

# Artritis reumatoide y riesgo cardiovascular

Claudio Karsulovic C. <sup>(1,2)</sup>, Julia Guerrero P. <sup>(2)</sup>, Annelise Goecke S. <sup>(2,3)</sup>

<sup>(1)</sup>*Departamento de Medicina Interna, HCUCH.*

<sup>(2)</sup>*Laboratorio de Inmunorregulación Neuroendocrina, Sección de Fisiología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

<sup>(3)</sup>*Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, HCUCH.*

## SUMMARY

Cardiovascular disease (CVD) is the most frequent cause of premature death according to data from the American Heart Association and World Health Organization. Incidence and prevalence are on the rise. Rheumatoid Arthritis (RA) is the most common autoimmune disease. It is a chronic and systemic disease characterized by articular involvement with deformity ranging from persistent pain to premature disability. CVD is the most frequent cause of death in RA patients, even more than in diabetes mellitus 2 or chronic kidney disease. Multiple CVD risk scales have been tested in order to obtain a more accurate prediction of premature death by stroke or myocardial infarction in RA patients. Most of the scales, even those adjusted including RA features like inflammation and antibodies titles, have failed to properly predict the real CVD risk. Individually, RA specific autoantibodies have been related with increased CVD risk and multiple mechanistic explanations have arisen, generating even a new concept called "Autoimmune Atheromatosis". Nevertheless, this association fails to give a full understanding of the accelerated and aggressive atheromatosis process that RA patients develop. New studies oriented to mechanistic explanations are necessary in order to develop new diagnostic targets and prevention strategies.

**Fecha recepción: agosto 2018 | Fecha aceptación: marzo 2019**

## Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica sistémica caracterizada por inflamación sinovial, formación de pannus, erosiones de cartílago articular y hueso marginal con destrucción de la articulación<sup>(1)</sup>. Su evolución es lenta y progresiva con periodos de exacerbación y remisión. Es una de las enfermedades autoinmunes con mayor prevalencia a nivel mundial<sup>(2)</sup>. Ésta varía entre 0,5 y 1% de la población general según las series<sup>(3)</sup>. Afecta principalmente a mujeres entre los

45 y 65 años<sup>(4)</sup>. La enfermedad activa se asocia a destrucción rápida de la articulación secundaria a inflamación, redundando en deterioro marcado de la funcionalidad y la calidad de vida, generando un ausentismo laboral hasta 5 veces mayor que el de la población sin AR<sup>(5)</sup>. Además de la disminución en la funcionalidad, los pacientes con AR tienen un aumento neto en la mortalidad, la que alcanza un riesgo relativo de 1,13 respecto a población sin AR y aproximadamente 8 años menos de expectativa de vida respecto al mismo grupo<sup>(6)</sup>.

La AR requiere un diagnóstico, tratamiento y seguimiento activo destinado a disminuir la desfuncionalización del paciente. Son claves la detección temprana de la enfermedad y su tratamiento agresivo y oportuno<sup>(7)</sup>. Tanto en los criterios diagnósticos actuales de AR de la American College of Rheumatology como en el *score* de actividad de enfermedad con 28 articulaciones (DAS28), instrumento clínico que permite objetivar seguimiento, se incluyen aspectos clínicos característicos de la enfermedad como inflamación y deformidad articular, elevación de parámetros inflamatorios inespecíficos y la presencia de anticuerpos característicos de la enfermedad<sup>(8,9)</sup>. Tanto los anticuerpos como la magnitud del proceso inflamatorio han mostrado estar relacionados con la etiopatogenia de las complicaciones y su mortalidad<sup>(10)</sup>.

Los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad o DMARDS por sus siglas en inglés, son fármacos que han permitido modificar exitosamente morbi-mortalidad en pacientes con AR. En el último tiempo se han agregado al arsenal fármacos biológicos con *targets* terapéuticos más específicos que permiten un manejo exitoso y con menos efectos adversos.

### **Ateromatosis y riesgo cardiovascular**

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en Chile y en el mundo occidental. Alcanza el 31% de muertes globales y su prevalencia ha aumentado sistemáticamente en los últimos años<sup>(11)</sup>. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud del año 2016-2017 mostró una prevalencia de 18,2% de ECV en pacientes mayores de 65 años, siendo mayor aun en poblaciones con mayor número de factores de riesgo y con diabetes u obesidad.

