NUEVOS FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis

JENNY CAROLINA AMAYA AMAYA
Médica. Profesora Auxiliar de Carrera

TRABAJO DE GRADO
Presentado como requisito para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

Director
JUAN MANUEL ANAYA. MD, PhD

Co-Director
ADRIANA ROJAS VILLARRAGA. MD

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario - Universidad CES
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Epidemiología
Bogotá
Noviembre de 2012

NUEVOS FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

Correspondencia al autor: Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA): Carrera 24 # 63C-69, 3er piso, Bogotá, Colombia. Teléfonos: 3499650. Fax 3499390.
E-mail: crea.autoinmunidad@gmail.com

Instituciones participantes

- Centro de Estudio de enfermedades autoinmunes CREA (Escuela de medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario)
- Riesgo de Fractura CAYRE IPS.
- Art Médica S.A.S.

AGRADECIMIENTOS

Muy especialmente al Dr. Juan Manuel Anaya, por permitirme hacer parte del equipo del CREA, crecer y desempeñarme en él como médica e investigadora. Por sus constantes enseñanzas y apoyo, por su comprensión y buena disposición en mostrarme una visión diferente de la vida y fortalecerme en ser cada día mejor. Gracias por permitirme creer.

De igual forma, a la Dra. Adriana Rojas Villarraga, por su entera dedicación, su paciencia y sus consejos, por su entereza y por estar siempre ahí para no permitirme desfallecer, por infundir la pasión a la clínica, a nuestros pacientes y a la investigación como un todo.

A los dos, mil gracias por su ejemplo, en todo el sentido de la palabra: como personas, como clínicos e investigadores.

A todos los miembros del CREA por sus invaluables contribuciones y generaciones de discusiones académicas para el enriquecimiento y realización de este trabajo. De una forma muy especial a los doctores Juan Camilo Sarmiento Monroy, Ana Catalina Herrera Díaz, Rubén Darío Mantilla y Ricardo Pineda Tamayo, por su participación activa en cada uno de los pasos llevados a cabo para la culminación de este trabajo.

A los pacientes, por su buena disposición y colaboración para con el grupo investigativo. Son ellos y su bienestar lo que nos motiva a realizar investigación de excelente calidad en nuestro medio.

A mis padres por su inquebrantable apoyo y ayuda incondicional, por su tolerancia y comprensión con cada una de las tareas emprendidas, y que son culminadas satisfactoriamente y se ven reflejadas en este trabajo.

A mi familia y amigos, por su tolerancia y paciencia, por que siempre están ahí, independientemente de las circunstancias.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen
Abstract
1. INTRODUCCIÓN 8
1.1 Generalidades 8
1.2 Problema 9
1.3 Justificación 10
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 11
3. MARCO TEÓRICO 11
3.1 Epidemiología de la ECV en AR 13
3.2 Aterosclerosis 14
3.3 Factores de riesgo tradicionales 17
3.4 Factores de riesgo no tradicionales 19
3.4.1 Genéticos 19
3.4.2 Relacionados-AR 20
3.4.3 Otros 22
3.5 Tratamiento 24
4. PROPÓSITO 26
5. OBJETIVOS 26
5.1 Objetivo general 26
5.2 Objetivos específicos 27
6. METODOLOGÍA 27
6.1 Diseño 27
6.2 Población, Recolección de la Información y RSL 27
6.2.1 Población 27
6.2.1.1 Tamaño de la muestra 28
6.2.2 Revisión Sistemática de la Literatura 28
6.3 Criterios de inclusión 30
6.3.1 Pacientes 30
6.3.2 Artículos para la RSL 30
6.4 Criterios de exclusión 31
6.4.1 Pacientes 31
6.4.2 Artículos para la RSL 31
6.5 Variables 31
6.5.1 Sociodemográficas 31
6.5.2 Clínicas 31
6.5.3 Paraclínicas 32
6.5.4 Evaluación de factores de riesgo tradicionales 33
6.5.5 Medidas antropométricas 34
6.6 Calidad del dato, control de sesgos y errores 34
6.6.1 Errores 34
6.6.2 Sesgos 35

6.7 Plan de análisis 36
6.8 Aspectos éticos 36
7. RESULTADOS 38
7.1 Análisis tipo corte transversal 38
7.1.1 Análisis univariado 38
7.1.2 Análisis bivariado de los factores de riesgo ECV 40
7.1.3 Efecto de los factores de riesgo no tradicionales 43
7.2 Revisión sistemática de la literatura 43
7.2.1 Factores de riesgo no tradicionales ECV en AR 45
8. DISCUSIÓN 46
8.1 Factores de riesgo no tradicionales para ECV y AR 48
8.1.1 Autoinmunidad familiar 51
8.1.2 Tareas del hogar 51
8.1.3 Glucocorticoides 52
8.1.4 Duración de la enfermedad 52
8.2 Limitaciones del estudio 53
8.3 Observaciones finales y conclusiones 53
9. BIBLIOGRAFÍA 54
10.ANEXOS 84
10.1 Manual de codificación de variables 84
10.2 Consentimiento informado 90
10.3 Aprobación de comités de ética 93
10.4 Formatos de recolección de información 95
10.4.1 Antecedentes generales 95
10.4.2 Artritis reumatoide 96
10.4.3 Registro de laboratorios 98
10.4.4 Familiograma 99
10.4.5 Cuestionario de evaluación en salud 101
10.5 Cronograma 102
10.6 Abreviaturas 103
10.7 Revisión sistemática de la literatura 105

RESUMEN

Introducción: Dado que la enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más común de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide (AR), el objetivo fue determinar los factores asociados a esta complicación en una serie amplia de pacientes colombianos. Adicionalmente, se efectuó una revisión sistemática de la literatura para abordar el estado del arte sobre los factores de riesgo no tradicionales para la ECV en AR.

Métodos: Estudio analítico, de tipo corte transversal en el que 800 pacientes colombianos con AR se evaluaron teniendo en cuenta variables asociadas a ECV. Se siguieron las pautas de los elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (PRISMA).

Resultados: Colesterol ≥200 mg/dL (OR 3.44; IC 95% 2.21-5.38; p<0.0001), índice de masa corporal anormal (OR 1.70; IC 95% 1.12-2.58; p=0.011), fueron factores de riesgo tradicionales significativamente asociados con ECV en estos pacientes. Como factores no tradicionales de riesgo, autoinmunidad familiar (OR 2.03; IC 95% 1.13-3.65; p=0.017), más de 10 años de enfermedad (OR 2.12; IC 95% 1.36-3.29; p=0.001), trabajadores en las tareas del hogar (OR 2.29; IC 95% 1.45-3.61; p<0.0001), uso de esteroides sistémicos (OR 2.51; IC 95% 1.18-5.37; p=0.017) se asociaron con ECV en nuestra población. A través de la revisión sistemática varios factores y resultados relacionados con las ECV fueron confirmados e identificados.

Conclusiones: Los factores de riesgo tradicionales no explican completamente las altas tasas de ECV en los pacientes con AR. Así, factores de riesgo no tradicionales, relacionados con autoinmunidad se reconocen ahora y actúan sinérgicamente, como predictores de esta comorbilidad.

Términos DeCS:
Artritis Reumatoide, Enfermedades Cardiovasculares, Hipertensión, Trombosis de las Arterias Carótidas, Trombosis, Trombosis Venosa Profunda de la Extremidad Superior, Trombosis de la Vena, Accidente Cerebrovascular, Infarto del Miocardio. Enfermedad Coronaria, Polimorfismo Genético, Cadenas HLA-DRB1, Anticuerpos, Factor Reumatoide, Anticuerpos Antifosfolípidos, Inflamación, Proteína C-Reactiva, Sedimentación Sanguínea, Citocinas, Esteroides, Hipotiroidismo, Escolaridad, Nódulo Reumatoide.

Palabras Clave:
Epítope compartido, Anticuerpos anti-péptido citrulinado, Anticuerpos anti-Proteínas de Choque Térmico, Anticuerpos anti-LDL Oxidado, Anticuerpos anti-Células endoteliales, Actividad de la enfermedad, Severidad de la enfermedad, Duración de la enfermedad, Manifestaciones Extra-articulares, Poliautoinmunidad
Autoinmunidad Familiar, Amas de Casa, Labores relacionados con el Hogar.

ABSTRACT

Background: Since cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of mortality in patients with rheumatoid arthritis (RA) we aimed to determine factors associated with such a complication in a large series of Colombian patients. Furthermore, a systematic literature review was performed to address the state of the art about non-traditional risk factors for CVD in RA.

Methods: This was a cross-sectional analytical study in which 800 consecutive Colombian patients with RA were assessed for variables associated with CVD. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses guidelines were followed in data extraction, analysis, and reporting of articles selected.

Results: Cholesterol ≥200 mg/dL (OR 3.44; IC 95% 2.21-5.38; p<0.0001), abnormal body mass index (OR 1.70; IC 95% 1.12-2.58; p=0.011), were all traditional risk factors significantly associated with CVD in Colombians. As non-traditional risk factors, familial autoimmunity (OR 2.03; IC 95% 1.13-3.65; p=0.017), more than 10 years of duration of the disease (OR 2.12; IC 95% 1.36-3.29; p=0.001), patients working on household duties (OR 2.29; IC 95% 1.45-3.61; p<0.0001), use of systemic steroids (OR 2.51; IC 95% 1.18-5.37; p=0.017), were associated with CVD in our population. Through the systematic review several factors and outcomes related to CVD were confirmed and identified.

Conclusions Traditional risk factors do not completely explain the high rates of CVD in patients with RA, thus novel risk factors related to autoimmunity are now recognized predicting the presence of CVD. Our results may assist health professionals and policymakers in making decisions about CVD in patients with RA.

MeSH Terms
"Arthritis, Rheumatoid", "Cardiovascular Diseases", "Hypertension", "Carotid Artery Diseases", "Thrombosis", "Venous Thrombosis", "Stroke", "Myocardial Infarction", "Coronary Artery Disease", "Polymorphism, Genetic", "HLA-DRB1 Chains", "Antibodies", "Rheumatoid Factor", "Antibodies, Antiphospholipid", "Inflammation", "C-Reactive Protein", "Blood Sedimentation", "Cytokines", "Glucocorticoids", "Hypothyroidism", "Educational Status", "Rheumatoid Nodule".

Key Words
Shared epitope, Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, Heat-shock protein 60/65 antibodies, Oxidized LDL antibodies, Endothelial cell antibodies, Disease Activity, Disease Severity, Disease Duration, Extra-articular manifestations, Polyautoimmunity, Familial Autoimmunity, Housewife, Household duties.

NUEVOS FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ARTRITIS REUMATOIDE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

La artritis reumatoide (AR) es la artropatía autoinmune más común en todo el mundo. La prevalencia global en los países desarrollados varía de 0,5 a 1,0% (1). La esperanza de vida para los pacientes con AR es de tres a diez años inferior a la de la población general (2). Además de las articulaciones dartrodiales, la AR puede afectar prácticamente cualquier órgano conduciendo así a múltiples manifestaciones extra-articulares (MEA), siendo predictores importantes de severidad y mal pronóstico. La enfermedad cardiovascular (ECV), es considerada una MEA, y la principal causa de muerte en esta población (2,3).

Varios estudios han evaluado los factores de riesgo tradicionales para desarrollar ECV en la población con AR. La obesidad, dislipidemia, edad avanzada, antecedentes familiares de ECV, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hiperhomocisteinemia, síndrome metabólico (SM), estilo de vida inadecuado (inactividad física, malos hábitos nutricionales), hipertensión (HTA), género masculino y el tabaquismo son algunos de los factores más estudiados. Sin embargo, el aumento de la prevalencia de ECV en la AR no se explica completamente por estos factores de riesgo clásicos.

Factores de riesgo no tradicionales han sido también identificados y clasificados en tres grupos (3): Genéticos (por ejemplo, los alelos HLA-DRB1 epítope compartido [EC]), relacionados a la AR (por ejemplo, anticuerpos, marcadores inflamatorios, alta actividad de la enfermedad, enfermedad de larga data, y ciertos medicamentos), y otros (por ejemplo, hipotiroidismo, los factores trombogénicos, y otros biomarcadores) (4).

A pesar de la gran cantidad de literatura publicada sobre este tema, no se encontró ninguna revisión sistemática disponible que condense las conclusiones relevantes acerca de los nuevos factores de riesgo. Por lo tanto, el propósito de este estudio fue determinar los factores asociados con la ECV en una serie de pacientes colombianos con AR, abordando el estado del arte sobre los factores de riesgo no tradicionales y su importante influencia para el desarrollo de ECV en la AR mediante una revisión sistemática de la literatura (RSL).

1.2 Problema

La incidencia anual de la AR es altamente variable (12 a 1,200 por 100,000 habitantes) pero nada despreciable para tenerla en cuenta dentro de los protocolos de salud pública (5), dado que al corresponder a una patología crónica, multiorgánica y con una base autoinmune de por medio, supone un constante estado pro-inflamatorio, que se considera uno de los pilares para desarrollar ECV (1).

La ECV es el principal predictor de pobre pronóstico en estos pacientes. Muchos estudios han demostrado la alta prevalencia de ECV en muchas enfermedades autoinmunes (EAI), siendo la AR una de las mejores documentadas (5–16). Pero el problema radica, en que la mayoría se han centrado en los factores de riesgo clásicos o también llamados tradicionales, sin lograr una adecuada concatenación con aquellos factores no clásicos que sinérgicamente actúan para el desarrollo y severidad de ECV en AR.

Por citar algunos ejemplos, la seropostividad, en especial para el anticuerpo anti-péptido citrulinado (anti-CCP), como lo es la DM2 para la población general, actúa como un factor de riesgo independiente para ECV (17). El estado pro-inflamatorio (9), la resistencia a la insulina (18), hiperhomocisteinemia (19) y el estrés oxidativo (20) son características comunes tanto para la AR como para la aterosclerosis.

Sin embargo, el exceso de eventos cardiovasculares (CV) observados en pacientes con AR no son ciento por ciento explicados por estos factores tradicionales (9,20). De allí nació el interés por identificar factores de riesgo “no tradicionales” (6,7) tales como polimorfismos genéticos, auto-anticuerpos, algunos medicamentos, la duración de la enfermedad y el desarrollo de otras MEA, en orden de explicar el desarrollo temprano de disfunción endotelial, incremento en el grosor de la íntima-média de las arterias y finalmente una acelerada aterosclerosis. (2).

Los hallazgos de estos nuevos factores de riesgo, también nos permite realizar una mejor descripción de los subfenotipos que afectan a los pacientes, incluyendo hipertensión, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria (EAC), infarto agudo de miocardio (IAM), anginas, arritmias, disfunción ventricular diastólica, falla cardiaca congestiva (FCC), trombosis y enfermedad arterial periférica (21–24).

La expectativa de vida para estos pacientes se encuentra notablemente disminuida (3-10 años menos que la población general) (25). Actualmente la cardiopatía isquémica (CI) secundaria a aterosclerosis es la causa más prevalente de muerte en pacientes con AR (26). La ECV es la responsable del 30-50% de todas las muertes en AR (27). Por lo tanto la AR añade un peso más fuerte a la mortalidad por ECV en el mundo entero (28,29).

Por todo lo anterior, se requiere que se tome de manera más seria y acusiosa la evaluación de los pacientes con AR. Tal véz es un llamado de atención al personal y al sistema de salud, acerca de que la AR no se trata solo del compromiso articular, sino que se debe realizar una adecuada estimación de la actividad y progresión de la enfermedad, en la evaluación objetiva de los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, ojalá, desde los estadios tempranos, aportando manejos agresivos, al igual que promoviendo adecuados estilos de vida en orden de disminuir las tasas de morbi-mortalidad en estos pacientes.

1.3 Justificación

La ECV es una de las principales causas de mortalidad en el mundo; la organización mundial de la salud en el continente americano atribuye que la ECV incrementará más del 60% entre el año 2000 y 2020, a menos que se tomen medidas preventivas (30). En Colombia la tasa ajustada de mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio es de 235/100,000 habitantes; en Estados Unidos de 204/100,000; y en Canadá es de 136/100,000. La tasa de incidencia de mortalidad en Latinoamérica y el Caribe debido a CI y ACV es de 55.8/100,000 y 44.8/100,000 habitantes, respectivamente. Más discriminadamente, la tasa estimada de mortalidad por IAM es de 71.4/100,000 habitantes en Colombia y 180/100,000 habitantes en Estados Unidos (31).

Dado los problemas que conocemos acerca del sistema de seguridad social de la nación, la poca disponibilidad de tiempo para una evaluación integral de los pacientes, incluidos aquellos con AR, se necesitan estudios que den a conocer los puntos clave o pivote en el seguimiento de los mismos, optimizando así el tiempo y calidad de la consulta.

Los pacientes con AR presentan eventos CV, fatales y no fatales, más frecuentemente cuando son comparados con controles sanos, aun ajustando por edad y género (53,54). En estos pacientes se ha descrito un aumentado riesgo de mortalidad que oscila entre el 30-50%, aunque algunos estudios la han llegado a reportar hasta un 70%, especialmente en pacientes que cursan con AR de más de 10 de evolución (6,27,55). Sumado a lo anterior, también se encuentra que los pacientes con AR tienen una disminución de la expectativa de vida entre 3 y 18 años (10)

En nuestro medio, el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes, (CREA) ha venido trabajando en la línea de ECV y AR, arrojando resultados plausibles y objetivos para ser tenidos en cuenta en la práctica clínica diaria. Este estudio, como complemento de lo anterior, enfatiza acerca de los factores tradicionales, conocidos ampliamente por el mundo médico y sobre todo, en los factores no tradicionales, algunos previamente identificados por el CREA.

Para dar peso a los hallazgos encontrados en el presente estudio, se realizó una revisión sistemática y crítica de la literatura mundial, encontrando más factores de riesgo no clásicos, y de esta forma, dando aún más argumentos para tener en cuenta en cada valoración que se le realice a un paciente con AR, y así poder mejorar la calidad de vida, reducir las tasas de morbimortalidad y costos por hospitalización, medicamentos e incapacidades generadas por el padecimiento de ECV en pacientes con AR.

Tal vez en un futuro, estos hallazgos y la concatenación de le evidencia científica permitan generación de nuevas políticas en salud y permitan así, ayudar a los profesionales de la salud y responsables políticos (legisladores) en la toma de decisiones acerca de las ECV en los pacientes con AR.

2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son los factores de riesgo no tradicionales para desarrollar algún subfenotipo de enfermedad cardiovascular en pacientes colombianos con artritis reumatoide?

¿Qué factores de riesgo no tradicionales, a nivel mundial, han sido asociados en la aparición de cualquier subfenotipo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide?

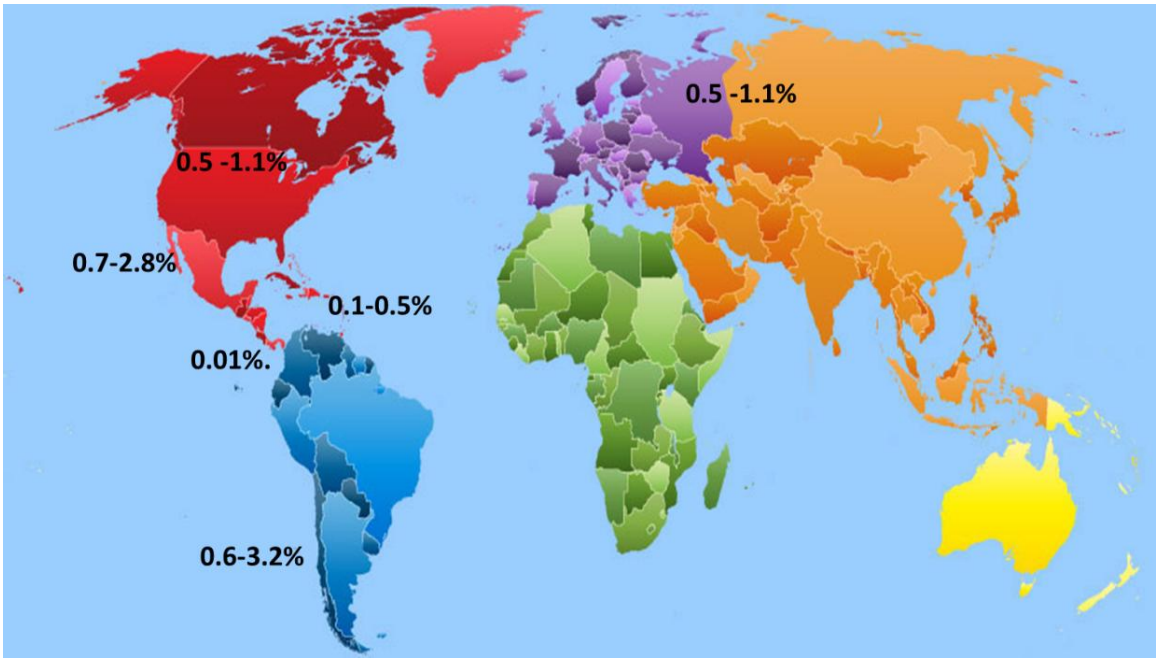
3. MARCO TEÓRICO

La AR es una patología autoinmune, inflamatoria y crónica, que afecta principalmente a las articulaciones diartrodiales, causando poliartritis de forma simétrica, hipertrofia de la membrana sinovial, destrucción osteocartilaginosa y deformidad articular, que genera un importante deterioro en la calidad de vida de los pacientes (32,33). Sin embargo, el compromiso autoinmune es sistémico, permitiendo la aparición de MEA, entre las que encontramos nódulos cutáneos, compromiso pulmonar, episcleritis, vasculitis y ECV (34–36). Todo lo anterior conlleva al incremento en las comorbilidades (37,38), discapacidad (33,39), deterioro en la calidad de vida (32,40), y prematura mortalidad (41,42), siendo ésta última dos veces mayor que la de la población general (34,43).

La AR es una patología multifactorial, donde los aspectos genéticos influyen hasta un 60% en su inicio y desenlace. El restante porcentaje corresponde a la participación del medio ambiente, mezclas culturales, hormonas, condición del sistema inmunológico y mecanismos epigenéticos (34). De acuerdo a la mayoría de estudios epidemiológicos, ésta patología afecta a todas las razas y

áreas geográficas, con una frecuencia de presentación importante que varía entre 0.5 y 1.1% en las poblaciones estudiadas del norte de Europa y Norte América (44,45). Sin embargo, para los países en vía de desarrollo, se ha reportado una prevalencia menor (entre 0.1-0.5%) incluyendo población latinoamericana (43,44,46). Por ejemplo, en Argentina, Splindler et al. (47) reportaron una prevalencia estimada (por 1,000 habitantes) de 1.97 (IC 95% 1.8-2) para ambos sexos, 0.6 (IC 95% 0.49-0.73) para hombres y 3.2 (IC 95% 2.9-3.5) para mujeres. Por otro lado, Pelaéz-Ballestas et al. (48) encontró una prevalencia de 0.7-2.8% en pacientes Mexicanos, y Anaya et al. (49) en una población colombiana afro-descendiente demostró una prevalencia del 0.01%. En la figura 1, se presenta un panorama general de la epidemiología de la AR, basado en los diferentes estudios nombrados anteriormente.

Figura 1. Prevalencia de AR a nivel mundial.



La edad de inicio oscila entre los 30-50 años de edad, siendo en las mujeres 3 veces más frecuente que en los hombres, con una razón de 4:1 (38,44,50). La tasas de incidencia a nivel mundial (casos por 100 habitantes) oscilan entre el 0.01 en el sur de Europa hasta el 0.3 en Asia (44). Además, la incidencia incrementa con la edad, pero parece alcanzar una meseta alrededor de la sexta década de la vida (51). La incidencia en los Estados Unidos de América, en cambio, se ha estimado entre 25 hombres por 100.000 y 54 mujeres por 100.000 personas (36,52)

3.1 Epidemiología de la ECV en AR

La ECV es una de las principales causas de mortalidad en el mundo; la organización mundial de la salud en el continente americano atribuye que la ECV incrementará más del 60% entre el año 2000 y 2020, a menos que se tomen medidas preventivas (30). En Colombia la tasa ajustada de mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio es de 235/100,000 habitantes; en Estados Unidos de 204/100,000; y en Canadá es de 136/100,000. La tasa de incidencia de mortalidad en Latinoamérica y el Caribe debido a CI y ACV es de 55.8/100,000 y 44.8/100,000 habitantes, respectivamente. Más discriminadamente, la tasa estimada de mortalidad por IAM es de 71.4/100,000 habitantes en Colombia y 180/100,000 habitantes en Estados Unidos (31).

También se debe tener en cuenta que los individuos que viven en países en vía de desarrollo, tienen aún más factores de riesgo, dado por inadecuados hábitos de vida, mayor sedentarismo, pobre acceso a servicios de salud y que confieren mayores tasas de mortalidad por ECV. De esta forma, es indispensable promover los hábitos de vida saludable entre la población general y en pacientes con diagnóstico temprano de AR, en orden de prevenir la ECV. En países específicos de Latinoamérica, la CI en Cuba muestra la mayor tasa de mortalidad por ECV: 140.1/100,000 habitantes, seguido por Puerto Rico con una tasa de 100.7/100,000 habitantes (31). La importancia de estos números radica en el hecho en que ellos pueden ser analizados, también, desde la perspectiva del incremento del riesgo de ECV en pacientes con AR en comparación a la población general. Así, es importante discriminar las tasas de mortalidad por pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, tales como la AR.

Los pacientes con AR presentan eventos CV, fatales y no fatales, más frecuentemente cuando son comparados con controles sanos, aun ajustando por edad y género (53,54). En estos pacientes se ha descrito un aumentado riesgo de mortalidad que oscila entre el 30-50%, aunque algunos estudios la han llegado a reportar hasta un 70%, especialmente en pacientes que cursan con AR de más de 10 de evolución (6,27,55). Sumado a lo anterior, también se encuentra que los pacientes con AR tienen una disminución de la expectativa de vida entre 3 y 18 años (10).

Respecto a la prevalencia de ECV en Latinoamérica Cisternas et al. (56) reportó tasas de 46.4%, mientrás que Brasil (57,58), Colombia (2,59,60), y Argentina (61,62), mostraron una prevalencia similar: 47.4, 35.1 y 30.5% respectivamente. En Mexico (63–67) se ha reportado, en promedio una prevalencia de 20.9% para ECV en pacientes con AR.

En cohortes retrospectivas se ha demostrado que la AR es un factor de riesgo para desarrollar IAM (OR 1.21, IC 95% 1.03-1.42) luego de controlar otros factores de riesgo (68). Por otro lado, Solomon et al.(26) y Sattar et al. (10) han

encontrado un riesgo relativo ajustado para ECV de 1,48 y para IAM de 2 (IC 95% 1.23-3.29) en mujeres sanas, el cual se incrementa a 3,1 cuando la enfermedad tiene más de 10 años de duración.

En estos pacientes la severidad de la enfermedad coronaria está incrementada, algunos autores han encontrando una mayor recurrencia de eventos coronarios agudos cuando son comparados con controles (57.5% vs 30%, p=0.013) así como un incremento en la mortalidad relacionada a éstas recurrencias (40% vs 15%, p=0.012) (69); de igual manera en estudios recientes se ha demostrado éste aumento de la mortalidad luego de presentar IAM (47% dentro de los dos siguientes años) en pacientes con AR (70).

Del mismo modo, se ha demostrado un aumento de la calcificación de arterias coronarias y carotideas en los pacientes con AR de larga data, cuando son comparados con aquellos que tienen AR temprana o controles sanos y éste incremento del compromiso coronario está relacionado con otros factores como reactantes de fase aguda, tabaquismo y presencia de anti-CCP, ajustado por edad (71,72). La presencia de enfermedad ateroesclerótica subclínica, confirmada a través de doppler carotídeo en pacientes con AR, también ha sido demostrada, llamando la atención que en un 60% de éstos pacientes se han documentado MEA (73).

A nivel universal se ha descrito el alto costo de la AR por diversos factores, siempre resaltando la presencia de la ECV como una de las principales. En Colombia, también se ha demostrado que la ECV es el principal determinante del alto costo en los pacientes hospitalizados con AR y a la vez es la comorbilidad mas frecuente en éste grupo (59).

3.2 Aterosclerosis

Los estudios sobre la fisiopatología de la formación de la placa ateromatosa y su proceso de ruptura hasta la generación del evento coronario agudo han venido ampliándose en los últimos años, demostrando especialmente la participación de un mecanismo inflamatorio y molecular que puede compartir muchas características con la fisiopatología de enfermedades autoinmunes, como la AR.

La aterosclerosis es una patología multifactorial, crónica e inflamatoria que se caracteriza por la infiltración de la capa íntima de monocitos/macrófagos activados y linfocitos T activados y por la producción de múltiples citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α) e interferón-γ (IFN-γ) (74,75). En esta enfermedad las arterias experimentan un gradual engrosamiento de la capa íntima, lo que causa una disminución de la elasticidad, estrechamiento de la luz, y por consiguiente, reducción del flujo sanguíneo. Los vasos sanguíneos más frecuentemente afectados y con mayor

relevancia clínica son la aorta, las coronarias, las carótidas y las arterias cerebrales (75).

Históricamente, el incremento de la incidencia de la aterosclerosis en la AR ha sido atribuido al aumento de los factores de riesgo tradicionales, tales como dislipidemia, tabaquismo, obesidad, sedentarismo y DM2 (76), algunos de ellos provocados o exacerbados por la terapia con esteroides [2]. Por otro lado, la aterosclerosis ha sido sugerida como otra EAI donde jugarían un papel muy importante los anticuerpos contra las proteínas de choque térmico (HSPs) y anticuerpos anti-lipoproteína de baja densidad oxidada (anti-LDL-ox) (74,78). Esta teoría también ha sido sustentada por el incremento de los niveles de TNF en la AR, el cual interfiere con la función endotelial, favorece la inducción de estrés oxidativo y bloquea la activación de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Este último fenómeno es un evento temprano en la aterogénesis y altera, a su vez, la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON) endotelial, el cual es un marcador de disfunción del endotelio. El incremento de los niveles de TNF además favorece la síntesis hepática de la proteína C reactiva (PCR), la cual tiene relación con la severidad del compromiso aterosclerótico (79).

Las teorías acerca de la actividad pro-aterosclerótica de las AR se basan en la disfunción endotelial, cambios en el metabolismo de los lípidos, mecanismos inflamatorios que alteran la homeostasis endotelial, el músculo liso vascular y la activación de componentes celulares de la placa aterosclerótica (7). También se ha reportado una alteración del balance de la respuesta Th1 y Th2, la elevación de marcadores inflamatorios, la expresión de moléculas de adhesión y la expresión de endotelina (8).

La activación de las células inflamatorias, principalmente macrófagos, favorece la liberación de enzimas que interfieren en la desestabilización de la placa aterosclerótica y en la degradación de sus componentes, ésta activación es esencial también en la fisiopatogénesis de la AR. Por otra parte, la neoangiogénesis y la expresión de múltiples moléculas de adhesión a nivel local tienen un papel muy importante en el desarrollo del fenómeno inflamatorio en los dos niveles (sinovial y endotelial) (80). El accidente cerebrovascular (ACV) y el IAM son los más frecuentemente relacionados con la ruptura de la placa aterosclerótica y la aterotrombosis (74).

La evidencia de una aterosclerosis acelerada en las arterias de pacientes con AR (81) proviene de los estudios ultrasonográficos de las arterias carótidas. El engrosamiento de la íntima-media (EIM) y la presencia de placas no obstructivas en las arterias carótidas, son medidas de aterosclerosis temprana que están relacionadas directamente con la severidad y la extensión de la enfermedad coronaria. La mayoría de estudios han mostrado un EIM en las arterias carótidas en pacientes con AR, asociado con un incremento en la (81,82) la cual también ha sido demostrada en un 60% de forma subclínica por

medio de doppler carotídeo (72,81). En otros estudios se ha encontrado un mayor compromiso aterosclerótico carotídeo en pacientes con AR de larga evolución, cuando son comparados con pacientes de la misma edad pero con menor tiempo de duración de la enfermedad (72).

En la fisiopatología de la aterosclerosis también han sido involucrados patógenos infecciosos, tales como *C.pneumonia, M.pneumonia* y *H.pylori,* citomegalovirus (CMV), virus del Epstein-Barr y virus herpes simplex tipo 1. La seropositividad para estos agentes infecciosos se ha relacionado con la presencia de aterosclerosis, re-estenosis después de angioplastia coronaria y estenosis vascular en trasplantes. El CMV induce la expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y citoquinas pro-inflamatorias; también es capaz de inducir autoinmunidad por mimetismo molecular. El suero de los pacientes con ECV muestra alta prevalencia de anticuerpos contra HSPs60, que comparte proteínas con el CMV. Además, el *H. pylori* también comparte similitud con la HSPs60, lo que podría contribuir a la generación de anticuerpos y el daño vascular (83).

En la tabla 1, se resumen algunos mecanismos compartidos en el proceso aterogénico y en al fisiopatología de la AR.

Tabla 1: Mecanismo compartidos por aterosclerosis y AR

		Aterosclerosis	**AR**
Activación Mqs	TNF-α	+	+
	Metaloproteinasa	+ (AI)	+
	IL-6	+	+
	Activación de mastocitos	+	+
Activación células T	IL-2 Receptor Soluble	+ (AI)	+
	CD3+	+ (AI)	+
	CD4+ CD28-	+ (AI)	+
	CD4+ IFN-ɣ+	+ (AI)	+
	Balance Th1/Th2	+ (AI)	+
Activación células B	Autoanticuerpos (LDL-ox, HSP)	+	±
	Factor Reumatoide	---	+
	PCR	+ (AI)	++
	Moléculas de adhesion celular	+	+
	Endotelina	+	+
	Neoangiogénesis	+	+

Modificado de (5): AR: Artritis reumatoide; AI: Angina inestable; Mqs: Macrófagos; TNF: Factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: Interleucina 6; IL-2: Interleucina 2; IFN-ɣ: Interferón gamma; LDL-ox: Lipoproteína de baja densidad oxidada; HSP: Proteínas de choque térmico; PCR: Proteína C reactiva.

3.3 Factores de riesgo tradicionales

La tabla 2, resume los factores de riesgo tradicionales conocidos para el desarrollo de ECV, independientemente de la enfermedad, que según estudios previos se han reportado en desbalance en la AR.

Tabla 2. Factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de ECV en AR.

Factor de Riesgo	Observación	Referencias
HTA	Correlación moléculas inflamatorias	(56,58–60,84–89)
Obesidad	Junto con elevado puntaje en Framingham score, asociación con > EIM.	(90–92)
DM2	Resistencia a la insulina	(2,58,61,65,67,89)
Dislipidemia	Aumento LDL y TAG, disminución HDL.	(2,55,85,89,93–95)
IMC anormal	> liberación de anti-LDL-ox	(2,58,67,87,88,96,97),
Historia familiar	Genética	(92,98).
Edad	> 51 años	(2,76,99)
Género masculino	Asociado a tabaquismo	(76,100)
Tabaquismo	Favores aparición de anti-CCP, > MEA	(80,98,101,102)
Homocisteína	Elevación de la mano con inflamación y uso de MTX. Disminución de ON.	(103–107)

HTA: Hipertensión arterial; EI: Engrosamiento íntima-media; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; LDL: Lipoproteína de baja densidad; TAG: Triglicéridos; HDL: Lipoproteína de alta densidad; antii-LDL-ox: Anticuerpos anti lipoproteína de baja densidad oxidada; anti-CCP: Anticuerpos anti péptido citrulinado; MEA: Manifestaciones estra-articulares; MTX: Metotrexato; ON: Óxido nítrico.

El tabaquismo, tiene un papel crucial en pacientes genéticamente susceptibles, ya que favorece la aparición de anticuerpos específicos, en especial el anti-CCP. Juntos están asociados con mayor severidad de la enfermedad, el desarrollo de mayor daño articular y la progresión de MEA, incluyendo la misma aterosclerosis (80,98) . En la mayoría de los estudios no se ha encontrado un incremento en la frecuencia de otros factores de riesgo CV tradicionales comparados con la población general (80). Cabe aclarar que la presencia de tabaquismo, anti-CCP y pertenecer al género masculino, son algunos de los factores considerados de mal pronóstico, tanto para la AR como para la ECV (98,102).

Como ya se ha mencionado antes, el aumento de la enfermedad CV en pacientes con AR no está explicado únicamente por estos factores. Se han descrito inclusive factores de riesgo opuestos a los tradicionales como favorecedores de la ECV, tal es el caso del incremento del riesgo de muerte por enfermedad CV en pacientes con AR con un índice de masa corporal bajo, indicando probablemente la caquexia reumatoide secundaria a la alta actividad inflamatoria de la enfermedad (80).
Varios autores han demostrado un incremento en los valores de presión arterial en los pacientes con AR, y se ha estableciendo la relación de ésta con moléculas pro-inflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) (18,92); a la vez se ha demostrado que la hipertensión arterial es un predictor de mortalidad CV en pacientes con AR cuando son evaluados retrospectivamente (55,108,109). Al ser un factor de riesgo modificable y fácilmente detectable, es un blanco para modificar estilos de vida, incentivar cambios en lo estilos de vida y así disminuir las tasas de morbi-mortalidad por ECV.

Elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína, se ha encontrado en pacientes con ECV, ACV, tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis venosa profunda (TVP), siendo un factor de riesgo CV y marcador de enfermedad vascular independiente (103). La homocisteína es un intermediario del metabolismo de los aminoácidos, formado durante la conversión de metionina a cisteina. Muchos estudios han demostrado su participación en la aterogénesis, comprobando la influencia en la disfunción endotelial por disminución de la disponibilidad del ON derivado del endotelio (103), disminución de la eNOS e inhibición oxidativa del ON debido a una mayor regulación de enzimas pro-oxidantes y disminución de la regulación de proteínas anti oxidantes (104).

