., Post, W., Blumenthal, R. S., . . . Bathon, J. M. (2012). Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 41(4), 535-544. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.004
- Chung, W. S., Lin, C. L., Peng, C. L., Chen, Y. F., Lu, C. C., Sung, F. C., & Kao, C. H. (2013). Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction--a nationwide retrospective cohort study. *Int J Cardiol*, 168(5), 4750-4754. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.233
- D'Agostino, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117(6), 743-753.
- Dadoun, S., Zeboulon-Ktorza, N., Combescure, C., Elhai, M., Rozenberg, S., Gossec, L., & Fautrel, B. (2013). Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years:

- Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 80(1), 29-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.02.005>
- Danninger, K., Hoppe, U. C., & Pieringer, H. (2014). Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis? *International journal of rheumatic diseases*.
- de Matos Soeiro, A., Haddad, M., Feres de Almeida, M. C., Ruppert, A. D., & Serrano, C. V. (2012). Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: What is known about this relationship and what can currently be done for affected patients? *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 31(3), 225-231. doi: 10.1016/j.repce.2012.01.011
- Deane, K. D., Norris, J. M., & Holers, V. M. (2010). Preclinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation, and future directions for investigation. *Rheum Dis Clin North Am*, 36(2), 213-241. doi: 10.1016/j.rdc.2010.02.001
- Douglas, G., & Channon, K. M. (2014). The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*, 42(9), 480-484. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.06.011
- Englund, M., Joud, A., Geborek, P., Felson, D. T., Jacobsson, L. T., & Petersson, I. F. (2010). Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. *Rheumatology (Oxford)*, 49(8), 1563-1569. doi: 10.1093/rheumatology/keq127
- Espino-Lorenzo, P., Manrique-Arija, S., Urena, I., Jimenez-Nunez, F. G., Lopez-Lasanta, M., Romero-Barco, C. M., . . . Fernandez-Nebro, A. (2013). Baseline comorbidities in patients with rheumatoid arthritis who have been prescribed biological therapy: a case control study. *Reumatol Clin*, 9(1), 18-23. doi: 10.1016/j.reuma.2012.05.012
- Favalli, E. G., Biggioggero, M., & Meroni, P. L. (2014). Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: Still an “anchor” drug? *Autoimmun Rev*, 13(11), 1102-1108.

- Firestein, G. S. (2013). Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. 1059-1108.e1055. doi: 10.1016/b978-1-4377-1738-9.00069-4
- Frost, P. H., Davis, B. R., Burlando, A. J., Curb, J. D., Guthrie, G. P., Isaacsohn, J. L., . . . Stamler, J. (1996). Serum Lipids and Incidence of Coronary Heart Disease Findings From the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Circulation*, *94*(10), 2381-2388.
- Garcia-Bermudez, M., Gonzalez-Juanatey, C., Lopez-Mejias, R., Teruel, M., Corrales, A., Miranda-Filloo, J. A., . . . Gonzalez-Gay, M. A. (2012). Study of association of CD40-CD154 gene polymorphisms with disease susceptibility and cardiovascular risk in Spanish rheumatoid arthritis patients. *PLoS One*, *7*(11), e49214. doi: 10.1371/journal.pone.0049214
- Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Cantagrel, A., Dougados, M., Fautrel, B., Mariette, X., . . . Combe, B. (2014). Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, *81*(4), 287-297.
- Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Cantagrel, A., Dougados, M., Fautrel, B., Mariette, X., . . . French Society for, R. (2014). Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, *81*(4), 287-297. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.05.002
- Gaujoux-Viala, C., Mouterde, G., Baillet, A., Claudepierre, P., Fautrel, B., Le Loët, X., & Maillefert, J.-F. (2012). Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: Which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*, *79*(2), 149-155. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.04.008>
- Gerszten, R. E., & Tager, A. M. (2012). The Monocyte in Atherosclerosis—Should I Stay or Should I Go Now? *New England Journal of Medicine*, *366*(18), 1734-1736.