La ateromatosis es el proceso fisiopatológico subyacente a la ocurrencia del evento cardiovascular. Corresponde al depósito de lípidos y células de la inmunidad innata en la íntima media de vasos grandes y medianos, asociado por una parte al *shear stress* del vaso y factores de riesgo que el paciente acumule<sup>(12)</sup>. Este proceso de ateromatosis inicia tempranamente y se ve favorecido o acelerado en presencia de determinados factores de riesgo tales como: edad mayor de 55 años en hombres y 65 años en mujeres, presión arterial elevada, tabaquismo, colesterol elevado, diabetes mellitus, sedentarismo, obesidad e historia familiar de ECV<sup>(13)</sup>.

El progreso de la placa de ateroma dependerá además de los factores de riesgo mencionados, de la presencia de patologías, terapias y condiciones médicas asociadas y que de una u otra manera sean capaces de interactuar con uno o más de estos factores de riesgo<sup>(14)</sup>.

### **Artritis reumatoide y ECV**

La ECV, que agrupa al infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, es también la primera causa de mortalidad en pacientes con AR, dando cuenta del 30 al 50% de las muertes prematuras<sup>(15)</sup>. Esta comorbilidad se presenta además a edades más tempranas y afecta tanto a hombres como a mujeres<sup>(16,17)</sup>. La cardiopatía coronaria en pacientes con AR es con mayor frecuencia asintomática y más severa, con mayor frecuencia de compromiso multivaso y aumento del riesgo de recurrencia y muerte después del primer infarto agudo al miocardio<sup>(18)</sup>. La relación entre duración de la enfermedad y riesgo cardiovascular (RCV) es un tema controvertido. Un metaanálisis no encontró aumento de riesgo de muerte por causa cardiovascular en pacientes con AR de inicio reciente<sup>(17)</sup>. El exceso de riesgo fue detectable sólo luego algunos años en un estudio y sólo luego de 10 en otro trabajo<sup>(19)</sup>.

## Medición del riesgo cardiovascular en AR

Se han diseñado numerosos *scores* para predecir el RCV en población general. El más difundido es el Framingham *risk score* (FRS), *score* de predicción de eventos cardiovasculares en período de 10 años. En la última revisión de la AHA los factores de riesgo a utilizar en los *scores* de riesgo son: edad, presión arterial sistólica, colesterol HDL, diabetes y tabaquismo<sup>(20)</sup>. Estos *scores* predicen adecuadamente el riesgo en la población general; sin embargo, cuando éste y otros *scores* como el *Reynolds risk score* (RRS) son aplicados a pacientes con AR los resultados subestiman el RCV y no se ajustan a la mortalidad vista en la práctica clínica<sup>(21)</sup>. Más aún, algunos autores proponen la necesidad de multiplicar el valor resultante del cálculo por 1,5 o aumentar 10 años a la edad del paciente para lograr un valor corregido<sup>(7)</sup>. Es entonces evidente que existe un exceso de mortalidad cardiovascular en pacientes con AR que los factores de riesgo clásico no son capaces de explicar. Se ha propuesto que la actividad de la enfermedad y la inflamación crónica asociada podrían explicar este *gap* de mortalidad.

Considerando entonces a la inflamación como el posible elemento que explica el exceso de RCV en pacientes con AR, Solomon en el 2015 diseñó un nuevo *score* de riesgo, incluyendo aspectos específicos de pacientes con AR como duración de la enfermedad, control de la enfermedad, uso de corticoides y pérdida de funcionalidad. Usando una cohorte de 40.000 eventos cardiovasculares en pacientes con AR, formuló el *expanded risk score – rheumatoid arthritis* (ERS-RA)<sup>(22)</sup>; sin embargo, este *score* y otros como versiones adaptadas del *systematic coronary risk evaluation* (SCORE) que incluyen actividad de la enfermedad y otros parámetros clínicos que traducen inflamación crónica, no han podido corregir completamente

al *gap* de mortalidad que existe en pacientes con AR y su aplicación no se ajusta adecuadamente a la mortalidad observada en clínica<sup>(23)</sup>. Esto sugiere la presencia de uno o más factores o condiciones no incluidos en estos *scores* que podrían predecir de mejor manera la mortalidad cardiovascular en pacientes con AR.