Algunas alteraciones en las proteínas endoteliales que activan vías de señalización intracelular, aumentando la inflamación y apoptosis son parte de los mecanismos que favorecen la aterotrombosis inducida por homocisteína (103), entre éstas alteraciones se encuentra la generación de estrés del retículo endoplásmico (104).

En los pacientes con AR se ha encontrado un nivel elevado de homocisteína, especialmente en los pacientes que reciben metotrexato (MTX) y una disminución al utilizar suplementos de ácido fólico paralelos al tratamiento (105). La coincidencia de niveles altos de homocisteína y bajas concentraciones de ácido fólico con incremento de los marcadores inflamatorios en los pacientes con AR, sugiere que la activación inmune está involucrada en el desarrollo de hiperhomocistinemia (110). El MTX interfiere con la vía metabólica de los folatos, favoreciendo un incremento de la homocisteína, esto facilitaría el aumento de eventos CV mediados por homocisteína, sin embargo el uso sistemático de ácido fólico concomitante con el metotrexate disminuye la hiperhomocistinemia (106,107), y a la vez, el efecto del MTX en otros niveles de la cascada inflamatoria disminuye ese riesgo (111).

3.4 Factores de riesgo no tradicionales

3.4.1 Genéticos

Respecto al componente genético, se ha demostrado una relación entre marcadores genéticos HLA y no-HLA que predisponen a alteraciones ateroscleróticas y trombóticas a nivel de la vasculatura.

Los polimorfismos del HLA-DRB1, específicamente el HLA-DRB1*0404, han sido relacionados con la disfunción endotelial en los pacientes con AR y se puede llegar a considerar como predictor de riesgo CV (112,113). Pacientes portadores del HLA-EC han demostrado cursar con mayor nivel de inflamación, disfunción endotelial, y muerte prematura (2,81,113–119).

En cuanto a genes no-HLA, se encuentran diversos polimorfismos de los genes relacionados con las lipoproteínas (genes apolipoproteínas), la hemostasis (genes de factor V Leiden, protrombina, trombomodulina), el funcionamiento plaquetario (genes glicoproteínas plaquetarias), el metabolismo de la homocisteína (gen de la metilen-tetrahidrofolatoreductasa [MTHFR]), entre otros (98,108,120–124). Dentro de estos polimorfismos se puede destacar el de la enzima MTHFR, del cual los individuos homocigotos para el alelo *C677T* tienen valores más altos de homocisteína que aquellos con el genotipo CC y este hallazgo se correlaciona con un mayor riesgo de enfermedad CV y cerebrovascular (125).

También se ha encontrado una relación entre los polimorfismos de la enzima glutatión S-transferasa M1 (*GSTT1-0*) y la formación de la placa aterosclerótica carotídea en mujeres postmenopaúsicas (126)

En pacientes con AR se ha encontrado una mayor frecuencia del alelo A1 del TNF-α y los pacientes con la combinación alélica A1A2 del *TNF-α* y A2A2 de la interleucina 1 beta (*IL-1 β)* desarrollan enfermedad más severa; en los pacientes con la combinación alélica A1 *IL-1beta/A2 IL-1Ra* (receptor antagonista de interleucina 1) es menos frecuente el desarrollo de complicaciones CV (114,119). Por su parte el polimorfismo *TNF-α* rs1800629 se ha encontrado asociado a las complicaciones CV, dado el incremento de la aterosclerosis subclínica y acelerada en pacientes con AR (122,127). A su vez, los polimorfismos del TNF-α se han estudiado en pacientes post infarto agudo de miocardio, con una elevación del riesgo del 70% en aquellos con mayores niveles y a la vez se ha encontrado unos niveles elevados en pacientes fumadores portadores del alelo-857T (128).

Rodríguez-Rodríguez et al. (129) mostraron una potencial influencia de la deleción CCR5Δ32 sobre el riesgo de ECV entre pacientes con AR. Esto puede deberse al efecto protector que posee esta variante alélica contra el desarrollo de disfunción vascular endotelial.

3.4.2 Relacionados-AR

Como ya se ha mencionado, la inflamación crónica es uno de los pilares para la alta prevalencia de ECV en pacientes con AR. Uno de los reactantes de fase aguda y por ende marcador de inflamación, se encuentra la PCR, cuyos niveles también se encuentran elevados en los pacientes con angina inestable e IAM, presentándose un peor pronóstico a mayor título. En los pacientes con síndromes coronarios agudos, los niveles elevados de PCR reflejan la inflamación a nivel de las arterias coronarias más que el proceso isquémico del miocardio en sí y sumado al reflejo del desenlace inflamatorio local, representan también éste proceso en otros tejidos (adiposo por ejemplo). Por otro lado en los pacientes con angina causada por vasoespasmo sin la mediación de placa ateroesclerótica, no se encuentran éstos niveles elevados. En estudios en población sana se ha demostrado que la elevación moderada de la PCR es un factor de riesgo independiente para enfermedad CV (130,131).

La PCR es uno de los marcadores inflamatorios utilizados para evaluar la actividad de la enfermedad en los pacientes con AR. Se ha demostrado que en pacientes con AR sin manifestaciones clínicas para ECV, la evaluación del EIM carotideo como marcador de ateroesclerosis generalizada, se correlaciona con los niveles de PCR, siendo que a mayores niveles de ésta, mayor grado del compromiso carotideo (82).

Otros autores han informado que los niveles basales elevados de PCR son predictores de mortalidad CV en pacientes con poliartritis, de manera independiente a otros factores de riesgo después de 10 años de seguimiento y esta predicción es mayor cuando se asocian a factor reumatoide (FR) positivo (17). También se ha encontrado que en pacientes jóvenes y de edad media con AR, los niveles de PCR multiplicados por el tiempo de duración de la enfermedad, son predictores de disfunción endotelial cuando ésta es evaluada a través de la medición de vasodilatación y flujo braquial por ultrasonido (132). Se considera que la PCR tiene efectos a nivel del endotelio vascular, inhibiendo la eNOS y explicando su posible participación en la disfunción endotelial (9).

El TNF-α es otro marcador de inflamación sistémica en AR y cumple un papel importante dentro de la patogénesis de ésta enfermedad. La membrana sinovial es el sitio primario de inflamación, el TNF-α tiene acciones y expresión de un proceso inflamatorio sistémico y no local exclusivo, con efectos en múltiples órganos y tejidos, entre ellos la vasculatura y el miocardio. El TNF-α interfiere con la función endotelial, pues favorece la inducción de estrés oxidativo, bloquea la activación de la eNOS, altera la biodisponibilidad de ON endotelial, lo cual es marcador de disfunción del endotelio y es un evento temprano en la aterogénesis (133); genera secuestro de hierro a nivel del endotelio, siendo otra vía que favorece la disfunción endotelial y la ampliación del estrés oxidativo (134). A su vez modula la síntesis hepática de PCR, de la cual ya se ha descrito el importante papel en este proceso.

El TNF-α induce la activación de las metaloproteinasas de matriz, pero bajo estímulo continuo se induce una fase opuesta de aumento de síntesis de matriz extracelular en el tejido cardíaco; a su vez el TNF α induce apoptosis en los miocitos y las células endoteliales, lo que puede contribuir a la generación de fallo cardíaco (135). Actúa como una molécula pro-inflamatoria dentro del proceso de la ruptura de la placa ateroesclerótica, induce hipertrigliceridemia por medio del incremento de la síntesis de ácidos grasos libres y de lipólisis (136).

Por otro lado, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, se encuentran exacerbados en la AR y se correlacionan con el grado de inflamación (18). La disminución de la captación de la glucosa mediada por la insulina en el tejido muscular, debida a la alteración de la sensibilidad secundaria a las citocinas y moléculas pro-inflamatorias, especialmente el TNF-α, condiciona las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y la resistencia a la insulina en los pacientes con AR (137); éste efecto deletéreo también se encuentra a nivel del tejido adiposo, allí genera lipólisis y liberación de ácidos grasos libres lo cual está implicado en la patogénesis de la resistencia a la insulina (18). Las alteraciones metabólicas como la obesidad y la resistencia a la insulina se han demostrado en pacientes con AR cuando son comparados con controles sanos, a través de modelos de homeostasis que valoran la resistencia a la insulina y del índice cuantitativo de sensibilidad a la misma (138) .

Por otro lado, en el trasfondo, de la teoría del origen genético común de las enfermedades autoinmunes, donde en un solo paciente se presentan más de una EAI, la poliautoinmunidad, como manifestación más severa, de más compromiso sistémico y mayor grado de inflamación, también se ha demostrado como un factor de riesgo no clásico en estos pacientes (2,60,63,89).

En población colombiana, Rojas et al. (2) encontraron odds ratio ajustados (ORA) para ECV en relación con factores de riesgo no tradicionales de la siguiente manera: para disfunción endotelial, el ORA del FR positivo es de 3, IC 95% 1.2-7.5; para la presencia de placa aterosclerótica en relación con la edad de inicio (mayores de 51 años), el ORA es de 12.8, IC 95% 1.7-93.8; para la duración de la enfermedad (mayor a 10 años), el ORA es de 29, IC 95% 3.1-270.3; y para los portadores de alelos HLA-DRB1 EC, el ORA es de 4.8, IC 95% 0.98-23.8 (2).

En los pacientes con AR se ha propuesto que la disfunción endotelial es el primer paso en la formación de la placa ateromatosa y otros factores como dislipidemia o ciertas subpoblaciones de células T aumentan éste proceso (133,139). La inflamación crónica de la AR puede generar a través de moléculas específicas un “aturdimiento endotelial” con lesión y disfunción endotelial promoviendo la formación de placa ateroesclerótica (132). De igual

manera, y como parte de la reactividad del sistema inmune, se ha postulado el posible papel de los anticuerpos anti-células endoteliales en la ateroesclerosis como potentes inductores de activación y daño endotelial, llevando a la formación de placa ateroesclerótica; en la AR se ha demostrado la presencia de éstos anticuerpos, correlacionándolos con la actividad de la enfermedad (140,141)

Respecto al uso de esteroides, son ampliamente conocidos sus efectos en el aumento del riesgo CV, pues empeoran la sensibilidad a la insulina, generan obesidad, aumentan la presión arterial, alteran el metabolismo lipídico y de carbohidratos. Esto también se contrarresta, con los otros efectos conocidos, que disminuyen el riesgo aterosclerótico al mantener controlada la inflamación. Paradójicamente mejoran el anterior perfil, pues optimiza la tolerancia a la glucosa y la dislipidemia. Por lo tanto, el riesgo CV está incrementado en pacientes con altas dosis y larga duración de tratamiento con esteroides, por lo que las recomendaciones actuales radican en el uso de bajas dosis y durante el menor tiempo posible (18,102,137), para poder ejercer un adecuado equilibrio entre sus mecanismos de acción.

La tabla 3, resume algunos aspectos de los factores de riesgo no tradicionales relacionados con la presencia per se de la AR.

3.4.3 Otros

Muchos han sido los estudios, acerca de otros factores que incrementan el riesgo CV en pacientes con AR. Entre ellos podemos destacar el incremento de los marcadores de disfunción endotelial, entre ellos, moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1), moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y moléculas de adhesión endotelial leucocitaria (ELAM-1), éste hallazgo se ha correlacionado con el grado de actividad de la enfermedad, los mayores niveles circulantes de PCR y la presencia de EIM (155). También se han evaluado otros marcadores de lesión celular endotelial como la trombomodulina y la E selectina, demostrando su elevación en pacientes con AR activa, antes de recibir tratamiento con fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) y la disminución en los niveles séricos luego del tratamiento farmacológico (156)

El incremento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica se ha documentado en patologías inflamatorias (por ejemplo, AR), con una elevación concomitante del riesgo CV y de ECV. Los niveles de LDL-ox se han encontrado elevados en pacientes con AR cuando se comparan con adultos sanos, y su producción se considera un mecanismo de peroxidación lipídica, especialmente en aquellos que presentan la AR activa, con altos marcadores inflamatorios y esto puede contribuir al incrementado riesgo CV en éste grupo (20).

Tabla 3. Factores de riesgo no tradicionales presentes en AR.

Factor de Riesgo	Observación	Ref
PCR	> Procesos isquémicos, marcador inflamatorio, inhibe la eNOS, Induce la producción endotelial de proteína. quimiotáctica de monocitos, incrementa moléculas de adhesión celular, IL-6 y endotelina.	(9,17,82,130–132)
Duración de AR	Correlación con niveles de PCR, > mortalidad.	(2,71,142–144)
TNF-α	> Disfunción endotelial, bloquea eNOS, modula la producción de PCR, > activación de metaloproteinasas, ruptura de placa aterosclerótica, hiperTAG, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.	(18,133–138)
Anti-CCP	Relación tabaquismo, > severidad y compromiso sistémico, > inflamación y disfunción endotelial.	(145–147)
FR	> Disfunción endotelial y marcadores inflamatorios.	(17,148,149)
Autoanticuerpos	anti-B2GPI, anti-HSPs 60/65, anti-LDL-ox, malonil-dialdehido LDL modificada y aCL = > severidad y activación inmunológica con > inflamación	(2,56,57,60,66,149–153)
MEA	> severidad y actividad de la enfermedad, daño endotelial, y por consiguiente, con el riesgo de desarrollar aterosclerosis, > duración de la enfermedad y alta actividad de la enfermedad	(2,54,60,61,71,116,117,154)
Poliautoinmunidad	Manifestación más severa, de más compromiso sistémico y mayor grado de inflamación.	(2,60,63,89)
Medicamentos	Esteroides: Efecto paradójico. Medicamentos biológicos.	(18,102,137),

AR: Artritis reumatoide; PCR: Proteína C reactiva; eNOS: Enzima óxido nítrico sintasa endotelial; IL-6: Interleucina 6; TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa; TAG: Triglicéridos; anti-CCP: Anticuerpos anti péptido citrulinado; FR: Factor reumatoide; anti-B2GPI: Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1; anti-HSPs 60/65: Anticuerpos anti proteínas de choque térmico 60/65; anti-LDL-ox: Anticuerpos anti lipoproteína de baja densidad oxidada; aCL: Anticuerpos anticardiolipinas; MEA: Manifestaciones extra-articulares.

El incremento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica se ha documentado en patologías inflamatorias (por ejemplo, AR), con una elevación concomitante del riesgo CV y de ECV. Los niveles de LDL-ox se han encontrado elevados en pacientes con AR cuando se comparan con adultos sanos, y su producción se considera un mecanismo de peroxidación lipídica, especialmente en aquellos que presentan la AR activa, con altos marcadores inflamatorios y esto puede contribuir al incrementado riesgo CV en éste grupo (20).

De otro lado se ha demostrado que los pacientes con AR tienen menores niveles de vitaminas anti-oxidantes (vitamina A) y a la vez una correlación positiva entre la afinidad de la LDL por los glicosaminoglicanos y la oxidación de la misma, postulando este proceso como posible etiología del incrementado riesgo CV en estos pacientes (153).

Otros, tales como factores trombogénicos, incluidos los niveles de fibrinógeno y el factor de von Williebrand, son también relacionados a la aparición de EC en pacientes con AR (66,157,158).

3.5. Tratamiento

El impacto del tratamiento en la actividad de la enfermedad puede disminuir el riesgo de ECV (159), dado que se ha demostrado que a mayor índice de actividad, hay mayor cantidad de eventos CV; por lo tanto, el adecuado tratamiento de la enfermedad puede reducir la aparición y la mortalidad por estos eventos (74).

En pacientes con AR que presentan resistencia a la insulina, también se ha evidenciado una mejoría en el perfil de sensibilidad a la misma y disminución de los marcadores inflamatorios (por ejemplo, PCR), cuando reciben terapia con FARMEs concomitantes a las medidas dietéticas (159,160).

Por otro lado, la participación del TNF-α en el proceso inflamatorio articular y sistémico en la AR, así como la incrementada mortalidad de los paciente con AR por eventos CV, ha llevado al estudio y la observación de los desenlaces a nivel CV cuando se interviene a los pacientes con terapias anti TNF-α, demostrando diversos resultados. Entre los principales efectos benéficos se ha visto mayor control y disminución de los niveles de PCR e IL-6, incremento de los niveles de HDL, mejor control de la actividad de la enfermedad, disminución de la resistencia a la insulina y disminución de la disfunción endotelial (161,162).

Mediante el uso de infliximab (terapia anti TNF-α) se ha confirmado una disminución transitoria de la disfunción endotelial en pacientes con AR y esto podría soportar el uso de esta terapia a largo plazo para disminuir la mortalidad CV en estos pacientes (137). Adicional al beneficio en la función endotelial se

ha demostrado una importante disminución en la actividad de la enfermedad con éste tratamiento (163). En estudios de cohorte evaluando pacientes tratados con infliximab y etanercept, se ha encontrado una menor presentación de enfermedad CV cuando son comparados con pacientes sin ésta terapia (157,164).

Otros estudios por el contario, han demostrado que la terapia anti-TNF no disminuye la rigidez de la pared arterial, persistiendo así, la progresión de la aterosclerosis subclínica sin la presencia de riesgos tradicionales en pacientes en tratamiento con infliximab, en comparación con aquellos que reciben terapia convencional para la AR. Esta progresión se manifiesta en el EIM por ultrasonografía posterior a tres años de tratamiento (165,166). Estos hallazgos indican la participación de múltiples factores en el desarrollo de aterosclerosis en estos pacientes (edad, medicamentos, etc.) adicionales al TNF-α.

Algunos autores han exaltado la importancia de evaluar la generación de auto-anticuerpos luego del tratamiento con algunas terapias anti TNF-α y detectar si existe aparición de aCL, que pudieran llegar a tener un significado clínico trombótico en pacientes con AR bajo tratamiento con éstas terapias, sin que esto se haya demostrado sistemáticamente en estudios de investigación clínica (167).

Pacientes que reciben inhibidores selectivos de la ciclo oxigenasa 2 (COX2) cuando tienen factores de riesgo predisponentes han demostrado un incremento en la mortalidad CV. Es por ésta razón que el medicamento rofecoxib que pertenece a éste grupo, fue retirado del mercado luego de estudios que mostraron un incremento del riesgo protrombótico. El mecanismo fisiopatológico postulado para el incremento del riesgo CV es el bloqueo selectivo de la enzima COX2 y la consecuente disminución de la prostaciclina, la cual es un vasodilatador endotelial y tiene características anti-agregantes, sin inhibir la formación de tromboxano A2, el cual es producido por la vía de la COX1 en las plaquetas e involucrado en los procesos de aterogénesis. Al igual que ocurre con los esteroides, las recomendaciones al respecto del uso de éstos agentes radican en la observación del incremento de eventos CV en ciertas dosis y por uso prolongado (168).

El uso de otras terapias en la AR como las estatinas disminuye la disfunción endotelial y a la vez los niveles de PCR y TNF-α (169,170). Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado una actividad directa anti-inflamatoria y anti trombótica, así como estabilizadora de la placa por diferentes vías cuando se utilizan. El perfil farmacológico de estas moléculas se ha ampliado más allá de su actividad hipolipemiante postulando su posible uso en las enfermedades autoinmunes que tienen incrementado el riesgo CV (170,171).

4. PROPÓSITO

Caracterizar a una población colombiana con AR, en términos socio-demográficos, clínicos, paraclínicos, epidemiológicos, imagenológicos y de calidad de vida, para identificar, cuáles de ellos actúan como factores de riesgo no tradicionales y se encuentran asociados al desarrollo de ECV. A su vez, se desea observar el sinergismo entre éstos y los factores de riesgo tradicionales, que potencian esta comorbilidad en los pacientes con AR.

Se desea hacer énfasis en aquellos considerados como factores de riesgo no clásicos, pues en gran parte de nuestra población no son tenidos en cuenta a la hora de evaluar a los pacientes con AR y que están en riesgo de padecer o morir a causa de una ECV. De esta forma, se desea que en la práctica clínica haya un mejor direccionamiento y acompañamiento por parte del personal de salud, en cuanto a la evaluación objetiva y consejería acerca de la principal causa de mortalidad en estos pacientes: la ECV.

Por lo tanto, se espera enunciar puntos clínicos y paraclínicos claves, que se deben tener en cuenta en la evaluación y seguimiento de los pacientes con AR, en la práctica clínica diaria, en aras de mejorar el pronóstico, disminuir las comorbilidades dadas por la ECV y por consiguiente reducir algunos costos provenientes de estas complicaciones.

Dado que existe bastante heterogeneidad al respecto, se quiso evaluar, mediante la RSL, hasta la fecha, y como un todo, a la gran mayoría de los factores de riesgo no tradicionales demostrados en la literatura de manera independiente, en distintas poblaciones y valorados por diferentes metodologías, y poder arrojar un panorama más claro, concreto y conciso sobre el efecto de dichos factores en los diferentes subfenotipos de ECV en estos pacientes.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

- Analizar los factores de riesgo no tradicionales para el desarrollo de algún subfenotipo de enfermedad cardiovascular, presentes en pacientes colombianos con artritis reumatoide, provenientes de un centro de enfermedades autoinmunes en Colombia.
- Describir los factores de riesgo no tradicionales que han sido estudiados en la literatura mundial y que se encuentran significativamente asociados al desarrollo de alguno de los subfenotipos de ECV descritos en los pacientes con AR.

5.2 Objetivos Específicos

- Evaluar el comportamiento de la AR, teniendo en cuenta parámetros socio-demográficos, clínicos, paraclínicos e imagenológicos, en una serie de 800 pacientes colombianos.
- Estimar la prevalencia de ECV en pacientes colombianos con AR.
- Discriminar los diferentes subfenotipos de ECV que se presentan en pacientes colombianos con AR.
- Determinar cuáles factores de riesgo no tradicionales se encuentran asociados a la presencia de ECV en nuestra población con AR.
- Indicar los procesos fisiopatológicos que se producen ante la presencia de los factores de riesgo no tradicionales, para exacerbar la presencia de ECV en estos pacientes.
- Advertir al personal de salud y a legisladores, sobre la presencia de ECV en pacientes con AR, como una problemática de Salud Pública.
- Organizar la evidencia científica reportada hasta la fecha, acerca de los factores de riesgo no clásicos para el desarrollo de ECV en pacientes con AR, mediante la realización de la revisión sistemática y crítica de la literatura.
- Comparar los hallazgos de nuestra población con los datos de la literatura mundial, para realizar mejores direccionamientos en el manejo de los pacientes con AR, con mayor susceptibilidad o con franco desarrollo de ECV.

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño

El presente es un estudio descriptivo de tipo corte transversal, respaldado en una RSL.

6.2 Población, Recolección de la Información y RSL

6.2.1 Población:

Se incluyó un total de 800 pacientes colombianos consecutivos con AR. Los sujetos fueron atendidos en el Centro de Investigación de Enfermedades Autoinmunes (CREA) en Medellín y Bogotá, Colombia. Todos ellos cumplen los criterios de clasificación 1987 para la AR del American College of Rheumatology (ACR) (172).

Cada paciente fue evaluado por un reumatólogo. La información socio-demográfica sobre los pacientes, los datos clínicos y de laboratorio se obtuvieron mediante entrevista, examen físico y revisión de las historias clínicas. La descripción de los núcleos familiares se realizó mediante el diligenciamiento de un cuestionario. Cuando se reportaba algún familiar en primer grado con alguna EAI, se procedía a la evaluación clínica de cada uno de los miembros afectados para corroborar el diagnóstico. Si llegase a corresponder a AR se seguía el mismo procedimiento de evaluación arriba mencionado. Todos los datos fueron almacenados en una base de datos electrónica, segura y bajo estándares de confidencialidad.

6.2.1.1 Tamaño de Muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia y se calculó el tamaño de la muestra mediante el programa Epi Info ® versión 7 en español, con los siguientes parámetros:

Nivel de confianza a dos colas: 95%
Poder: 80%
Prevalencia estimada de ECV en pacientes con AR: 35% (2,3,173)
Odds Ratio estimado de los factores de riesgo no tradicionales: 4 (2)

Obteniendo como tamaño de muestra mínimo, de 80 pacientes.

6.2.2. Revisión Sistemática de la Literatura

En primer lugar, se realizó una revisión de la literatura general sobre los factores de riesgo de ECV en pacientes con AR mediante la búsqueda de términos medical subject headings (MeSH) y descriptores en ciencias de la salud (DeCS) apropiados. Después de eso, una RSL que se centró en factores de riesgo para ECV no tradicionales en los pacientes con AR, se realizó en las bases de datos PubMed, Scopus, ScIELO y Biblioteca Virtual de la Salud (BVS) (que contiene LILACS e IBECS). Se incluyeron artículos publicados entre 1953 y junio de 2012. Dos revisores hicieron la búsqueda en forma independiente (JAA y JCSM), aplicando el mismo criterio de selección descrito a continuación. Los resultados de búsqueda se compararon y los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se siguieron las pautas de los elementos de Información preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA) en la extracción de datos, análisis y presentación de informes de los artículos seleccionados (174).

Sin límites en cuanto a idioma, período de publicación o tipo de publicación fue realizada la búsqueda. Sólo se incluyó el límite humano. La búsqueda se realizó en las nombradas bases de datos, utilizando los siguientes términos MeSH:

("Arthritis, Rheumatoid" AND "Cardiovascular Diseases"). Esta combinación se cruzó con los siguientes términos MeSH: "Polymorphism", "HLA-DRB1", "Antibodies", "Rheumatoid Factor", "Inflammation", "Rheumatoid Nodule", "C-Reactive Protein", "Blood Sedimentation", "Cytokines", "Rheumatoid Vasculitis", "Glucocorticoids", "Methotrexate", "Sulfasalazine", "Leflunomide", "Anti-Inflammatory Agents, Non-steroidal", "Cyclooxygenase 2 Inhibitors", "von Willebrand Factor", "Fibrinogen", "Hypothyroidism", "Educational Status", "Uric Acid", "Mannose-Binding Lectin", "Osteopontin", "Cystatins", "Osteoprotegerin", "Periodontal Diseases", "Lupus Erythematosus, Systemic", "Sjogren's Syndrome", "Hashimoto Disease", "Graves Disease", "Antiphospholipid Syndrome", "Scleroderma, Localized", "Scleroderma, Systemic", "Scleroderma, Diffuse", and "Scleroderma, Limited". La búsqueda también se realizó con las siguientes palabras clave: Non-traditional risk factors, Non-classic risk factors, Shared epitope, Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, Heat-shock protein 60 antibodies, Heat-shock protein 65 antibodies, Oxidized LDL antibodies, Apolipoprotein A antibody, Endothelial cell antibodies, Disease Activity, Disease Severity, Disease Duration, Extra-articular manifestations, Thrombogenic Factors, Housewife, Household duties, Rheumatoid Cachexia, Functional Limitation, Pentraxin-3, Hepcidin, Polyautoimmunity, Familial Autoimmunity, and Autoimmune Thyroid Disease.

Para el caso de términos DeCS se realizó la siguiente búsqueda: ("Artritis Reumatoide" y "Enfermedades Cardiovasculares"). Esta combinación se cruzó con los siguientes términos DeCS: "Polimorfismo Genético", "Cadenas HLA-DRB1", "Anticuerpos", "Factor Reumatoide", "Anticuerpos Antifosfolípidos", "Inflamación", "Proteína C-Reactiva", "Sedimentación Sanguínea", "Citocinas", "Esteroides", "Hipotiroidismo", "Escolaridad", "Nódulo Reumatoide", "metotrexato", "sulfasalazina", "leflunomida", "Antiinflamatorios no Esteroideos", "Inhibidores de la ciclooxigenasa 2", "Factor de von Willebrand", "fibrinógeno", "ácido úrico", "Lectina de Unión a Manosa", "osteopontina", "cistatinas", "osteoprotegerina", "Enfermedades periodontales", "Lupus Eritematoso sistémico "," Síndrome de Sjögren", "Enfermedad de Hashimoto", "Enfermedad de Graves", "Síndrome antifosfolípido", "Esclerodermia Localizada", "Esclerodermia Sistémica", "Esclerodermia difusa", y "Esclerodermia limitada". La búsqueda también se realizó con las siguientes palabras clave: factores de riesgo no tradicionales, factores de riesgo no clásicos, epítope compartido, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, anticuerpos anti-proteínas de choque térmico 60/65, anticuerpos anti-LDL oxidada , anticuerpos anti- apolipoproteína A, anticuerpos anti-células endoteliales, actividad de la enfermedad, severidad de la enfermedad, duración de la enfermedad, manifestaciones extra-articulares, factores trombogénicos, ama de casa, tareas domésticas, caquexia reumatoide, limitación funcional, poliautoinmunidad, pentraxina-3, hepcidina, autoinmunidad familiar y enfermedad autoinmune de la tiroides. Cada término fue referenciado de manera cruzada para el mayor número de resultados.
Se realizaron búsquedas manuales de las referencias provenientes de los artículos seleccionados que parecían ser relevantes para esta revisión.

Resúmenes y artículos completos se revisaron en busca de estudios elegibles. Para los artículos que no fue posible el acceso al texto completo, se solicitó el documento a los autores vía correo electrónico. Para los artículos en idiomas distintos del inglés o español, la traducción de los resúmenes o textos completos fue revisada para determinar su elegibilidad. También se revisó para identificar los artículos duplicados, los cuales fueron excluidos.

Tres revisores cegados (JCSM, JAA y CHD) organizaron los artículos seleccionados. Por otra parte, un análisis descriptivo de estos datos se completó. Se creó una base de datos con información pertinente a partir de estos estudios que incluyeron país, autores, año, tipo de estudio, tamaño de la muestra, nivel de evidencia, prevalencia de ECV, factores de riesgo no tradicionales (genética, relacionados a la AR, otros), subfenotipo (es decir, las diferentes formas de manifestaciones de compromiso ECV). Los desacuerdos entre los revisores se resolvieron por consenso.

Cada registro se clasificó en función del nivel de calidad de los estudios que se asignó mediante la aplicación de los niveles establecidos por el Centro de Oxford para la Medicina Basada en Evidencia de 2011 a fin de evaluar los posibles sesgos y pertinencia de cada publicación (175).

6.3 Criterios de Inclusión

6.3.1 Pacientes

- Quienes cumplen los criterios de clasificación 1987 para AR del ACR (172).
- Naturales y residentes de Colombia.
- Quienes aceptaron ingresar al estudio de forma voluntaria, firmaron consentimiento informado, y se encuentren contenidos en la base de datos del CREA.

6.3.2 Artículos para la RSL

- Si el resumen estaba disponible.
- Si contenía datos originales.
- Si utilizó criterios aceptados de clasificación para AR (172).
- Si reportó una asociación significativa entre los factores de riesgo no tradicionales para las ECV y la AR.
- Si evaluó cualquiera de los subfenotipos cardiovasculares identificados previamente.

6.4 Criterios de Exclusión

6.4.1 Pacientes

- Pacientes con datos faltantes
- Menor de 18 años.

6.4.2 Artículos dentro de la RSL

- Los artículos fueron excluidos del análisis si se trataban de artritis idiopática juvenil (AIJ) o se hicieron en modelos animales (por ejemplo modelos murinos).
- También fueron excluidos los artículos si eran revisiones, reportes o series de casos y si se discutían temas no relacionados con las ECV.

6.5 Variables

6.5.1 Sociodemográficas:

- Género: Según corresponda hombre o mujer.
- Edad actual: Se considera factor de riesgo si es ≥ 45 y ≥ 55 años para hombres y mujeres, respectivamente (185–188)
- Origen: Si procede de Bogotá o municipios aledaños, incluyendo altiplano cundiboyacense o si procede de Medellín o municipio aledaños, incluyendo el eje cafetero.
- Nivel de educación: Se registró según el número de años de educación y también se dividió en dos grupos, más o menos de 9 años de educación basados en la "Ley General de Educación" en Colombia (176,177).
- Estatus socioeconómico (ESE): Se clasifica en función de la legislación nacional y se dividió en estado alto (3 a 6) y el estado bajo (1 y 2).
- Ocupación actual: Se realizó énfasis si el paciente desarrolla principalmente tareas del hogar o no.

6.5.2 Clínicas

- Edad de inicio de AR: Edad a la que los pacientes comenzaron a sentir dolor, rigidez matutina típica (más de 1 hora), e inflamación simétrica de las manos y / o en las articulaciones del pie.
- Duración de la enfermedad: Diferencia entre la edad de inicio y la fecha de inclusión en este estudio. Esta variable se dividió, según la literatura, en tener más o menos de 10 años de enfermedad (2)

- Poliautoinmunidad: Definido como la coexistencia de una EAI adicional a la AR, confirmada según los criterios internacionales (178). Para ello, se indagó sistemáticamente la presencia de una EAI adicional (178,179). En la figura 2, se muestra las asociaciones más frecuentes entre las EAIs y las “chaperonas” de la autoimunidad.
- Síndrome autoinmune múltiple (SAM): Se utiliza para describir la presencia de más de dos EAI en el mismo paciente con AR (178,180,181).
- Autoinmunidad familiar (AF) se definió como la presencia de cualquier EAI en familiares de primer grado (FPG) del paciente (180,181).
- Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ, por sus siglas en inglés) y Puntuación de Actividad de la Enfermedad, basado en el conteo de 28 articulaciones dolorosas e inflamadas (DAS-28, por sus siglas en inglés): Se registraron en el día de la inclusión, pero no fueron parte de los análisis debido a que cambian con el tiempo, de acuerdo al grado de actividad o la remisión clínica de la enfermedad.
- Erosiones: Al menos una inequívoca ruptura de la cortical ósea evaluados por dos investigadores a ciegas (reumatólogo y radiólogo) (182).
- MEA: Se define como la presencia de al menos uno de los siguientes: nódulos, úlceras de piel, episcleritis, vasculitis, neuropatía, derrame pleural, hipertensión pulmonar o embolia.
- ECV se clasificó como positivo si alguna de las siguientes variables estuvieron presentes: HTA, enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad arterial oclusiva (EAO), enfermedad carotídea o trombosis (183).
- Respecto al tratamiento médico, el uso actual o pasado de MTX y otros FARMEs como sulfasalazina, D-penicilamina, sales de oro, azatioprina, ciclosporina y leflunomida; terapia biológica (etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab y rituximab) fueron evaluados. Además, terapia con esteroides (prednisolona, metilprednisolona, deflazacort), y antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina) se tuvieron en cuenta.

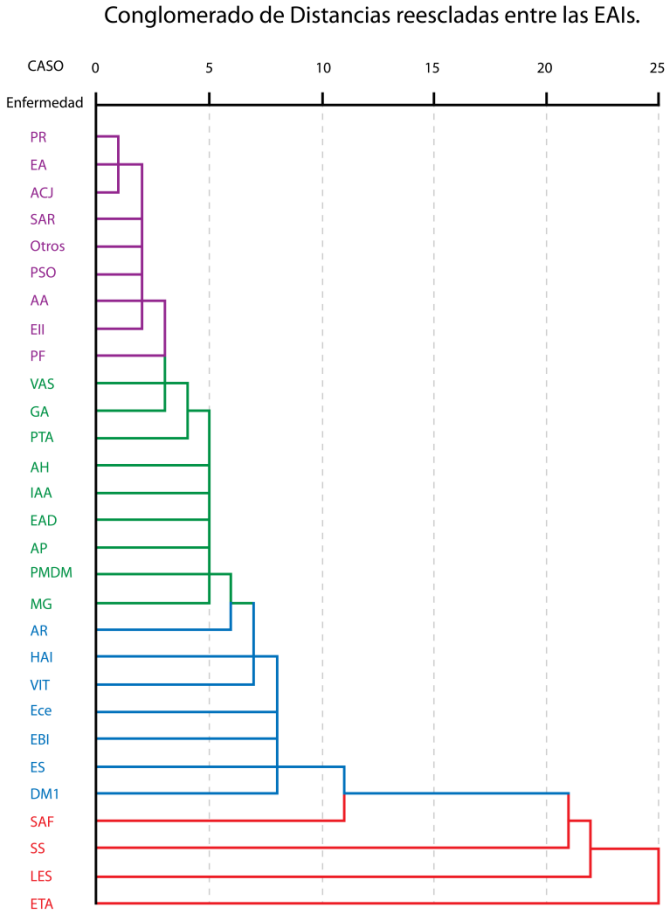
6.5.3 Paraclínicos

- Marcadores biológicos inflamatorios, por ejemplo, la velocidad de sedimentación globular (VSG), niveles de suero de alta sensibilidad la PCR (184).
- Cuadro hemático: Recuento de glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina.
- Auto-anticuerpos incluyendo el FR, anti-CCP, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti RNP, anti-DNA de doble cadena (anti-dsADN), anticuerpos antinucleares (ANA), IgG e IgM aCL, anti-tiroperoxidasa enzima (TPOAb), y anti-tiroglobulina (TgAb) anticuerpos se extrajeron de la

historia clínica del paciente. Si estos marcadores inmunológicos no estaban disponibles, se midieron por la técnica de Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (QUANTA-Lite, INOVA, San Diego, CA. EE.UU.) siguiendo el protocolo del fabricante.

- Del mismo modo, los niveles séricos de colesterol total, TGL, HDL, LDL, y la glucemia se determinaron mediante análisis de sangre proporcionadas por cada paciente.

Figura 2. Conglomerado de distancias entre las diferentes EAIs.



6.5.4 Evaluación de factores de riesgo tradicionales de ECV

- Presencia o ausencia de HTA: Definida como presión arterial ≥ 140/90 mm Hg o el uso de cualquier medicación antihipertensiva (189). La presión arterial sistólica y diastólica se midieron dos veces con un intervalo de al menos 15-minutos y se registró el promedio.