- Gomez-Vaquero, C., Corrales, A., Zacarias, A., Rueda-Gotor, J., Blanco, R., Gonzalez-Juanatey, C., . . . Gonzalez-Gay, M. A. (2013). SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, *15*(4), R91. doi: 10.1186/ar4271
- Gómez, A. (2011). Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, *06*(Supl.3), 33-37.
- González-Gay, M. A., & González-Juanatey, C. (2014). Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. *Ann Rheum Dis*, *73*(7), 1281-1283.
- Gonzalez-Gay, M. A., Gonzalez-Juanatey, C., Miranda-Fillooy, J. A., Garcia-Porrúa, C., Llorca, J., & Martin, J. (2006). Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*, *60*(10), 673-677. doi: 10.1016/j.biopha.2006.09.006
- Graf, J., Scherzer, R., Grunfeld, C., & Imboden, J. (2009). Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*, *4*(7), e6242. doi: 10.1371/journal.pone.0006242
- Gullick, N. J., & Scott, D. L. (2011). Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *25*(4), 469-483.
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Robson, J., & Brindle, P. (2010). Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ*, *341*.
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Vinogradova, Y., Robson, J., May, M., & Brindle, P. (2007). Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*, *335*(7611), 136.
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Vinogradova, Y., Robson, J., Minhas, R., Sheikh, A., & Brindle, P. (2008). Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*, *336*(7659), 1475-1482.

- Hochberg, M. C., Silman, A. J., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., & Weisman, M. H. (2014). *Rheumatology: Expert Consult-Online*: Elsevier Health Sciences.
- Irurita, M., López y Juan, L., Irurita, J., Teresa Martínez de Saavedra, M., Déniz, C., Antonio López y Juan, J., . . . Sánchez García, F. (2007). Utilidad del índice aterogénico en la predicción de enfermedad coronaria prematura. *Clínica e investigación en arteriosclerosis*, *19*(3), 136-142.
- Jeffery, R. C. (2014). Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*, *42*(5), 231-236. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.02.011
- Keeling, S. O., Teo, M., & Fung, D. (2011). Lack of cardiovascular risk assessment in inflammatory arthritis and systemic lupus erythematosus patients at a tertiary care center. *Clin Rheumatol*, *30*(10), 1311-1317. doi: 10.1007/s10067-011-1747-9
- Kivity, S., Zafrir, Y., Loebstein, R., Pauzner, R., Mouallem, M., & Mayan, H. (2014). Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: A cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev*, *13*(11), 1109-1113.
- Kostoglou-Athanassiou, I., Athanassiou, P., Lyraki, A., Raftakis, I., & Antoniadis, C. (2012). Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, *3*(6), 181-187.
- Maria, A. T. J., Le Quellec, A., Jorgensen, C., Touitou, I., Rivière, S., & Guilpain, P. (2014). Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev*, *13*(11), 1149-1159.
- Marks, J. L., Colebatch, A. N., Buchbinder, R., & Edwards, C. J. (2011). Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *The Cochrane Library*.
- Martire, M. V., Marino Claverie, L., Duarte, V., Secco, A., & Mammani, M. (2015). Factors Associated With Sustained Remission in Patients With Rheumatoid Arthritis.

*Reumatología Clínica (English Edition)*(0). doi:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2015.01.003>

- Micha, R., Imamura, F., von Ballmoos, M. W., Solomon, D. H., Hernán, M. A., Ridker, P. M., & Mozaffarian, D. (2011). Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, *108*(9), 1362-1370.
- Mjaavatten, M. D., & Bykerk, V. P. (2013). Early rheumatoid arthritis: The performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for diagnosing RA. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *27*(4), 451-466. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2013.09.001>
- Molina, A. B. A., Guerrero, M. A. S., Palacios, M. d. C. O., & Reyes, F. M. Riesgo cardiovascular en pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide.
- Molina, J. T., Sala, R. S., Valverde, V. R., Mola, E. M., de la Fuente, J. L. M., Álvaro, I. G., . . . Gualda, E. B. (2010). Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, *6*(1), 23-36.
- Monk, H. L., Muller, S., Mallen, C. D., & Hider, S. L. (2013). Cardiovascular screening in rheumatoid arthritis: a cross-sectional primary care database study. *BMC Fam Pract*, *14*, 150. doi: 10.1186/1471-2296-14-150
- Mouterde, G., Baillet, A., Gaujoux-Viala, C., Cantagrel, A., Wendling, D., Le Loët, X., & Schaeffer, T. (2011). Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*, *78*(6), 587-592.
- Naguib, A., Elsayy, N., Aboul-enein, F., & Hossam, N. (2011). The relation between serum visfatin levels and cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis. *Alexandria Journal of Medicine*, *47*(2), 117-124. doi: 10.1016/j.ajme.2011.07.005
- Núñez, L., Marrugat, J., Mujica, V., Escobar, M. C., Jiménez, A. L., Pérez, P., & Palomo, I. (2009). Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de