### Factores de riesgo clásicos y específicos de la AR en el riesgo cardiovascular

La ateromatosis recién descrita se inicia y progresa de acuerdo a la interacción de los factores de RCV clásicos y las condiciones clínicas del paciente. En la AR los factores de riesgo clásicos de ECV son más frecuentes y se manifiestan desde etapas tempranas<sup>(24)</sup>. Se ha reportado a la hipertensión arterial, la hiperglicemia y el tabaquismo como los más prevalentes<sup>(25)</sup>, alcanzando este último un *hazard ratio* (HR) para mortalidad global de 1,98 (1,56-2,53) sobre los no fumadores<sup>(26)</sup>.

A los factores de riesgo clásicos se suman además factores propios de la AR que podrían participar de la “aceleración” del proceso de ateromatosis. La inflamación, medida como DAS28-proteína C reactiva (PCR), anticuerpos como FR o AntiCCP, DMARDs y el uso de biológicos en el tratamiento han sido contradictoriamente relacionados en la literatura con el desarrollo de placas más tempranas e inestables; sin embargo, hasta el momento no ha sido posible establecer una relación directa<sup>(27,28)</sup>.

En este contexto, un ejemplo claro es el estudio del rol de la PCR, reactante de fase aguda en el aumento del RCV. Se observó que su elevación se asocia con un exceso de riesgo no sólo en pacientes con cardiopatía coronaria o de alto riesgo, sino también en individuos sanos<sup>(29)</sup>; sin embargo, el rol de la PCR en el aumento del riesgo es controversial, debido a que los niveles de PCR están asociados de forma significativa con factores de riesgo

de ECV clásicos (obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, HDL bajo), no permitiendo establecer si la PCR es un factor causal o sólo un marcador en la etiopatogenia<sup>(30)</sup>. Lo anterior explica por qué existe información contradictoria respecto del posible efecto aditivo de PCR a los factores de RCV clásicos<sup>(29)</sup>. Finalmente el hecho de que la terapia con estatinas disminuya eventos cardiovasculares en pacientes con elevación de la PCR no apoya un rol activo de esta en el proceso de ateromatosis<sup>(29)</sup>.

Otros biomarcadores asociados a RCV han sido estudiados en pacientes con AR en tratamiento con terapias biológicas. El amiloide A asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-SAA), la fosfolipasa IIA secretora (sPLA2 IIA) y la lipoproteína (a) (Lp(a)) han demostrado estar elevados en contexto de ateromatosis y eventos cardiovasculares y basalmente en pacientes con AR sin eventos cardiovasculares. En tratamiento con tocilizumab (anti-interleuquina 6), los niveles de estas lipoproteínas disminuyen con aumentos en colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDLc) conocidamente relacionadas con RCV<sup>(31)</sup>. Estos resultados aparentemente paradójicos no entregan respuestas claras para aplicación clínica; sin embargo, dejan en evidencia la compleja relación entre los factores causales de la ateromatosis, la enfermedad y su tratamiento.

### **Inflamación como factor de riesgo cardiovascular en AR**

Se ha establecido una asociación epidemiológica entre inflamación sistémica y RCV. Esta asociación involucra tanto inflamación crónica como aguda. Se ha observado que la inflamación aguda se asocia con disfunción endotelial: se demostró que 8 horas luego de la vacunación contra *Salmonella typhi*, que causa una respuesta inflamatoria sistémica moderada, existe incapacidad de vasodi-

latar de forma dependiente de endotelio en sujetos sanos. Esta disfunción se restaura a las 32 horas de la vacunación<sup>(32)</sup>. Otro estudio demostró que la alteración causada por la vacuna contra *S. typhi* en sujetos sanos podía ser evitada mediante la administración de simvastatina, fármaco con efecto antiinflamatorio<sup>(33)</sup>. Lo anterior evidencia que incluso una noxa inflamatoria moderada altera la función endotelial.

La inflamación es parte importante de la etiopatogenia de la aterogénesis y la ECV. Luego del daño inicial del endotelio por hipertensión arterial, *shear stress* o tabaco, se expresan moléculas de adhesión y se inicia una cascada inflamatoria con una fase de infiltración por células de fase aguda y expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17) y quimioquinas que llevan a la remodelación endotelial y neointimal<sup>(12)</sup>. Una de las pruebas de la interacción entre factores de RCV clásicos e inflamación es la presencia de un polimorfismo del receptor de IL-6, Asp358Ala<sup>(34)</sup>. Esta variante resulta en el clivaje del receptor en la superficie de las células efectoras y en un aumento de los niveles de receptor de IL-6 soluble<sup>(34)</sup>. Secundariamente, se observa menor efecto de IL-6 en hepatocitos, monocitos y macrófagos. Hay disminución de niveles de PCR y fibrinógeno y está claramente asociado con menor RCV<sup>(34)</sup>. Por otro lado, la inflamación está asociada con un perfil de lípidos proaterogénico<sup>(29)</sup>.