- DM2: Fue definida como tener un nivel de glucosa en ayunas ≥ 7 mmol/L (126 mg / dL), o tomar cualquier agente hipoglicemiante en el momento de la evaluación (190)
- Dislipidemia se precisó si el paciente tenía a) hipercolesterolemia: definido como tomar alguna medicación hipolipemiante, o tener un colesterol total en ayunas ≥ 200 mg/dL, b) HDL ≤ 40 mg/dL, c) hipertrigliceridemia (triglicéridos ≥ 150 mg/dL) o d) niveles elevados de LDL (≥ 100 mg/dL) (101,185).
- Hemoglobina ≤ 12 g/dL estableció el diagnóstico de anemia.
- Niveles actuales de creatinina: Anormal definida como ≥ 1,2 mg/dL.
- Historia de ECV en FPG también se indagó (191).
- Todos los individuos fueron cuestionados sobre el hábito de fumar, tomar tinto y la realización de actividad física.
- Los pacientes y sus registros médicos se indagaron acerca del uso actual o pasado de aspirina o de terapia de remplazo hormonal (192)

6.5.5 Mediciones antropométricas

- Un IMC ≥ 25 kg/m2 (sobrepeso y obesidad) fue considerado anormal (193).
- Los valores de circunferencia abdominal (≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en las mujeres) y el índice cintura-cadera (ICC) ≥ 0,9 para los hombres y ≥ 0,85 para las mujeres, se consideraron indicadores de obesidad abdominal. La circunferencia de la cintura se midió alrededor del punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca después de exhalar, desde una visión frontal. La circunferencia de la cadera se midió en el punto de máxima extensión de las nalgas cuando se ve desde el lado (194). Los valores anormales del ICC son consistentes con las definiciones de National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III y World Health Organization (185,195). Las mediciones anteriores se utilizaron para encontrar los indicadores más fiables de la afectación vascular.

6.6 Calidad del Dato, Control de Sesgos y Errores

6.6.1 Errores

- Error de muestreo: A pesar de ser un muestreo no probabilístico por conveniencia, éste fue disminuido al incrementar el tamaño muestral 10 veces el calculado. Con lo anterior se puede afirmar que se uso una muestra representativa de la población colombiana, por lo tanto, las inferencias que haga de los resultados serán biológicamente plausibles para dicha población.

- Errores de Medición: Las medidas antropométricas se realizaron bajo el lineamiento de las guías internacionales, y fueron realizadas por profesionales de la salud capacitados para tal fin, siguiendo un solo protocolo. Por otro lado, previa inclusión del paciente se verificaba la calibración de los instrumentos: Tensiómetro, báscula, etc. Para las mediciones del laboratorio, se siguieron los protocolos del kit pertinente. De esta forma se redujeron los errores de este tipo.
- Dentro de los errores de medición inherentes al investigador, se redujeron, dado que todo el grupo, maneja un solo concepto de AR (definición de criterios unificados para todos), por lo tanto, no se incurrirá en el error de mal clasificación o mala inclusión. Referente a los desenlaces de ECV, todos eran verificados en las historias clínicas, proporcionadas por los pacientes. Cabe aclarar, que para la extracción de datos, el investigador realizaba una acuciosa revisión de toda la historia clínica del paciente.

6.6.2 Sesgos

- Sesgos de selección: Se incluyeron pacientes consecutivos, los cuales provienen de la consulta reumatológica especializada de 2 centros médicos de Bogotá y Medellín, por lo tanto la mayoría de los pacientes proviene del régimen contributivo. Si bien dentro de la serie también hay pacientes del régimen subsidiado, se considera un porcentaje bajo en comparación con el otro régimen y la representación de los pacientes no asegurados es baja dentro de la cohorte. Esto se intentó disminuir, con la difusión de la información del estudio a otros centros reumatológicos y a la difusión por radio. También, se manejo, mediante el llamado telefónico e invitación a asistir a la inclusión, por lo tanto, los pacientes incluidos lo hicieron de forma voluntaria.
- Sesgos de Memoria: A pesar que las historias clínicas eran revisadas, en algunas oportunidades no se contaba con ellas en su totalidad. Debido a lo anterior, algunos datos informados por los pacientes, tanto personales como de sus familiares, pueden estar sometidos a este tipo de sesgos.
- Sesgos de Confusión: Confusión por indicación se puede dar con algunos medicamentos, que resultan significativos en los análisis, por que son inherentes al tratamiento de la AR y que se conoce de antemano su papel como riesgo para ECV, como es el caso de los esteroides.
- Para controlar estos tipos de sesgos, se procedió a la estratificación de la serie de pacientes en la presencia o no de ECV y su posterior análisis multivariado.

6.7 Plan de análisis

- En primer lugar, se hizo el análisis univariado. Las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias. La prueba para Kolmogorov-Smirnov se realizó para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas continuas. Los datos paramétricos se expresan con la media y la desviación estándar (DS), y los datos no paramétricos, se describen como mediana y rango intercuartil (RIC).

- En segundo lugar, los análisis bivariados se realizaron para buscar una asociación entre los factores de riesgos tradicionales y no tradicionales de ECV. La presencia de ECV se evaluó mediante pruebas de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando la variable fue dicotómica. Valores paramétricos se analizaron mediante la prueba t Student. Valores no paramétricos se analizaron con la prueba U-Mann-Whitney. Un valor de $p<0,05$ fue considerado significativo.

- Por último, un modelo multivariado de regresión logística binomial teniendo ECV como variable dependiente fue realizado. Como factores independientes, el modelo incluyó las asociaciones no tradicionales y tradicionales que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado y las variables que eran biológicamente plausibles. La adecuación de los modelos logísticos se evaluó mediante la prueba de bondad-del-ajuste Hosmer-Lemeshow. El R^2 Nagelkerke se utilizó para estimar el porcentaje de varianza explicada por el modelo. Los odds ratio ajustados (ORA) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC). La prueba estadística de Wald se utilizó para evaluar la significación de los distintos coeficientes de regresión logística para cada variable independiente.

- Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS v.20, Chicago, IL).

6.8 Aspectos éticos

Este proyecto está estructurado dentro del macro-proyecto de identificación de un perfil genético común para susceptibilidad de las enfermedades autoinmunes, el cual fue avalado por un comité de ética externo el cual se encontraba vigente hasta diciembre de 2011. Por lo tanto, se realizó la debida actualización con el comité de ética de la universidad, el cual se encuentra vigente. Adicionalmente, este estudio se realizará dentro de las normas éticas que tienen su principio en la última versión oficial de la declaración de Helsinki.

Este estudio se realizó entre febrero de 1996 y abril de 2012 y se hizo en cumplimiento de la Resolución 008430/1993 por el Ministerio de Salud de la

República de Colombia, prevaleciendo en esta investigación el criterio del respeto a la autonomía, dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos en el estudio.
A pesar, que se recurrió a captación de algunos individuos, bajo publicidad radial o escrita, siempre se mantuvo el carácter voluntario de participación y confidencialidad de la historia clínica provista de cada individuo.

Todo paciente incluido, firmo voluntariamente el consentimiento informado, en el cual se encuentra toda la información necesaria para que el paciente tome la decisión de participar o no en el estudio. Si la decisión es negativa, ésta no afecta la continuación de una buena relación médico paciente, dentro de las normas de buena práctica médica.

El consentimiento informado incluye un apartado especial para que el individuo decida que se hará con su muestra (sangre) luego de la finalidad del presente estudio, esto incluye almacenamiento de la misma o utilización en estudios posteriores, destacando que no se realizarán experimentos genéticos del tipo clonación. Tampoco se realizará la inserción de segmentos naturales o sintéticos de ácido desoxirribonucléico en un virus, plásmido bacteriano o su incorporación en una célula huésped.

Se remitieron todos los documentos solicitados por parte del comité de ética en investigación para su revisión, estos incluyen el formato del consentimiento informado, la metodología del estudio, junto con la forma y registros para incluir a los pacientes dentro del estudio, la información teórica sobre el tema a investigar y cualquier información adicional solicitada por el comité.

Todos los investigadores brindaron la información sobre el estudio y se capacitaron para llevarlo a cabo, demostrando sus conocimientos en la práctica de la autoinmunidad y reumatología aprobada en Colombia, asumiendo todas las responsabilidades como grupo investigador.

No existen conflictos de interés dentro de la realización de este estudio, generados por patrocinios externos o internos al mismo y se protegen los derechos de los sujetos de investigación.

Esta investigación es clasificada como: "Investigación con riesgo mínimo", de acuerdo a los preceptos de la Resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993, incluyendo el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos rutinarios y extracción de sangre por punción venosa con volumen mínimo (menor de 450 ml en dos meses) pues son procedimientos que se hacen de forma rutinaria en la consulta diaria de reumatología: toma de signos vitales, medidas antropométricas, semiología articular y diligenciamiento de cuestionarios, similares a las actividades realizadas rutinariamente a los pacientes en la consulta cotidiana.

No hubo efectos adversos ni eventos que requerían notificación al comité de ética.

Toda la información está a disposición para ser valorada por las autoridades competentes aprobadas, incluyendo todos los reportes clínicos que se llevaron a cabo con los pacientes. Los datos reposan en la base de datos del CREA, donde se puede identificar a un individuo por la digitación del número de identificación (cédula de ciudadanía). A dicha base solo tienen acceso los miembros del equipo. Por lo tanto, en todo momento se ha mantenido la confidencialidad de la identidad de los pacientes por parte de los investigadores, y se ha asegurando que los datos sólo se usarán con fines investigativos y sin revelar o vulnerar la identificación de los participantes. No se publicarán ni se darán a conocer datos de casos particulares.

7. RESULTADOS

7.1 Análisis de Corte Transversal

7.1.1 Análisis univariado

De un total de 800 pacientes, 81,2% (647/800) eran mujeres. La media ± DS de la edad y la duración de la enfermedad fueron 51.8 ± 12.1 y 12.4 ± 10.3 años, respectivamente. Las principales características demográficas y clínicas se muestran en la (Tabla 4), mientras que en la (Tabla 5) se dan a conocer las características de los pacientes referentes a las características para ECV.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de 800 pacientes con AR.

Característica	***Media ± DS***
Edad (años)	51.8 ± 12.1
Edad de inicio AR (años)	39.58 ± 12.3
Duración de la enfermedad (años)	12.4 ± 10.3
Características sociodemográficas	***% (n/N)***
Mujer	81.2 (647/800)
Origen, Bogotá	68.5 (536/782)
Origen, Medellín	27.9 (218/782)
Bajo nivel educativo	38.2 (264/692)
Baja ESE	74.3 (580/781)
Tareas del hogar	37.1 (254/684)

Variables clínicas	***% (n/N)***
Compromiso renal	5.9 (38/646)
Anemia	30.3 (229/757)
Episcleritis	2.1 (15/702)
Derrame Pleural	1.8 (14/793)
Hipertensión Pulmonar	1.8 (14/792)
Manifestaciones Extra-articulares	50.7 (402/793)
Nódulos	29 (230/793)
Erosiones	77.4 (349/451)
Poliautoinmunidad	13.4 (96/716)
Síndrome autoinmune múltiple	2.4 (17/711)
Autoinmunidad familiar	6.7 (69/709)
Medicamentos	***% (n/N)***
Metrotexato	88.4 (702/794)
FARMEs	98.6 (783/794)
Terapia con esteroides	88.9 (705/783)
Antimaláricos	79.8 (633/793)
Terapia biológica	34.8 (276/794)
Ingesta de Aspirina	16.1 (105/653)
Hallazgos de laboratorio	***% (n/N)***
PCR Anormal	86.7 (475/548)
VSG Anormal	57.3 (304/532)
ANA (+)	69.2 (310/448)
FR (+)	79.9 (573/717)
Anti-CCP (+)	81.3 (312/384)
Anti dsADN(+)	6.1 (10/164)
TPOAb (+)	37.78 (51/135)
TgAb (+)	20.8 (26/125)
TGL anormal	38.4 (88/229)
Colesterol anormal	53.8 (179/333)
LDL anormal	60.7 (193/318)
HDL anormal	39.9 (91/228)
Glicemia anormal	7.7 (26/336)
Creatinina anormal	4.5 (22/494)

AR: Artritis reumatoide; DS: Desviación estándar; FARME: Fármacos convencionales antirreumáticos modificadores de la enfermedad; PCR: Proteína C-reactiva, VSG: Velocidad de sedimentación globular; ANA: Anticuerpos antinucleares; FR: Factor reumatoide, anti-CCP: Anti-péptido cíclico citrulinado, anti-dsADN: Anti-ADN de doble cadena; TPOAb: Anti-tiroperoxidasa enzima; TgAb: Anti-tiroglobulina; TGL: Triglicéridos, HDL: Lipoproteína de alta densidad; LDL: Lipoproteína de baja densidad.

Tabla 5. Características Cardiovasculares de 800 pacientes con AR.

Características	***Media ± SD***
IMC	24.33 ± 4.12
Características	***% (n/N)***
Enfermedad cardiovascular	27.6 (221/800)
Hipertensión	27.7 (208/752)
Enfermedad oclusiva arterial	0.5 (3/643)
Trombosis	5.3 (39/738)
Enfermedad carotidea	0.5 (3/643)
Enfermedad arterial coronaria	5.3 (39/735)
Tabaquismo actual	11.1 (85/768)
Diabetes mellitus tipo 2	4.3 (32/737)
Dislipidemia	24.5 (184/752)
IMC	
Obesidad	10.3 (70/681)
Sobrepeso	31.9 (217/681)
Normal	57.9 (394/681)
Obesidad anormal	67.3 (460/683)
Inactividad física	64.8 (465/718)
Terapia actual antihipertensiva	26.6 (210/790)
Terapia hipolipemiante actual	12.5 (97/779)
Terapia de remplazo hormonal	10.4 (67/644)

AR: Artritis reumatoide; DS: Desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal.

7.1.2 Análisis bivariado de los factores de riesgo de ECV

El colesterol ≥ 200 mg/dL, DM2, IMC anormal, obesidad abdominal y el tabaquismo fueron factores de riesgo tradicionales significativamente asociados con ECV (Tabla 6).

Como factores de riesgo no tradicionales, AF, más de 10 años de duración de la enfermedad, edad de inicio de síntomas, pacientes que trabajaron en las tareas del hogar, el uso de esteroides sistémicos y nivel educativo bajo se asoció significativamente con ECV. Ninguno de los anticuerpos se asoció en el presente estudio (Tabla 7).

Tabla 6. Características tradicionales asociadas a la ECV en 800 pacientes con AR

Variable	*Presencia de ECV % (n/N)*	*Ausencia de ECV % (n/N)*	*OR (95% IC)*	*p valor*
Tabaquismo actual	7.1 (15/212)	12.6 (70/556)	0.53 (0.30-0.95)	**0.029**
Diabetes mellitus tipo 2	7.1 (14/198)	3.3 (18/521)	2.2 (1.1-4.5)	**0.028**
Dislipidemia	41.2 (84/204)	18.2 (100/548)	3.13 (2.2-4.46)	**<0.001**
Hipertensión	82 (178/217)	5.6 (30/535)	76.82 (46.3-127.3)	**<0.001**
Enfermedad arterial oclusiva	1.7 (3/177)	0 (0/466)	3.67 (3.24-4.17)	**0.021**
Trombosis	14.9 (30/202)	1.7 (9/536)	10.21 (4.76-21.94)	**<0.001**
Enfermedad carotidea	1.7 (3/177)	0 (0/466)	3.68 (3.24-4.18)	**0.021**
Enfermedad arterial coronaria	19.6 (39/199)	0 (0/536)	4.35 (3.80-4.98)	**<0.001**
Índice de masa corporal	17.2 (32/186)	7.7 (38/495)	2.49 (1.50-4.14)	**<0.001**
Obesidad abdominal	74.3 (139/187)	64.7 (321/496)	1.58 (1.08-2.3)	**0.017**
Sedentarismo	59.9 (115/192)	66.5 (350/526)	0.75 (0.53-1.05)	0.099
Terapia de remplazo hormonal	12.9 (23/178)	9.4 (44/466)	1.42 (0.83-2.43)	0.196
Antihipertensivo actual	75.2 (164/218)	8.0 (46/526)	34.72 (22.57-53.41)	**<0.001**
Terapia hipolipemiante actual	24.9 (53/213)	7.8 (44/566)	3.93 (2.53-6.09)	**<0.001**

ECV: Enfermedad cardiovascular; AR: Artritis reumatoide; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confianza 95%.

Tabla 7. Características asociadas con ECV en 800 pacientes con AR.

Variable	*ECV n=221 Media (DS)*	*No-ECV n=579 Media (DS)*		*p valor*
Edad (años)	59.03 (10.7)	49.9 (12.27)		**<0.001**
Edad de inicio (años)	43.23 (12)	37.43 (13.13)		**<0.001**
Duración AR (años)	15.69 (11.39)	11.62 (6.62)		**<0.001**
Variable	*Presencia ECV % (n/N)*	*Ausencia ECV % (n/N)*	*OR (95% IC)*	*p valor*
Características sociodemográficas				
Mujer	79.6 (176/221)	81.8 (471/576)	0.87 (0.59-1.29)	0.490
Procedencia Bogotá	67.3 (140/208)	72.5 (396/546)	0.78 (0.55-1.1)	0.158
Bajo ESE	31.2 (68/218)	29.5 (166/563)	1.081 (0.77-1.51)	0.651
Bajo nivel educativo	44.8 (86/162	35.6 (178/500)	1.46 (1.04-2.06)	**0.026**
Tareas del Hogar	51 (99/194)	35.6 (178/500)	2.25 (1.60-3.16)	**<0.001**

Características Clínicas				
Enfermedad renal	**8.9 (16/179)**	**4.7 (22/467)**	**1.98 (1.01-3.87)**	**0.041**
Anemia	34.6 (72/208)	28.6 (157/549)	1.32 (0.940-1.85)	0.108
Epiescleritis	3 (6/198)	1.8 (9/504)	1.71 (0.8-4.98)	0.305
Derrame pleural	2.7 (6/219)	1.4 (8/574)	1.99 (0.68-5.81)	0.228
Hipertensión pulmonar	4.1 (9/219)	0.9 (5/573)	4.86 (1.61-14.69)	**0.002**
MEA	36.3 (86/219)	35.5 (205/574)	1.16 (0.84-1.60)	0.353
Nódulos	28.8 (63/219)	29.1 (167/574)	0.98 (0.69-1.38)	0.928
Erosiones	81.3 (100/123)	75.9 (249/328)	1.37 (0.82-2.31)	0.223
Poliautoinmunidad	16.7 (34/203)	12.1 (62/513)	1.46 (0.92-2.3)	0.099
SAM	2.0 (4/200)	2.5 (13/511)	0.782 (0.25-2.42)	0.790
Autoinmunidad familiar	17.2 (38/221)	11.4 (66/513)	1.61 (1.04-2.4)	**0.029**
Medicamentos				
Metotrexato	87.7 (192/219)	88.7 (510/575)	0.90 (0.56-1.46)	0.687
FARMEs	99.1 (217/219)	98.4 (566/575)	1.72 (0.370-8.04)	0.736
Esteroides	93.2 (204/219)	87.3 (501/574)	1.98 (1.11-3.56)	**0.019**
Antimaláricos	78.1 (171/219)	80.5 (462/574)	0.86 (0.59-1.26)	0.450
Terapia biológica	38.8 (85/219)	32.2 (191/575)	1.27 (0.92-1.76)	0.139
Aspirina	31.5 (58/184)	10 (47/469)	4.13(2.68-6.37)	**<0.001**
Hallazgos de laboratorio				
PCR anormal	86.3 (139/161)	86.8 (336/387)	0.95 (0.56-1.64)	0.879
VSG anormal	57.3 (86/150)	57.2 (216/381)	1 (0.69-1.47)	0.981
ANA (+)	72.1 (80/111)	68.2 (230/337)	1.2 (0.74-1.92)	0.449
FR (+)	79.7 (157/197)	80 (416/520)	0.96 (0.65-1.47)	0.928
Anti-CCP (+)	85.9 (85/99)	79.6 (27/285)	1.55 (0.82-2.92)	0.173
Anti dsADN (+)	7.3 (3/41)	5.7 (7/123)	1.3 (0.32-5.91)	0.706
TPOAb (+)	40 (20/50)	36.5 (31/85)	1.18 (0.56-2.38)	0.663
TgAb (+)	15.2 (7/46)	24.1 (19/79)	0,.56 (0.21-1.47)	0.241
TGL anormal	46.2 (37/80)	34.2 (52/149)	1.65 (0.94-2.88)	0.075
Colesterol anormal	63.8 (67/105)	49.1 (112/228)	1.82 (1.13-2.93)	**0.013**
HDL anormal	34.3 (36/105)	41.8 (89/213)	0.727 (0.45-1.18)	0.198
LDL anormal	39.7 (27/68)	40 (64/160)	0.98 (0.55-1.76)	0.967
Glicemia anormal	11.7 (12/103)	6.0 (14/233)	2.06 (0.91-4.63)	0.074
Creatinina anormal	6.9 (10/145)	3.4 (12/349)	2.08 (0.88-4.93)	0.09

ECV: Enfermedad cardiovascular; RA: Artritis reumatoide; DS: Desviación estándar; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confianza 95%; ESE: Estatus socioeconómico; MEA: Manifestaciones extra-articulares; SAM: Síndrome autoinmune múltiple; FARMEs: Fármacos convencionales antirreumáticos modificadores de la enfermedad; PCR: Proteína C-reactiva, VSG: Velocidad de sedimentación globular; ANA: Anticuerpos antinucleares; FR: Factor reumatoide, anti-CCP: Anti-péptido cíclico citrulinado, anti-dsADN: Anti-ADN de doble cadena; TPOAb: Anti-tiroperoxidasa enzima; TgAb: Anti-tiroglobulina; TGL: Triglicéridos, HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: Lipoproteína de baja densidad.

7.1.3 Efecto ajustado de los factores de riesgo no tradicionales en AR y ECV

En un análisis de regresión logística binario ajustado por genero y factores tradicionales de riesgo como potenciales confusores, tales como hipercolesterolemia e IMC anormal, los pacientes que trabajaban en tareas del hogar, AF, el uso de esteroides y duración de la enfermedad > 10 años, permanecieron significativamente asociados con ECV (Tabla 8) .

Tabla 8. Análisis de regresión logística: Características asociadas con ECV en 800 pacientes con AR.

Característica	β	ORA	IC 95%	*p*
Hipercolesterolemia	1.238	3.449	2.210-5.382	**<0.0001**
Uso de esteroides	0.924	2.519	1.180-5.378	**0.017**
Tareas del Hogar	0.831	2.296	1.458-3.615	**<0.0001**
Duración de la enfermedad > 10 años	0.751	2.120	1.364-3.295	**0.001**
Autoinmunidad familiar in FPG	0.711	2.035	1.134-3.652	**0.017**
Poliautoinmunidad	0.460	1.585	0.883-2.844	0.123
Índice de masa corporal anormal	0.536	1.708	1.128-2.586	**0.011**
Mujer	-0.746	0.474	0.270-0.833	**0.009**

β: Coeficiente β; ORA: Odds ratio ajustad; IC 95%: Intervalo de confianza 95%; FPG: Familiares en primer grado; IMC: Índice de masa corporal.
R^2: 0.41; Hosmer-Lemeshow: 0.126
Regresión ajustada por género y duración de la enfermedad.

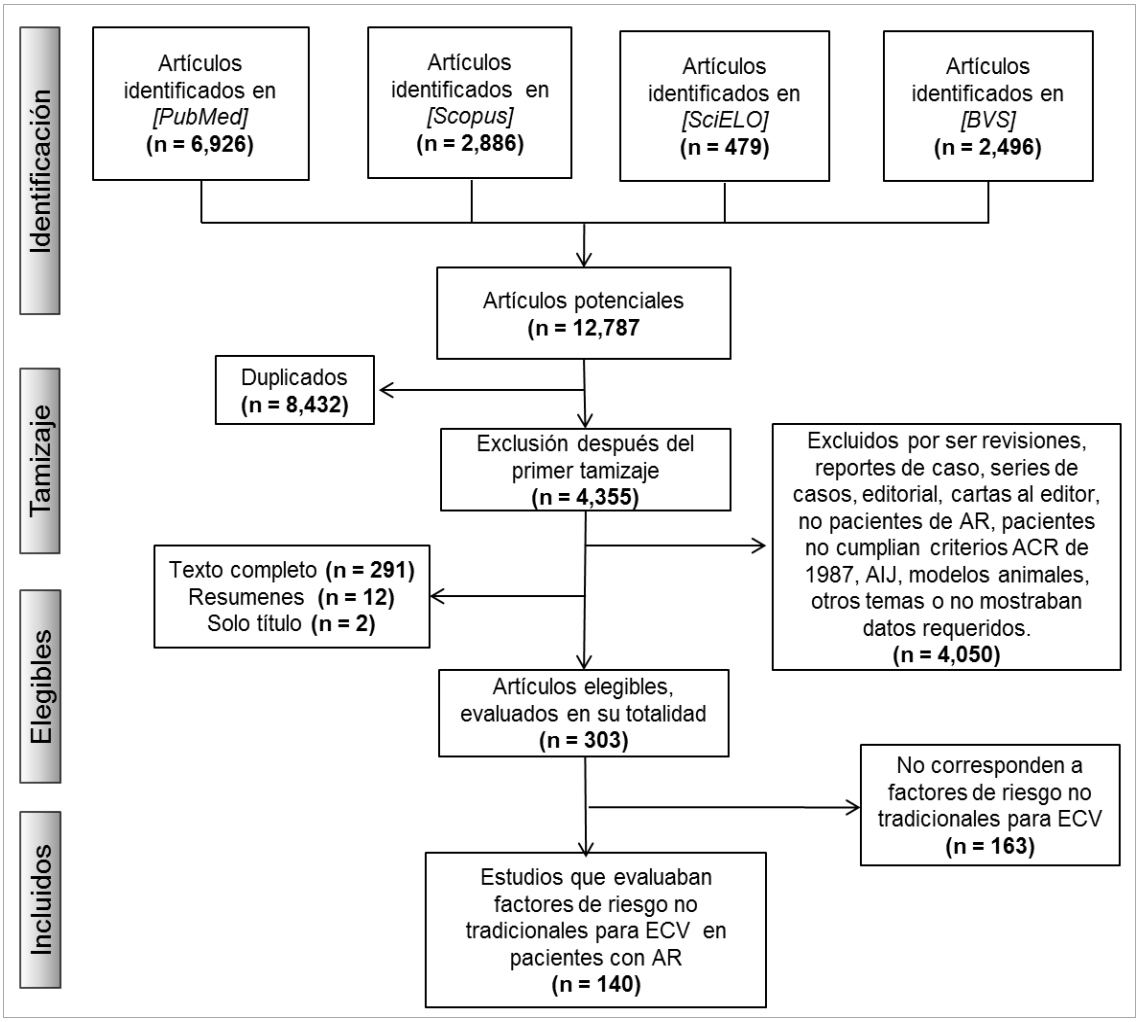
7.2 Revisión Sistemática de la Literatura

Se identificaron 6,926 en PubMed, 2,886 en Scopus, 479 en SciELO y 2,496 en BVS, para un total de 12,787 artículos. De ellos fueron identificados 8,432 documentos duplicados, y finalmente 4.355 artículos fueron considerados elegibles. Después de esta exclusión, 4.050 estudios fueron descartados debido a que no cumplían con los criterios de inclusión. Estos correspondían a revisiones no sistemáticas, reportes de casos, series de casos, editoriales, cartas al editor, artículos en los que los pacientes con AR no fueron acuciosamente incluidos o los pacientes no cumplían los criterios del ACR 1987, el diagnóstico fue AIJ, el trabajo se basó en modelos animales o pertenecía a otro tema.

Al final, un total de 305 artículos fueron evaluados en su totalidad: hubo 291 artículos de texto completo, 12 artículos no se encontraron en texto completo, por lo tanto, la extracción de datos se realizó a partir del resumen (la mayoría de estos 12 estudios se realizaron en otro idioma diferente al inglés o español o

eran publicaciones de décadas atrás), y sólo dos artículos no se pudieron obtener ni en texto completo ni resumen (196,197). De los estudios evaluados para la elegibilidad 5 fueron los meta-análisis, pero ninguno cumplió los criterios de elegibilidad descritos anteriormente. Las referencias de los artículos que parecían ser relevantes para nuestro propósito con respecto a los factores de riesgo no tradicionales para ECV en los pacientes con AR se seleccionaron e incluyeron a través de una búsqueda manual. Por último, 140 artículos (2,21,74–211) fueron seleccionados, los cuales contenían datos interpretables y cumplieron con los criterios de elegibilidad (Anexo 10.7). De los artículos seleccionados, hubo 37 correspondientes a corte transversal, 67 a casos y controles, 4 de casos y controles anidados, 31 cohortes, y una cohorte anidada (Figura 3).

Figura 3. Flujograma de la revisión sistemática de la literatura.



AR: Artritis reumatoide; ACR: American College of Rheumatology; AIJ: Artritis idiopática juvenile.

7.2.1 Factores de riesgo no tradicionales para ECV en AR

De los 140 artículos incluidos para el análisis metodológico, 94 informaron una prevalencia de al menos un subfenotipo de ECV. Cuando existía más de un resultado descrito (por ejemplo HTA, CI e IAM), se tuvo en cuenta la mayor prevalencia reportada. La media aritmética de la prevalencia de episodios CV en pacientes con AR que presentaban factores de riesgo no tradicionales para ECV se calculó y se obtuvo 34,8%. La HTA fue el subfenotipo más frecuentemente encontrado. Varios estudios se asociaron con factores de riesgo no tradicionales. De 140 artículos incluidos, 20 describen varios polimorfismos en el HLA (2,113–115,241) y no HLA loci como nuevos factores de riesgo de ECV. El grupo de no-HLA incluye polimorfismos en los siguientes genes: TRAF1/C5 (Factor-1 asociado al receptor de TNF) (304), STAT4 (Transductor de señal y activador de transcripción 4) (278,304), factor XIIIa, PAI-1 (Inhibidor del activador de plasminógeno tipo-1), TNFR-II (Receptor II del Factor de Necrosis Tumoral) (201), VEGFa (Factor de crecimiento endotelial vascular-A) (98), IL-6 (92,256), LT-A (Linfotoxina-A) (259), LGALS2 (Galectina-2) (261), TGFB (Factor de Crecimiento Transformante-Beta) (305), GSTT1 (Glutatión S-Transferasa-T1) (126), TNFa (Factor de Necrosis Tumoral-alfa) (127), NFKB1 (Factor Nuclear Potenciador de las Cadenas Ligeras Kappa de las células B) (122), y MBL (Lectina de Unión a Manosa) (121,281), entre otros.

Veintiún estudios encontraron varios auto-anticuerpos asociados con la disfunción endotelial y aterosclerosis acelerada en los pacientes con AR. Entre ellos, se destaca el FR (2,155,208,246,295), anti-CCP (145,147,227), aCL (206,266,268,285), anti-LDL-ox (150,206,262,284), anti-fosforilcolina (anti-FC) (200), anti-vimentina citrulinada modificada (anti-MCV) (217), anti-apolipoproteína A-1 (anti-ApoA-1) (282,283) y anticuerpos anti-citoqueratina 18 (anti-CK18) (239).

Treinta y tres artículos mostraron biomarcadores proinflamatorios (principalmente PCR y VSG) correlacionados con el proceso aterosclerótico (54,65,71,82,87,95,131,144,209,211,213,214,216,220–224,226,235,236,249,252,253,255,264,271,272,287,291,293,296,303) y 11 resaltan una alta puntuación del DAS-28 como un importante predictor de eventos CV (58,67,100,109,203,205,207,225,228,238,240). La duración de la enfermedad se evaluó en 17 artículos que indican que AR de larga duración se presenta con aterosclerosis subclínica extensiva y prematura (21,60,72,73,142,144,215,230,234,237,254,265,275,289,297–299). Cuatro artículos describen la presencia de MEA como un factor de riesgo para el desarrollo de ECV (60,116,247,306). Nueve artículos encontraron correlación con la terapia de esteroides y el desarrollo de ECV (210,212,231,242,258,269,270,273,294). Sólo un artículo asoció la AF en FPG con la presencia de placa aterosclerótica (2).
En los otros 39 artículos, algunos factores de riesgo no clásicos fueron asociados, tales como la enfermedad de la tiroides (213–215,243,263), factores

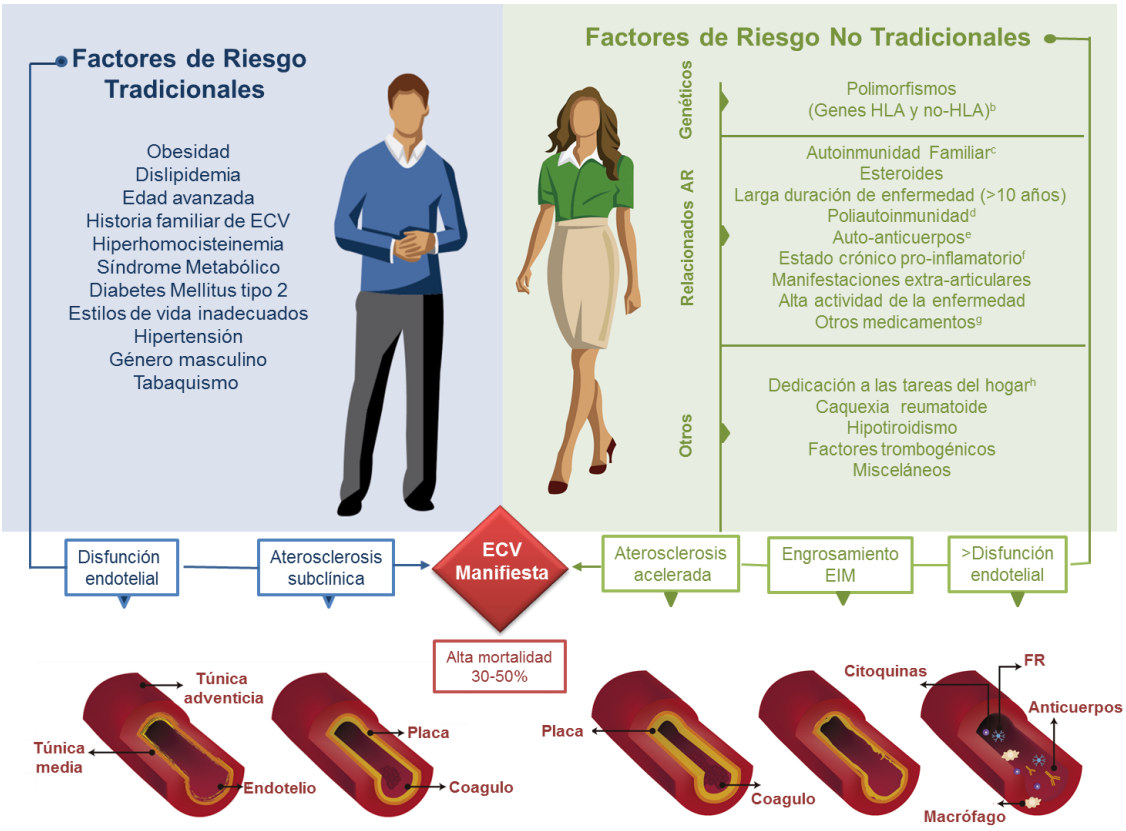
trombogénicos (66,199,220,224,232,236,244,245,251,283,286,298,303), caquexia reumatoide (218), enfermedad periodonta (199), osteoprotegerina (OPG) (202), osteopontina (OPN) (204), pentraxina 3 sérica (sPTX-3) (235), hepcidina (198), ácido úrico sérico (AUS) (257,260), pérdida de hueso para-articular (274), lectina de unión a manosa (MBL) (121,281) y muchos otros (233,275,276,279,282,287,289,293,307,308). Para más detalles, ver el material suplementario.

8. DISCUSIÓN

Este estudio proporciona mayor evidencia acerca de la alta frecuencia de ECV en los pacientes con AR, el papel de los factores de riesgo tradicionales (por ejemplo, la dislipidemia, el IMC anormal, el género masculino) y de los no tradicionales (por ejemplo, el uso de esteroides, el dedicarse a las labores del hogar, duración de la enfermedad mayor de 10 años). A su vez destaca a la AF como factor no tradicional relacionado a la presencia de esta complicación. A través de la revisión sistemática también fueron identificados varios factores y desenlaces relacionados con ECV.

En un estudio cohorte retrospectiva de pacientes con AR, Solomon et al. (26) mostraron un aumento de dos a tres veces en el riesgo relativo (RR) de IAM después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales. Además, también demostró un RR de accidente cerebrovascular de 1.5 en comparación con el grupo control. Boyer et al. (309) en un reciente meta-análisis, confirmaron la conocida asociación de los factores de riesgo tradicionales de ECV en pacientes con AR. En relación a nuestra población, se encontró que los factores de riesgo tradicionales, tales como el pertenecer al genero masculino, la hipercolesterolemia y el IMC anormal se asocian con ECV. Estos factores, junto con la edad, historia familiar de ECV y el hábito de fumar se relacionan ampliamente con la alta prevalencia de ECV en pacientes con AR (213). Todos ellos están presentes en la patogénesis de la placa aterosclerótica y por lo tanto, están involucrados en el desarrollo de IAM, EAC, accidente cerebrovascular, CI y otros subfenotipos de ECV. Ambos, factores de riesgo no tradicionales de AR y factores de riesgo tradicionales actúan en conjunto para desarrollar ECV en dichos pacientes (Figura. 4).

Figura 4: Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales para ECV[a] en pacientes con AR.



ECV: Enfermedad cardiovascular; AR: Artritis reumatoide; EIM: Engrosamiento de la íntima-media; FR: Factor reumatoide.

[a] ECV incluye un amplio espectro de subfenotipos: Accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio, enfermedad arterial coronaria, infarto agudo de miocardio, falla cardiaca congestiva, angina, arritmias, disfunción ventricular diastólica, hipertensión, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva crónica o enfermedad venosa.

[b] Principalmente alelos del epítope compartido HLA-DRB1*0404.

[c] La presencia de alguna otra enfermedad autoinmune diagnosticada en familiares de primer grado del probando.

[d] La presencia de dos enfermedades autoinmunes a la vez en el mismo paciente, basados en la presencia de criterios establecidos internacionalmente.