- Framingham adaptada para la población chilena. *Revista médica de Chile*, 137(10), 1273-1282.
- Nurmohamed, M. T. (2009). Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 8(8), 663-667. doi: 10.1016/j.autrev.2009.02.015
- O'Tousa, D., & Grahame, N. (2014). Habit formation: Implications for alcoholism research. *Alcohol*, 48(4), 327-335. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.02.004>
- Olivares Martinez, E., Hernandez Ramirez, D. F., Nunez-Alvarez, C. A., & Cabiedes, J. (2011). [Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis]. *Reumatol Clin*, 7(1), 68-71. doi: 10.1016/j.reuma.2009.09.010
- Peters, M. J., Symmons, D. P., McCarey, D., Dijkmans, B. A., Nicola, P., Kvien, T. K., . . . Nurmohamed, M. T. (2010). EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 69(2), 325-331. doi: 10.1136/ard.2009.113696
- Popa, C., Van Tits, L., Barrera, P., Lemmers, H., van den Hoogen, F., Van Riel, P., . . . Stalenhoef, A. (2009). Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor alpha inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*, 68(6), 868-872.
- Prete, M., Racanelli, V., Digiglio, L., Vacca, A., Dammacco, F., & Perosa, F. (2011). Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. *Autoimmun Rev*, 11(2), 123-131.
- Quintero Rodríguez, H. J., Pila Pérez, R., Pila Peláez, R., & Hernández Benedicto, R. (2008). Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 12, 0-0.

- Rantalaiho, V., Puolakka, K., Korpela, M., Hannonen, P., & Mottonen, T. (2012). Long-term results of the FIN-RACo trial; treatment with a combination of traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs is an excellent option in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 30(4 Suppl 73), S27-S31.
- Reiner, Ž., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M.-R., Wiklund, O., . . . Durrington, P. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*, 32(14), 1769-1818.
- Ridker, P. M., Buring, J. E., Rifai, N., & Cook, N. R. (2007). Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama*, 297(6), 611-619.
- Ridker, P. M., Paynter, N. P., Rifai, N., Gaziano, J. M., & Cook, N. R. (2008). C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction The Reynolds Risk Score for Men. *Circulation*, 118(22), 2243-2251.
- Ruysen-Witrand, A., Fautrel, B., Saraux, A., Le Loët, X., & Pham, T. (2011). Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*, 78(1), 23-30.
- Sahebari, M., Mirfeizi, Z., Rezaieyazdi, Z., Rafatpanah, H., & Goshyeshi, L. (2014). 25 (OH) vitamin D serum values and rheumatoid arthritis disease activity (DA S28 ESR). *Caspian journal of internal medicine*, 5(3), 148.
- Sakkas, L. I., Bogdanos, D. P., Katsiari, C., & Platsoucas, C. D. (2014). Anti-citrullinated peptides as autoantigens in rheumatoid arthritis—relevance to treatment. *Autoimmun Rev*, 13(11), 1114-1120.