En patologías caracterizadas por inflamación crónica como las de origen autoinmune, el RCV ha demostrado ser mayor y no explicado por un aumento de los factores de riesgo clásicos. Este es el caso del lupus eritematoso sistémico (LES), donde la incidencia de eventos CV es mayor que el de la población general ajustado por factores de riesgo y su tratamiento y control clínico se traducen en una disminución de éste<sup>(35,36)</sup>.

En el tratamiento clínico de la AR, el *outcome* más relevante es el control de la enfermedad, el que se define por disminución de la inflamación y la mejoría clínica<sup>(37)</sup>. En AR, una de las mediciones más usadas para definir una enfermedad controlada, es el DAS28 que incluye el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y el nivel de PCR o VHS. El DAS28 es la manera en que en clínica se mide la magnitud del proceso inflamatorio. Un valor de DAS28 menor a 2,6 se considera remisión de la enfermedad<sup>(37)</sup>. Considerando esto, Arts en el 2015 demostró que el grado de actividad de la enfermedad, medido por DAS28, se asocia con la magnitud del RCV. En pacientes con AR sin factores de riesgo clásicos, se observó que a mayor valor de DAS28 (mayor actividad de la enfermedad), la sobrevivida a 10 años por eventos cardiovasculares disminuye<sup>(38)</sup>.

Como se mencionó anteriormente la incorporación de la inflamación en los *scores* de riesgo no mejoró la capacidad de predicción de estos en pacientes con AR. La incapacidad de la inflamación de predecir adecuadamente eventos cardiovasculares en AR se demuestra además al comparar pacientes con AR y artritis inflamatorias no-AR. La AR tiene mayor mortalidad cardiovascular a pesar de tener como denominador común a la inflamación sistémica con las artritis no-AR. Castañeda en el 2015 describió la prevalencia de ECV en una cohorte prospectiva de pacientes con AR seguidos por 10 años desde su primera consulta. En AR, espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriática (APs) y un grupo ajustado por edad, sexo y comorbilidades, la prevalencia fue de 10,4% en pacientes con AR versus 7,6%, 7,4% y 6,2% en pacientes con EA, APs y el grupo control respectivamente<sup>(16)</sup>. Esto evidencia que los eventos cardiovasculares en AR no son posibles de predecir de manera precisa, incorporando factores de riesgo clásicos ni considerando la inflamación clínica, al menos como la estimamos actualmente, en las ecuaciones

de cálculo. Esto ha implicado la búsqueda activa de otros factores propios de la enfermedad que puedan explicar el *gap* de riesgo.

### **Anticuerpos circulantes y riesgo cardiovascular**

En AR, los anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP) y factor reumatoideo (FR) son los más característicos de la enfermedad y su presencia se asocia a enfermedad más severa<sup>(39)</sup>. Ajeanova en el 2016 describió la relación entre niveles de anti-CCP y muertes por eventos cardiovasculares en una cohorte retrospectiva de pacientes con AR de reciente diagnóstico. El HR obtenido para muertes cardiovascular es de 1,52<sup>(40)</sup>. En otro estudio realizado por Vazquez-Del Mercado en el 2015 se midió el IMT y el IPA, definido como el cociente entre colesterol total y HDL. En pacientes con AR, estos parámetros se correlacionaron con la positividad de anticuerpos anti-CCP<sup>(41,42)</sup>. Se ha observado que los anti-CCP se asocian con la patogenia del RCV en AR: se demostró la presencia de proteínas citrulinadas en el endotelio dañado de la placa aterosclerótica. Se ha visto que pacientes con anti-CCP o FR positivos tienen más disfunción endotelial de forma independiente del resto de los factores de RCV<sup>(43)</sup>. Estos hallazgos han permitido avanzar en el estudio de cómo estos anticuerpos participan en el proceso de ateromatosis en pacientes con AR. Se ha acuñado el concepto de ateromatosis autoinmune que pretende describir un proceso complejo de interacción entre factores de riesgo clásicos y la actividad de la inmunidad adquirida.