[e] Anticuerpos como: Factor reumatoide, anti-péptido citrulinado, anti-lipoproteínas de baja densidad oxidadas, anti-cardiolipinas, anti-fosforilcolina, anti-vimentina citrulinada modificada, anti-apolipoproteína A- y anti-citoqueratina 18.

[f] Altos niveles de proteína C-reactiva y velocidad de sedimentación globular.

[g] Metotrexato, Leflunomide, and anti-inflamatorios no esteroideos.

[h] Hombres o mujeres con AR dedicados a las tareas del hogar.

[i] Factor de von Willebrand, Inhibidor de activador del Plasminogeno-1 y Activador del plasminógeno tisular.

[j] Hipotiroidismo, enfermedad periodontal y otros marcadores, tales como la lectina de unión a la manosa, pentraxin 3 sérica, osteopontina, osteoprotegerina y ácido úrico sérico.

8.1 Factores de riesgo no tradicionales para ECV en AR

Existen tres principales grupos de factores de riesgo no tradicionales para ECV en la AR (3). El primero es el grupo genético, que incluye tanto genes HLA como no HLA. Una asociación entre el HLA-DRB1 EC, principalmente HLA-DRB*0404, la disfunción endotelial y la mortalidad por ECV ha sido descrita en pacientes con AR (166) (Tabla 9). El segundo grupo es el de los factores relacionados con AR, que incluyen un amplio espectro de auto-anticuerpos, citoquinas y receptores de las misas (310), así como características propias de la enfermedad (Tabla 9). El tercero, corresponde a otras variables, tales como hipotiroidismo, factores trombogénicos, enfermedad periodontal, pérdida trabecular ósea para-articular y aumento del AUS, entre otros. Cabe agregar que, muchos biomarcadores como la OPG, OPN, sPTX-3, la hepcidina y MBL también se han relacionado con ECV (Tabla 9). En los apartados siguientes, vamos a discutir los principales factores no tradicionales asociados con la ECV en pacientes colombianos con AR.

Tabla 9. Factores de riesgo no tradicionales asociados con ECV y AR.

Factores de riesgo no tradicionales de ECV		Comentarios	Referencia
Genética	*HLA-DRB1 EC alelos*	Alelos del HLA-DRB1 EC, particularmente heterocigotos compuestos están asociados con la muerte por todas las causas de ECV, independientemente de la condición de auto-anticuerpos.	(115)
		Crónicamente una respuesta inflamatoria elevada en individuos genéticamente predispuestos (HLA-DRB1) promueve un mayor riesgo de eventos CV y mortalidad.	(113)
		Los pacientes con AR tratados crónicamente tienen evidencia de disfunción endotelial, especialmente aquellos con ciertos genotipos HLA-DRB1.	(114)
		El riesgo de mortalidad por CI o cáncer en la AR es mayor en los pacientes portadores de genotipos HLA-DRB1 en particular los homocigotos y algunas combinaciones heterocigotas del EC.	(241)
		Ser portador de una sola copia del EC - HLA-DRB1 se asoció significativamente con un mayor riesgo de placa aterosclerótica en pacientes colombianos con AR.	(2)
	Polimorfismos no HLA	Genes de susceptibilidad a la AR (HLA-DRB1 EC, *TRAF1/C5* y *STAT4*) pueden contribuir al riesgo de ECV y los desenlaces no deseados en pacientes con AR.	(278)
		Los alelos poco comunes del factor XIIIa (Val34Leu*), 4G/5G PAI-1* y *TNFR-II (*M196R*)* se asociaron con ECV en pacientes con AR.	(201)
		Interacción entre el tabaquismo y el polimorfismo en el gen de *VEGFA* está asociado con CI y IAM en pacientes con AR.	(98)
		El polimorfismo del gen *IL6*-174 puede jugar un papel en el desarrollo de la aterosclerosis subclínica en pacientes con AR.	(256)
		En la AR, el genotipo *LT-A 252GG* parece asociarse con una mayor probabilidad de IAM.	(259)
		El polimorfismo en el gen de la galectina-2 (*LGALS2*) 3279C / T puede ser independientemente asociado con la presión arterial diastólica en los pacientes con AR.	(261)
		Asociación de *TGFB1* 869T / C a la HTA en pacientes con AR.	(305)
		El alelo *IL*-6-174C- puede asociarse con ECV en pacientes con AR y, posiblemente, ejerce su efecto a través del aumento de la inflamación.	(92)
		Débil asociación entre el alelo *GSTM1-0* y la aterosclerosis en mujeres posmenopáusicas coreanas con AR y sin antecedentes de tabaquismo.	(126)
		El polimorfismo en el gen *TNFA rs1800629 (*G> A) está asociada a la predisposición y complicaciones CV en pacientes con AR. Esta predisposición parece estar restringida a individuos portadores del EC.	(127)
		Alelo *ACP1* * C influye en el riesgo de eventos CV en pacientes con AR.	(277)
		Altos niveles séricos de MBL, genéticamente determinados y los altos niveles séricos de IgG agalactosil se asocian con un mayor riesgo de CI, IAM y muerte prematura en los pacientes con AR.	(121)
		Tanto la mortalidad global y como la debido a ECV estuvieron aumentadas en pacientes daneses con AR. Estados de alta producción de MBL contribuyeron de manera significativa a este aumento del riesgo de muerte por ECV.	(280)
		Polimorfismo *NFKB1 94ATTG-ins / del* se asoció con ECV en los pacientes con AR.	(122)

Factores de riesgo no tradicionales de ECV		Comentarios	Referencia
AR-relacionado	*Autoinmunidad familiar*	Asociado a la presencia de placa aterosclerótica en pacientes colombianos con AR.	(2)
	FR positivo	Pacientes FR-positivos, pero no FR-negativos tenían un mayor riesgo de eventos CV después de la exposición a GC.	(208)
		Los títulos del FR de forma independiente son predictivos de la disfunción endotelial.	(155)
		El ensanchamiento de la brecha de mortalidad entre los sujetos con AR y la población en general se limita a la positividad del FR en sujetos con AR y en gran medida por las ECV.	(295)
		Aumento de la mortalidad en una cohorte de mujeres de edad avanzada, y la asociación parece estar restringida a los pacientes positivos para el FR	(246)
		Seropositividad para el FR se asoció significativamente con un mayor riesgo de disfunción endotelial en pacientes con AR colombianos.	(2)
	anti-CCP	anti-CCP y FR-IgM se relacionaron con deterioro de la función endotelial independiente de otros factores de riesgo CV en pacientes con AR.	(227)
		Independientemente asociado con trastornos de la relajación del ventrículo izquierdo y el desarrollo de la CI.	(145,147)
	Otros autoanticuerpos	La aceleración de la aterosclerosis está en relación con la edad, PCR, y anticuerpos anti-LDL-ox en la AR	(150)
		Apolipoproteínas y anti-fosforilcolina pueden tener funciones independientes en al génesis de la aterosclerosis subclínica.	(200)
		Anticuerpos aCL, anti-LD-ox y MDA-LDL están asociados con la gravedad de la AR y complicaciones CV.	(206)
		Los anticuerpos anti vimentina citrulinada modificada parecen ser útil para el seguimiento de la aterosclerosis subclínica asociada.	(217)
		Los niveles de anticuerpos anti-CK18-IgG están aumentados en pacientes con AR y CI	(239)
		Anticuerpos anti-LDL-ox fueron fuertemente relacionados con el grado de inflamación y pueden predisponer a un mayor riesgo de ECV, ya que se asociaron de forma independiente con aterosclerosis subclínica.	(262)
		La asociación observada entre los anticuerpos anti-fosfolípidicos y los altos niveles de homocisteína plasmática en los pacientes con AR puede representar un factor de riesgo para eventos trombóticos.	(267)
		La presencia de aCL y un perfil lipídico alterado puede representar un factor de riesgo importante para los eventos trombóticos en los pacientes afectados por AR.	(266)
		Anticuerpos aCL se asocian con los primeros cambios ateroscleróticos en pacientes con AR.	(268)
		Anticuerpos anti-Apo A-1 IgG son un predictor independiente de eventos CV mayores en la AR.	(282)
		Anticuerpos anti-Apo A-1 IgG pueden ser un marcador de ECV en la AR, mientras que los anti-LDL-ox parecen reflejar los niveles de actividad de la enfermedad AR.	(283)
		Anticuerpos anti-LDL-ox IgG parecen estar asociados con el grado de aterosclerosis carotídea en pacientes con AR.	(284)
		Anticuerpos aCL puede predecir complicaciones CV en pacientes con AR.	(285)
		Los altos niveles de anti-MDA-LDL y complejos inmunes LDL son factores de riesgo para el aumento de aterosclerosis en los pacientes con AR y están asociados a la inflamación.	(290)
	Estado proinflamatorio crónico	EIM aumentado en la carótida y la presencia de la placa carotídea se asocian con marcadores de inflamación sistémica en pacientes con AR.	(209)
		Ambos, factores establecidos de riesgo CV y manifestaciones de la inflamación en AR, contribuyen significativamente a la aterosclerosis carotídea, y pueden modificar entre si, otros factores de riesgo CV.	(211)
		La aterosclerosis en la AR se asocia con inflamación actual y acumulada.	(213)
		Aumento de la inflamación asociada con la AR parece contribuir a la mortalidad CV.	(221)
		Inflamación sistémica se asocia de forma independiente con la disfunción microvascular en la AR.	(223)
		La magnitud y la cronicidad de la respuesta inflamatoria medida por PCR se correlaciona directamente con la presencia de aterosclerosis en pacientes con AR.	(82)
		En los pacientes con AR, el EIM de la carótida fue pre-dicha por la edad y el nivel de PCR en la primera presentación.	(226)
		Estímulos inflamatorios pueden estar implicados en la iniciación de FCC en pacientes con AR.	(54)
		Marcadores inflamatorios, particularmente VSG, se asocian significativamente con el riesgo de ECV.	(95)
		En AR temprana, los marcadores de activación endotelial están altamente correlacionados con la inflamación y la actividad de la enfermedad.	(291)

	Factores de riesgo no tradicionales de ECV	Comentarios	Referencia
	Alta actividad de la enfermedad	El DAS-28 fue un predictor significativo de eventos CV independientemente de los factores de riesgo tradicionales.	(100)
		Además de los daños de causados por la enfermedad y la comorbilidad dada por ECV, las medidas de actividad de la AR predicen de forma independiente la mortalidad.	(205)
		La aparición de nuevos eventos CV en la AR temprana se explica por factores de riesgo tradicionales y se potencian por la alta actividad de la enfermedad	(228)
		Los niveles séricos de sTNFR son potentes predictores de mortalidad en la AR. Los niveles elevados se asocian particularmente con la mortalidad por ECV y puede ser útil para identificar pacientes con mayor riesgo de muerte prematura.	(240)
	Larga duración de la AR (> 10 años)	Los pacientes con AR de larga data tienen más aterosclerosis que los pacientes de la misma edad con enfermedad de aparición más reciente.	(72)
		Los pacientes con AR de larga data tienen más extensa aterosclerosis subclínica o calcificación de las arterias coronarias, independientemente de otros factores de riesgo de ECV.	(144)
		La duración y severidad de la AR se asociaron independientemente con el aumento en el grosor de la pared arterial.	(230)
		La duración de AR se asocia independientemente con disfunción ventricular diastólica izquierda sugiriendo el impacto de la inflamación crónica en la función miocárdica.	(234)
		Significativamente asociado con un riesgo incrementado de la placa aterosclerótica en pacientes con AR.	(2)
	MEA	El compromiso CV está asociada con MEA, y la duración de la enfermedad juega un papel clave en el riesgo creciente para la ECV.	(60)
		La larga duración de enfermedad y las MEA, incluso en ausencia de los factores de riesgo tradicionales, se asociaron con un mayor EIM carotideo, lo que sugiere un perfil de riesgo CV desfavorable.	(275)
		Severas de MEA se asocian con un aumento del riesgo de eventos CV en pacientes con AR. Las MEA sistémicas es un determinante importante de la morbilidad CV en la AR.	(116)
	GC	Posible relación directa entre la dosis media y el uso a largo plazo de GC y la hipertensión en pacientes con AR.	(258)
		Los pacientes con AR tratados con dosis bajas de GC oral por más de 10 años han aumentado la mortalidad en comparación con aquellos que no recibieron GC, o cuya duración del tratamiento fue de menos de 10 años. El aumento de la mortalidad se debe principalmente a las ECV.	(269)
		En comparación con los pacientes con AR que recibieron monoterapia con MTX, el uso de GC oral se asoció con un aumento significativo en el riesgo de ECV.	(270)
		La tasa de IAM se incrementa con el uso de GC en la población con AR.	(273)
Otros	*Hipotiroidismo*	La enfermedad hipotiroidea se asoció significativamente con ECV en pacientes con AR, incluso después del ajuste por otros factores tradicionales de riesgo .	(243)
		En los pacientes con AR, el hipotiroidismo clínico se asoció con un riesgo cuatro veces mayor de ECV.	(263)
	Factores trombogénicos	Las variables trombóticas se identifican como posibles factores adicionales de riesgo CV en pacientes con AR.	(244)
		Los niveles alterados de vWF, PAI-1 y tPA en pacientes con AR con progresión de ECV, indican un estado de hipofibrinolisis. Los mayores niveles de VSG y haptoglobina puede reflejar la importancia del proceso inflamatorio para el desarrollo de la ECV en la AR.	(286)
	Caquexia reumatoide	Asociado con altos niveles de colesterol LDL, niveles bajos del ateroprotector anti-fosforilcolina y alta frecuencia de hipertensión en pacientes con AR.	(218)
	Misceláneo	Muestra una asociación entre enfermedad arterial periférica, EAC, y los niveles sistémicos de mediadores inflamatorios en pacientes con AR.	(199)
		En los pacientes con enfermedad de larga evolución, las concentraciones de OPG se asocian de forma independiente con la calcificación de las arterias coronarias.	(202)
		Niveles plasmáticos elevados de OPN se asocian con aumento de la rigidez arterial en pacientes con AR.	(204)
		Aceleración de la aterosclerosis en pacientes con AR se asocia con PTX-3 serica.	(235)
		La hepcidina puede ser considerada como un inductor clave de la anemia e inflamación en pacientes con AR. Esta inflamación ha demostrado estar directamente relacionada con la aterosclerosis coronaria.	(198)
		AUS puede ser un predictor independiente de ECV en pacientes con AR.	(257)
		Pérdida ósea para-articular, del componente trabecular, en el radio distal es un factor asociado significativamente con mayor rigidez arterial en pacientes con AR.	(274)
		Relación entre los niveles de MBL y el EIM carotideo se observó independientemente de los factores de riesgos tradicionales de ECV y relacionados con AR.	(281)

ECV: Enfermedad cardiovascular; AR: Artritis reumatoide; HLA-DRB1 EC: Epítope compartido; CV: Cardiovascular; CI: Cardiopatía isquémica; TRAF1/C5: Factor-1 asociado al receptor de TNF; STAT4: Transductor de señal y activador de transcripción 4; PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1; TNFR-II: Receptor del factor de necrosis tumoral tipo II; VEGF-A:

Factor de crecimiento endotelial A; IAM: Infarto agudo de miocardio; IL-6: Interleucina 6; LT-A: Linfotoxina-A; TGF-β1: Factor de crecimiento transformante beta tipo 1; GSTM-1: Glutatión S-transferasa M1; TNF: Factor de necrosis tumoral; ACP1: Locus de la fosfatasa ácida 1; MBL: Lectina de unión a manosa; NFKB1: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B; FR: Factor reumatoide; anti-CCP: Anticuerpos anti-péptido citrulinado; anti-LDL-ox: Anticuerpos anti-lipoproteína de baja densidad oxidada; MDA-LDL: Anticuerpos anti malonil-dialdehido LDL modificada; anti-CK18: Anticuerpos anti-citokeratina 18; aCL: Anticardiolipinas; anti-ApoA-1: Anticuerpos anti-apolipoproteína A-1; EIM: Engrosamiento de la íntima-media; FCC: Falla cardiáca congestiva; PCR: Proteína C-reactiva; VSG: Velocidad de sedimentación globular; DAS-28: Puntaje de actividad de la enfermedad basado en 28 articulaciones; sTNFR: Receptor soluble del factor de necrosis tumoral (tipos I y II); MEA: Manifestaciones extra-articulares; GC: Glucocorticoides; MTX: Metotrexato; vWF: Factor de von Willebrand; tPA: Activador del plasminógeno tisular; EAC: Enfermedad arterial coronaria; OPG: Osteoprotegerina; OPN: Osteopontina; sPTX-3 : Pentraxina-3 sérica; AUS: Ácido úrico sérico.

8.1.1 Autoinmunidad familiar

En el presente estudio se ha reproducido una observación previa, indicando que la AF confiere susceptibilidad adicional a ECV en los pacientes con AR (2). Pacientes con antecedente de AF y ECV, presentan una mayor progresión radiográfica, lo que denota una alta actividad de la enfermedad y por consiguiente un aumento persistente de la inflamación. El-Gabalawy, et al. (311) indicaron que los niveles de múltiples citoquinas y PCR de alta sensibilidad son más altos en los pacientes de origen amerindio con AR y sus FPG en comparación con los individuos que no presentan ninguna EAI. Saevarsdottir et al. (312) mostraron que familiares de pacientes con AR tienen incrementada la frecuencia del HLA-DR4, en comparación con el grupo no familiar (68,2% vs 54,8, p=0,019). Además, la edad media de inicio de síntomas de AR fue significativamente menor en los familiares de los probandos con AR que en los casos esporádicos de pacientes con la misma patología (42 vs 46,5 años, p=0,002). Esta diferencia permaneció cuando los subgrupos DR4 positivos y negativos se compararon de forma independiente. En conjunto, los datos sugieren una base genética común para el desarrollo más severo de algunos subfenotipos de AR (es decir, MEA) y las altas tasas de mortalidad por ECV.

8.1.2 Tareas del hogar

La asociación entre las tareas del hogar y ECV es novedosa y llamativa. Es de destacar que esta variable se mantuvo significativamente asociada con ECV, independientemente del género del paciente. Sin embargo, hay pocos estudios sobre el impacto de las tareas domésticas en la actividad y comportamiento de la AR (313). En la presente cohorte de pacientes con AR, se encontró que los hombres también desarrollan tareas domésticas, aunque la mayoría de los pacientes son mujeres y también se dedican a esta labor.

Actualmente, las mujeres con AR empleadas se consideran con menor discapacidad física que sus contrapartes desempleadas (incluyendo tareas domésticas) (314). Este factor puede corresponder a un sesgo de información. De hecho, no se ha podido determinar si este estado de trabajo fue una consecuencia de la discapacidad por la enfermedad o fue la elección del paciente.

Habib G, et al. (313) mostraron que el ESE es altamente predictivo de discapacidad en las mujeres árabes con AR y por consiguiente, al hecho de dedicarse a actividades domésticas. El ESE resultó ser, incluso, más predictivo que el examen clínico. Otros estudios se han realizado para determinar el efecto del nivel educativo formal en AR, el cual se considera un subrogado del ESE. Pincus et al. (315) informaron que el bajo nivel educativo (BNE) fue un importante factor de riesgo para la mortalidad en AR. En población colombiana, las tareas del hogar también han sido asociadas con un BNE, bajo ESE y un deficiente acceso a los servicios de salud. Esto último, es lo que puede mediar un mal control de la enfermedad, y por consiguiente, un compromiso más sistémico y severo de la enfermedad, con mayores tasas de morbilidad por ECV y mortalidad por la misma causa (manuscrito en preparación).

8.1.3. Glucocorticoides

El uso de esteroides sistémicos en los pacientes con AR tiene un efecto paradójico. Por un lado, se considera que puede aumentar el riesgo de ECV debido a sus efectos potencialmente nocivos sobre el metabolismo de los lípidos, la intolerancia a la glucosa, producción alterada de insulina y la resistencia a la misma, elevación de la presión sanguínea y la obesidad (221). Por otro lado, también puede disminuir el riesgo de aterosclerosis y ECV por mantener bajo control los mecanismo inflamatorios, que paradójicamente pueden mejorar la intolerancia a la glucosa y la dislipidemia (90). No hay una clara evidencia acerca de las dosis de estos medicamentos. Las dosis bajas de corticosteroides, durante periodos de tiempo cortos (menor o igual a 6 meses) contribuyen de manera significativa a la mejora del riesgo CV en la AR, en contraste con altas dosis de los mismos (102). Además, la evaluación del efecto de los glucocorticoides sobre los desenlaces CV se ven comprometidos, por la posibilidad de ser un factor de confusión tal como su indicación per se, debido a que subfenotipos más severos y agresivos, pueden a su vez requerir un tratamiento más agresivo y prolongado con esta medicación (221).

8.1.4 Duración de la enfermedad

Varios estudios han informado un aumento de la mortalidad en AR debido a una mayor duración de la enfermedad (102). Esto se puede explicar por un estado crónico sistémico proinflamatorio que empeora los cambios fisiopatológicos en

el endotelio (2). Estos cambios predisponen a los pacientes a una aterosclerosis acelerada que a la larga se traduce en una ECV manifiesta (90,316). Todos estos se basan en datos previos de nuestro grupo los cuales asocian duración de la enfermedad de 10 años de manera significativa con un aumento del riesgo en la aparición más temprana y acelerada de la placa aterosclerótica (2).

8.2 Limitaciones del estudio

Debido a que este es un estudio de tipo corte transversal, se coloca en el nivel 4 de evidencia según la clasificación de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (175). Aunque el tamaño de la muestra del estudio no es insignificante, hubiera sido más valioso haber tenido un seguimiento apropiado para establecer asociaciones válidas entre ECV, los factores de riesgo novedosos y AR (es decir, un estudio de tipo cohorte). Esto, a su vez, podría mejorar la validez tanto interna como externa.

La diversidad de los parámetros que definen las ECV en AR impidió homogenización de análisis y evaluación en la revisión sistemática. A menudo, uno o dos subfenotipos de ECV fueron evaluados como resultados primarios, pero muchos otros se consideraba el compromiso CV como un todo, sin discriminar los subfenotipos. Por lo tanto, no fue posible llevar a cabo un meta-análisis y establecer verdaderas medidas de asociación como proporción de probabilidades. Por último, se reconoce que el sesgo de publicación puede existir.

8.3 Observaciones finales y conclusiones

ECV es la causa más común de mortalidad en los pacientes con AR, con un riesgo relativo aproximado de 2 en comparación con los controles sanos (225,317). Este incremento se explica por diferentes vías, adicionales a los factores de riesgo tradicionales, destacando que la AR y ECV comparten mecanismos comunes fisiopatológicos (es decir, inflamación sistémica y crónica que actúa de manera similar en la inflamación sinovial y endotelial) con aterosclerosis secundaria acelerada y disfunción endotelial. Estos a su vez se ha visto más relacionados a la enfermedad activa y se ha demostrado la disminución de esa disfunción así como de la mortalidad asociada cuando se trata activamente la enfermedad

Dado que los factores de riesgo tradicionales no explican completamente las altas tasas de ECV en los pacientes con AR, nuevos factores de riesgo relacionados con la autoinmunidad están tomando cada vez más importancia. Estos factores de riesgo no clásicos pueden ser tan excelentes predictores de la

presencia de ECV como lo son los factores de riesgo tradicionales (2,60,213,215,317).

Las ECV en los pacientes con AR es una preocupación importante. Estos resultados pueden ayudar no sólo a los profesionales de la salud sino también a los responsables políticos (legisladores) en la toma de decisiones acerca de los factores de riesgo de ECV en estos pacientes. Muchas preguntas importantes quedan aún por contestar: ¿Cómo estimar de la forma más objetiva y precisa el riesgo de las ECV en la AR?, ¿Qué acciones disminuyen el riesgo de ECV en estos pacientes?, ¿Cuál debería ser el objetivo de todos estos esfuerzos?
La inflamación es un factor de riesgo para la ECV que puede ser tratada con eficacia, pero puede la focalización en la "inflamación" disminuir el riesgo de ECV en la AR?, ¿Determinar las vías inflamatorias es más eficaz para reducir el riesgo CV que otros tratamientos?
Por lo tanto, un enfoque multidisciplinario, que incluya a los profesionales de la salud, el sistema general de seguridad social y al propio paciente, es el primer paso hacia la solución de este complejo problema y para la optimización de mejores desenlaces en estos pacientes (173).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Sep 25 [cited 2011 Jun 11];376(9746):1094–108. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870100

2. Rojas-Villarraga A, Ortega-Hernandez O, Gomez L, Pardo A, López-Guzmán S, Arango-Ferreira C, et al. Risk factors associated with different stages of atherosclerosis in Colombian patients with rheumatoid arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2008 Oct;38(2):71–82.

3. Sarmiento-Monroy J, Amaya-Amaya J, Espinosa-Serna J, Herrera-Díaz C, Anaya J, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. A Systematic Literature Review in Latin America. Arthritis. 2012;In press.

4. Cárdenas-Roldán J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P, et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: A global perspective. Arthritis. 2012;In Press.

5. DeMaria AN. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. The American journal of cardiology. 2002 Mar 21;89(6A):33D–38D.

6. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gerli R, Bartoloni E, Doria A, Barskova T, et al. Cardiac involvement in systemic rheumatic diseases: An update. Autoimmunity reviews. Elsevier B.V.; 2010 Oct;9(12):849–52.

7. Farzaneh-Far A, Roman M. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. International journal of clinical practice. Wiley Online Library; 2005;59(7):823–4.

8. Kramer HR, Giles JT. Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: progress, debate, and opportunity. Arthritis care & research [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Sep 10];63(4):484–99. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452262

9. Myasoedova E, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a step forward. Current opinion in rheumatology. 2010 May;22(3):342–7.

10. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. Current opinion in rheumatology. 2005 May;17(3):286–92.

11. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. Arthritis and rheumatism. 2004 Dec;50(12):3947–57.

12. Sherer Y, Shoenfeld Y. Antiphospholipid Syndrome , Antiphospholipid Antibodies , and Atherosclerosis. Current Atherosclerosis Reports. 2001;328–33.

13. Veres K, Lakos G, Kerényi a, Szekanecz Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. Lupus. 2004 Jan;13(6):423–7.

14. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. Thrombosis research. 2004 Jan;114(5-6):501–7.

15. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. Autoimmunity reviews. 2007 Sep;6(8):520–3.

16. Akasbi M, Siso A. Cardiovascular risk factors in primary Sjogren's syndrome: a case – control study in 624 patients. Lupus. 2010;19(8):941–8.

17. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DPM. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. Arthritis and rheumatism. 2002 Aug;46(8):2010–9.

18. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation. 2003 Dec;108(24):2957–63.

19. Whittle SL, Hughes R a. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatology (Oxford, England). 2004 Mar;43(3):267–71.

20. Kim S-H, Lee C-K, Lee EY, Park SY, Cho YS, Yoo B, et al. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. Rheumatology international. 2004 Jul;24(4):230–3.

21. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. Rheumatology international [Internet]. 2004 May [cited 2012 Sep 11];24(3):141–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819928

22. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Ollier WER, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. Seminars in arthritis and rheumatism [Internet]. 2004 Feb [cited 2012 Aug 24];33(4):231–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14978661

23. Panoulas VF, Metsios GS, Pace a V, John H, Treharne GJ, Banks MJ, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2008 Sep;47(9):1286–98.

24. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2006 Oct;45 Suppl 4:iv4–7.

25. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, Xavier RM. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. Revista brasileira de reumatologia [Internet]. 2011;51(3):260–8. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3409624&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

26. Solomon DH. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women Diagnosed With Rheumatoid Arthritis. Circulation [Internet]. 2003 Feb 17 [cited 2012 Aug 7];107(9):1303–7. Available from: http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2

27. Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2011 Nov [cited 2012 Sep 10];50(11):2125–39. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926155

28. Chan M. Global status report on noncommunicable diseases. World Health Organization. 2010;

29. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2004 Jun;291(21):2616–22.

30. Barceló A. Cardiovascular diseases in Latin America and the Caribbean. Lancet. 2006 Aug;368(9536):625–6.

31. PAHO. Health situation in the Americas Basic Indicators. Available from: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=2470&Itemid=2003. 2011.

32. Cadena J, Vinaccia S, Pérez A, Rico MI, Hinojosa R, Anaya J-M. The impact of disease activity on the quality of life, mental health status, and family dysfunction in colombian patients with rheumatoid arthritis. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2003 Jun;9(3):142–50.

33. Sokka T, Krishnan E, Häkkinen A HP. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2003 Jan [cited 2011 Aug 18];48(1):59–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528104

34. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Sep 25 [cited 2011 Jun 11];376(9746):1094–108. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870100

35. van Riel PLCM, Fransen J. Established rheumatoid arthritis: clinical assessments. Best practice & research. Clinical rheumatology [Internet]. 2007 Oct [cited 2012 Mar 31];21(5):807–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17870029

36. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. American family physician [Internet]. 2005 Sep 15 [cited 2012 Jul 4];72(6):1037–47. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16190501

37. Anaya J-M. Severe rheumatoid valvular heart disease. Clinical rheumatology [Internet]. 2006 Sep [cited 2012 Jul 5];25(5):743–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249828

38. DeMaria AN. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. The American journal of cardiology [Internet]. 2002 Mar 21;89(6A):33D–38D. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11909559

39. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2000 Dec;43(12):2751–61.

40. Rojas-Villarraga A, Bayona J, Zuluaga N, Mejia S, Hincapie M-E, Anaya J-M. The impact of rheumatoid foot on disability in Colombian patients with rheumatoid arthritis. BMC musculoskeletal disorders [Internet]. 2009 Jan [cited 2012 Jul 5];10:67. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2702313&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

41. Sandoo A, Carroll D, Metsios GS, Kitas GD, Veldhuijzen van Zanten JJ. The association between microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Arthritis research & therapy [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2011 Dec 13];13(3):R99. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3218914&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

42. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans B a C, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2010 Feb [cited 2011 Jul 10];69(2):325–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773290

43. Delgado-Vega AM, Anaya J-M. Meta-analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Latin American patients with rheumatoid arthritis. Autoimmunity reviews [Internet]. 2007 Jun [cited 2012 Jan 20];6(6):402–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17537386

44. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews. 2005;4(3):130–6.

45. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century.

Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2002 Jul [cited 2012 Jul 4];41(7):793–800. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12096230

46. Delgado-Vega AM, Martín J, Granados J, Anaya JM. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis: what to expect from Latin America? Biomédica. 2006 Dec;26(4):562–84.

47. Spindler A, Bellomio V, Berman A, Lucero E, Baigorria M, Paz S, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. The Journal of rheumatology [Internet]. 2002 Jun [cited 2012 Jul 4];29(6):1166–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12064829

48. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. The Journal of rheumatology. Supplement [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2012 May 31];86(0):3–8. Available from: http://www.jrheum.org/cgi/content/abstract/86/0/3

49. Anaya JM, Correa P a., Mantilla RD, Jimenez F, Kuffner T, McNicholl JM. Rheumatoid arthritis in African Colombians from Quibdo. Seminars in arthritis and rheumatism [Internet]. 2001 Dec [cited 2012 Jul 10];31(3):191–8. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017201334777

50. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. Annals of the New York Academy of Sciences [Internet]. 2006 Jun [cited 2012 Jul 4];1069:212–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855148

51. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006 Jun;1069:212–22.

52. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2003 Jan [cited 2012 Jul 4];48(1):54–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528103

53. Turesson C, Jarenros a, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2004 Aug [cited 2011 Nov 20];63(8):952–5. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755101&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

54. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman K V, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2005 Mar [cited 2012 Aug 10];52(3):722–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15751097

55. Doornum S Van, Mccoll G, Wicks IP. Accelerated Atherosclerosis An Extraarticular Feature of Rheumatoid Arthritis ? Arthritis and rheumatism. 2002;46(4):862–73.

56. Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2002 Aug;29(8):1619–22.

57. Pereira I, Laurindo I, Burlingame R, Anjos L, Viana V, Leon E, et al. Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme [Internet]. 2008 Jul;75(4):416–21. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457983

58. da Cunha VR, Brenol C V, Brenol JCT, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IMF, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. Scandinavian journal of rheumatology [Internet]. 2012 May [cited 2012 Aug 14];41(3):186–91. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22416768

59. Pineda R, Arcila G, Restrepo P, Anaya JM. Impacto de la enfermedad cardiovascular en los costos de hospitalización de pacientes con artritis reumatoidea. Biomédica. 2004;24(4):366–74.

60. Ortega-Hernandez O-D, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology [Internet]. 2009 Jul [cited 2012 Aug 2];28(7):767–75. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19277815

61. Larroude M, Romanowicz A. Artritis Reumatoidea y aterosclerosis. Revista Argentina de Reumatología. 2003;14(3):16–24.

62. Albiero E. Diisfunción diastólica ventricular izquierda en la artritis reumatoidea. 2009;66(2):58–65.

63. Orozco-Alcalá J, Gómez-Ocegueda T, Garcia-Benavides L. Causas de muerte en pacientes con artritis reumatoide del adulto. Revista Mexicana de Reumatología. 1993;8(5):195–201.

64. Espinola N, Alexánderson E, Soto ME, Flores M, Amigo M-C. Análisis de la utilidad de ecocardiografía de contraste y medicina nuclear en afección cardiovascular de origen autoinmune. Archivos de Cardiologia de Mexico. 2005;75(1):42–8.

65. Lopez-Olivo MA, Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Villa-Manzano AI, Cota-Sanchez AR, Salazar-Paramo M, et al. Factors associated with hyperhomocysteinaemia in Mexican patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian journal of rheumatology [Internet]. [cited 2012 Sep 11];35(2):112–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16641044

66. Daza L, Aguirre M, Jimenez M, Herrera R, Bollain JJ. Common carotid intima-media thickness and von Willebrand factor serum levels in rheumatoid arthritis female patients without cardiovascular risk factors. Clinical rheumatology [Internet]. 2007 Apr [cited 2012 Aug 21];26(4):533–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758372

67. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2008 Apr;14(2):74–7.

68. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2012 Sep [cited 2012 Oct 13];71(9):1524–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425941

69. Douglas KMJ, Pace A V, Treharne GJ, Saratzis A, Nightingale P, Erb N, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2006 Mar [cited 2012 Oct 25];65(3):348–53. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1798075&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

70. Naranjo A, Sokka T, Descalzo M a, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. Arthritis research & therapy. 2008 Jan;10(2):R30.

71. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2005 Oct [cited 2012 Aug 6];52(10):3045–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200609

72. Del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. Atherosclerosis [Internet]. 2007 Dec [cited 2012 Sep 10];195(2):354–60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097659

73. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay M a. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. Medicine [Internet]. 2003 Nov [cited 2012 Jul 18];82(6):407–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14663290

74. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology [Internet]. 2005 Sep [cited 2011 Sep 25];25(9):1776–85. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15976324

75. Matsuura E. Atherosclerosis and autoimmunity. Clinical reviews in allergy & immunology [Internet]. 2009 Aug [cited 2011 Dec 28];37(1):1–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18985285

76. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf P a, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation [Internet]. 2008 Feb 12 [cited 2011 Jul 22];117(6):743–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212285

77. Farzaneh-Far A, Roman M. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. International journal of clinical practice [Internet]. Wiley Online Library; 2005 [cited 2011 Dec 28];59(7):823–4. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2005.00489.x/full

78. Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. Annual review of immunology [Internet]. 2004 Jan [cited 2011 Jun 15];22:361–403. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15032582

79. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment--a prospective, controlled study. Arthritis research & therapy. 2006 Jan;8(3):R82.

80. Snow MH, Mikuls TR. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. Current opinion in rheumatology. 2005 May;17(3):234–41.

81. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay M. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier Inc.; 2009 Apr;38(5):366–71.

82. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, Garcia-Porrua C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2005 Jul [cited 2012 Sep 10];32(7):1219–23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996055

83. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases-mechanisms and clinical findings. Clinical reviews in allergy & immunology [Internet]. 2009 Aug [cited 2011 Dec 24];37(1):20–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18991025

84. Bruce B, Fries JF, Murtagh KN. Health status disparities in ethnic minority patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. The Journal of rheumatology. 2007 Jul;34(7):1475–9.

85. Santiago-Casas Y, Gonzalez-Rivera T, Castro-Santana L, Ríos G, Rodríguez V. Impact of Age on Clinical Manifestations and Outcome in Puerto Ricans with Rheumatoid Arthritis. Ethnicity & Disease. 2010;20(1 Suppl 1):S1–191–5.

86. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. The American journal of medicine. 2008 Jan;121(1):58–65.

87. Karvounaris S a, Sidiropoulos PI, Papadakis J a, Spanakis EK, Bertsias GK, Kritikos HD, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2007 Jan [cited 2012 Jul 27];66(1):28–33. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1798406&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

88. Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: The crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. Autoimmunity reviews. Elsevier B.V.; 2011 Aug;10(10):582–9.

89. Acosta RR, Castell C, Hernandez M, Pernas A. Comorbilidad y mortalidad en una cohorte de pacientes cubanos con artritis reumatoide. Revista Cubana de Medicina. 2009;48(2):1–12.

90. Cheung KP, Taylor KR, Jameson JM. Immunomodulation at epithelial sites by obesity and metabolic disease. Immunologic research [Internet]. 2012 Jun [cited 2012 Sep 14];52(3):182–99. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160809

91. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, Douglas KMJ, Nevill a M, Jamurtas a Z, et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2009 Feb;68(2):242–5.

92. Panoulas VF, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Smith JP, Milionis HJ, Douglas KMJ, et al. Association of interleukin-6 (IL-6)-174G/C gene polymorphism with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: the role of obesity and smoking. Atherosclerosis [Internet]. 2009 May [cited 2012 Sep 10];204(1):178–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848327

93. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. The Open Cardiovascular Medicine Journal. 2011 Jan;5:64–75.

94. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, Nightingale P, Smith JP, Griffiths H, et al. Are lipid ratios less susceptible to change with systemic inflammation than individual lipid components in patients with rheumatoid arthritis? Angiology [Internet]. 2011 Feb [cited 2012 Aug 27];62(2):167–75. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20682616

95. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2011 Mar [cited 2012 Sep 10];70(3):482–7. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3058921&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

96. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2008 Feb;196(2):756–63.