- Sandoo, A., Dimitroulas, T., Toms, T. E., Hodson, J., Veldhuijzen van Zanten, J. J., Smith, J. P., & Kitas, G. D. (2012). Clinical remission following treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists is not accompanied by changes in asymmetric dimethylarginine in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*, *45*(16-17), 1399-1403. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.092
- Sarmiento-Monroy, J. C., Amaya-Amaya, J., Espinosa-Serna, J. S., Herrera-Diaz, C., Anaya, J. M., & Rojas-Villarraga, A. (2012). Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review in latin america. *Arthritis*, *2012*, 371909. doi: 10.1155/2012/371909
- Shahmohamadnejad, S., Vaisi-Raygani, A., Shakiba, Y., Kiani, A., Rahimi, Z., Bahrehmand, F., . . . Pourmotabbed, T. (2015). Association between butyrylcholinesterase activity and phenotypes, paraoxonase192 rs662 gene polymorphism and their enzymatic activity with severity of rheumatoid arthritis: correlation with systemic inflammatory markers and oxidative stress, preliminary report. *Clin Biochem*, *48*(1-2), 63-69. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.08.016
- Shrivastava, A. K., Singh, H. V., Raizada, A., Singh, S. K., Pandey, A., Singh, N., . . . Sharma, H. (2015). Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Allergologia et Immunopathologia*, *43*(1), 81-87. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.11.003>
- Singh, H. V., Shrivastava, A. K., Raizada, A., Singh, S. K., Pandey, A., Singh, N., . . . Sharma, H. (2013). Atherogenic lipid profile and high sensitive C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*, *46*(12), 1007-1012. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.03.023>
- Singh, J. A., Furst, D. E., Bharat, A., Curtis, J. R., Kavanaugh, A. F., Kremer, J. M., . . . Saag, K. G. (2012). 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 (Hoboken)*, 64(5), 625-639. doi: 10.1002/acr.21641
- Soubrier, M., Barber Chamoux, N., Tatar, Z., Couderc, M., Dubost, J. J., & Mathieu, S. (2014). Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 81(4), 298-302. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.01.009
- Stone, N. J., Merz, C. N. B., ScM, F., Blum, F. C. B., McBride, F. P., Eckel, F. R. H., . . . Shero, F. S. T. (2013). 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.
- Strang, A. C., Bisoesndial, R. J., Kootte, R. S., Schulte, D. M., Dallinga-Thie, G. M., Levels, J. H., . . . Tak, P. P. (2013). Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*, 229(1), 174-181. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.031
- Svensson, B., Boonen, A., Albertsson, K., van der Heijde, D., Keller, C., & Hafström, I. (2005). Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: A two-year randomized trial. *Arthritis & Rheumatism*, 52(11), 3360-3370.
- Symmons, D. P., & Gabriel, S. E. (2011). Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*, 7(7), 399-408. doi: 10.1038/nrrheum.2011.75
- Tillin, T., Hughes, A. D., Whincup, P., Mayet, J., Sattar, N., McKeigue, P. M., . . . Group, S. S. (2014). Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE--

- Southall And Brent REvisited). *Heart*, 100(1), 60-67. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304474
- Tornero Molina, J., Sanmartí Sala, R., Rodríguez Valverde, V., Martín Mola, E., Marengo de la Fuente, J. L., González Álvaro, I., . . . Batlle Gualda, E. (2010). Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, 6(1), 23-36.
- Tournadre, A., Tatar, Z., Pereira, B., Chevreau, M., Gossec, L., Gaudin, P., . . . Dougados, M. (2015). Application of the European Society of Cardiology, Adult Treatment Panel III and American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for cardiovascular risk management in a French cohort of rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol*, 183C, 149-154. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.069
- Toussirot, E., & Roudier, J. (2007). Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein–Barr virus: an update. *Joint Bone Spine*, 74(5), 418-426.
- Turesson, C., Jacobsson, L., & Bergström, U. (1999). Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*, 38(7), 668-674. doi: 10.1093/rheumatology/38.7.668
- Turesson, C., Schaid, D. J., Weyand, C. M., Jacobsson, L., Goronzy, J. J., Petersson, I. F., . . . Dechant, S. A. (2005). The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 7(6), R1386-1393.
- van Breukelen-van der Stoep, D. F., Klop, B., van Zeben, D., Hazes, J. M., & Castro Cabezas, M. (2013). Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? *Atherosclerosis*, 231(1), 163-172. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.006
- van Halm, V. P., Peters, M. J., Voskuyl, A. E., Boers, M., Lems, W. F., Visser, M., . . . Nurmohamed, M. T. (2009). Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for

- cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*, 68(9), 1395-1400. doi: 10.1136/ard.2008.094151
- van Staa, T.-P., Gulliford, M., Ng, E. S.-W., Goldacre, B., & Smeeth, L. (2014). Prediction of Cardiovascular Risk Using Framingham, ASSIGN and QRISK2: How Well Do They Predict Individual Rather than Population Risk? *PLoS One*, 9(10), e106455.
- Vennapusa, B., De La Cruz, L., Shah, H., Michalski, V., & Zhang, Q.-Y. (2011). Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) Measured by the Streck ESR-Auto Plus Is Higher Than With the Sediplast Westergren Method A Validation Study. *American journal of clinical pathology*, 135(3), 386-390.
- Verstappen, S. M. M., & Symmons, D. P. M. (2011). What is the outcome of RA in 2011 and can we predict it? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25(4), 485-496. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2011.10.008>
- Wells, G., Becker, J. C., Teng, J., Dougados, M., Schiff, M., Smolen, J., . . . van Riel, P. L. (2009). Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*, 68(6), 954-960. doi: 10.1136/ard.2007.084459

## ANEXOS

## Anexo 1: Calculadora Electrónica de RCV

 Welcome to the QRISK<sup>®</sup>2-2014 risk calculator: <http://qrisk.org>

This calculator is only valid if you do not already have a diagnosis.