### **Ateroesclerosis autoinmune en AR**

Los complejos oxLDL/ $\beta_2$ GPI son claves en la ateroesclerosis de origen autoinmune. En pacientes con lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y AR,  $\beta_2$ GPI se une fuertemente a LDL oxidado, formando complejos altamente inmunogénicos

(oxLDL/ $\beta_2$ GPI), los que causan producción de autoanticuerpos. En presencia de anticuerpos anti-oxLDL/ $\beta_2$ GPI, el proceso aterogénico podría acelerarse<sup>(44)</sup>.

Una propuesta de vía análoga de aterosclerosis autoinmune en AR es que la presencia de autoanticuerpos como FR, anti-CCP y anti-oxLDL y una subpoblación de linfocitos T CD4+CD28<sup>nullos</sup> con un perfil proinflamatorio y de daño tisular<sup>(45)</sup>. Los pacientes con anti-CCP positivo exhiben signos de ateromatosis subclínica acelerada, demostrado por aumento en cIMT<sup>(45)</sup>. Los pacientes con AR con un mayor número circulante de linfocitos T CD4+CD28<sup>nullos</sup> tienen mayor grosor de íntima-medial y menor capacidad de vasodilatación mediada por endotelio.

Si bien estos estudios abren el camino para planear un modelo de interacción más complejo entre distintos factores de riesgo y el proceso de ateromatosis, no se conoce hasta hoy cómo esta se inicia desde tan temprano y con tanta extensión en pacientes con AR.

## CONCLUSIONES

La mortalidad cardiovascular continúa hasta hoy, siendo la principal causa de muerte en pacientes con AR. La introducción de nuevas terapias en el manejo de la AR ha generado mejorías notorias en la calidad de vida y funcionalidad; sin embargo, no han permitido disminuir proporcionalmente la incidencia de eventos cardiovasculares. La ge-

neración de nuevos *scores* de riesgo que permitan predecir mejor la ocurrencia de estos eventos ha sido el eje central de los esfuerzos clínicos para disminuir la mortalidad; sin embargo, a pesar del estudio de grandes poblaciones y la incorporación de variables propias de la AR como inflamación, títulos de anticuerpos y fármacos, no se ha podido corregir un *gap* en la predicción que subestima la ocurrencia de eventos cardiovasculares en estos pacientes.

Tomando en cuenta la relación demostrada, pero parcial de los anticuerpos en la etiopatogenia del RCV, el enfoque más actual ha virado al entendimiento del proceso autoinmune específico que participa en la aceleración de la ateromatosis.

Actualmente nuestro grupo conduce estudios para demostrar la relación entre la fenotipificación de células de la inmunidad innata, como monocitos circulantes, con la presencia de eventos cardiovasculares en pacientes con AR. Esta relación podría permitir entender los pasos previos al inicio de la formación de la placa de ateroma y exponer nuevos *targets* terapéuticos y de diagnóstico precoz; sin embargo, lo anterior, el primer paso es reconocer en nuestra práctica clínica que los pacientes con AR, sin importar el momento de la enfermedad, poseen una propensión a eventos cardiovasculares mucho mayor que la de la población general. Debemos estar atentos para enfocar esfuerzos en disminuir los factores clásicos de RCV y trabajar en el mejor y más precoz control de la enfermedad que sea posible.