97. Pereira R, de Carvalho JF, Bonfá E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. Autoimmunity Reviews. Elsevier B.V.; 2009;8(5):415–9.

98. Chen Y, Dawes PT, Packham JC, Mattey DL. Interaction between smoking and polymorphism in the promoter region of the VEGFA gene is associated with ischemic heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2011 May [cited 2012 Aug 17];38(5):802–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362767

99. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger T a, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. American journal of epidemiology [Internet]. 1997 Mar 1;145(5):408–15. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048514

100. Banerjee S, Compton AP, Hooker RS, Cipher DJ, Reimold A, Brilakis ES, et al. Cardiovascular outcomes in male veterans with rheumatoid arthritis. The American

journal of cardiology [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2012 Sep 10];101(8):1201–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394459

101. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. 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. 2011 Jul;32(14):1769–818.

102. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2010 Feb;69(2):325–31.

103. Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH [Internet]. 2005 Aug;3(8):1646–54. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16102030

104. Wilson KM, Lentz SR. Mechanisms of the atherogenic effects of elevated homocysteine in experimental models. Seminars in vascular medicine [Internet]. 2005 May [cited 2012 Oct 29];5(2):163–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047268

105. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2004 Mar [cited 2012 Oct 29];43(3):267–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963199

106. Hoekstra M, Haagsma CJ, Doelman CJA, van de Laar MAFJ. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2005 Jan [cited 2012 Oct 29];64(1):141–3. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755168&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

107. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. The Journal of rheumatology [Internet]. 2004 Dec [cited 2012 Oct 29];31(12):2374–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570637

108. Panoulas VF, Douglas KMJ, Smith JP, Taffé P, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms TE, et al. Polymorphisms of the endothelin-1 gene associate with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. Endothelium : journal of endothelial cell research [Internet]. 2008 [cited 2012 Sep 10];15(4):203–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18663623

109. Serelis J, Panagiotakos DB, Mavrommati M, Skopouli FN. Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with rheumatoid arthritis: a greek cohort study. The Journal of rheumatology [Internet]. 2011 Feb [cited 2012 Sep 10];38(2):236–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078723

110. Schroecksnadel K, Frick B, Kaser S, Wirleitner B, Ledochowski M, Mur E, et al. Moderate hyperhomocysteinaemia and immune activation in patients with rheumatoid arthritis.

Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry [Internet]. 2003 Dec [cited 2012 Oct 29];338(1-2):157–64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14637281

111. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet [Internet]. 2002 Apr 6 [cited 2012 Sep 10];359(9313):1173–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955534

112. Delgado-Vega A, Anaya J-M. Meta-analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Latin American patients with rheumatoid arthritis. Autoimmunity reviews. 2007 Jun;6(6):402–8.

113. Gonzalez-Gay M a, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrua C, Miranda-Filloy J a, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. [Internet]. Arthritis and rheumatism. 2007. p. 125–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266100

114. Gonzalez-Gay M, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. Autoimmunity reviews. 2004 Jun;3(4):301–4.

115. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, Silman AJ, Thomson W, Symmons D, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2008 Feb [cited 2012 Sep 10];58(2):359–69. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3001034&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

116. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2007 Jan [cited 2012 Aug 15];66(1):70–5. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1798415&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

117. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2002 Jan;29(1):62–7.

118. Soltész P, Kerekes G, Dér H, Szücs G, Szántó S, Kiss E, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. Autoimmunity reviews. Elsevier B.V.; 2011 May;10(7):416–25.

119. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Vidan J, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. The American journal of medicine [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2012 Sep 10];114(8):647–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798452

120. García-Bermúdez M, González-Juanatey C, Rodríguez-Rodríguez L, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy J a, Fernández-Gutierrez B, et al. Lack of association between LEP

rs2167270 (19 G>A) polymorphism and disease susceptibility and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. [Internet]. Clinical and experimental rheumatology. p. 293–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385539

121. Troelsen LN, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S. Genetically determined high serum levels of mannose-binding lectin and agalactosyl IgG are associated with ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2007 Jan [cited 2012 Aug 15];56(1):21–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195187

122. López-Mejías R, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, Castañeda S, Miranda-Filloy JA, Gómez-Vaquero C, et al. NFKB1-94ATTG ins/del polymorphism (rs28362491) is associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Atherosclerosis [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2012 Aug 24]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742859

123. Bartoli F, Angotti C, Fatini C, Conforti ML, Guiducci S, Blagojevic J, et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and macrovascular disease in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2007 May [cited 2012 Jan 6];46(5):772–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264090

124. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Rodriguez L, Miranda-Filloy JA, Fernandez-Gutierrez B, et al. A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy. 2010 Jan;12(2):R71.

125. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. Lancet [Internet]. 2005;365(9455):224–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652605

126. Park J-H, El-Sohemy A, Cornelis MC, Kim H-A, Kim S-Y, Bae S-C. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 gene polymorphisms and carotid atherosclerosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology international [Internet]. 2004 May [cited 2012 Sep 10];24(3):157–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879272

127. Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, Palomino-Morales R, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Filloy J a, Fernández-Gutiérrez B, et al. TNFA -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Atherosclerosis [Internet]. 2011 May;216(1):125–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420089

128. Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, Soldi A, Griffini S, Galbiati V, et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. Journal of autoimmunity. 2008 Sep;31(2):175–9.

129. Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, García-Bermúdez M, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Filloy JA, Fernández-Gutiérrez B, et al. CCR5Δ32 variant and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. Arthritis research & therapy [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Aug 24];13(4):R133. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3239375&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

130. Holmes M V, Jiang B, McNeill K, Wong M, Oakley SP, Kirkham B, et al. Paradoxical association of C-reactive protein with endothelial function in rheumatoid arthritis. PloS one [Internet]. 2010 Jan [cited 2012 Aug 19];5(4):e10242. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2860503&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

131. Graf J, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J. Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. PloS one [Internet]. 2009 Jan [cited 2012 Aug 19];4(7):e6242. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2707000&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

132. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2004 Jan [cited 2012 Oct 29];63(1):31–5. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754717&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

133. Gonzalez-Gay M a, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Martin J, Llorca J. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism [Internet]. 2008 Oct [cited 2012 Aug 19];38(2):67–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395772

134. Nanami M, Ookawara T, Otaki Y, Ito K, Moriguchi R, Miyagawa K, et al. Tumor necrosis factor-alpha-induced iron sequestration and oxidative stress in human endothelial cells. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology [Internet]. 2005 Dec [cited 2012 Oct 29];25(12):2495–501. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224057

135. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2012 Oct 29];35(3):537–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716453

136. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. Autoimmunity reviews [Internet]. 2005 Mar [cited 2012 Jan 3];4(3):153–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823501

137. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. Seminars in arthritis and rheumatism [Internet]. 2005 Aug [cited 2012 Oct 29];35(1):8–17. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084219

138. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix A, Botha AS, Moomal Z. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2002 Mar [cited 2012 Oct 29];29(3):462–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11908557

139. Bacon P a, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmunity reviews [Internet]. 2002 Dec;1(6):338–47. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848989

140. Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases. The Netherlands journal of medicine [Internet]. 2003 Sep;61(9):273–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692439

141. Sandoo A, Carroll D, Metsios GS, Kitas GD, Veldhuijzen van Zanten JJ. The association between microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Arthritis research & therapy. BioMed Central Ltd; 2011 Jan;13(3):R99.

142. Montecucco C, Gobbi G, Perlini S, Rossi S, Grandi AM, Caporali R, et al. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. [cited 2012 Sep 10];17(4):407–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10464549

143. Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, Gluszko P, Rakowski T, Dubiel JS, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration. Metabolism: clinical and experimental [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Mar [cited 2012 Aug 15];58(3):316–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19217445

144. Kao AH, Krishnaswami S, Cunningham A, Edmundowicz D, Morel P a, Kuller LH, et al. Subclinical coronary artery calcification and relationship to disease duration in women with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2008 Jan [cited 2012 Sep 10];35(1):61–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050383

145. Marasovic-Krstulovic D, Martinovic-Kaliterna D, Fabijanic D, Morovic-Vergles J. Are the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies independent predictors of myocardial involvement in patients with active rheumatoid arthritis? Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2011 Aug [cited 2012 Aug 20];50(8):1505–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482544

146. Correa P, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, Camargo JF, Maldonado-Cocco JA, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: relation with clinical features, cytokines and HLA-DRB1. Biomédica. 2004;24(2):150–2.

147. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, González-Díaz de Rábago E, Sánchez-Ramón S, Rodríguez-Mahou M, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2009 Apr 15 [cited 2012 Sep 10];61(4):419–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333979

148. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson DT, Gudnason V. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2010 Sep [cited 2012 Aug 21];69(9):1649–54. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628821

149. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Reunanen A. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. Annals of the rheumatic diseases. 1995 Oct;54(10):811–4.

150. Ahmed HMMS, Youssef M, Mosaad YM. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology. 2010 Nov;29(11):1237–43.

151. Kim S-H, Lee C-K, Lee EY, Park SY, Cho YS, Yoo B, et al. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. Rheumatology international [Internet]. 2004 Jul [cited 2012 Jan 4];24(4):230–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14628150

152. Medeiros AMB, von Mühlen CA, Gidlund MA, Bodanese R, Gottlieb MG V, Bodanese LC. Antibodies against oxLDL and acute coronary syndrome. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2010 Jul;95(1):47–54.

153. Cvetkovic JT, Wållberg-Jonsson S, Ahmed E, Rantapää-Dahlqvist S, Lefvert a K. Increased levels of autoantibodies against copper-oxidized low density lipoprotein, malondialdehyde-modified low density lipoprotein and cardiolipin in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2002 Sep;41(9):988–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209031

154. Radovits BJ, Popa-Diaconu D a, Popa C, Eijsbouts A, Laan RFJM, van Riel PLCM, et al. Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2009 Aug;68(8):1271–6.

155. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy [Internet]. 2005 Jan [cited 2012 Jul 14];7(3):R634–43. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1174955&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

156. Cobankara V, Ozatli D, Kiraz S, Oztürk MA, Ertenli I, Türk T, et al. Successful treatment of rheumatoid arthritis is associated with a reduction in serum sE-selectin and thrombomodulin level. Clinical rheumatology [Internet]. 2004 Oct [cited 2012 Oct 29];23(5):430–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278755

157. Foster W, Carruthers D, Lip GYH, Blann AD. Inflammation and microvascular and macrovascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: effect of treatment. The Journal of rheumatology. 2010 Apr;37(4):711–6.

158. Södergren A, Karp K, Boman K, Eriksson C, Lundström E, Smedby T, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. Arthritis research & therapy [Internet]. 2010 Jan [cited 2012 Aug 22];12(4):R158. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2945061&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

159. Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkmans B a C. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Drugs [Internet]. 2002 Jan;62(11):1599–609. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12109923

160. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis : a pilot study. 2002;7.

161. Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer JWM, Stalenhoef a FH, van Riel PLCM, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2005 Feb [cited 2011 Dec 15];64(2):303–5. Available from:

http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755332&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

162. Jacobsson LTH, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Ingemar F. Treatment with Tumor Necrosis Factor Blockers Is Associated with a Lower Incidence of First Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. Journal of Rheumatology. 2005;32(7).

163. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation [Internet]. 2002 Oct 22 [cited 2012 Oct 29];106(17):2184–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390945

164. Seriolo B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. Annals of the New York Academy of Sciences [Internet]. 2006 Jun [cited 2011 Nov 4];1069:414–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855168

165. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JWR, Dijkmans B a C, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. Arthritis research & therapy. 2006 Jan;8(5):R151.

166. Gonzalez-Gay M, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy J a, Garcia-Porrua C, Llorca J, Martin J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomédecine & pharmacothérapie. 2006 Dec;60(10):673–7.

167. Ferraccioli G, Gremese E. Thrombogenicity of TNF alpha in rheumatoid arthritis defined through biological probes: TNF alpha blockers. Autoimmunity reviews [Internet]. 2004 Jun [cited 2012 Jan 3];3(4):261–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15246021

168. Caporali R, Montecucco C. Cardiovascular effects of coxibs. Lupus [Internet]. 2005 Jan [cited 2012 Oct 29];14(9):785–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16218488

169. Gazi IF, Boumpas DT, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 1995;25(1):102–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418000

170. Jury EC, Ehrenstein MR. Statins: immunomodulators for autoimmune rheumatic disease? Lupus [Internet]. 2005 Jan;14(3):192–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15807195

171. De Vera M a, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Lacaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Annals of the rheumatic diseases. 2011 Jun;70(6):1020–4.

172. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 1988 Mar;31(3):315–24.

173. KP L. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. The Rheumatologist. 2012;(July).

174. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1–34.

175. Group OT of EW. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. 2011. Available from: http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653

176. Colombia. Law N° 30. Public Service in Higher Education, 28th December 1992.

177. Colombia. Law N° 115. General on education, 8th February 1994.

178. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya J-M. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. Autoimmune diseases [Internet]. Rojas-Villarraga, A., Center for Autoimmune Diseases Research (CREA), School of Medicine and Health Sciences, Universidad Del Rosario, Bogota, Colombia; 2012 Jan [cited 2012 Sep 14];2012(1):254319. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3290803&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

179. Shoenfeld Y. Cervera R GM. Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. 1st. ed. Shoenfeld Y. Cervera R GM, editor. Humana Press; 2008.

180. Anaya J-M, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y. The kaleidoscope of autoimmunity: multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. Expert review of clinical immunology [Internet]. 2007 Jul [cited 2012 Sep 11];3(4):623–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20477166

181. Anaya J-M. The autoimmune tautology. Arthritis research & therapy. 2010 Jan;12(6):147.

182. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. The Journal of rheumatology. 1999 Mar;26(3):743–5.

183. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. BMJ (Clinical research ed.). 2000 Mar;320(7236):705–8.

184. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. Immunologic research [Internet]. 2004 Jan [cited 2012 Sep 14];30(3):261–77. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531769

185. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. The American journal of cardiology. 2005 Aug 22;96(4A):53E–59E.

186. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger a. M, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation. 1998 May 19;97(18):1837–47.

187. Khan F. Assessment of endothelial function as a marker of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. International journal of rheumatic diseases [Internet]. 2010 Aug;13(3):189–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20704614

188. Disease C. The impact of cardiovascular risk factors on the age-related excess risk of coronary heart disease. International journal of epidemiology. 2006 Aug;35(4):1025–33.

189. Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. Hypertension. 2004 Jan;43(1):1–3.

190. Statements P. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes care. 2012 Jan;35 Suppl 1(October 2011):S11–63.

191. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, Scheuner M, Herrington D, Arnett DK, et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation. 2007 Aug;116(6):619–26.

192. Society BC, Association BH, Society BH, Convenor DW, Rees A. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. 1998;80(supplement 2).

193. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, et al. Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. Diabetes care [Internet]. 2004 Apr [cited 2012 Sep 10];27(4):978–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047659

194. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Associat. The American journal of clinical nutrition. 2007 May;85(5):1197–202.

195. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease [Internet]. 2007 Mar [cited 2012 Sep 10];4(1):32–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17469041

196. Ziprkowski L, Schewach-Millet M, Sandbank M, Mozes M. [Arterial thrombosis during corticosteroid therapy]. Harefuah. 1971 May;80(10):540–3.

197. Unraveling the link between rheumatoid arthritis and heart disease. Inflammation appears to be the common denominator. Screening, medical interventions are key to reducing risk. DukeMedicine healthnews [Internet]. 2008 Sep [cited 2012 Sep 13];14(9):8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946924

198. Abdel-Khalek MA, El-Barbary AM, Essa SA-M, Ghobashi AS. Serum hepcidin: a direct link between anemia of inflammation and coronary artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2011 Oct [cited 2012 Aug 17];38(10):2153–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885483

199. Abou-Raya S, Abou-Raya a, Naim a, Abuelkheir H. Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease. Clinical rheumatology [Internet]. 2008 Apr [cited

2012 Aug 21];27(4):421–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763921

200. Ajeganova S, Ehrnfelt C, Alizadeh R, Rohani M, Jogestrand T, Hafström I, et al. Longitudinal levels of apolipoproteins and antibodies against phosphorylcholine are independently associated with carotid artery atherosclerosis 5 years after rheumatoid arthritis onset--a prospective cohort study. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2011 Oct [cited 2012 Aug 14];50(10):1785–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21743088

201. Arlestig L, Wållberg Jonsson S, Stegmayr B, Rantapää-Dahlqvist S. Polymorphism of genes related to cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 2007;25(6):866–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173921

202. Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, et al. Serum osteoprotegerin is increased and independently associated with coronary-artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Atherosclerosis [Internet]. 2007 Dec [cited 2012 Sep 10];195(2):e135–41. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2174431&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

203. Bartoloni Bocci E, Marchesi S, Delle Monache F, Vaudo G, Giordano A, Ragni Alunni F, et al. [Subclinical atherosclerosis in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity]. Reumatismo [Internet]. [cited 2012 Sep 10];57(1):16–21. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15776142

204. Bazzichi L, Ghiadoni L, Rossi A, Bernardini M, Lanza M, De Feo F, et al. Osteopontin is associated with increased arterial stiffness in rheumatoid arthritis. Molecular medicine (Cambridge, Mass.). 2009;15(11-12):402–6.

205. Book C, Saxne T, Jacobsson LTH. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. The Journal of rheumatology [Internet]. 2005 Mar;32(3):430–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15742433

206. Cvetkovic JT, Wallberg-jonsson S, Stegmayr B, Lefvert AK, Wållberg-jonsson S, Rantapää-dahlqvist S, et al. Susceptibility for and Clinical Manifestations of Rheumatoid Arthritis Are Associated with Polymorphisms of the TNF-α , IL-1ß , and IL-1Ra Genes. 2002;29(2).

207. Davis JM, Knutson KL, Strausbauch M a, Crowson CS, Therneau TM, Wettstein PJ, et al. A signature of aberrant immune responsiveness identifies myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2011 Jun [cited 2012 Aug 19];63(6):1497–506. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3106129&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

208. Davis JM, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman K V, Therneau TM, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2007 Mar [cited 2012 Aug 19];56(3):820–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17330254

209. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. Arthritis and rheumatism. 2003 Jul;48(7):1833–40.

210. del Rincón I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2004 Dec [cited 2012 Aug 19];50(12):3813–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15593231

211. del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2005 Nov [cited 2012 Sep 10];52(11):3413–23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16255018

212. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2004 May [cited 2012 Jul 22];31(5):867–74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15124244

213. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens B a, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2005 Mar [cited 2012 Sep 9];32(3):435–42. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15742434

214. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Solomon A. Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of C-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2007 Apr;34(4):681–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299845

215. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Wolfe F. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2007 May [cited 2012 Sep 10];34(5):943–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444592

216. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. Arthritis research [Internet]. 2002 Jan;4(5):R5. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=125299&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

217. El-Barbary AM, Kassem EM, El-Sergany M a S, Essa S a-M, Eltomey M a. Association of anti-modified citrullinated vimentin with subclinical atherosclerosis in early rheumatoid arthritis compared with anti-cyclic citrullinated peptide. The Journal of rheumatology [Internet]. 2011 May [cited 2012 Sep 10];38(5):828–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362765

218. Elkan A-C, Håkansson N, Frostegård J, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Arthritis research & therapy [Internet]. 2009 Jan [cited 2012 Aug 7];11(2):R37. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2688183&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

219. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. The American journal of cardiology [Internet]. 2004 Jan 15 [cited 2012 Sep 10];93(2):198–200. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914903014024

220. Foster W, Carruthers D, Lip GYH, Blann AD. Relationships between endothelial, inflammatory and angiogenesis markers in rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular pathophysiology. Thrombosis research [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Feb [cited 2012 Aug 19];123(4):659–64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692223

221. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. The American journal of medicine [Internet]. 2008 Oct [cited 2012 Sep 10];121(10 Suppl 1):S9–14. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2858687&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

222. Galiutina OIu BO. Relationship of silent myocardial ischiemia with the course of rheumatoid arthritis and hyperhomocysteinemia. Lik Sprava. 2011;1-2:48–52.

223. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJF. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2008 Dec [cited 2012 Sep 10];47(12):1780–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854346

224. Giles JT, Szklo M, Post W, Petri M, Blumenthal RS, Lam G, et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arthritis research & therapy [Internet]. 2009 Jan [cited 2012 Aug 19];11(2):R36. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2688181&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

225. Grover S, Sinha RP, Singh U, Tewari S, Aggarwal A, Misra R. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India. The Journal of rheumatology [Internet]. 2006 Feb;33(2):244–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465654

226. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. Arthritis research & therapy [Internet]. 2007 Jan [cited 2012 Sep 10];9(6):R116. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2246234&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

227. Hjeltnes G, Hollan I, Førre Ø, Wiik a, Mikkelsen K, Agewall S. Anti-CCP and RF IgM: predictors of impaired endothelial function in rheumatoid arthritis patients. Scandinavian journal of rheumatology [Internet]. 2011 Nov [cited 2012 Aug 19];40(6):422–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150462

228. Innala L, Möller B, Ljung L, Magnusson S, Smedby T, Södergren A, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. Arthritis research & therapy [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2012 Aug 16];13(4):R131. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3239373&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

229. Kao AH, Wasko MCM, Krishnaswami S, Wagner J, Edmundowicz D, Shaw P, et al. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. The American journal of cardiology [Internet]. 2008 Sep 15 [cited 2012 Aug 21];102(6):755–60. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2563802&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

230. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2002 Jun;46(6):1489–97.

231. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease [Internet]. 2007 Jun [cited 2012 Aug 20];4(2):130–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654447

232. Lau CS, McLaren M, Hanslip J, Kerr M, Belch JJ. Abnormal plasma fibrinolysis in patients with rheumatoid arthritis and impaired endothelial fibrinolytic response in those complicated by vasculitis. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 1993 Sep [cited 2012 Aug 21];52(9):643–9. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1005140&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

233. Lertnawapan R, Bian A, Rho YH, Kawai VK, Raggi P, Oeser A, et al. Cystatin C, renal function, and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2011 Nov [cited 2012 Sep 6];38(11):2297–300. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844147

234. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, Davis JM, Roger VL, Karon BL, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2010 Sep [cited 2012 Sep 10];69(9):1665–70. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2920362&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

235. Mabrouk MM, Ghazy MA HT. Serum pentraxin 3 and interleukin-6 are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. Egypt J Immunol. 2010;17(1):87–99.

236. Mac Mullan P a, Peace AJ, Madigan AM, Tedesco AF, Kenny D, McCarthy GM. Platelet hyper-reactivity in active inflammatory arthritis is unique to the adenosine diphosphate pathway: a novel finding and potential therapeutic target. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2010 Feb [cited 2012 Aug 20];49(2):240–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965976

237. Mahajan V, Handa R, Kumar U, Sharma S, Gulati G, Pandey RM, et al. Assessment of atherosclerosis by carotid intimomedial thickness in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of the Association of Physicians of India [Internet]. 2008 Aug;56:587–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19051702

238. Marder W, Khalatbari S, Myles JD, Hench R, Yalavarthi S, Lustig S, et al. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic

diseases [Internet]. 2011 Sep [cited 2012 Aug 20];70(9):1550–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21727237

239. Mattey DL, Dawes PT, Nixon NB, Goh L, Banks MJ, Kitas GD. Increased levels of antibodies to cytokeratin 18 in patients with rheumatoid arthritis and ischaemic heart disease. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2004 Apr [cited 2012 Sep 10];63(4):420–5. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754968&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

240. Mattey DL, Glossop JR, Nixon NB, Dawes PT. Circulating levels of tumor necrosis factor receptors are highly predictive of mortality in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2007 Dec [cited 2012 Sep 10];56(12):3940–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050238

241. Mattey DL, Thomson W, Ollier WER, Batley M, Davies PG, Gough a K, et al. Association of DRB1 shared epitope genotypes with early mortality in rheumatoid arthritis: results of eighteen years of followup from the early rheumatoid arthritis study. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2007 May [cited 2012 Sep 10];56(5):1408–16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17469097

242. Mazzantini M, Talarico R, Doveri M, Consensi A, Cazzato M, Bazzichi L, et al. Incident comorbidity among patients with rheumatoid arthritis treated or not with low-dose glucocorticoids: a retrospective study. The Journal of rheumatology [Internet]. 2010 Nov [cited 2012 Jun 6];37(11):2232–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843913

243. McCoy SS, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. Gabriel, S.E., Department of Health Sciences Research, Division of Rheumatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN 55905, United States; 2012 May [cited 2012 Jun 19];39(5):954–8. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364771333

244. McEntegart a, Capell H a, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2001 Jun [cited 2012 Sep 10];40(6):640–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426020

245. McLaren M, Alkaabi J, Connacher M, Belch JJF, Valenete E. Activated factor XII in rheumatoid arthritis. Rheumatology international [Internet]. 2002 Sep [cited 2012 Aug 20];22(5):182–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215862

246. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Kaslow RA, Shelton BJ, et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2002 Nov [cited 2012 Sep 10];61(11):994–9. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1753931&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

247. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Davis JM, Roger VL, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. The Journal

of rheumatology [Internet]. 2011 Aug [cited 2012 Sep 10];38(8):1601–6. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3337549&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

248. Nadareishvili Z, Michaud K, Hallenbeck JM, Wolfe F. Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2008 Aug 15 [cited 2011 Nov 20];59(8):1090–6. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2778069&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

249. Nagata-Sakurai M, Inaba M, Goto H, Kumeda Y, Furumitsu Y, Inui K, et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2003 Nov;48(11):3061–7.

250. Nakajima a, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D, et al. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. Scandinavian journal of rheumatology [Internet]. 2010 Jan [cited 2012 Jan 5];39(5):360–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20476859

251. Nikitina NM, Rebrov AP. [Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis]. Terapevticheskiĭ arkhiv [Internet]. 2009 Jan [cited 2012 Sep 10];81(6):29–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663189

252. Novikova DS, Popkova TV, Markelova EI, Novikov AA, Mach ES NE. Clinical significance of the assessment of cardiac rhythm variability in patients with rheumatoid arthritis. Klin Med (Mosk). 2009;87(1):27–32.

253. Obradović-Tomasević B, Vujasinović-Stupar N, Tomasević R. [New risk factors for cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis]. Medicinski pregled [Internet]. [cited 2012 Sep 10];61(11-12):601–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19368280

254. Obradović-Tomasević B, Vujasinović-Stupar N, Tomasević R. [The assesment of diastolic function in patients with rheumatoid arthritis]. Medicinski pregled [Internet]. [cited 2012 Sep 10];62(11-12):522–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491377

255. Pahor a, Hojs R, Gorenjak M, Rozman B. Accelerated atherosclerosis in pre-menopausal female patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology international [Internet]. 2006 Dec [cited 2012 Sep 10];27(2):119–23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953396

256. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy J a, Llorca J, Martin J, et al. Interleukin-6 gene -174 promoter polymorphism is associated with endothelial dysfunction but not with disease susceptibility in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 2009 [cited 2012 Sep 10];27(6):964–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20149313

257. Panoulas VF, Douglas KMJ, Milionis HJ, Nightingale P, Kita MD, Klocke R, et al. Serum uric acid is independently associated with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. Journal of human hypertension [Internet]. 2008 Mar [cited 2012 Sep 10];22(3):177–82. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960169

258. Panoulas VF, Douglas KMJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2008 Jan [cited 2012 Sep 10];47(1):72–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077493

259. Panoulas VF, Nikas SN, Smith JP, Douglas KMJ, Nightingale P, Milionis HJ, et al. Lymphotoxin 252A>G polymorphism is common and associates with myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2008 Nov [cited 2012 Sep 10];67(11):1550–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18230628

260. Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KMJ, Nightingale P, Kita MD, Klocke R, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2007 Sep [cited 2012 Sep 10];46(9):1466–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644822

261. Panoulas VF, Douglas KMJ, Smith JP, Metsios GS, Elisaf MS, Nightingale P, et al. Galectin-2 (LGALS2) 3279C/T polymorphism may be independently associated with diastolic blood pressure in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993) [Internet]. 2009 Apr [cited 2012 Sep 9];31(2):93–104. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330599

262. Peters MJL, van Halm VP, Nurmohamed MT, Damoiseaux J, Tervaert JWC, Twisk JWR, et al. Relations between autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein, inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2008 Aug;35(8):1495–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18597411

263. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl a E, Simsek S, Dijkmans B a C, Nurmohamed MT. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2008 Feb [cited 2011 Oct 2];67(2):229–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557891

264. Rebrov AP, Nikitina NM GI. Cardiovascular risk factors in psoriatic and rheumatoid arthritis. Ter Arkh. 2011;83(5):20–4.

265. Rexhepaj N, Bajraktari G, Berisha I, Beqiri A, Shatri F, Hima F, et al. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. International journal of clinical practice [Internet]. 2006 Jun [cited 2012 Sep 10];60(6):683–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805753

266. Seriolo B, Accardo S, Fasciolo D, Bertolini S, Cutolo M. Lipoproteins, anticardiolipin antibodies and thrombotic events in rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 1996 [cited 2012 Sep 10];14(6):593–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978952

267. Seriolo B, Fasciolo D, Sulli A, Cutolo M. Homocysteine and antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationships with thrombotic events. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 2001 [cited 2012 Sep 10];19(5):561–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579716

268. Sherer Y, Gerli R, Gilburd B, Bartoloni Bocci E, Vaudo G, Mannarino E, et al. Thickened carotid artery intima-media in rheumatoid arthritis is associated with elevated anticardiolipin antibodies. Lupus [Internet]. 2007 Jan [cited 2012 Aug 21];16(4):259–64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439932

269. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Huhtala H, Karstila K, Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study. The Journal of rheumatology [Internet]. 2006 Sep;33(9):1740–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881099

270. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Levin R, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2006 Dec [cited 2012 Sep 10];54(12):3790–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136752

271. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2010 Nov [cited 2012 Sep 10];69(11):1920–5. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2963658&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

272. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, Chryssohoou E, Kyrkou K, Georgiopoulos G, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology [Internet]. 2009 Oct [cited 2012 Aug 15];29(10):1702–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608975

273. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2006 Aug 15 [cited 2012 Sep 10];55(4):531–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16874796

274. Tanaka K, Inaba M, Goto H, Nagata-Sakurai M, Sakai S, Yamada S, et al. Paraarticular trabecular bone loss at the ultradistal radius and increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2006 Apr [cited 2012 Sep 11];33(4):652–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16583470

275. Targońska-Stepniak B, Drelich-Zbroja A, Majdan M. The relationship between carotid intima-media thickness and the activity of rheumatoid arthritis. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases [Internet]. 2011 Aug [cited 2012 Sep 11];17(5):249–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21778898

276. Targońska-Stepniak B, Majdan M. Cystatin C concentration is correlated with disease activity in rheumatoid arthritis patients. Scandinavian journal of rheumatology [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Sep 11];40(5):341–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21619490

277. Teruel M, Martin J-E, González-Juanatey C, López-Mejias R, Miranda-Filloy J a, Blanco R, et al. Association of acid phosphatase locus 1*C allele with the risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. Arthritis research & therapy [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2012 Aug 15];13(4):R116. Available from:

http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3239354&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

278. Toms TE, Panoulas VF, Smith JP, Douglas KMJ, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Rheumatoid arthritis susceptibility genes associate with lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2011 Jun [cited 2012 Aug 7];70(6):1025–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398331

279. Treharne GJ, Hale ED, Lyons a C, Booth D a, Banks MJ, Erb N, et al. Cardiovascular disease and psychological morbidity among rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2005 Feb [cited 2012 Aug 15];44(2):241–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15522922

280. Troelsen LN, Garred P, Jacobsen S. Mortality and predictors of mortality in rheumatoid arthritis--a role for mannose-binding lectin? The Journal of rheumatology [Internet]. 2010 Mar [cited 2012 Sep 9];37(3):536–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110521

281. Troelsen LN, Garred P, Christiansen B, Torp-Pedersen C, Christensen IJ, Narvestad E, et al. Double role of mannose-binding lectin in relation to carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis. Molecular immunology. 2010 Jan;47(4):713–8.

282. Vuilleumier N, Bas S, Pagano S, Montecucco F, Guerne P-A, Finckh A, et al. Anti-apolipoprotein A-1 IgG predicts major cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2010 Sep [cited 2012 Aug 15];62(9):2640–50. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20506304

283. Vuilleumier N, Bratt J, Alizadeh R, Jogestrand T, Hafström I, Frostegård J. Anti-apoA-1 IgG and oxidized LDL are raised in rheumatoid arthritis (RA): potential associations with cardiovascular disease and RA disease activity. Scandinavian journal of rheumatology [Internet]. 2010 Nov [cited 2012 Sep 11];39(6):447–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20604674

284. Wada Y, Kuroda T, Murasawa A, Tanabe N, Nakano M, Gejyo F. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein (LDL) and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. [cited 2012 Sep 11];23(4):482–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095116

285. Walewska E, Rupiński R, Filipowicz-Sosnowska A WB. Follow-up studies of rheumatoid arthritis patients with the presence of antiphospholipid antibodies. Pol Arch Med Wewn. 2006;115(5):438–42.

286. Wållberg-Jonsson S, Dahlén GH, Nilsson TK, Rånby M, Rantapää-Dahlqvist S. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology [Internet]. 1993 Sep [cited 2012 Sep 11];12(3):318–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8258230

287. Wållberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapää-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. The Journal of rheumatology [Internet]. 1999 Dec [cited 2012 Sep 11];26(12):2562–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10606363

288. Wållberg-Jonsson S, Cederfelt M, Rantapää Dahlqvist S. Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8 year followup study. The Journal of rheumatology [Internet]. 2000 Jan [cited 2012 Sep 11];27(1):71–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648020

289. Wållberg-Jonsson S, Ohman M-L, Rantapää-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? Scandinavian journal of rheumatology [Internet]. 2004 Jan [cited 2012 Sep 11];33(6):373–9. Available from: http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/03009740410010308

290. Wang J, Hu B, Meng Y, Zhang C, Li K, Hui C. The level of malondialdehyde-modified LDL and LDL immune complexes in patients with rheumatoid arthritis. Clinical biochemistry [Internet]. The Canadian Society of Clinical Chemists; 2009 Sep [cited 2012 Aug 15];42(13-14):1352–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501077

291. Westra J, de Groot L, Plaxton SL, Brouwer E, Posthumus MD, Kallenberg CGM, et al. Angiopoietin-2 is highly correlated with inflammation and disease activity in recent-onset rheumatoid arthritis and could be predictive for cardiovascular disease. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Aug 15];50(4):665–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131273

292. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology [Internet]. 2003 Jan;30(1):36–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12508387

293. Wong M, Toh L, Wilson A, Rowley K, Karschimkus C, Prior D, et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2003 Jan [cited 2012 Aug 15];48(1):81–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528107

294. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2011 May [cited 2012 Sep 11];63(5):1211–20. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3286362&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

295. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, Crowson CS, Davis JM, Therneau TM, et al. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. The Journal of rheumatology [Internet]. 2008 Jun [cited 2012 Sep 10];35(6):1009–14. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2834198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

296. Mäki-Petäjä KM, Cheriyan J, Booth AD, Hall FC, Brown J, Wallace SML, et al. Inducible nitric oxide synthase activity is increased in patients with rheumatoid arthritis and contributes to endothelial dysfunction. International journal of cardiology [Internet]. 2008 Oct 13 [cited 2012 Sep 11];129(3):399–405. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18571252

297. González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with long-standing disease. Arthritis research & therapy [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Sep 11];13(3):R101.

Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3218916&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

298. Hinkema HJ, Nienhuis HLA, de Groot L, Smit AJ, van Roon AM, Bijl M, et al. Is small artery elasticity decreased prior to intima-media thickening in patients with longstanding rheumatoid arthritis? The Journal of rheumatology [Internet]. 2011 Oct [cited 2012 Sep 11];38(10):2133–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844153

299. López de Guzmán A, de D García Díaz J, Díez-Pérez de la Vacas MI, Cuende Quintana E, Sánchez Atrio A, Sivera Monzó I. [Coronary calcification and subclinical myocardial dysfuncion in rheumatoid arthritis]. Revista clínica española [Internet]. 2009 Oct [cited 2012 Sep 11];209(9):428–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19852912

300. Wisłowska M, Sypuła S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. Rheumatology international [Internet]. 1999 Jan;18(5-6):163–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10399790

301. Wisłowska M, Sypuła S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. Clinical rheumatology [Internet]. 1998 Jan [cited 2012 Aug 21];17(5):369–77. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9805180

302. Dessein PH, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Norton GR. Aminotransferases are associated with insulin resistance and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. BMC cardiovascular disorders [Internet]. 2007 Jan [cited 2012 Jul 19];7:31. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2174946&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

303. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2004 Nov [cited 2012 Sep 10];50(11):3444–9. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L39488668

304. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Rodriguez L, Miranda-Filloy J a, Pascual-Salcedo D, et al. Lack of association of PTPN22, STAT4 and TRAF1/C5 gene polymorphisms with cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. [Internet]. Clinical and experimental rheumatology. p. 695–701. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20822712

305. Panoulas VF, Douglas KMJ, Smith JP, Stavropoulos-Kalinoglou a, Metsios GS, Nightingale P, et al. Transforming growth factor-beta1 869T/C, but not interleukin-6 -174G/C, polymorphism associates with hypertension in rheumatoid arthritis. [Internet]. Rheumatology (Oxford, England). 2009. p. 113–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106168

306. Wislowska M, Jaszczyk B, Kochmański M, Sypuła S, Sztechman M. Diastolic heart function in RA patients. Rheumatology international. 2008 Apr;28(6):513–9.

307. Targońska-Stępniak B, Majdan M. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Aug 15];30(1):61–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21110214

308. Westerweel PE, Luyten RKM a C, Koomans H a, Derksen RHWM, Verhaar MC. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism [Internet]. 2007 May [cited 2011 Sep 9];56(5):1384–96. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17469095

309. Boyer J-F, Gourraud P-A, Cantagrel A, Davignon J-L, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2011 Mar;78(2):179–83.