**About you**

Age (25-84):

Sex:  Male  Female

Ethnicity:

UK postcode: leave blank if unknown

Postcode:

---

**Clinical information**

Smoking status:

Diabetes status:

Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?

Chronic kidney disease?

Atrial fibrillation?

On blood pressure treatment?

Rheumatoid arthritis?

— Leave blank if unknown

Cholesterol/HDL ratio:

Systolic blood pressure (mmHg):

Body mass index

Height (cm):

Weight (kg):

**Welcome to the QRISK<sup>®</sup>2-2014 cardiovascular disease risk calculator**

Welcome to the QRISK<sup>®</sup>2-2014 Web Calculator. You can use this calculator to work out your risk of having a heart attack or stroke over the next ten years by answering some simple questions. It is suitable for people who do not already have a diagnosis of heart disease or stroke.

The QRISK<sup>®</sup>2 algorithm has been developed by doctors and academics working in the UK National Health Service and is based on routinely collected data from many thousands of GPs across the country who have freely contributed data for medical research. It is updated annually each April, refitted to the latest data to remain as accurate as possible.

Whilst QRISK2 has been developed for use in the UK, it is being used internationally. For non-UK use, if the postcode field is left blank the score will be calculated using an average value. Users should note, however, that CVD risk is likely to be under-estimated in patients from deprived areas and over-estimated for patients from affluent areas. All medical decisions need to be taken by a patient in consultation with their doctor. The authors and the sponsors accept no responsibility for clinical use or misuse of these score.

The science underpinning the QRISK<sup>®</sup>2 equations has been published here:

- [Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2, BMJ 2008;336:1475-82](#)

Click [here](#) for more information on QRISK<sup>®</sup>2.

Calculate risk over  years.

Copyright © 2008-14 ClinRisk Ltd. ALL RIGHTS RESERVED.

Materials on this web site are protected by copyright law. Access to the materials on this web site for the sole purpose of personal educational and research use only. Where appropriate a single print out of a reasonable proportion of these materials may be made for personal education, research and private study. Materials should not be further copied, photocopied or reproduced, or distributed in electronic form. Any unauthorised use or distribution for commercial purposes is expressly forbidden. Any other unauthorised use or distribution of the materials may constitute an infringement of ClinRisk Ltd's copyright and may lead to legal action.

For avoidance of doubt, any use of this site as a web service to obtain a QRISK<sup>®</sup>2 score for any purpose is expressly forbidden. Similarly, use of this website for developing or testing software of any sort is forbidden unless permission has been explicitly granted.

QRISK<sup>®</sup> is a registered trademark of the University of Nottingham and EMIS. Website and risk engine built by ClinRisk Ltd.

**Anexo 2: Hoja de Encuesta**

NOMBRE Y APELLIDOS: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_  
 FECHA DE ENTREVISTA: \_\_\_\_\_ ENTREVISTADOR: Dra. Priscila Pérez Vinueza  
 HEG \_\_\_ HCAM \_\_\_

**SECCIÓN A: DATOS DEMOGRÁFICOS**

EDAD .....

SEXO Hombre ..... Mujer .....

**ETNIA**

Blanco  
 Mestizo  
 Indígena  
 Afroecuatoriano  
 Otro.....

**NIVEL DE ESTUDIOS**

Analfabeto  
 Primaria  
 Secundaria  
 Universidad/ formación técnica

**SECCIÓN B: SIGNOS VITALES****Tensión arterial (Brazo derecho)**

Si se toma en brazo izquierdo por no poder en brazo derecho, especificarlo

PAS ..... mm/Hg PAD ..... mm/Hg

PESO..... TALLA.....

**SECCIÓN C: HABITOS**

Ex-fumador  
 No-fumador  
 Fumador leve (< 10 u/d)  
 Fumador moderado (10-19 u/d)  
 Fumador severo ( ≥ 20 u/d)

Ex - alcohólico  
 No – alcohólico  
 Alcohólico ocasional  
 Alcohólico habitual

**SECCIÓN D: FARMACOS**

ACETAMINOFEN Y AINES .....SI..... NO.....  
 CORTICOIDE .....SI..... NO.....  
 METOTREXATO .....SI..... NO.....  
 LEFLUNOMIDE .....SI..... NO.....  
 SULFASALAZINA .....SI..... NO.....  
 CLOROQUINA .....SI..... NO.....  
 BIOLÓGICO .....SI..... NO.....