## REFERENCIAS

1. Anderson KO, Bradley LA, Young LD, McDaniel LK, Wise CM. Rheumatoid arthritis: review of psychological factors related to etiology, effects, and treatment. *Psychol Bull* 1985;98:358-87.
2. Conigliaro P, Chimenti MS, Triggianese P, Sunzini F, Novelli L, Perricone C, *et al.* Autoantibodies in inflammatory arthritis. *Autoimmun Rev* 2016;15:673-83.
3. Suzuki A, Yamamoto K. From genetics to functional insights into rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4 Suppl 92):S40-3.
4. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL, Stogiannis D, Rahman A, Smeeth L *et al.* Rheumatoid arthritis and incidence of twelve initial presentations of cardiovascular disease: A population record-linkage cohort study in England. *PLoS One* 2016;11:e0151245.
5. Combe B, Logeart I, Belkacemi MC, Dadoun S, Schaeverbeke T, Daures JP *et al.* Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:724-9.
6. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DP *et al.* Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1296-301.
7. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, 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. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
9. Belmonte Serrano MA. [Is the DAS28 Score the Most Adequate Method to Estimate Activity in Rheumatoid Arthritis? Clinimetric Considerations and Simulations Scenarios]. *Reumatol Clin* 2008;4:183-90.
10. 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)* 2011;50:1505-12.
11. Perk J. The 2016 version of the European Guidelines on Cardiovascular Prevention. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:9-10.
12. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
13. Fryar CD, Chen TC, Li X. Prevalence of uncontrolled risk factors for cardiovascular disease: United States, 1999-2010. *NCHS Data Brief* 2012;103:1-8.
14. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011;78:179-83.
15. Michaud K, Berglind N, Franzen S, Frisell T, Garwood C, Greenberg JD *et al.* Can rheumatoid arthritis (RA) registries provide contextual

- safety data for modern RA clinical trials? The case for mortality and cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1797-805.
16. Castaneda S, Martin-Martinez MA, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Yebenes MJ, Perez-Vicente S *et al.* Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:618-26.
  17. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis & Rheumatism* 2008;59:1690-7.
  18. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nature Reviews Rheumatology* 2011;7:399-408.
  19. Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T, Nieminen TV. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis* 2012;71:1606-15.
  20. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2935-59.
  21. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD *et al.* Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:668-74.
  22. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, Liu M, Farkouh ME, Tsao P *et al.* Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1995-2003.
  23. Arts EE, Popa CD, Den Broeder AA, Donders R, Sandoo A, Toms T *et al.* Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis* 2016;75:674-80.
  24. George MD, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:6.
  25. Muller R, Kull M, Polluste K, Aart A, Eglit T, Lember M *et al.* The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatol Int* 2017;37:21-7.
  26. Joseph RM, Movahedi M, Dixon WG, Symmons DP. Smoking-related mortality in patients with early rheumatoid arthritis - a retrospective cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *Arthritis Care Res (Hoboken)*;68:1598-606.
  27. 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. *J Rheumatol* 2007;34:681-8.
  28. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Canuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3444-9.
  29. Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR *et al.* C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20.



30. Soubrier M, Barber Chamoux N, Tatar Z, Couderc M, Dubost JJ, Mathieu S. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:298-302.
31. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, Tuckwell K, Klearman M, Pulley J *et al.* Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1806-12.
32. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M *et al.* Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102:994-9.
33. Wallace SM, Maki-Petaja KM, Cheriyan J, Davidson EH, Cherry L, McEniery CM *et al.* Simvastatin prevents inflammation-induced aortic stiffening and endothelial dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:799-806.
34. Collaboration IRGCERF, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P *et al.* Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012;379:1205-13.
35. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R *et al.* Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-7.
36. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M *et al.* The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:863-8.
37. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C *et al.* Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum* 2008;59:1371-7.
38. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PL. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:998-1003.
39. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M *et al.* The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1831-5.
40. Ajeganova S, Humphreys JH, Verheul MK, van Steenberg HW, van Nies JAB, Hafström I *et al.* Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study in three European cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:1924-32.
41. Vazquez-Del Mercado M, Nunez-Atahualpa L, Figueroa-Sanchez M, Gomez-Banuelos E, Rocha-Munoz AD, Martin-Marquez BT *et al.* Serum levels of anticyclic citrullinated peptide antibodies, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein are associated with increased carotid intima-media thickness: a cross-sectional analysis of a cohort of rheumatoid arthritis patients without cardiovascular risk factors. *Biomed Res Int* 2015;2015:342649.
42. Millan J, Pinto X, Munoz A, Zuniga M, Rubies-Prat J, Pallardo LF *et al.* Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:757-65.

43. Hjeltnes G, Hollan I, Forre O, Wiik A, Mikelsen K, Agewall S. Anti-CCP and RF IgM: predictors of impaired endothelial function in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2011;40:422-7.
44. Matsuura E, Lopez LR. Autoimmune-mediated atherothrombosis. *Lupus*. 2008;17:878-87.
45. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724-5.

#### **CORRESPONDENCIA**

Dra. Annelise Goecke Sariego  
Sección de Reumatología,  
Departamento de Medicina Interna  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Fono: 562 22978 8236  
E-mail: agoecke@hcuch.cl