310. Byrd VM, Zhao XM, Miller GG, Thomas JW. Detection of T cells responsive to a vascular growth factor in rheumatoid arthritis. Immunologic research [Internet]. 1994 Jan [cited 2012 Sep 14];13(2-3):139–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7539824

311. El-Gabalawy HS, Robinson DB, Smolik I, Hart D, Elias B, Wong K, et al. Familial clustering of the serum cytokine profile in the relatives of rheumatoid arthritis patients. Arthritis and rheumatism. 2012 Jun;64(6):1720–9.

312. Saevarsdottir S, Steinsson K, Grondal G, Valdimarsson H. Patients with rheumatoid arthritis have higher levels of mannan-binding lectin than their first-degree relatives and unrelated controls. The Journal of rheumatology [Internet]. 2007 Aug [cited 2012 Sep 11];34(8):1692–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17610322

313. Habib G, Artul S, Ratson N, Froom P. Household work disability of Arab housewives with rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology [Internet]. 2007 May [cited 2012 Sep 12];26(5):759–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285221

314. Reisine ST, Goodenow C, Grady KE. The impact of rheumatoid arthritis on the homemaker. Social science & medicine (1982) [Internet]. 1987 Jan [cited 2012 Aug 5];25(1):89–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616700

315. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. Arthritis and rheumatism. 1984 Aug;27(8):864–72.

316. Mullick AE, Tobias PS, Curtiss LK. Toll-like receptors and atherosclerosis: key contributors in disease and health? Immunologic research [Internet]. 2006 Jan [cited 2012 Sep 14];34(3):193–209. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891671

317. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante a. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis and rheumatism. 2001 Dec;44(12):2737–45.

10. ANEXOS

10.1 Manual de codificación de variables

Variable	***Definición operativa***	***Código***	***Nivel de Medición***	***Tipo de variable***
Género	Característica biológica determinada	1 = Mujer 2 = Hombre		Nominal: Categórica
Procedencia	Bogotá o municipios aledaños, incluyendo altiplano cundiboyacense o si procede de Medellín o municipios aledaños, incluyendo el eje cafetero.	1 = Bogotá 2 = Medellín		Nominal: Categórica
ESE	Clasificación de acuerdo a propiedad residencial y provisión de servicios públicos	1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4 5 = 5 6 = 6		Categórica Ordinal
ESE-2	Categorización variable estrato socioeconómico	1 = 1,2 2 = 3,4,5,6.		Nominal: Categórica
Escolaridad	Años de estudio culminados		Años culminados	Razón: Cuantitativa continua
Escolaridad 2	Categorización variable escolaridad	1 = ≤ 9 2 = > 9		Nominal: Categórica
Edad de inicio	Edad a la cual apareció el primer síntoma de la enfermedad.		Años cumplidos	Razón: Cuantitativa continua

Edad actual	Edad cumplida a la fecha de la evaluación		Años cumplidos	Razón: Cuantitativa continua
Duración de la enfermedad	Diferencia entre la edad de inicio y la edad a la cual ingresó al estudio		Años cumplidos	Razón: Cuantitativa continua
Duración de la enfermedad 2	Diferencia entre la edad de inicio y la edad a la cual ingresó al estudio	1 = ≥ 10 años 2 = < 10 años		Nominal: Categórica
Ocupación	Dedicación a tareas domésticas y del hogar	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Tabaco	Hábito de fumar actualmente	1 = Si 2 = Nunca		Nominal: Categórica
Café	Consumo de café diario	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Poli-autoinmunidad	Presencia de más de una EAI en el mismo paciente	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
SAM	Presencia de dos o más de EAI en el mismo paciente	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
AF	Presencia de alguna EAI en alguno de los FPG.	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Erosiones	Presencia de ruptura de la cortical ósea por radiografía	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
MEA	Ha presentado alguna MEA	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Compromiso renal	Enfermedad renal por HC o presencia de niveles de creatinina elevados	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Anemia	Hemoglobina ≤ 12 g/Dl	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Episcleritis	Diagnóstico realizado por oftalmólogo	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Derrame Pleural	Documentado en HC, presencia de serositis pulmonar.	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica

Hipertensión Pulmonar	Documentado en HC o por ecocardiograma	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Nódulos	Observación objetiva o documentación por HC de nodulosis.	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
MTX	Toma o ha tomado MTX en alguna oportunidad	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
FARMEs	Toma o ha tomado FARMEs en alguna oportunidad, tales como sulfasalazina, D-penicilamina, sales de oro, azatioprina, ciclosporina y leflunomida	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Esteroides	Toma o ha tomado esteroides en alguna oportunidad, tales como prednisolona, metilprednisolona, deflazacort	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Antimaláricos	Toma o ha tomado antimaláricos en alguna oportunidad, tales como cloroquina, hidroxicloroquina	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Terapia biológica	Se aplica o ha recibido terapia con medicamentos biológicos en alguna oportunidad, tales como etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab y rituximab.	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Ingesta de Aspirina	Toma o ha tomado aspirina en alguna oportunidad de manera crónica.	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica

Terapia Reemplazo Hormonal	Recibe o ha recibido terapia de reemplazo hormonal	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
PCR	Cuantificación de niveles de PCR	1 = Positiva 2 = Negativo		Nominal: Categórica
VSG	Cuantificación de niveles de VSG	1 = Positiva 2 = Negativo		Nominal: Categórica
ANA	Presencia de ANA	1 = Positiva 2 = Negativo		Nominal: Categórica
FR	Presencia o ausencia de FR	1 = Positiva 2 = Negativo		Nominal: Categórica
Anti-CCP	Presencia o ausencia de anti-CCP	1 = Positiva 2 = Negativo		Nominal: Categórica
Anti dsADN	Presencia o ausencia de anti-dsDNA	1 = Positiva 2 = Negativo		Nominal: Categórica
TPOAb	Presencia o ausencia de TPOAb	1 = Positiva 2 = Negativo		Nominal: Categórica
TgAb	Presencia o ausencia de TgAb	1 = Positiva 2 = Negativo		Nominal: Categórica
TGL	Cuantificación de TGL	1 = Elevado 2 = Normal		Nominal: Categórica
Colesterol total	Cuantificación de colesterol total	1 = Elevado 2 = Normal		Nominal: Categórica
LDL	Cuantificación de LD	1 = Elevado 2 = Normal		Nominal: Categórica
HDL	Cuantificación de HDL	1 = Elevado 2 = Normal		Nominal: Categórica
Glicemia	Cuantificación de glicemia en ayunas	1 = Elevado 2 = Normal		Nominal: Categórica
Creatinina	Cuantificación de creatinina	1 = Elevado 2 = Normal		Nominal: Categórica
ECV	Si se presenta algún subfenotipo de ECV	1 = Presencia 2 = Ausencia		Nominal: Categórica
HTA	Presión arterial ≥ 140/90 mm Hg o el uso de cualquier medicación antihipertensiva	1 = Presencia 2 = Ausencia		Nominal: Categórica
TAS	Tensión arterial sistólica en el momento de la evaluación		mm Hg	Razón: Cuantitativa continua
TAD	Tensión arterial		mm Hg	Razón:

	diastólica en el momento de la evaluación			Cuantitativa continua
EAC	Por revisión de HC, por angiografía, cateterismo, Holter, IAM, etc.	1 = Presencia 2 = Ausencia		Nominal: Categórica
EAO	Documentada por HC.	1 = Presencia 2 = Ausencia		Nominal: Categórica
Enfermedad carotidea	Documentación de HC, por presencia de placa aterosclerótica en arterias carótidas.	1 = Presencia 2 = Ausencia		Nominal: Categórica
Trombosis	Documentación por HC de ACV, TVP, TEP, etc.	1 = Presencia 2 = Ausencia		Nominal: Categórica
DM2	Nivel de glucosa en ayunas ≥ 7 mmol/L (126 mg / dL), o tomar cualquier agente hipoglicemiante	1 = Presencia 2 = Ausencia		Nominal: Categórica
Dislipidemia	a) hipercolesterolemia: definido como tomar alguna medicación hipolipemiante, o tener un colesterol total en ayunas ≥ 200 mg/dL, b) HDL ≤ 40 mg/dL, c) hipertrigliceridemia (TGL) ≥ 150 mg/dL) o d) niveles elevados de LDL (≥ 100 mg/dL)	1 = Presencia 2 = Ausencia		Nominal: Categórica
Historia familiar de ECV	Si algún FPG, ≥ 45 y ≥ 55 años para hombres y mujeres, respectivamente presentó alguna ECV.	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Peso	Peso el día de la evaluación		Kilogramos	Razón: Cuantitativa continua

Talla	Talla medida el día de la evaluación.		Metros	Razón: Cuantitativa continua
IMC	Se calcula a partir de la talla en cm y el peso	1 = Anormal: ≥ 25 kg/m^2 2 = Normal		Nominal: Categórica
ICC	División entre la medida en cm de cintura sobre la medida en cm de la cadera.			Razón: Cuantitativa continua
Circunferencia abdominal	Se midió alrededor del punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca después de exhalar, desde una visión frontal.		Centímetros	Razón: Cuantitativa continua
Obesidad abdominal	Valores de circunferencia abdominal (≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en las mujeres) y el índice cintura-cadera (ICC) ≥ 0,9 para los hombres y ≥ 0,85 para las mujeres	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica
Actividad física	Realiza mínimo 30 minutos al día, por mínimo 3 veces a la semana.	1 = Si 2 = No		Nominal: Categórica

ESE: Estrato socioeconómico; SAM: Síndrome autoinmune múltiple; AF: Autoinmunidad familiar; MEA: Manifestaciones extra-articulares; MTX: Metotrexato; FARME: Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad; PCR: Proteína C reactiva; VSG: Velocidad de sedimentación globular; ANA: Anticuerpos anti –nucleares; FR: Factor reumatoide; Anti-CCP: Anticuerpos anti-péptido citrulinado; Anti-dsADN: Anticuerpos anti-doble cadena DNA; TPOAb: Anticuerpos anti-tiroperoxidasa; TgAb: Anicuerpos anti-tiroglobulina; TGL: Triglicéridos; LDL: Lipoproteína de baja densidad; HDL: Lipoproteína de alta densidad; ECV: Enfermedad cardiovascular; HTA: Hipertensión arterial; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; EAC: Enfermedad arterial coronaria; EAO: Enfermedad arterial oclusiva crónica; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; IMC: Índice de masa corporal; ICC: Índice cintura-cadera.

10.2 Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y LA PARTICIPACIÓN EN UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA - Universidad del Rosario

Es muy importante que usted lea y entienda los siguientes puntos sobre la realización de este estudio:

1. La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
2. La naturaleza de esta investigación, sus propósito, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de éste, le serán explicados por el grupo de atención clínica.
3. Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, que con mucho gusto, le contestará sus preguntas.
4. **CONFIDENCIALIDAD**: Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en el **Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)**, perteneciente a la Facultad de Medicina de la **Universidad del Rosario**. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado, son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el grupo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento.

EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO

OBJETIVO:
El objetivo de este trabajo es identificar qué genes (códigos o huellas dactilares de las células) se presentan más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes como la que usted padece. Estos genes (ADN) están presentes en todas las células de su organismo, incluidas las de la sangre y la saliva. De estos tipos de muestra, extraeremos los genes así como otras sustancias circulantes (moléculas que viajan por la sangre) con el fin de analizarlas en un laboratorio respaldado por el CREA en convenio con la Corporación Para Investigaciones Biológicas (CIB) y la Universidad del Rosario.

PROCEDIMIENTO:
Si Usted decide tomar parte de este estudio, llenaremos un registro con sus datos y la información relevante de su enfermedad. Adicionalmente, le tomaremos una muestra de 20 mililitros de sangre que es necesaria para analizar en el laboratorio y será obtenida de la vena de su brazo. Esta es la manera usual como se obtiene sangre para el análisis. Le puede dar un poco de dolor cuando la aguja entre en su brazo. En una de cada 10 personas queda una pequeña cantidad de sangre debajo de la piel, lo cual causará un moretón. Hay un pequeño riesgo (1 de cada 100) de que la vena se coagule por un tiempo corto. El riesgo de infección o pérdida de mucha sangre es muy bajo (menos de 1 de cada 100). En algunos casos especiales, que nosotros individualizaremos, tomaremos una muestra **adicional** de saliva, la cual se recolecta en un recipiente especial y cuyo procedimiento no implica ninguna molestia para usted.

RESULTADOS:

Todo lo que aprenderemos de usted durante la investigación será confidencial. Si publicamos los resultados del estudio en una revista o libro científico, no lo identificaremos a usted de ninguna manera. Si usted lo desea le ofrecemos la posibilidad de conocer los resultados globales de las familias que participen en este estudio mediante una reunión con usted y sus familiares. El impacto de estos resultados en el manejo o prevención de enfermedades como la usted o su familiar padecen, no será inmediato ni modificará directamente su situación.

BENEFICIOS:

No le garantizamos que su participación en el estudio lo beneficie a usted. No recibirá ninguna compensación por participar en este estudio. Usted no tendrá costos adicionales por su participación. Su decisión para tomar parte en este estudio es voluntaria. Usted tiene libertad de decidir si no quiere participar en él en cualquier momento. Si decide no participar, o parar en cualquier momento, esto no afectará su cuidado médico actual ni futuro, como habitualmente se ha venido realizando.

Para la finalidad del estudio es necesario conservar su muestra en un banco biológico, la cual será registrada en forma anónima y sólo se utilizará con fines diagnósticos. Por lo tanto, es importante que usted tenga en cuenta que ni usted ni su familia se beneficiarán directamente de estos estudios pero que indirectamente usted, su familia y otros individuos afectados podrían beneficiarse.

Si tiene preguntas ahora, tiene la libertad de hacerlas. Si tiene preguntas adicionales mas tarde sobre la investigación que se hará en sus muestras o necesita cualquier información adicional, usted puede comunicarse directamente con el:

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes -CREA, perteneciente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la **Universidad del Rosario**

Tel: (1)3499301/00
Carrera 24 N 63 C 69 Tercer Piso Facultad de Medicina CREA. Bogotá.

AUTORIZACIÓN PARA LA TOMA DE MUESTRAS Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Fecha: _____

Yo, _____ identificado con el documento de identificación No: _____ de _____, acepto voluntariamente que se tome una muestra de _____, con el fin de analizar el ADN para identificar los genes y las sustancias del suero. Así mismo declaro que se me ha explicado la ausencia de riesgos mayores y el manejo que se le dará al material de la muestra.

Autorización para Almacenamiento de Muestras. (Marque Con Una X)

____ Deseo que la muestra que me fue extraída sea DESECHADA una vez completado el estudio.

____ Autorizo conservar de manera anónima la muestra que me fue extraída con la posibilidad de emplearla junto con el resultado del estudio, para que adelante nuevas pruebas, si fuese necesario, sin necesidad de tomar una nueva muestra, en las situaciones señaladas a continuación:

- En estudios de investigación en inmunogenética específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.
  Sí: __ **No:** __
- En estudios de investigación en inmunogenética de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.
  Sí: __ **No:** __
- En estudios de investigación en inmunogenética colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo y aprobación de comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación.
  Sí: __ **No:** __

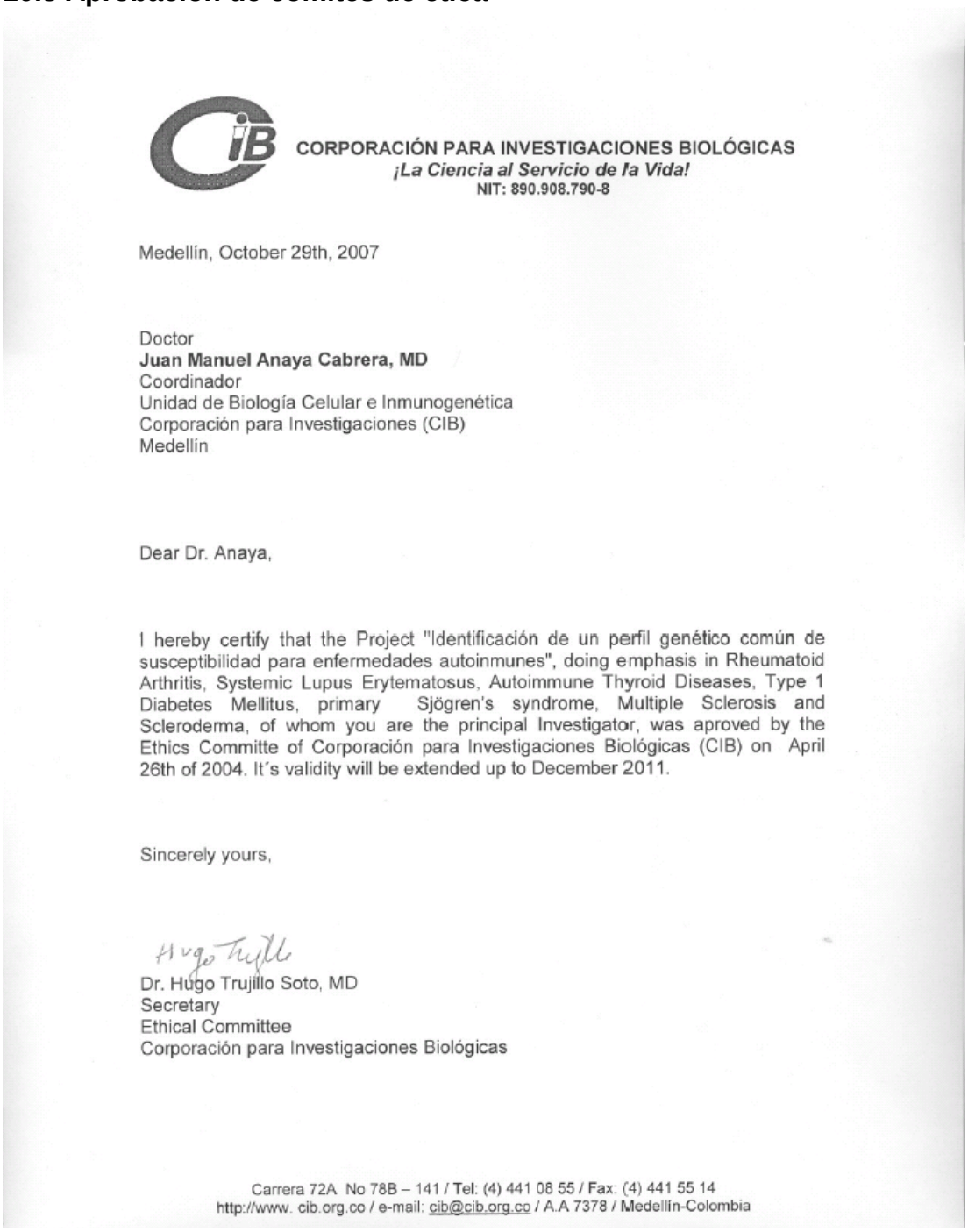
Firma: _____
Nombre: _____
Documento de Identidad: _____

Testigo 1: _____
Firma: _____
Doc. Ident: _____
Tel: _____
Relación con paciente: _____

Testigo 2: _____
Firma: _____
Doc. Ident: _____
Tel: _____
Relación con paciente: _____

Firma del Investigador: _____
Registro Médico: _____
Fecha: _____

10.3 Aprobación de comités de ética



CORPORACIÓN PARA INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS
¡La Ciencia al Servicio de la Vida!
NIT: 890.908.790-8

Medellín, October 29th, 2007

Doctor
Juan Manuel Anaya Cabrera, MD
Coordinador
Unidad de Biología Celular e Inmunogenética
Corporación para Investigaciones (CIB)
Medellín

Dear Dr. Anaya,

I hereby certify that the Project "Identificación de un perfil genético común de susceptibilidad para enfermedades autoinmunes", doing emphasis in Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erytematosus, Autoimmune Thyroid Diseases, Type 1 Diabetes Mellitus, primary Sjögren's syndrome, Multiple Sclerosis and Scleroderma, of whom you are the principal Investigator, was aproved by the Ethics Committe of Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) on April 26th of 2004. It´s validity will be extended up to December 2011.

Sincerely yours,

Hugo Trujillo

Dr. Hugo Trujillo Soto, MD
Secretary
Ethical Committee
Corporación para Investigaciones Biológicas

Carrera 72A No 78B – 141 / Tel: (4) 441 08 55 / Fax: (4) 441 55 14
http://www. cib.org.co / e-mail: cib@cib.org.co / A.A 7378 / Medellín-Colombia

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Acreditación institucional de alta calidad
Ministerio de Educación Nacional
Evaluación internacional
Asociación Europea de Universidades

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
ESCUELA CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

MIEMBROS

ALBERTO VÉLEZ VAN MEERBEKE
NEUROFISIOLOGO, PRESIDENTE

OVIDIO OIDUBAN BERNARD
ABOGADO, MIEMBRO DE LA COMUNIDAD

ÁNGELA MARÍA RUIZ STEINBERG
GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIÓLOGA

JAIME ENRIQUE RUIZ STEINBERG
GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIÓLOGO

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA
EPIDEMIÓLOGO

CATALINA LATORRE SANTOS
EPIDEMIÓLOGA, MAGÍSTER EN ADMINISTRACIÓN EN SALUD

ISABEL PÉREZ OLMOS
PSIQUIATRA, EPIDEMIÓLOGA

ÁNGELA MARÍA PINZÓN RONDÓN
MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA

RICARDO ALVARADO SÁNCHEZ
MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA, SECRETARIO

ÁNGELA MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ
BIOQUÍMICA/BIÓLOGA

BERTHA MARÍA MARGARITA CUEVAS REYES
BIOESTADÍSTICA, MIEMBRO DE LA COMUNIDAD

JULIANA ROJAS
ESTUDIANTE DE MEDICINA

LINA TÉLLEZ
ESTUDIANTE DE MEDICINA

LILIANA GONZÁLEZ
ESTUDIANTE DE FISIOTERAPIA

DEISY MILENA HERRERA VELOSA
ESTUDIANTE DE MEDICINA

OLGA MILENA GARCÍA MORALES
ESTUDIANTE DE MEDICINA

FABIÁN GERARDO DÍAZ GAIRÓN
ESTUDIANTE

MARTHA ROCIO TORRES NARVÁEZ
FISIOTERAPEUTA

PATRICIA GRANADA ACOSTA
PERIODISTA

CEI-AMH002- 00198

Bogotá, Septiembre 05 de 2007

Doctor
JUAN MANUEL ANAYA
Investigador Principal
Protocolo: "PERFIL GENÉTICO COMÚN DE SUSCEPTIBILIDAD PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN CROMOSOMAS 2 Y 19"
La Ciudad

Respetado Doctor Anaya:

Acuso recibo de la siguiente información:

- *Consentimiento Informado con las recomendaciones realizadas por el Comité de Ética en Investigación.*
- *Autorización de entrega de refrigerio a los pacientes y familiares participantes en el proyecto con el fin de brindar un incentivo por su participación en el estudio.*

Luego de discusión del mismo por parte de los miembros del Comité de Ética en Investigación, tengo el agrado de informarle que han sido aprobados.

Cordialmente

ALBERTO VÉLEZ VAN MEERBEKE
Presidente

c.c. Archivo

10.4 Formatos de recolección de información

10.4.1 Antecedentes generales

REGISTRO DE ANTECEDENTES Y LABORATORIOS
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)

AID: (diagnostico al ingreso)

Apellidos y nombres:		Fecha de registro:
Documento de Identidad:	Documento del Probando:	Tipo de Sujeto (relación con probando)*:
Sexo: F:__ M:__	Vivo: Si:__ No:__	Procedencia:
Lugar de Nacimiento:	Fecha de Nacimiento:	Edad Actual:
Escolaridad en años:	Teléfonos:	
Email:	Dirección:	
Estrato:	Médico Tratante:	Aseguradora:
Tipo de Vinculación: Contributivo: __ Subsidiado: __ Vinculado: __ Cual?:		Otro:

1. Estado Civil
- Soltero
- Casado
- Viudo
- Divorciado
- Pareja Estable
- Niño, no aplica

2. Ocupación
- Manual Exclusivo
- Intelectual Exclusivo
- Mixto
- Ama de Casa
- Desempleado
- Pensionado
- Estudiante

3. Tabaco
- Nunca
- Exfumador
- 1-5 paq/año
- 6-15 paq/año
- + de 15 paq/año
- Año comienzo

4. Café
- Nunca
- 1 taza/dia
- 2-4 tazas/d
- + de 4 tazas/d
- Año comienzo

5. Agentes Tóxicos y Drogas

	Año
Cocaina	
Marihuana	
Implantes de silicona	
Disolventes orgánicos	
Tintes de cabello	
Pesticidas	
Fenitoina	
Otros anticonvulsivantes	
Anticoagulantes orales	

6. Antecedentes Comorbilidad

	Año de inicio
Diabetes	
Dislipidemia	
HTA	
Enf. Art. Oclusiva	
Fibromialgia	
Depresión	
ECV	
Trombosis	
Epilepsia	
Enf. Periodontal	
Enf. Carotidea	
Enf. Coronaria	
Enf. Acido Péptica	
Enfermedad Renal	
Ulceras Cutáneas	
Anemia	
Osteoporosis	
Tuberculosis	
Hepatitis A	
Hepatitis B	
Hepatitis C	
Malaria	

7. Obstetricos

Perdidas < 10Sem: _____
Perdidas > 10 Sem: _____
Partos prematuros antes de la semana 34 debido a Preclampsia severa: _____
Partos prematuros antes de la semana 34 debido a Insuficiencia placentaria severa? _____

8. Otros Antecedentes:

9. Antecedentes farmacológicos:

Auditoria administrativa:

Incluido SI / NO	Sitio de inclusion:	
Consentimiento SI / NO	Muestra SI / NO	Pendientes:
Observaciones:		

*Registre si se trata del probando, control no relacionado o familiar por ejemplo: hermano 1, hermano 2, padre, madre, etc.

10.4.2 Artritis Reumatoide

Folio

I

Cumple criterios	Si	No	cuantos		Fecha:

FORMULARIO PARA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (CREA)

Apellidos:	Nombres:
Documento de identidad:	Edad de inicio:

1. FORMA DE INICIO Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Año de inicio de síntomas		Año de diagnostico					
Forma de inicio:	Monoarticular		Oligoarticular		Poliarticular		
Tiempo máximo de rigidez matinal:	no		Seg. a 30 min		31 a 59 min		>59 min
Articulaciones comprometidas según criterios del ACR de 1987 (inflamadas mínimo 6 semanas):							

AREA	IZQ	DER
CODOS		
CARPOS		
MCFS		
IFPS		

AREA	IZQ	DER
RODILLAS		
TOBILLOS		
MTFS		
OTRAS:		

Número articulaciones afectadas:		
¿Artritis erosiva en manos y/o pies?	Si	No

2. MANIFESTACIONES EXTRARTICULARES

	Vasculitis digital
	Ulceras en piel
	Nodulosis cutánea
	Nodulosis pulmonar
	Neuropatia

Episclenitis	
Sindrome de Felty	
Derrame pleural	
Hipertensión pulmonar	
Embolismo pulmonar	

Hemorragia pulmonar	
Pericarditis	
Miocarditis	

3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

TA:
Peso (Kg):
Talla (cms):
Cintura:
Cadera:
IMC:

Indice Cintura Cadera:		
Obesidad Abdominal	Si	No
Actividad física:	Si	No
Aspirina 100 mg:	Si	No
T. Remplazo hormonal	Si	No
Otras hormonas		

Antihipertensivos	Si	No
Cuales:_____		
Hipolipemiantes	Si	No
Cuales:_____		

4. CLINIMETRIA

INDICE ARTICULAR			EVALUACION DEL VAS			EVALUACION DAS 28*			HAQ	SF 36
Fecha	AI	AD	Dolor	Global	Médico	PCR	VSG	DAS 28	Valor #	Valor #
	/28	/28	/10	/10	/10					
NOTA: Para calcular el DAS 28 los marcadores inflamatorios deben ser máximo de un mes de antigüedad										

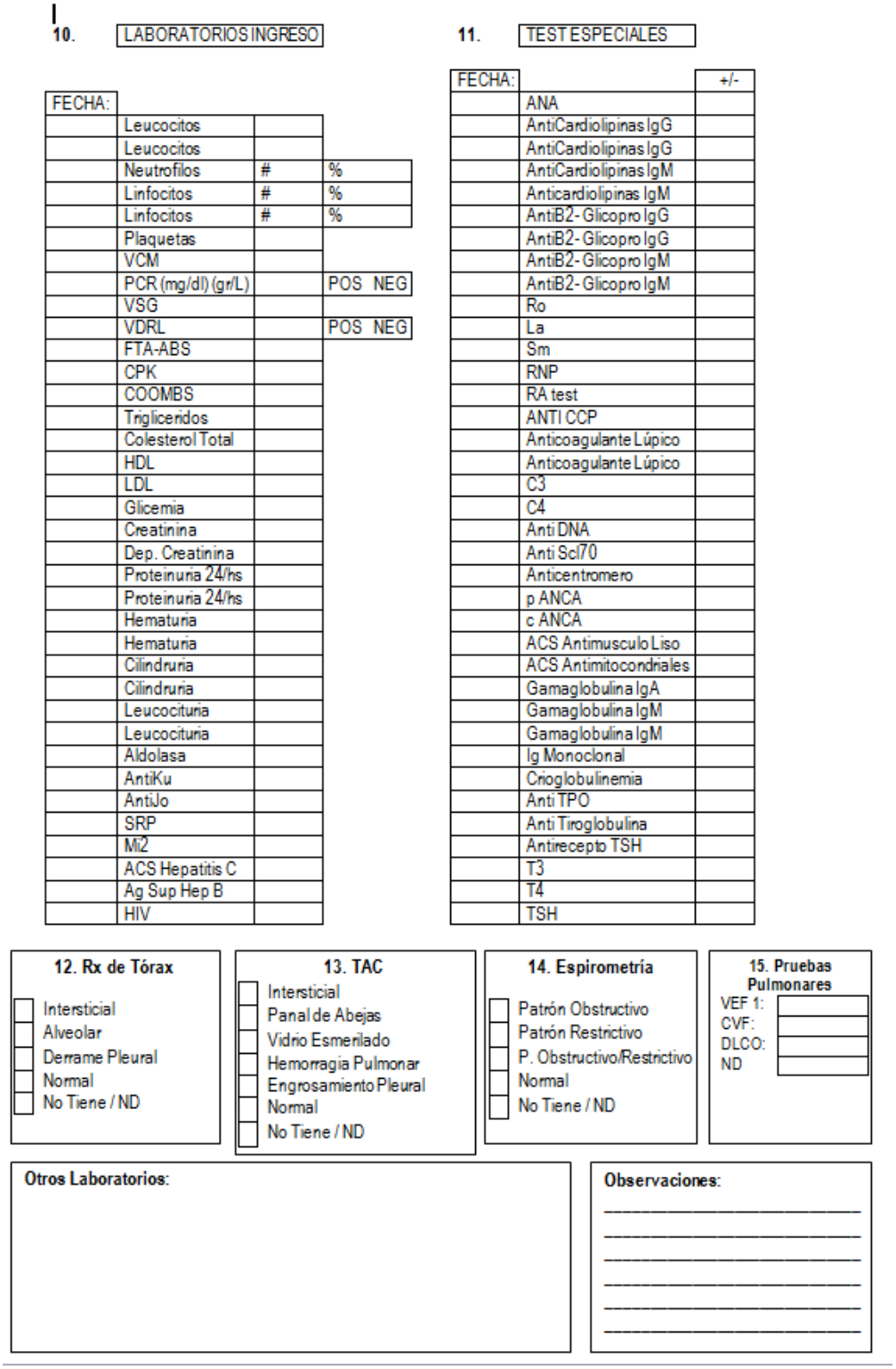
Folio

5. MEDICAMENTOS ANTIREUMATICOS					
	Dosis Actual (mg)	Dosis Media (mg)	Año inicio	Año Final	Tiempo total (en meses)
Metotrexate					
Cloroquina					
Hidroxicloroquina					
Sulfasalazina					
Sales de oro					
Leflunomida					
Azatioprina					
Ciclosporina					
D-Penicilamina					
Prednisolona					
Metilprednisolona					
Deflazacort					
Etanercept					
Infliximab					
Adalimumab					
Rituximab					
Abatacept					
Tocilizumab					
Golimumab					
Anakinra					
Otro:					
Otro:					
Otro:					
Otro:					
Otro:					

OTROS MEDICAMENTOS Y TERAPIAS (no mencionados previamente)			
TRADICIONALES	ALTERNATIVOS O NATURISTAS		
	Si	No	Tiempo de uso en meses:
	Nombre de los medicamentos o terapias:		

Observaciones:

10.4.3 Registro de laboratorios



10. LABORATORIOS INGRESO

FECHA:			
	Leucocitos		
	Leucocitos		
	Neutrofilos	#	%
	Linfocitos	#	%
	Linfocitos	#	%
	Plaquetas		
	VCM		
	PCR (mg/dl) (gr/L)		POS NEG
	VSG		
	VDRL		POS NEG
	FTA-ABS		
	CPK		
	COOMBS		
	Triglicéridos		
	Colesterol Total		
	HDL		
	LDL		
	Glicemia		
	Creatinina		
	Dep. Creatinina		
	Proteinuria 24/hs		
	Proteinuria 24/hs		
	Hematuria		
	Hematuria		
	Cilindruria		
	Cilindruria		
	Leucocituria		
	Leucocituria		
	Aldolasa		
	AntiKu		
	AntiJo		
	SRP		
	Mi2		
	ACS Hepatitis C		
	Ag Sup Hep B		
	HIV		

11. TEST ESPECIALES

FECHA:		+/-
	ANA	
	AntiCardiolipinas IgG	
	AntiCardiolipinas IgG	
	AntiCardiolipinas IgM	
	Anticardiolipinas IgM	
	AntiB2-Glicopro IgG	
	AntiB2-Glicopro IgG	
	AntiB2-Glicopro IgM	
	AntiB2-Glicopro IgM	
	Ro	
	La	
	Sm	
	RNP	
	RA test	
	ANTI CCP	
	Anticoagulante Lúpico	
	Anticoagulante Lúpico	
	C3	
	C4	
	Anti DNA	
	Anti Scl70	
	Anticentromero	
	p ANCA	
	c ANCA	
	ACS Antimusculo Liso	
	ACS Antimitocondriales	
	Gamaglobulina IgA	
	Gamaglobulina IgM	
	Gamaglobulina IgM	
	Ig Monoclonal	
	Crioglobulinemia	
	Anti TPO	
	Anti Tiroglobulina	
	Antirecepto TSH	
	T3	
	T4	
	TSH	

12. Rx de Tórax

- ☐ Intersticial
- ☐ Alveolar
- ☐ Derrame Pleural
- ☐ Normal
- ☐ No Tiene / ND

13. TAC

- ☐ Intersticial
- ☐ Panal de Abejas
- ☐ Vidrio Esmerilado
- ☐ Hemorragia Pulmonar
- ☐ Engrosamiento Pleural
- ☐ Normal
- ☐ No Tiene / ND

14. Espirometría

- ☐ Patrón Obstructivo
- ☐ Patrón Restrictivo
- ☐ P. Obstructivo/Restrictivo
- ☐ Normal
- ☐ No Tiene / ND

15. Pruebas Pulmonares

VEF 1:	
CVF:	
DLCO:	
ND	

Otros Laboratorios:

Observaciones:

_____
_____
_____
_____
_____
_____

10.4.4 Familiograma

Fecha _____ y sitio de inclusión _____

FAMILIOGRAMA:

Apellidos y nombre del probando:	# de documento de identidad del probando:
Medico remitente:	Teléfonos medico remitente:
e-mail medico remitente:	Institución de donde es remitido:

Diagrame todos los familiares en primer grado de cada sujeto con Enfermedad Autoinmune (EAI) CONFIRMADA en orden de mayor a menor edad. Cuadrado y circulo son los simbolos que representan al hombre y la mujer respectivamente. Indique con una flecha el probando (sujeto con que dio origen a incluir la familia en la base de datos del CREA)
Ademas no olvide anotar debajo del simbolo de cada sujeto el nombre y edad. En caso de presentar una EAI no olvide anotar la (s) sigla(s) de acuerdo a la tabla de lineamientos de la(s) EAI que padezca. Indique con un simbolo de interrogación las EAI no confirmadas

# de hermanos completos del probando (P.):	# de familiares en primer grado (padres - hermanos) del P.:	# familiares en primer grado del P. con EAI:	# familiares con EAI confirmada en primer grado del P.:
Hay algún familiar diferente a un hermano del P. con EAI: SI / NO	# de familiares en segundo grado del P.:	# familiares en segundo grado del P. con EAI:	# familiares en 2do grado del P. con EAI confirmada:

DILIGENCIE COMPLETAMENTE EL FAMILIOGRAMA EN LA SEGUNDA PAGINA

Abril 2010

FAMILIOGRAMA:

Diligencie aquí únicamente aquellos familiares diferentes al probando con enfermedades autoinmunes y que **NO** han sido diagramados ni anotados en el familiograma y todos los datos de autoinmunidad (y otras observaciones) no anotados en la página anterior:

Enfermedad	**Quien**
SLE (Lupus eritematosos sistémico)	
RA (Artritis reumatoide)	
SSc (Esclerodermia)	
MCTD (Enf. mixta teį. Conjuntivo)	
AS (Espondilitis anquilosante)	
AITD (Enf autoinmune tiroidea)	
SS (Sindrome de Sjogren)	
T1D (Diabetes tipo 1)	
VIT (Vitiligo)	
IBD (Enf. Inflamatoria intestinal)	
-Otra Enfermedad autoinmune en los familiares no anotada previamente (cual y quien(es)):	
-Otros antecedentes de enfermedades crónicas en los familiares? (cual y quien)	
-Anotar aqui hombres <45 años y mujeres <55 años con Enfermedad Cardiovascular (describa tipo de enfermedad) y parentesco con el probando:	
-Observaciones:	

Espacio reservado para auditoria (favor senalar con una X la respuesta):		
Familia que cumple criterios de inclusión: SI / NO	**Tipo de Familia incluida (TRIO):** **0. Solo probando** 1 ,Probando + papa + mama 2 .Probando + hermanos 3 .Probando + control no relacionado 4a.Probando + un padre 4b.Probando + un hermano 4c.Probando + familiar(es) 2do grado 5 .Probando + padre + hermano	**Familia multicaso:** **SI / NO** **Familia extendida?*:** **SI / NO**

* AID en más de una generación vg. Probando y padre afectado.