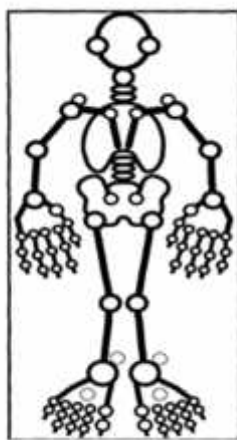
**SECCIÓN D: ADHERENCIA**

ADHERENCIA A FARMACOS SI..... NO.....

**SECCIÓN D: HISTORIA CLINICA**

DIABETES	SI.....	NO.....
	DM1.....	DM2.....
HTA	SI.....	NO.....
FIBRILACION AURICULAR	SI.....	NO.....
ENFERMEDAD RENAL CRONICA	SI.....	NO.....
DISLIPIDEMIA	SI.....	NO.....
ANGINA O INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN FAMILIAR DE 1º GRADO <60 AÑOS	SI.....	NO.....

**SECCIÓN E: DAS - 28**



**DAS - 28**

- NAD
- NAI
- VAS
- VSG-PCR
- TOTAL

Tiempo de evolución

**SECCIÓN E: LABORATORIO**

PCR	.....
VSG	.....
COLESTEROL TOTAL	.....
HDL	.....

### **Anexo 3: Consentimiento Informado**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

DRA PRISCILA PEREZ VINUEZA, POSTGRADO MEDICINA INTERNA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

TIPO DE TRATAMIENTO PARA ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL “HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS” Y “HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN” DE LA CIUDAD DE QUITO DESDE SEPTIEMBRE HASTA NOVIEMBRE 2014

HEG \_\_\_\_\_ HCAM \_\_\_\_\_ FECHA: DIA: \_\_\_\_ MES: \_\_\_\_ AÑO: \_\_\_\_\_

#### **PARTE 1: INFORMACION**

Mi nombre es Priscila Pérez Vinueza, soy estudiante postgradista de último año de la especialidad de Medicina Interna, me encuentro estudiando sobre la Artritis Reumatoide y su repercusión en el Riesgo Cardiovascular, ya que se ha visto que esta por si sola puede elevar el riesgo cardiovascular en casi 1.5 a 2 veces más, de ahí que deseo realizar un estudio e invitarlo a usted a formar parte de él.

Su participación es totalmente voluntaria, si tiene alguna duda, siéntase libre de preguntar.

La investigación está dirigido a pacientes con Artritis Reumatoide que se encuentran actualmente en control por el Servicio de Reumatología y durará 10 semanas en total, en las cuales se lo contactará telefónicamente para la entrevista, le solicitaremos datos para llenar un cuestionario a fin de conocer más de usted y se complementará con una muestra de sangre con un perfil de colesterol y marcadores inflamatorios, el cual se realizará por una sola ocasión, usted tendrá acceso a su información en cualquier momento, no existen riesgos asociados al mismo ya que solo se aplicará un formulario.

La información que obtengamos en este proyecto de investigación se mantendrá confidencial, cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre como paciente.

Por favor si tiene alguna duda antes, durante o después de este interrogatorio consulte por información.

#### **PARTE 2: CONSENTIMIENTO**

Yo \_\_\_\_\_ mayor de edad, identificado con CC. N° \_\_\_\_\_ y como paciente\_\_\_\_ o como responsable\_\_\_\_ del paciente \_\_\_\_\_ identificado con CI: \_\_\_\_\_ autorizo a la Dra. Priscila Pérez Vinueza, estudiante de

postgrado de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, para la aplicación de formulario, teniendo en cuenta que he sido informado claramente sobre la razón de este estudio.

Al firmar este documento reconozco que los he leído o que me ha sido leído y explicado y que comprendo perfectamente su contenido y que todas las preguntas que he formulado han sido respondidas o explicadas en forma satisfactoria. Comprendiendo estas premisas, doy mi consentimiento para el inicio de este tratamiento.

FIRMA DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

CC. O HUELLA: \_\_\_\_\_

FIRMA DEL TESTIGO O RESPONSABLE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL TESTIGO O RESPONSABLE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

CC. O HUELLA: \_\_\_\_\_

RELACIÓN CON EL PACIENTE: \_\_\_\_\_

FIRMA DEL MÉDICO O PROFESIONAL DE LA SALUD: \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL PROFESIONAL: \_\_\_\_\_

CC: \_\_\_\_\_

Nº DEL REGISTRO: \_\_\_\_\_

El paciente no puede firmar por:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_