DILIGENCIE COMPLETAMENTE EL FAMILIOGRAMA EN LA SEGUNDA PAGINA

10.4.5 Cuestionario de evaluación en salud.

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud – Universidad del Rosario
Carrera 24 # 63C – 69
Tel. (571) 3499650 – Fax. (571) 3499390
Bogotá – Colombia

Nombre: _____ CC: _____

Fecha: _____

Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud (R808-NP2- Spanish)

El siguiente cuestionario incluye información no disponible en análisis de sangre, rayos X o de ninguna otra fuente más que Usted. Por favor intente responder cada pregunta aun cuando crea que no se relaciona con usted en este momento. **No hay respuestas correctas o incorrectas.** Por favor respóndalo que usted piense o sienta. Muchas Gracias.

1. Nos interesa saber de que manera su enfermedad afecta sus capacidades y habilidades para realizar actividades de la vida diaria. Por favor marque (x) la respuesta que mejor describa su capacidad para hacer las cosas o sus habilidades usuales (habituales) **DURANTE LA SEMANA PASADA.**

DURANTE LA SEMANA PASADA, ¿pudo Usted...	Sin **NINGUNA** Dificultad	Con **ALGO** de Dificultad	Con **MUCHA** Dificultad	**IMPOSIBLE** de Hacer
a. ¿Vestirse solo(a), incluyendo amarrarse (atarse) los cordones de los zapatos, abotonarse (abrocharse) y desabotonarse (desabrocharse) la ropa?	_____0	_____1	_____2	_____3
b. ¿Acostarse y levantarse de la cama?	_____0	_____1	_____2	_____3
c. ¿Levantar una taza o un vaso lleno para llevárselo a la boca?	_____0	_____1	_____2	_____3
d. ¿Caminar fuera de casa, sobre un terreno plano?	_____0	_____1	_____2	_____3
e. ¿Lavarse y secarse el cuerpo?	_____0	_____1	_____2	_____3
f. ¿Agacharse para recoger ropa o algo del piso o el suelo?	_____0	_____1	_____2	_____3
g. ¿Abrir y cerrar las llaves del agua (grifos, canillas)?	_____0	_____1	_____2	_____3
h. ¿Subir (meterse) y bajar (salir) de un automóvil?	_____0	_____1	_____2	_____3
i. ¿Caminar 3 kilometros?	_____0	_____1	_____2	_____3
j. ¿Participar en juegos y deportes como Ud. quisiera?	_____0	_____1	_____2	_____3

2. Cuanto **DOLOR** ha tenido por su enfermedad **DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA?** Por favor marque con una x en la línea de abajo para indicar cuánto dolor ha tenido:

SIN NINGÚN DOLOR 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 EL PEOR DOLOR QUE SE PUEDA IMAGINAR

3. Considerando todas las formas en las que su artritis o enfermedad le afecta, por favor marque con una x en la línea de abajo lo que mejor describa como se siente en este momento:

MUY BIEN 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 MUY MAL

Copyright: Health Report Services, Telephone 615-479-5303, E-mail tedpincus@gmail.com

10.5 Cronograma

Actividad	mar-12	abr-12	may-12	jun-12	jul-12	ago-12	sep-12	oct-12	nov-12
Inclusión de pacientes hasta abril de 2012	x	x							
Revisión y registros de historias clínicas	x	x							
Estructuración de base de datos con pacientes ya incluidos	x	x	x						
Realización de anticuerpos pendientes		x	x	x					
Realización de búsqueda sistemática				x	x				
Estructuración Marco teórico					x	x			
Análisis estadístico de la base de datos						x			
Estructuración de artículo científico						x	x		
Envió para publicación							x		
Estructuración trabajo de tesis								x	x

10.6 Abreviaturas

- anti-B2GPI: Anticuerpos anti-Beta 2 glicoproteína 1.
- aCL: Anticuerpos anticardiolipinas.
- ACR: American College of Rheumatology.
- ACV: Accidente cerebrovascular.
- AF: Autoinmunidad familiar.
- AIJ: Artritis idiopática juvenil.
- ANA: Anticuerpos antinucleares.
- Anti-CCP: Anticuerpos anti-péptido citrulinado.
- anti-dsADN: Anticuerpos anti-DNA de doble cadena.
- anti-LDL-ox: Anticuerpos anti-lipoproteína de baja densidad oxidada.
- AR: Artritis reumatoide.
- BVS: Biblioteca virtual de la salud.
- CI: Cardiopatía isquémica.
- CMV: Citomegalovirus.
- COX-2: Ciclo oxigenasa 2.
- CV: Cardiovascular (es).
- DAS-28: Puntuación de Actividad de la Enfermedad, basado en el conteo de 28 articulaciones dolorosas e inflamadas
- DeCS: Descriptores en ciencias de la salud.
- DM2: Diabetes mellitus tipo 2.
- DS: Desviación estándar.
- EAC: Enfermedad arterial coronaria.
- EAI: Enfermedades autoinmunes.
- EAO: Enfermedad arterial oclusiva.
- ECV: Enfermedad cardiovascular.
- EIM: Engrosamiento de la íntima-media.
- ELAM-1:Moléculas de adhesión endotelial leucocitaria.
- ELISA**:** Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas.
- eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial.
- ESE: Estrato socioeconómico.
- FARMEs: Fármacos convencionales anti-reumáticos modificadores de la enfermedad.
- FCC: Falla cardiaca congestiva.
- FPG: Familiares en primer grado.
- FR: Factor reumatoide.
- HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

- HLA-DRB1 EC: HLA-DRB1 Epítope compartido.
- HSPs: Proteínas de choque térmico.
- HTA: Hipertensión.
- IAM: Infarto agudo de miocardio.
- ICAM-1: Moléculas de adhesión intercelular 1.
- ICC: Índice cintura-cadera.
- IFN-γ: Interferón-γ.
- IL-1 β: Interleucina 1 beta.
- IL-1Ra: Receptor antagonista de interleucina 1.
- IL-6: Interleucina 6.
- IMC: Índice de masa corporal.
- LDL: Lipoproteína de baja densidad.
- MDA-LDL: Anticuerpos anti-malonil-dialdehido LDL modificada.
- MEA: Manifestaciones extra-articulares.
- MeSH: Medical subject headings.
- Mqs: Macrófagos.
- MTHFR: Metilen-tetrahidrofolatoreductasa.
- MTX: Metotrexato.
- ON: Óxido nítrico.
- ORA: Odds ratio ajustado.
- PCR: Proteína C reactiva.
- RIC: Rango inter-cuartil.
- RSL: Revisión sistemática de la literatura.
- SAM: Síndrome autoinmune múltiple.
- SM: Síndrome metabólico.
- TEP: Tromboembolismo pulmonar.
- TgAb: Anticuerpos anti-tiroglobulina
- TGL: Trigliceridos.
- TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa.
- TPOAb: Anticuerpos anti-tiroperoxidasa enzima.
- TVP: Trombosis venosa profunda.
- VCAM-1: Moléculas de adhesión celular vascular.
- VSG: Velocidad de sedimentación globular.

10.7 Revisión sistemática de la literatura

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)			Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)	Conclusion
							Genéticos	Relacionados – AR	Otros		
Colombia	Amaya-Amaya J, et al.	2012	Corte transversal	800	4	27.6	N/A	Autoinmunidad Familiar 69/709 (6.7), Corticoides705/783 (88.9) y duración AR (años) 12.4 ± 10.3.	Tareas del hogar 254/684 (37.1).	Hipertensión 208/752 (27.7), EAC 39/735 (5.3), Trombosis 39/738 (5.3), EAO 3/643 (0.5).	autoinmunidad familiar uso de corticoides duración de la enfermedad mayor a 10 años tareas del hogar como factores de riesgo no tradicionales para ECV en pacientes con AR
	Ortega O, et al.	2009	Corte transversal	538	4	24	N/A	FR 246/385 (64), VSG† 38.86 ± 25.93.	N/A	Hipertensión 128/534 (24), Trombosis 43/534 (8).	compromiso CV se asocia con MEA y duración de la enfermedad juega un papel importante aumentando el riesgo de ECV
	Rojas-Villarraga A, et al.	2008	Corte transversal	140	4	41	HLA-DRB1 EC 60/136 (46).	Autoinmunidad Familiar 29/140 (21), FR 85/134 (63), Duración AR 13.8 ± 8.5.	N/A	Hipertensión 57/140 (41).	seropositividad para FR fue estadisticamente significativo con disfunción endotelial duración de AR > 10 años y ser portador del alelo HLA-DRB1 SE se asoció con placa aterosclerótica
Australia	Hannawi S, et al.	2007	Casos y Controles	40/40	4	18	N/A	RA Duracion (meses) 7 (1-12)‡, CRP (mg/L) <6 25.5 (23), VSG 36.5 ± 24†, DAS-28 3.3 (2.6-4.3)‡.	N/A	Hipertension 7 (18), MI 1 (2), Stroke/AIT 1 (2), Angina 2 (5).	En pacientes con AR el EIM carotideo se predijo por edad y nivel de PCR en la primera visita clínica PCR se asoció con edad de inicio de la enfermedad y antecedente de tabaquismo
	Wong M, et al.	2003	Casos y Controles	53/53	4	66	N/A	Corticoide 33/53 (62.2) - 22/53 (41.5), VSG 16 (5–41)/10 (5–42)‡, PCR alta sensibilidad 10.2 (3.8–19.6)/2.2 (1.8–8.4)‡.	Amiloide sérico A 12 (5.5–103)/5.4 (2.6–7.5)‡, sVCAM-1 634 (558–770)/722 (499–1130)‡.	Hipertensión 35/53 (66), SCA 15/53 (28.3).	elasticidad arterial es inversamente proporcional a las medidas de inflamación en pacientes con AR
Brazil	de Cunha V, et al.	2012	Casos y Controles	283/226	4	80.6	N/A	MetS+/-: DAS-28 3.59 ± 1.27/3.14 ± 1.53 y HAQ.	N/A	Hipertensión 228 (80.6).	DAS 28 alto ,HAQ y METS fueron variables estadísticamente significativas para pacientes con AR
Canada	Suissa SS, et al.	2006	Casos y Controles anidado	558/5,580	3	8.2	N/A	Corticoide 84/558 (15.05) vs 671/5,580 (12.02).	N/A	Hipertensión 46/558 (8.2),CI 19/558 (3.4), IAM 558/1077,908 (0.5), ACV 7 (1.25), FCC 9/558 (1.61), EAO 6/558 (1.07), Otros 8/558 (1.43).	Tasa de IAM aumentó con el uso de corticoides y no se encontró aumento del riesgo con inhibidores de COX-2 en esta población
China	Wang, et al.	2009	Casos y Controles	55/56	4	23.6	N/A	CAD/AR sin CAD/Simple CAD/Control: MDA-LDL (mg/L) 183.96 (89.78)/101.60 (52.66)/57.39 (39.56)/33.05 (27.83)†. LDL-IC: 2.58 (1.69)/1.87 (0.74)/1.78 (0.45)/1.22 (0.39)†. AR con CAD/RA sin CAD: PCR (mg/L) 33.48 (49.81)/19.69 (26.17), VSG (mm/h) 3.92(48.23)/36.05 (33.28)†	N/A	CAD 13 (23.6).	Altos niveles de malonaldehidolipoproteina de baja densidad y complejos inmunes de LDL son factores de riesgoa para aumento de ateroesclerosis en pacientes con AR y se asocian con inflamación

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados – AR	Otros	
Croacia	Marasovic-Krstulovic D, et al.	2011	Casos y Controles	80/80	4	36.2	N/A	AR+/AR- : VSG 30.9 ± 20.45/9.75 ± 5.31†, PCR (mg/L) 11.918 ± 15.41/2.78 ± 2.88†, anti-CCP 753.2 ± 995.9/233.3 ± 461.1†.	N/A	DVDI (36.2).	Anticcp está asociado independientemente con disminución de relajación del ventriculo izquierdo. El DAS-28 PCR es un predictor más sensible para compromiso cardiovascular en AR que el DAS-28VSG
Dinamarca	Troelsen LN, et al.	2007	Cohorte	229	3	24	Genotipo Extendido *MBL* YA/YA asociado con IAM.	N/D	MBL >3,000 y altos nivele IgG-G0 µg/litro asociado con IAM y CI.	Hipertensión 54/229 (24), CI 37/229 (16), IAM 14/229 (6.1)	Niveles altos de MBL determinados genéticamente y altos niveles de IgG agalactosil se asoció con riesgo de CI, IAM y muerte prematura en pacientes con AR
	Troelsen LN, et al.	2010	Cohorte	229	3	N/A	*MBL2* genotipo YA/YA se asoció con mayor riesgo de muerte por ECV.	PCR y HAQ.	MBL Serico	Muerte por ECV.	la totalidad de la mortalidad por ECV aumentó en pacientes daneses con AR. Estados de alta producción de MBL y diversos factores previamente reportados contribuyeron significativamente a este aumento en el riesgo de muertes por ECV
	Troelsen LN, et al.	2010	Corte transversal	114	4	N/A	N/A	Correlación entre la duración de la enfermedad 12.1 (1-41)‡ e EIM.	Relación cuadratica entre MBL sérica e EIM.	Placa ateroesclerotica[g]	Relación cuadratica entre la MBL sérica y el EIM carotídeo se observó independiente de los efectos tradicoinales y factores de riesgo CV relacionados con AR. Estos resultados proveen soporte a la noción de que ambos altos y bajos niveles de MBL pueden estar asociados con ECV
Egipto	Abdel-Khalek MA, et al.	2011	Casos y Controles	60/20	4	N/A	N/A	Pacientes AR (n=60), EAC Pura (n=16)/EAC+Anemia ferropenica (n=24): Altos niveles-PCR (mg/L) 7.47 ± 2.64/8.27 ± 4.58	Hepcidina (ng/mL) 547.5 ± 132.89/407.92 ± 109.70†.	N/A	Hepcidina puede ser considerada como inductor de anemia ee inflamación en pacientes con AR. Esta inflamación está directamente vinculada con ateroesclerosis de arterias coronarias EAC
	Abou-Raya S, et al.	2008	Casos y Controles	100/50	4	50	N/A	AR EAC+ (n=50) /AR CAD - (n=50)/Controles (n=50): altos niveles PCR (mg/dl) 6.8 ± 1.5/5.8 ± 1.8,	Fibrinogeno (mg/dl) 390.55 (60.5)/375.20 (54.5),.	CAD 50 (50).	Muestra asociación entre PD CAD y niveles sistémicos de mediadores inflamatorios en pacientes con AR
	Ahmed HM, et al.	2010	Casos y Controles	40/40	4	20	N/A	PCR 7.2 ± 2.3/5.44 ± 1.9†.,Duración AR (meses) 8.07 ± 1.25/7.18 ± 1.32†,	N/A	Hipertensión 8/40 (20). Placa Ateroesclerotica 16/40 (40).	en paciente con AR la aterosclerosis acelerada se predice por la edad PCR y anticuerpos anti-ox- LDL
	El-Barbary AM, et al.	2011	Casos y Controles	100/100	4	N/A	N/A	(n=100)/Controles (n=100): anti-MCV (U/mL) 23.12 ± 12.04/665.77 ± 647.19†.	N/A	N/A	Test Anti-MCV parece ser util para el monitoreo de ateroesclerosis subclinica en AR temprana
	Mabrouk MM, et al.¶	2010	Casos y Controles	60/20	4	N/D	N/D	AR con placas carotideas ateroescleroticas: duración del tratamiento con Corticoide duracion AR PCR,VSG e IL-.6	sPTX-3	N/D	Ateroesclerosis acelerada en pacientes con AR de inicio reciente se asocia con nieveles elevados de PCR, sPTX-3 e IL-6 serico

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados – AR	Otros	
Inglaterra	Chen Y, et al.	2011	Cohorte	418	3	39	*VEGFA* 2578.	AR IC+/RA CI-: FR 185/340 (54.4) / 54/78 (69.2), PCR (≥ 10 mg/L) 169 (49.9) / 55 (70.5).	N/A	Hipertensión 163 (39), CI 78 (18.6).	Interacción entre tabaquismo y polimorfismo en el endotelio vascular para el gen del factor de crecimiento A se asocia con CI e IAM en pacientes con AR
Finlandia	Asanuma Y, et al.	2007	Casos y Controles	157/87	4	51.6	N/A	Datos de pacientes con AR establecida (n=67):AR Duración 20 (14–24)‡.	OPG serico (pg/mL) 1,895 (1,337–2,847)/1,068 (692–1,434)‡.	Hipertensión 81/157 (51.6).	Pacientes con enfermedad de larga duración y concentraciones de OPG se asocia independientemente con calcificación de arterias coronarias
	Sihvonen SM, et al.	2006	Corte transversal	604	4	10.5	N/A	Grupo A (n=209)/Grupo B (n=276)/Grupo C (n=119): FR (43)/(56)/(73); VSG 23/28/45, HAQ (1–3) 0.38/0.54/1.05, Nodulos subcutaneos (33)/(36)/(57).	N/A	Hipertensión 64/604 (10.5), EAC 41/604 (6.78), FCC 45/604 (7.45).	Pacientes con AR tratada con bajas dosis de Corticoide oral por más de 10 años tienen mayor mortalidad comparado con aquellos que no ercibieron dosis o cuya duración de tratamiento fue menor a 10 años. Principal causa de mortalidad ECV
Grecia	Karvounaris SA, et al.	2007	Casos y Controles	200/400	4	66	N/A	MetS- (n=112)/MetS+ (n=88): Corticoide 33 (29.5)/15 (17).	N/A	Hipertensión 132 (66),FCC 23 (11.5).	La correlación de la actividad de la AR con METs sugiere que el auemnto de la prevalencia de CI en pacientes con AR puede deberse en alguna medida a la carg inflamatoria de la enfermedad
	Serelis J, et al.	2011	Cohorte	325	3	41.8	N/A	ECV/No ECV: FR 20/26 (78) vrs 164/299 (55); PCR 25.8 ± 26.9/ 11.0 ± 12.7‡	N/A	Hipertensión 136/325 (41.8), Otros FCC, MI, ACV, angina, arritmias, EAO: 26/325 (8)	AR de inicio tardio y control teprano inadecuado de la actividad de la enfermedad (medida con PCR) persiste como factor de riesgo adicional tratamietno con LEF puede ser un factor contribuyente
	Stamatelopoulos KS, et al.	2009	Casos y Controles	84/48	4	29.2	N/A	PCR AR/DM2/Controles: 0.37 (0.18/1.24)/ 0.26 (0.10/0.61)/ 0.16 (0.07/0.20).	N/A	Hipertensión 14/48 (29.2). Placa Carotidea 40/84 (47.6).	Aterosclerosis preclinica parece ser igual de frecuente y severa en pacientes con AR y DM2 con duración similar con impacto diferencial en factores de riesgo tradicionales e inflamación sistémica (PCR)
India	Grover S, et al.	2006	Casos y Controles	57/45	4	N/A	N/A	CAD 6.09 ± 5.5†.	N/A	N/A	Edad y conteo artiulaciones dolorosas CAD fueron predictores independientes de EIM-CCA anormal
	Mahajan V, et al.	2008	Casos y Controles	100/100	4	N/A	N/A	sin (n=79)/con placas (n=21): AR Duración ≥ 156 (meses) 36 (45.5)/15 (71.4).	N/A	Placas carotideas (21).	Edad y duración de la enferemdad fueron únicos factores que significativamente afectaron CCA.

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados – AR	Otros	
Irlanda	Mac-Mullan PA, et al.	2010	Casos y Controles	62/58	4	15	N/A	Enfermedad Activa (n=38)/Control (n=58): PCR (mg/L) 23.4 ± 5.57/7.09 ± 2.07†, VSG 31.74 ± 4.33/14.04 ± 1.82†.	Fibrinogeno (g/L) 3.99 ± 0.21/3.01 ± 0.1†.	Hipertensión 14 (15).	Pacientes con artritis inflamatoria demuestran mayor reactividad plaquetaria debido a la via del ADP estas vias protrombóticas pueden contribuir al riesgo de ECV
Israel	Sherer Y, et al.	2007	Corte transversal	82	4	37	N/A	aCL IgG 17 (21), IgM 1 (1).	N/A	Hipertensión 30 (37). Placa aterosclerotica (43).	aCL son prevalentes en AR se asocian con cambios ateroscleroticos por disminución significativa den la bifurcación de la arteria carótida y c EIM
Italia	Bartoloni E, et al.	2005	Casos y Controles	32/28	4	N/A	N/A	DAS-28	N/A	Placa ateroesclerotica	Pacientes jovenes con AR y bajo índice de actividad tienen aterosclerosis acelerada
	Bazzichi L, et al.	2009	Casos y Controles	41/18	4	N/A	N/A	PCR (0.6–7)/0.37 (0.30–1.63)‡, DAS-28 3.60 ± 1.42†, HAQ 0.94 ± 0.69†.	OPN (ng/mL) 9.93 (4.36–47.80)/5.2 (4.1–9.4)‡.	N/A	Niveles elevados en plasma de OPN se asocian con mayor rigidez arterial en pacientes con AR
	La Montagna G, et al.	2007	Casos y Controles	45/48	4	22.2	N/A	EIM <0.72 mm (n=15)/EIM >0.72 mm (n=30): Dosis actuales GC diario (mg) 1.35 ± 5/5.3 ± 7†, DAS-28 3.4 ± 1.4/4.7 ± 1.4†.	N/A	Hipertensión 10 (22.2).	asociación significativa entre resistencia a insulina y ateroesclerosis sublcinic . Esta relación puede ser dirigida principalmente por exposición a corticoterapia
	Mazzantini M, et al.	2010	Cohorte	365	3	32.3	N/A	tratamiento con corticoides (n=297)/ no uso de Corticoides (n=68).	N/A	Hipertensión 96 (32.3), IAM 39 (13.1).	pacientes con AR con bajas dsis de corticoides muestran mayor prevalencia de hipertensión arterial e IAM
	Montecucco C, et al.	1999	Casos y Controles	54	4	38.8	N/A	AR duración (años) 5.9 ± 6† asociada con pico de acortamiento del diámetro del ventriculo izquierdo asociado con diasfinción diastólica	N/A	DVDI 21/40 (38.8).	Relación directa entre algunos parametros de disfunción ventricular izqiuerda y duración de AR activa
	Seriolo B, et al.	2001	Casos y Controles	168/72	4	11.9	N/A	aCL IgG 7/20 (35) - 4/148 (2.7), aCL IgM 3/20 (15) - 1/148 (0.67), AL 2/148 (1.35) - 8/20 (40).	N/A	Eventos tromboembolicos Arteriales y venosos 20/168 (11.9).	La asociación observada entre anticuerpos aPL y niveles altos de homocisteina en plasma de pacientes con AR puede representar un factor de riesgo para eventos tromboembolicos
	Seriolo B, et al.¶	1996	Casos y Controles	137	4	N/D	N/A	aCL anticuerpos.	N/A	Eventos trombóticos	La presencia de aCL y perfil lipidico alterado puede representar un factor de riesgo importante para eventos trombóticos en pacientes afectados por AR

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados – AR	Otros	
	Nakajima A, et al.	2010	Cohorte	289	2	Japón	N/A	Corticoides,FR positivo y alta puntuacion en HAQ.	N/A	IAM 22/289 (7.6), FCC 10/289 (3.5), ECV23/289 (8.0).	ECV isquemica puede pontencialmente ser uno de los principales causas de mortaliad en los pacientes con AR japonenses asociado con FR (FR, corticoides y alta puntuación en HAQ)
	Kumeda Y, et al.	2002	Casos y Controles	138/94	4	N/A	N/A	Presencia de AR , AR Duración,Puntaje de Larsen MCF , M-HAQ .	N/A	Ateroesclerosis.	La duración y severidad de AR y disminución en las actividades de la vida diaria pero no en el tratamiento con corticoides fueron independientemente asociados con el aumento del adelgazamiento arterial
	Nagata-Sakurai M, et al.	2003	Casos y Controles	62	4	N/A	N/A	PCR (mg/dL) ‡ 0.65 (0.1–12), VSG† 42.3 ± 27.2.	N/A	N/A	Pacientes con AR tienen aumento en la tasa de adelgazamiento arterial. Inflamación y resorción ósea son factores fuertementa asociados en el proceso acelerado de cambios arteriales
	Tanaka KM, et al.	2006	Casos y Controles	47/49	4	N/A	N/A	N/D	Densidad trabecular ultradistal del radio	Adelgazamiento arterial (ateroesclerosis).	Perdida de componente óseo trabecular paraarticular en el radio ultradistal es un factor significativo asociado con aumento de rigidez arterial en pacientes con AR
	Wada, et al.	2005	Casos y Controles	50/30	4	N/A	N/A	anti-ox-LDL (EU/mL) 305.1 (299.9)/ 198.6 (151.8)†.	N/A	Placa Aterosclerotica.	IgG ox-LDL-Abs aparece asociado con el grado de ateroesclerosis carotidea en paciente con AR. Estos resultados sugieren un vínculo entre mecanismo autoinmunes y ateroseclrosis acelerada en AR
Kosova	Rexhepaj N, et al.	2006	Casos y Controles	81	4	56.8	N/A	AR Duración† 6.3 ± 4.4.	N/A	DVDI (56.8).	Una correlación debil pero significativa entre el radio E/A del flujo trasnmitral y la duración de AR
Mexico	Daza L, et al.	2007	Casos y Controles	55/22	4	N/A	N/A	FR 506.5 (347.1–665.8)/13.3 (5.8–20.8)‡, PCR (mg/dl) 1.48 (1.05–1.9)/0.6 (0.02–1.2)‡, VSG 28.47 ± 14.48/9.65 ± 3.56†.	vWF† 145.6 ± 30.1/121.8 ± 37.2.	Placa Aterosclerotica 4/55 (7.3).	Las medidas de LCCA-EIM junto con los niveles séricos de vWF pueden dar información valiosa acerca del proceso aterosclerotico de estadíos tempranos en pacientes con AR sin factores de riesgo CV
	Lopez-Olivo M, et al.	2006	Casos y Controles	152/153	4	11.2	N/A	PCR (mg/dl) 17 (3-126)‡ .	N/A	Hipertensión 17/152 (11.2),ACV 4/152 (2.6).	Hubo asociación estadística entre hiperhomocisteinemia en pacientes con AR género masculino, disminución del estado global mayor compromiso radiologico y PCR
	Zonana-Nacach A, et al.	2008	Corte transversal	107, 85 SLE	4	24.5	N/A	duración AR 135 ± 112† (months).	N/S	Hipertensión 47/192 (24.5).	En pacientes con AR METs se relaciónó con dolor estado funcional sugiriendo actividad de la enfermedad

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados – AR	Otros	
Noruega	Hjeltnes G, et al.	2011	Corte transversal	53	4	41.5	N/A	anti-CCP+ (n=33)/anti-CCP- (n=20)//RF IgM+ (n=34)/RF IgM- (n=19): GC 7 (21)/7 (35)//8 (24)/6 (32), PCR (mg/L) 14 ± 18/13 ± 15//15 ± 20/10 ± 9†.	N/A	Hipertensión 22 (41.5), CAD 10 (18.86).	La presencia de Anti-CCP y FR IGM se relacionó con disfunción endotelial independiente de otros factores de riesgo CV en pacientes con AR
Polonia	Targonska-Stepniak BA, et al.	2011	Casos y Controles	74/31	4	N/A	N/A	EIM <6/>6mm: Duración de la enfermedad 5.9 (6.0)/10.2 (6.8)†, PCR mg/L 22.3(21.5)/53.4(56.3)†, Gran EIM en antiCCP positiv, positive MEA y presencia de erosiones.	EIM <6/>6mm: NT-proBNP pg/mL 39.1 (21.5)/88.5 (66.8)†, TFG estimada (mL/min) por 1.73 m2 139.6 (46.1)/ 109.3(33.1)†.	Placa ateroesclerotica carotidea 11/74.	Características de AR como MAE, erosiones, parámetros inflamatorios altos, larga duración de la enfermedad aún en ausencia de factores de riesgo tradicionales CV fueron asociados con mayor cEIM sugiriendo un perfil CV no favorable.
	Targonska-Stepniak BA, et al.	2011	Corte transversal	140	4	31	N/A	Altos niveles de cistatina en altos títulos de CCP, PCR, VSG y DAS-28.	Cistatina C correlacionada con duración de AR > 10 years, DAS-28 con actividad fibrinogeno e hierpertensión.	Hipertensión 43/140 (31), FCC 5/140 (3.5).	En pacientes con AR cistatina C puede no ser el único indicador de daño renal también de la intensidad de proceso crónico inflamatorio
	Walewska E, et al.[¶]	2006	Cohorte	395	3	N/A	N/A	aCL 37/395 (9.36).	N/A	Cambios vasculares y muertepor ECV 4/37 (10.8).	Presencia de aCL puede ser indicador de pronóstico serio puede predecir vasculitis infecciones persistentes complicaciones CV y enfermedad neoplásica
	Wislowska M, et al.	1998	Casos y Controles	100/100	4	N/A	N/A	Duracion de AR mayor a 10 años para depresión del ST	N/A	Cambios no específicos en segmento ST en EKG 60/100 (60), Insuficiencia mitral grado I 23/100 (23).	La presencia de enfermedad cardiaca en pacientes con AR no es únicamente dependiente en comorbilidades cardiacas también es causada por AR
	Wislowska M, et al.	1999	Casos y Controles	70/35	4	28.5	N/A	MAE (Nodulosis) 16/35 (45.7) - 4/35 (11.4).	N/A	IAM 20/70 (28.5).	Pacientes con AR nodular tienen mayor diámetro en raíz aórtica, menor fracción de eyección, disminución del acortamiento del de las fibras, acortamiento fraccional, depresiones en el ST en comparación con grupo control con AR no nodular

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados-AR	Otros	
Rusia	Nikitina NM, et al.¶	2009	Casos y Controles	312/57	4	63.5	N/D	Altos niveles de PCR.	Hiperfibrinogenemia, vWF, Antitrombina-III.	Hipertensión (63.5)	Factores de riesgo adicional deben ser tenidos en cuenta: severidad de la inflamación, hemostasis y rigidez arterial para determinar el riesgo en AR
	Novikova DS, et al.¶	2009	Casos y Controles	128/30	4	N/D	N/D	Inverse correlation of Heart Rate Variation with maximum dose of GC, RA duration, and HAQ index. HRV negatively correlated with inflammation markers (CRP and ESR).	N/D	N/D	Concomitant measurement of HRV and inflammation markers in RA patients taking into account severity of the disease and traditional risk factors may be useful for prognosis of CV death.
	Rebrov AP, et al.¶	2011	Casos y Controles	414/79	4	N/D	N/A	FR, DAS-28 y MEA.	N/A	Placas ateroscleroticas, rigidez, dañod e pared vascular, y comprimiso de vasoregulación endotelial.	Para determinar el riesgo cardiovascular en pacientes con AR es necesario no solamente los factores de reisgo tradicionales, sino también la severidad de inflamación sistémica, rigidez arterial, daño endotelial, y capacidad de la pared vascular para relajarse reflejando disfunción endotelial
Serbia	Obradovic-Tomasevic B, et al.	2008	Corte transversal	88	4	68.2	N/A	Tratamiento con Corticoide : 52/88 (59.1) asociado con hipertensión.	N/A	Hipertensión 60/88 (68.2).	PCR y VSG como nuevos factores de riesgo CV en pacientes con AR
	Obradovic-Tomasevic B, et al.	2009	Corte transversal	88	4	98.9	N/A	Tratameinto con corticoide: 69/88 (78.8) asociado con hipertension, AR Duracion 10.2 ± 7.8† asociado con DVDI.VSG Anormal 405/651 (62),FR+: 69/88 (79.5) asociado con disminucipón de flujo pulmonar y mitral	N/A	DVDI 87/88 (98.9).	Factores de riesgo no tradicionales com la duración de la enfemrdad FR+ deben indicar tratamiento temprano y agresivo para prevenir inflamación sistémica crónica
Eslovenia	Pahor A, et al.	2006	Casos y Controles	70	4	13	N/A	CC-EIM (mm)† 0.586 ± 0.097 asociado con PCR (mg/l)† 10.67 ± 15.7.	N/A	Aterosclerosis 9/70 (13)	mujeres con AR premenopausicas cpn EIM alto se asoció con PCR

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados-AR	Otros	
Sur Africa	Dessein PH, et al.	2002	Casos y Controles	79 RA	4	50	N/A	OA (n=39)/AR(n=79)/AA (n=39) con SM: PCR (mg/L) 2.7 (0.3–15.9)/9 (0.5–395)/10 (0.5–146)‡.	N/A	Hipertensión 39/79 (50).	La PCR , SM Colesterol HDL TGL e hipertensión están interrelacionados en pacientes con AR
	Dessein PH, et al.	2004	Cohorte	92	3	62	N/A	Disminución en SM (n=72)/Sensibilidad insulina Normal (n=20): AR Duracion (years) 10.6 (8.4–12.7)/12.2 (7.9–16.5)‡. Dosis acumulativa de corticoides orales (g) (n=37) 4.8 (0–107.7)‡, Dosis acumulativa de corticoides pulsos (g) (n=92) 2.0 (0.06–11)‡.	N/A	Hipertensión 57 (62).	Exposición previa a prednisona oral y altas dosis de corticoide en pulsos se asocial con disminución en sensibilidad a la insulina en AR
	Dessein PH, et al.	2005	Casos y Controles	74/80	4	N/A	N/A	Altos niveles de -PCR (mg/L) 10.8 (0.3–256)/1.6 (0.3–8.9)‡, IL-1 (pg/mL) 3.5 (0.1–323)/0.7 (0–42.7)‡, IL-6 (pg/mL) 5.4 (0.5–186.3)/0.8 (0.1–8.2)‡, TNF-α (pg/mL) 3.0 (0.3–93.2)/0.2 (0.2–32.6)‡.	N/A	N/A	Titulos de FR y baja TFG fueron predictores independientes de disfunción endotelial
	Dessein PH, et al.	2005	Casos y Controles	74/80	4	N/A	N/A	Altos niveles de PCR (mg/L) 10.8 (0.3–256)/1.6 (0.3–8.9)‡, IL-1 (pg/mL) 3.5 (0.1–323)/0.7 (0–42.7)‡, IL-6 (pg/mL) 5.4 (0.5–186.3)/0.8 (0.1–8.2)‡, TNF-α (pg/mL) 3.0 (0.3–93.2)/0.2 (0.2–32.6)‡.	Hiportiroidismo 18 (24), Acido Úrico (mmol/L) 0.28 (0.12–0.58).	Ateroesclerosis 73 (72).	Ateroesclerosis en AR se asocia con inflamación actual y acumulativa como lo muestran los indices radiográficos y en menor medida nivles de ácido úrico e hipertiroidismo
	Dessein PH, et al.	2007	Corte transversal	77	4	44	N/A	N/E	Hipotiroidismo 10/25 (40)-9/52 (17).	Hipertensión 34/77 (44).	Concentración de Aminotrasferasas séricas puede estar fuertemente asociado con resistencia a la insulina y ateroesclerosis en pacientes con AR
	Dessein PH, et al.	2007	Corte transversal	94	4	51	N/A	Perimetro abdominal bajo (n=53)/ perímetro abdominal alto (n=41): nivel alto PCR (mg/l) 7.6 (4.3–10.7)/12.0 (8.1–17.4), DAS-28 4.0 (3.4–4.6)/4.7 (4.1–5.4).	N/A	Hipertensión 48 (51).	en pacientes con AR con obesidad central la resistencia a insulina explica el grado de variabilidad de concentración de PCR equivalente al nivel de actividad
	Dessein PH, et al.	2007	Corte transversal	91	4	N/A	N/A	No Placa (n=60)/Placa (n=31): AR Duración 6 (4–8)/10 (7–16)‡.	Hipotiroidismo 17 (18.6), Uric acid (mmol/L) 0.28 (0.16–0.30)/0.33 (0.29–0.37)‡.	Placa 60 (34).	La combinación de duración de la enfermedad, conteo de PMN y estado tiroideo aumenta la persición para predecir ateroma ubclinico en pacientes con AR
Korea del Sur	Park J-H, et al.	2004	Corte transversal	40	4	25	*GSTT1*	N/D	N/D	Ateroesclerosis 10/40 (25).	Asociación debil entre el alelo GSTT1-0 y ateroesclerosis en mujers postmenopáusicas con AR y antecedente de tabaquismo

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados AR	Otros	
España	Gonzalez-Gay MA, et al.	2005	Corte transversal	47	4	N/A	N/A	PCR Maxima CRP (mg/L).	N/A	N/A	La magnitud y cronicidad de la respuesta inflamatoria medida por PCR se correlaciona directamente con la presencia de ateroesclerosis en pacientes con AR
	Gonzalez-Gay MA, et al.	2007	Cohorte	182	3	10	HLA DRB1-04*01.	PCR (mg/L) 9 (5-14)‡, VSG 25 (16-35)‡.	N/A	CI 19 (10), MI 14 (8), ACV 15 (8), FCC 7 (4), EAO 2 (1).	Respuesta inflamatoria crónica elevada en individuos geneticamente predispuestos promueve el riesgo de eventos CV y mortalidad CV en AR
	Gonzalez-Juanatey C, et al.	2003	Casos y Controles	47/47	4	N/A	N/A	Con (n=16)/Sin placas (n=31): AR Duración (años) 21.0 ± 10.6/12.7 ± 5.4†, MAE 10 (63)/8 (26).	N/A	N/A	Aumento de la frecuencia de la ateroesclerosis subclinica hallazgos en pacientes con AR de larga data activa een españa noroeste
	Gonzalez-Juanatey C, et al.	2003	Casos y Controles	55/31	4	N/A	HLA-DRB1*04 SE+, HLA-DRB1*04 01/0404, HLA-DRB1*04 04.	N/E	N/E	N/A	Patients with chronically treated RA had evidence of endothelial dysfunction, especially those with certain HLA-DRB1 genotypes.
	Gonzalez-Juanatey C, et al.	2011	Corte transversal	118	4	N/A	N/A	Duración de AR hasta diagnóstico de AR (years) 13.8 ± 7.7†.	N/A	N/A	En pacientes con AR sin ECV la disfunción endotelial y de cEIM aumenta con la duración de la AR
	Lopez de Guzman A, et al.¶	2009	Casos y Controles	73/73	4	N/D	N/D	AR Duración.	N/D	N/D	Pacientes con AR tienen mayor puntaje de calcio con respecto al grupocontrol que se asocia con la duración de la enfermedad
	López-Longo FJ, et al.	2009	Corte transversal	937	4	5.4	N/A	anti-CCP + (n=672)/anti-CCP - (n=265): GC 558 (83)/200 (75.5), RF 617/668 (92.4) / 121/261 (46.4), VSG (>20 mm/hour) 392/663 (59.1) / 190/260 (73.0).	N/A	CI51 (5.4), ACV39 (4.16), FCC 66 (7), Trombosis 44 (4.7).	Anticuerpos Anti-CCP en pacientes con AR están asociados independientemete con el desarrollo de CI
	López-Mejías R, et al.	2012	Corte transversal	1,437	4	40.9	genotipo *NFKB1*	N/D	N/D	Hipertensión 40.9 (589/1437), CI 9.8 (141/1437), FCC 5.5 (79/1437),	Polimorfismo NFKB1-94ATTG ins/del se asocia con riesgo CV en pacientes con AR
	Rodríguez-Rodríguez, et al.	2011	Corte transversal	587	4	8.7	*TNFA* rs1800629	N/D	N/D	CI 51/587 (8.7), ACV 27/587 (4.6), FCC 23/587(3.9) EAO 7/587 (1.2).	El polimorfismo del gen TNFA rs1800629 (G >A) se asocia con oredisposición a complicaciones CV en pacientes con AR. Esta predisposición parece estar restringida a los individuos portadores del epitope compartido
	Teruel MJ, et al.	2011	Casos y Controles	1,603 /1,877	4	39.4	*ACP1* polimorfismo	N/D	N/D	Hipertensión 516/1,310 (39.4), CI 122/1,294 (9.5), ECV 59/1,294 (4.6),	Alelo Locus 1 (ACP1)*C Fosfatasa Acida influencian el riesgo de eventos CV en pacientes con AR
	Palomino-Morales R, et al.	2009	Casos y Controles	311	4	N/A	*IL6*-174 GG y genotipo.	N/D	N/D	Disfunción endotelial (ateroesclerosis subclinica) 105/311 (33.7).	El polimorfismo del gen IL6-174 puede jugar un papel en el desarrollo de ateroesclerosis subclinica en pacientes con AR

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados AR	Otros	
Suiza	Ajeganova S, et al.	2011	Cohorte	114	3	N/A	N/A	linea de base /a 5 años: Corticoides 40 (35.1)/27 (23.7), anti-ox-LDL (U/l) 55 ± 16/66 ± 21.3†,	N/A	Placa Ateroesclerotica 80/114 (70.2).	Apolipoproteinas y anti-PC pueden jugar papeles independientes en aterosesclerosis subclinica en pacientes con AR
	Ärlestig L, et al.	2007	Casos y Controles	467/672	4	31	FXIIIA (Val34Leu), *PAI-1* (4G/5G), *TNFR-II*.	N/D	N/D	Hipertensión 145/467 (31), CI 59/467 (12.7), ECV 40/467 (8.6), TVP-TE 14/467 (3).	Alelos inuAUSles para el factor XVIIIA (Val34Leu) Inhibidor del factor de plasminógeno tipo 1 (PAI-1 4G/5G) y receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) II, (M196R)
	Book C, et al.	2005	Cohorte	152	3	15	N/A	Corticoide 51 (30), Duración AR (years) 14 ± 11†, FR (titer ≥ 1/32) 113 (85), VSG 43 ± 28†.	N/A	ECV 23 (15).	Adicionalmente a este daño y comorbilidad ECV las medidas de actividad de la enfermedad predicen mortalidad
	Cvetkovic JT, et al.	2002	Casos y Controles	121/263	4	28.1	N/A	aCL IgG 89/121 (73.6)-15/263 (5.7) IgM 99/121 (81.8)-12/263 (4.6), anti-ox-LDL IgG 42/121 (34.7)-16/263 (6.1),	N/A	Hipertensión 34/121 (28.1), MI 12/121 (9.9).	Pacientes con AR tienen mayoresniveles y prevalencia de aCL, anti-ox-LDL y MDA-LDL asociado a severidad de la enfermedad y complicaciones CV
	Elkan AC, et al.	2009	Corte transversal	80	4	57.5	N/A	Dieta Normal (n=46)/Dieta Mediterranea (n=12): anti-PC (U/mL) 3.5 (30.3-65.5)/198.2 (171.6-209.2)‡.	Caquexia Reumatoide 16/80 (20).	Hipertensión 46/80 (57.5).	Caquexia reumatoidese asoció con altos niveles de colesterol LDL, bajos niveles de antiPC ateroprotector y mayor frecuencia de hipertensión
	Innala L, et al.	2011	Cohorte	442	3	37.4	N/S	AR temprana en linea de base (n=700)/ después de 5 años (n=442): PCR (mg/L) 22 (24.6)/11.1 (14.3), VSG 31.5 (23.7)/20 (19.9), DAS-28 4.8 (1.4)/3.2 (1.3).	N/A	Hipertension 164 (37.4), ECV 23 (5.2), IAM 15 (3.4), EAC bypass 4 (0.9), TVP /TEP 5 (1.1).	La ocurrencia de nuevos eventos CV en pacientes con AR muy temprana se explicó por factores de riesgo tradicionales CV y potenciado por alto índice de actividad de la enfermedad
	Turesson C, et al.	2007	Cohorte	265	3	12.8	N/A	MAE 81/265 (30.5)/No MAE 184/265 (64.4): FR (92.6)/(59.2),Enfermedad Erosiva (71.6)/(47.8).	N/A	MAE (81)/No MAE (184): IAM 9/6, ACV 7/7, Trombosis 11/1,Estenosis arterias 3/0, Aneurisma aortico 3/2.	MAE severas se asocian con riesgo aumentados de eventos CV en pacientes con AR Se sugiere que las MEA sistémicas son el mayor determinanate de comorbilidad CV en AR
	Wållberg-Jonsson S, et al.	1993	Cohorte	74	3	6.75	N/A	N/D	ECV/no-ECV: vWF 238 (26.1)/167.9 (9.8)†,	IAM 5/74 (6.75), ECV 2/74 (2.7), Trombosis 1/74 (1.35).	vWF, PAI-1 y haptoglobina tiene el valor explicativo para asociación significativa con ECV en pacientes con AR
	Wållberg-Jonsson S, et al.	1999	Cohorte	211	4	35.5	N/A	Correlación de ECV con: Corticoides, VSG y erosiones	Haptoglobina	Hipertensión 67/211 (32), Otros: IAM, ECV, TVP y AIT 75/211 (35.5).	Inflamación es un indicador de riesgo para ECV y mortalidad en AR
	Wållberg-Jonsson S, et al.	2000	Cohorte	74	4	22.9	N/A	Correlación entre Corticoide y ECV. VSG ECV/No ECV 54 (42-70)/41 (32-52)‡	vWF 186 (160-256)/129 (100-193)‡, tPAI-1 actividad 10.3 (6.8-18.3)/8.4 (5.8-10.7)‡.	Hipertensión 17/74 (22.9), Otros: SCA, FCC, IAM, ECV, TVP, TEP, EAO y AIT 26/74 (35.1).	Niveles alterados de vWF, PAI-1 y tPA en pacientes con AR y progresión en ECV indica un estado de hipofibrinosisi en estos pacientes Altos niveles de VSG y haptoglobina pueden reflejar la importancia del proceso inflamatorio para el desarrollo de ECV en AR
	Wällberg-Jonsson, et al.	2004	Corte transversal	39	4	76.9	N/A	Duración de AR, aCL-IgM y MDA-LDL IgA y IgM, EAM (vasculitis).	t-PA IAM-1, sE-Selectina, IL-2 i-PA-1 y D-dimer	Hipertensión y placa ateroesclerotica 30/39 (76.9).	Duración de la enfermedad puede predecir placas ateroescleroticas severas

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados AR	Otros	
Holanda	Vuilleumier, et al.	2010	Cohorte anidada	133	3	32	N/A	ECV/No ECV: IL-1Ra (pg/mL) 581 (120–3,044)/388 (0–6,481)‡, IL-8 (pg/mL) 11 (2–197)/7.5 (0.7–290)‡.	anti–Apo A 0.58 (0–1.26)/0.21 (0–1.3)‡, anti-Apo A +/-: MMP-9 (ng/mL) 787 (283–1,490)/1,064 (563–2,103)‡.	Hipertensión 43 (32), SCA/ACV 20 (15).	Anti–Apo A-1 IgG es un factor predictor independiente de eventos Cvmayores en AR, posiblemente por mayor vulnerabilidad de la placa ateroesclerotica
	Vuilleumier, N et al.	2010	Casos y Controles	69/46	4	7.2	N/A	FR 47 (68)/1 (2), PCR 3.8 (0.3–46)/0.85 (0.2–30)‡, VSG 14 (1–64)/6 (2–46)‡, HAQ 0.5 (0–2.5)/0(0–0.25)‡, DAS-28 3.37 (0.77–6.83)‡.	Fibrinogeno 3.4 (1.8–18.1)/2.9 (2.1–4.5)‡, Anti-apoA-1 IgG 20/0, IL-6 4.38 (0.5–155)/1.27 (0.54–17)‡	ECV 1 (1.4), MI 3 (4,3), Angina 5 (7.2) y EAO 2 (2.8).	Anti-apoA-1 IgG puede ser un marcador para ECV en AR mientras que los niveles de ox-LDL reflejan la actividad de AR. Otras causas de ECV en general para el aumento de ateroesclerosis incluyendo estabilidad de la placa y por lo tanto puedes ser importanta para explicar la incidencia de ECV en AR
	Hinkema HJ, et al.	2011	Casos y Controles	49/50	4	45	N/A	altos niveles de PCR (mg/L) 4.5 (2.0–15.6)/1.2 (0.5–2.4)‡.	vWF 154% (107–195)/96 (63–135)†, sVCAM-1 (ng/mL) 493 ± 118/367 ± 89†.	Hipertensión 22 (45).	Elasticidad de pequeños vasos (epv) disminuida en pacientes con AR de larga data. La presencia de AR se asoció independientemente con EPV
	Peters, MJ et al.	2008	Casos y Controles anidado	140 (33/107)	4	70.7	N/A	ECV/No ECV: PCR 8 (3–25)/6 (1–14)‡, anti-ox-LDL correlacionado con PCR.	N/A	Hipertensión 99/140 (70.7), Otros: SCA, IAM, ACV, AIT y EAO 33/140 (23.5).	ox-LDL Ab se correlacionó fuertemente con el grado de inflamación y puede predisponer a mayor riesgo de ECV, así como se asoció independientemente con ateroesclerosis subclinica en pacientes con AR
	Raterman-Raterman, et al.	2007	Corte transversal	358	4	N/A	N/A	N/D	Hipotiroidismo	Hipotiroidismo Subclinico y ECV: 1/10 (10), Hipotiroidismo Clinico y ECV: 6/16 (38).	En pacientes de género femenino con AR el hipotiroidismo subclinico se asoció con riesgo cuatro veces mayor de ECV
	Westra, et al.	2011	Cohorte	176	3	17.6	N/A	ECV/No ECV: IgM-FR 83.1 (5-1,980)/87.1 (5-1,810)‡.	ECV/No ECV: Angpt-2 ng/mL 504/601.5. También correlacionado con PCR, VSG, sVCAM-1, DAS-28, CAI y FR.	Eventos CV 31 (17.6).	En AR temprana maracadores de activación endotelial están altamente correlacionados con actividad de la enfermedad, pero no con progresión radiológica. Angiopoyetina-2 puede ser predictiva para el desarrollo de ECV

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados AR	Otros	
Turquía	Levendoglu F, et al.	2004	Corte transversal	45	4	N/A	N/A	RA Duration (years) 10 ± 6.7†.	N/A	DVDI	There was a direct relationship between some of the parameters of LVD function and disease duration.
Reino Unido	Farragher TM, et al.	2008	Cohorte	751	3	N/A	HLA-DRB1 SE alleles.	Entire cohort (n=1,022)-RA subgroup, ACR criteria (n=751)-RF+ at baseline (n=275)-anti-CCP+ at baseline (n=204): HLA–DRB1*01/*04 59/1,022 (5.8)-43/751 (5.7)-23/275 (8.4)-18/204 (8.8).	N/A	N/A	SE alleles, particularly compound heterozygotes, are associated with death from all causes and from CVD, independently of autoantibody status.
	Foster W, et al.	2009	Casos y Controles	66	4	24.2	N/A	Pacientes con AR (n=66)/ Controles sanos (n=48)/Controles enfermos (n=25): CRP (mg/dL) 13 (<5-38)/<5 (<5-<5)/<5 (<5-5)‡, ESR 23 (8.5-50)/11 (5.5-29)/13 (4-24)‡.	vWF (IU/dL) 127 (108-137)/111 (91-123)/123 (101-140)‡.	Hipertensión 16/66 (24.2).	algunos marcadores circulantes de angiogénsis se correlacionan más fuertemente con marcado inflamatorio IL-6 y PCR en pacientes con AR
	Galarraga B, et al.	2008	Corte transversal	128	4	N/A	N/A	PCR>10 (n=65)/<10 group (n=63): AR Duración 13 ± 9/12 ± 9†, RF +/- 48/7 41/12, DAS-28 4.98 ± 1.5/3.32 ± 1.5†, HAQ 1.53 ± 0.7/1.20 ± 0.7†.	N/A	N/A	Inflamación sistémica PCR está asociado independientemente con disfunción microvascular en pacientes con AR
	Lau CS, et al.	1993	Casos y Controles	63/64	4	N/A	N/A	N/E	vWF	N/A	Pacientes con vasculitis reumatoide mostraton evidencia de daño vascular con niveles auemntados de vWF y disminución de t-PA Ag después de oclusión venosa
	Mäki-Petäjä KM, et al.	2008	Casos y Controles	12/13.	4	N/A	N/A	PCR (mg/L) 15.3 ± 3.4/2.7 ± 1.4†.	N/S	N/A	PCR e iNOS actividad estuvieron independientemente asociados con disfunción endotelial
	Mattey DL, et al.	2004	Corte transversal	62	4	54.8	N/A	AR CI (n=34)/AR CI- (n=28): anti-CK18 IgG 50.1 ± 35.8/34.5 ± 21.6†.	N/A	CI 34 (54.8).	Niveles IgG CK18 se encuentran elevados en pacientes con AR y CI esto puede reflejar el daño a la vasculatura cardiovascular y/o placas ateroescleroticas
	Mattey DL, et al.	2007	Cohorte	767	3	28.5	HLA-DRB1*0101/*0401, *0404/*0404.	N/E	N/E	ECV 53/767 (28.5).	El riesgo de mortalidad debida a CI o cancer en AR está aumentado en pacientes portadores del genotipo HLA-DRB1 en particular homocigotos y heterocigotos compuestos combinaciones del epitope compartido
	Mattey DL, et al.	2007	Cohorte	401	3	N/A	N/A	No sobrevivientes, CV causas, Hombres (n=34)/Mujeres (n=30): sTNFRI (ng/mL) 2.08 ± 0.71/2.05 ± 1.21†, sTNFRII (ng/mL) 6.89 ± 2.12/5.85 ±	N/A	N/A	Niveles séricos de sTNFR son predictores poderosos de mortalidad en AR. Niveles elevados están asociados particularmente con mortalidad debido a ECVy puede ser útil para identificar pacientes con

							2.03†.			mayor riesgo de muerte prematura
McEntegart M, et al.	2001	Casos y Controles	76/641	4	18	N/A	N/E	Fibrinogeno (g/L) 4.3 (3.4-5.2)‡, vWF (IU/dl) 159 (124-2.2)‡.	Angina Pectoris (18), MI (7), Stroke (5).	Variables trombóticas se identifican como factores de riesgo adicional CV en pacientes con AR
McLaren M, et al.	2002	Casos y Controles	32/30	4	N/A	N/A	N/D	vWF 163 (126–210).	N/A	Medidas de FXIIa puede ayudar a identificar pacientes en riesgo permitiendo terapia de intervención temprana
Panoulas VF, et al.	2007	Corte transversal	400	4	70.2	N/A	N/D	Altos nievles de AUS † 323.5 ± 95.17 mmol/L en pacientes con AR hipertensos.	Hipertensión 282/400 (70.2).	Hay conexión entre niveles de AUS e hipertensión en pacientes con AR
Panoulas VF, et al.	2008	Casos y Controles	388/399	4	70.9	*LT-A* 252AG	N/E	N/E	Hipertension 275 (70.9), IAM 27 (7), ECV/AIT 15 (3.9), Angina 50 (12.9), FCC 9 (2.3), PVD EVP? 13 (3.4).	En AR el genotipo de la linfotoxina A 252GG parece estar asociada con aumento en la probabilidad de sufrir IAM
Panoulas VF, et al.	2008	Corte transversal	400	4	70.5	N/A	Prevalencia de hipertensión es mayor en el grupo de dosis medias con exposición a largo plazo 50/59 (84.7) que comparado con el grupo no espuesto /exposición limitada 189/281 (67.3) y altas dosis por exposicion prolongada 41/58 (70.7).	N/A	Hipertensión 282/400 (70.5).	sugiere potencial vínculo directo entre dosis medias por largo plazo de corticoides e hipertension en pacientes con AR
Panoulas VF, et al.	2008	Corte transversal	400	4	19.5	N/A	HAQ 2 (1.1–2.5)‡, MAE 61/78 (78.2).	Hiperuricemia 13/78 (16.9).	ECV general 78/400 (19.5).	AUS puede esr un factor de riesgo que puede ser predictor independiente para ECV en pacientes con AR
Panoulas VF, et al.	2009	Casos y Controles	383	4	8.9	*IL6*-174 C-allele vs GG homozygotes.	Uso de dosis medias de cortocoides(7.5mg) , HAQ.	N/A	Angina 12 (8.9), MI (5.2), FCC 5 (3.7), ACV 3 (2.2), PAD 3 (2.2).	El alelo IL-6-174C puede asociar en ECV y pacientes AR posiblemente ejerce su efecto por auemnto en la vía de inflamación
Panoulas VF, et al.	2009	Casos y Controles	386	4	70	*LGALS2* intron 1 C3279T.	Duración de AR (years) 10 (4–18)‡.	N/A	Hipertensión 272 (70).	Asociación potencial de LGALS2 3279 C/T con HTA.
Panoulas VF, et al.	2009	Casos y Controles	400/422	4	N/A	*TGFB1* 869T/C.	Dosis Media de corticoide, duración de AR, anti-CCP, IL-6.	N/A	Hipertensión	Asociación de factor de crecimiento transformante b1 869T/C con hipertensión en pacientes con AR
Toms TE, et al.	2011	Corte transversal	400	4	69.2	HLADRB1-SE, *STAT4* TT homocigotos, G alelo de *TRAF1/C5* asociado con bajo CT,	N/D	N/D	Hipertensión 277/400 (69.2).	Genes de susceptibilidad de AR (HLA-DRB1-SE, TRAF1/C5 y STAT4) puede estar relacionados con la regulación de metabolismo lipidico en pacientes con AR contribuyendo al riesgo ECV y descenlaces adversos
Treharne GJ, et al.	2005	Corte transversal	154	4	17.5	N/A	N/D	Depresión	Hipertensión 27/154 (17.5).	En pacientes con AR con comorbilidaddes CV tienen mayor depresión que en pacientes sin comorbilidades CV bajo optimismo es un factor de riesgo modifcable que puede mediar esta diferencia

País	Autor	Año	Tipo de Estudio	N	Nivel de Evidencia (Oxford)	Prevalencia de ECV en AR (%)	Factores de Riesgo no tradicionales para ECV (%)	Subfenotipo de ECV descrito n/N (%)			Conclusion
								Genéticos	Relacionados AR	Otros	
Ucrania	Galiutina O, et al.[¶]	2011	Corte transversal	63	4	N/A	N/D	Altos nieveles de PCR,indice de actividad de HAQ número de articulaciones inflamadas dolorosas.	N/D	N/D	Isquemia miocardica silente en pacientes con AR se asoció con alta actividad del proceso inflamatorio
Estados Unidos de America	Banerjee S, et al.	2008	Cohorte	282	3	77.7	N/A	EACM si-no: DAS-28 3.3 ± 1.4 (n=67)-2.9 ± 1.2 (n=164)[†].	N/A	Hipertensión 219/282 (77.7), eventos adversos cardiovasculares mayores EACM 92/282 (32.6): SCA 38/92 (42), Stroke 15/92 (16), CHF 37/92 (40).	En RA DAS-28 fue un predictor significativo de eventos adversos cardiovasculares mayores(EACM) independentes de los factores de riesgo tradicionales
	Chung CP, et al.	2005	Casos y Controles	141/86	4	67.6	N/A	Datos de AR temprana (n=70)-AR establecida (n=71): Dosis acumulada de Corticoides (gr) 1.8 (0.5–3.7)-8.5 (1.8–21.0)[‡], VSG 14 (5–24)-19 (7–42)[‡], M-HAQ 0.4 (0.0–0.6)-0.5 (0.1–1.0)[‡].	N/A	Hipertensión 48/71 (67.6).	Prevalencia y severidad de calcificación coronaria está aumentada en pacientes con AR establecida y se relaciona en parte con tabaquismo y VSG elevada
	Davis JM, et al.	2007	Cohorte	603	3	30.8	N/A	RF-positive (n=210)/RF-negative (n=393): GC exposure (44)/(68), GC duration of exposure (years) 0.97 (65–3.0)/2.4 (138–7.2)[‡].	N/A	FCC 172/558 (30.82), MI 41/558 (7.34).	FR positivo pero no en pacientes seronegativos se encoentrabn en mayor riesgo de evento CV tras la exposición a corticoides
	Davis JM, et al.	2011	Cohorte	212	3	58.2	N/A	Leve DVDI (n=53)/Moderado a severo (n=25): corticoide 19 (36)/11 (44), Duración de AR 11.5 ± 7.0/11.6 ± 6.0†, PCR 3.4 ± 3.5/3.3 ± 4.2†, IL-6 (pg/mL) 4.4 ± 5.1/8.5 ± 16.1†.	N/A	Hipertensión 72/212 (33.9), FCC 16/212 (7.5), DVDI 78/134 (58.2).	Respuesta inmune sistemica aberrante IL-6 está asociada con disfunción miocárdica avanzada en pacientes con AR
	del Rincón I, et al.	2003	Casos y Controles	204/102	4	N/A	N/A	Corticoide (uso actual o antecedente) 126/204 (61.8)-0/102, FR 157/204 (77)-1/102 (1), PCR 12.3 ± 15.7/4.4 ± 5.4[†], VSG 41 ± 26/20 ± 13[†].	N/A	Placa Ateroesclerotica	Aumento de CCA-EIM en presencia de placa carotidea se asocial con marcadores de inflamación sistémica en pacientes con AR y sujetos sanos
	del Rincón I, et al.	2004	Corte transversal	647	4	N/A	N/S	Dosis acumulativa de Corticoides (mg) No expuestos /5–6.03/6.072–16.24/16.33–121.98: Duración AR 11 (1–51)/8 (0–56)/12 (1–56)/16 (3–55)‡, RF 164/220 (75)-120/146 (83)-125/141 (89)-124/140 (89), MAE (nodulos subcutaneos) 92/220 (42)-64/146 (44)-64/141 (49)-77/140 (55).	N/A	Placa Ateroesclerotica 328/631 (52).	Exposición a corticoide se asoció con placa carotídea y rigidez arterial, factores de riesgo independiente y manifestación clínica de AR
	del Rincón I, et al.	2005	Casos y Controles	328/303	4	62.8	N/S	Placa Carotidea presente/ausente:Dosis acumulativa de corticide(gm)	N/A	Hipertensión 396/631 (62.8). Placa Aterosclerotica 328/631	Ambos factores de riesgo CV y manifestaciones inflamaciones en AR contribuyen significativamente a

							11.5 ± 15.6/8.7 ± 15†, AR Duración 16.0 ± 11.4/12.0 ± 8.8†, VSG 43.4 ± 27.6/38.9 ± 24.3‡.		(52).	aterosclerosis en AR y pueden modificar otros efectos
del Rincón I, et al.	2007	Corte transversal	631	4	62.8	N/A	Duración AR (years) 0-7/8-11/12-19/20-56: PCR (mg/L) 15 ± 20/15 ± 21/15 ± 20/19 ± 31†, VSG 40 ± 24/43 ± 27/36 ± 25/45 ± 28†.	N/A	Hipertensión 396/631 (62.8). Aterosclerotica placa 328/631 (52).	Pacientes con AR prolongada tienen más aerosclerosis que los pacientes de la misma edad con inició más reciente
Evans MR, et al.	2011	Cohorte	636	3	49.5	N/A	Nunca SCA (n=533)-Previo y/o recurrente (n=37)-Incidente (n=66): dosis acumulada de Corticoide (dose 20 gm) 36/533 (7)-6/37 (16)-11/66 (17), AR Duración (years) 9.5 ± 9.6-15.9 ± 12.7-11.1 ± 12.7†.	N/A	Hipertensión 315/636 (49.5), SCA (16.2). Placa carotidea 194/636 (30.5).	Pacientes de género masculino con AR y placa carotidea, multiles factores de riesgo cardiovasculares alto número de articulacione s inflamadas y altas dosis de corticoides acumuladas de corticoides son tan altas como el riesgo de SCA.
Gabriel, SE.	2008	Cohorte	600	3	N/A	N/A	Aumento del riesgo CV en pacientes con AR y FR+ con altas dosis acumulativas de exposición a Corticoides (>7000 mg). ESR, DAS-28, EAM (vasculitis, nodules, lung disease).	N/A	SCA, MI, Angina	Aumento de la inflamación asociada con AR parece contribuir sustancialmente al aumento de la mortalidad CV
Giles JT, et al.	2009	Casos y Controles	195/1,073	4	N/A	N/A	AR pacientes (n=195)/MESA, Estudio Etnico Multicentrico (n=1073): PCR (mg/L) 2.5 (1.1-7.2)‡/2.1.	Fibrinogeno (mg/dl) 335 (278-416)‡/338.	N/A	Mayor severidad de AR se asoció con mayor prevalencia y severidad del daño de arterias coronarias calcificación mediado potencialmente a traves de efecto aterogénico de la inflamación crónica
Gonzalez A, et al.	2008	Cohorte	603	3	N/A	N/A	Sobrevida estimada a 30 años después de AR incidencia de 26% FR(+) en pacientes con AR comparado con el 36% esperado	N/A	N/A	El ampliamiento en la brecha de mortalidad entre pacientes con AR y la población general está restringida a los pacientes con AR y FR + con historia antigua de ECV
Graf J, et al.	2009	Corte transversal	151	4	N/A	N/A	Duración de AR (years) 7.9 (3.8-12.3)‡, PCR (mg/L) >3: 103 (68%), >10: 37 (25%).	N/A	N/A	Aún entre pacientes con AR cuya enfermedad se considera controlada por conteo articular o puntajes estandarizados, una proporción sustancial tienen niveles de PCR que se asocian con riesgo elevado, o muy elevado para eventos futuros CV en la población general.
Kao AH, et al.	2008	Casos y Controles	157/181/157	4	27.6	N/A	LES/AR/Controles: alto nivel de PCR (mg/L) 2.3 (1-5.6)/5.2 (1.9-11.5)/1.6 (0.6-3.7)‡.	N/S	Hipertensión 29 (27.6).	mayor probabilidad de calcio en arterias coronarias puede en parte resultar de altos niveles de inflamación y activación endotelial en estos pacientes
Kao AH, et al.	2008	Corte transversal	185	4	47.8	N/S	Duración de AR en Cuartiles+J161, años 1st (2-7) (n=51)/2do (8-13) (n=43)/3ro (14-23) (n=46)/4do (>23) (n=45): Dosis media de corticoides , mg 0 (0-2.5)/0 (0-2.5)/0 (0-5)/1.2 (0-5)‡, MAE (Nodulos reumatoides alguna vez) 18 (35.3)/23 (57.5)/31 (72.1)/31 (72.1).	N/S	Hipertensión 22 (47.8)	Pacientes con AR de larga data tienen ateroesclerosis subclinica o calcificación coronaria comparados con pacientes de la misma edad independientemente de otros factores de riesgo FCC
Lertnawapan R, et al.	2011	Casos y Controles	167/91	4	53	N/A	PCR (mg/L) 4.0 (1.2–10.5)/0.6 (0.2–1.5)‡.	Cistatina C (mg/L) 1.16 (0.99–1.35)/1.01 (0.90–1.19)‡.	Hipertensión 88 (53).	Cistatina C provee información referente al riesgo de ateroesclerosis en AR pero no es independiente de la información que proveen los factores de riesgo CV

Liang KP, et al.	2010	Corte transversal	224/1,448	4	31	N/A	Duración de AR (años) 8.2‡, FR (57), anti-CCP (45). IL-6 niveles fueron asociados significativamente con disfunción diastólica	N/A	DVDI (31).	convencionales Duración de AR e IL-6 están asociados independientemente con DVDI sugiriendo el impacto de inflamación autoinmune en función miocardica en AR
Maradit-Kremers H, et al.	2005	Cohorte	575	3	30	N/A	VSG (>40 mm/h) 46.7 ± 30.1†.	N/A	FCC 172 (30).	Estimulos inflamatorios pueden estar involucrados en el inicio de FCC entre los pacientes con AR
Marder W, et al.	2011	Corte transversal	50	4	N/A	N/A	IL-17 (pg/mL) 145 (2197).	N/A	N/A	En pacientes con AR tratados con agentes biologicos IL-17 es el principal predictor de función microvascular y elasticidad arterial
McCoy SS, et al.	2012	Casos y Controles	650/650	3	10	N/A	N/D	Enfermedad de Hashimoto	ECV 65 (10): IAM, ECV, Angina.	Enfermedad hipotiroidea está significativamente asociada con ECV en pacientes con AR aún depués de corrección de otros factores de riesgo tradicionales
Mikuls TR, et al.	2002	Cohorte	158	3	38	N/A	FR+ (n=97)/FR- (n=61): AR Duración (months) 14.4 ± 23.6/11.9 ± 18.4†, MEA (16.6)/(10.2).	N/A	Hipertensión 60 (38), IHD 11 (7).	Aumento de mortalidad en cohorte de mujeres mayores y la asociación parece estar restringida a aquellas con FR positivo
Myasoedova E, et al.	2011	Cohorte	651	2	9.5	N/A	VSG Anormal 405/651 (62) y PCR 316/651 (48).	N/A	CI 62/651 (9.5), FCC 56/651 (8.6).	Medidas inflamatorias particularmente VSG están asociadas significativamente con el riesgo de ECV en AR
Myasoedova E, et al.	2011	Cohorte	795	2	23	N/A	FR positivo 527/795 (66), VSG anormal 99/795 (12), MAE 87/795 (11), uso de MTX 465/795(58) y corticoide 614/795(77).	N/A	FCC 182/795 (23), FCC 92/795 (11.6).	FR positivo VSG elevada y presencia de MAE son determinantes significativos en FCC más allá de los factores de riesgo tradicionales. Uso actual de MTX y corticoide se asoción con FCC
Nadareishvili Z, et al.	2008	Casos y Controles anidado	1,23	2	4.8	N/A	Duración AR (years) 15.9 ± 13.5†, HAQ puntaje 1.08 ± 0.73†.	N/A	ACV 59/1230 (4.8).	ACV es predecido por severidad de AR, HTA, bajas dosis de aspirina y comorbilidades
Solomon DH, et al.	2004	Casos y Controles	287/87,019	4	31.4	N/A	PCR 0.98/0.34 mg/dl.	Fibrinogeno 368/343 (mg/dL), OPG 14.2/12.7 (pmoles/L), sICAM-1, sTNFRI-II.	Hipertensión 90/287 (31.4).	Muchos biomarcadores se asocian con inflamación y ECV estuvieron elevados signifiactivamente en mujeres con AR
Solomon DH, et al.	2006	Casos y Controles anidado	946/9,460	3	60	N/A	Corticoides 148/1,266 (11.7) se asociaron con ACV y otros agentes citotoxicos (LEF, Ciclosporine, AZA) 26/208 (12.5) con CI.	N/A	Hipertensión 571/946 (60), CI 17/946 (2), 438/946 (46.3), ACV 639/946 (67.5), AIT 72/946 (8), Angina 148/946 (16), CHF 68/946 (7), EAO 136/946 (14).	Cuando se compara pacientes con AR que reciben MTX en monoterapia, aquellos que reciben agentes inmunosupresores biológicos no tienen mas eventos mientras que el uso de corticoides orales e inmuno supresores citotoxicos se asociaron con aumento significativo en el riesgo de ECV
Solomon DH, et al.	2010	Cohorte	10,156	3	29.8	N/A	Duración AR> 5 years, RF y/o anti-CCP + 4,852 (72.2), CDAI 11 (IQR 2.19), MHAQ >2 86 (0.9), Nodulos 2,019 (20.1).	N/A	Hipertensión 3,029 (29.8), IA M 405 (3.98), SCA, ACV, Angina y AIT 906 (8.92).	Factores de riesgo no tradicionales y marcadores de severidad de AR ambos contibuyen a ECV. Aumento en el número de ambos factores se asocian con mayor riesgo
Wolfe F, et al.	2003	Casos y Controles	9,093/2,479	4	28.1	N/A	RA *per se*. RA/OA: HAQ 1.1 (0.7)/ 0.9 (0.6)‡.	N/A	Hipertensión 2,555/9,093 (28.1). Otros: SCA, CI, IAM, ECV Y AIT.	AR se asocia con aumento del riesgo de morbilidad por ECV debido a CI,FCC y probable ACV y puede ser un factor de riesgo para estos eventos.

anti-B2GPI: Anticuerpos anti-Beta 2 glicoproteína 1; aCL: Anticuerpos anticardiolipinas; ACR: American College of Rheumatology; ACV: Accidente cerebrovascular; AF: Autoinmunidad familiar; AIT: Accidente isquémico transitorio; AIJ: Artritis idiopática juvenil; ANA: Anticuerpos antinucleares; Anti-CCP: Anticuerpos anti-péptido citrulinado; anti-dsADN: Anticuerpos anti-DNA de doble cadena; anti-LDL-ox: Anticuerpos anti-lipoproteína de baja densidad oxidada; AR: Artritis reumatoide; AUS: Ácido úrico sérico; BVS: Biblioteca virtual de la salud; CI: Cardiopatía isquémica; CMV: Citomegalovirus; COX-2: Ciclo oxigenasa 2; CV: Cardiovascular (es); DAS-28: Puntuación de Actividad de la Enfermedad, basado en el conteo de 28 articulaciones dolorosas e inflamadas; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DS: Desviación estándar; DVDI: Disfucnión ventricular diastólica izquierda; EAC: Enfermedad arterial coronaria; EAI: Enfermedades autoinmunes; EAO: Enfermedad arterial oclusiva; ECV: Enfermedad cardiovascular; EIM: Engrosamiento de la íntima-media; ELAM-1:Moléculas de adhesión endotelial leucocitaria; ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial; ESE: Estrato socioeconómico; FARMEs: Fármacos convencionales anti-reumáticos modificadores de la enfermedad; FCC: Falla cardiaca congestiva; FPG: Familiares en primer grado; FR: Factor reumatoide; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; HLA-DRB1 EC: HLA-DRB1 Epítope compartido; HSPs: Proteínas de choque térmico; HTA: Hipertensión; IAM: Infarto agudo de miocardio; ICAM-1: Moléculas de adhesión intercelular 1; ICC: Índice cintura-cadera; IFN-□: Interferón-□; IL-1 β: Interleucina 1 beta; IL-1Ra: Receptor antagonista de interleucina 1; IL-6: Interleucina 6; IMC: Índice de masa corporal; LDL: Lipoproteína de baja densidad; MBL: Lectina de unión a manosa; MDA-LDL: Anticuerpos anti-malonil-dialdehido LDL modificada; MEA: Manifestaciones extra-articulares; Mqs: Macrófagos; MeSH: Medical subject headings; MTHFR: Metilen-tetrahidrofolatoreductasa; MTX: Metotrexato; ON: Óxido nítrico; ORA: Odds ratio ajustado; PCR: Proteína C reactiva; RIC: Rango inter-cuartil; RSL: Revisión sistemática de la literatura; SAM: Síndrome autoinmune múltiple; SCA: Síndrome coronariio agudo; SM: Síndrome metabólico; TEP: Tromboembolismo pulmonar; TgAb: Anticuerpos anti-tiroglobulina; TGL: Trigliceridos; TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa; TPOAb: Anticuerpos anti-tiroperoxidasa enzima; TVP: Trombosis venosa profunda; VCAM-1: Moléculas de adhesión celular vascular; VSG: Velocidad de sedimentación globular.

† Media ± Desviación estandar.

‡ Mediana (Rango intercuartil).

¶ Texto completo no disponible, datos extraidos del abstract.