

Riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide

Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis

Araceli Chico Capote^{1*}

Franklin Uguña Sari¹

Miguel Estévez del Toro¹

Marla Rodríguez López¹

Tania Hidalgo Costa¹

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. aracelica@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es, como resultado de la interacción entre los factores de riesgos cardiovasculares tradicionales y aquellos asociados al estado de inflamación sistémica, una causa de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Objetivo: Describir los factores de riesgo cardiovasculares y su impacto en el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo de corte transversal que incluyó 200 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide estudiados entre julio 2015 y diciembre de 2016. Se registraron como variables los factores de riesgo cardiovascular tradicional y no tradicional. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad cardiovascular previa.

Resultados: Predominó el sexo femenino (90,0 %), edad promedio de 56,9 años \pm 10,4 con tiempo de evolución de 9,6 años \pm 8,6. Los factores de riesgo tradicional más frecuentes fueron hipertensión arterial (54,0 %) y sobrepeso (38,5 %) y no tradicionales, factor reumatoide positivo (70,0 %), índice de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones -proteína C reactiva (DAS 28-PCR) moderado-alto (58,0 %) y tiempo de evolución $>$ 10 años (33,0 %). El riesgo cardiovascular a 10 años por escala Framingham fue bajo en 62,5 % y del 37,5 % moderado-alto. La hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo estuvieron asociado a riesgo cardiovascular moderado-alto ($p < 0,05$).

Conclusiones: La mayoría de pacientes con artritis reumatoide presentaron riesgo cardiovascular bajo y existió asociación entre algunos factores de riesgo cardiovasculares tradicionales respecto al riesgo cardiovascular moderado y alto.

Palabras clave: artritis reumatoide; factores de riesgo; enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: As a result of the interaction between traditional cardiovascular risk factors and those associated with the state of systemic inflammation, rheumatoid arthritis may cause risk for the development of cardiovascular diseases.

Objective: To describe cardiovascular risk factors and their impact on cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study that included 200 patients diagnosed with rheumatoid arthritis and studied between July 2015 and December 2016. The traditional and nontraditional cardiovascular risk factors were recorded as variables. Patients with a diagnosis of previous cardiovascular disease were excluded.

Results: There was a predominance of the female sex (90.0%), average age of 56.9 years \pm 10.4 with evolution time of 9.6 years \pm 8.6. The most frequent traditional risk factors were arterial hypertension (54.0%) and overweight (38.5%), while the nontraditional ones were positive rheumatoid factor (70.0%), moderate to high disease activity score of 28 joints C-reactive protein (DAS28-CRP) (58.0%), and evolution time greater than 10 years (33.0%). The Framingham 10-year cardiovascular risk score was low in 62.5% and moderate to high in 37.5%. Arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and smoking were associated with moderate to high cardiovascular risk ($p < 0.05$).

Conclusions: Most of the patients with rheumatoid arthritis presented low cardiovascular risk and there was an association between some traditional cardiovascular risk factors regarding moderate and high cardiovascular risk.

Keywords: rheumatoid arthritis; risk factors: cardiovascular disease.

Recibido: 08/11/2018

Aceptado: 22/05/2019

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, patología autoinmune con predominio en mujeres, tiene una distribución prácticamente universal y afecta alrededor de 1 % de la población general.⁽¹⁾

Las comorbilidades cardiovasculares son manifestaciones extrarticulares comunes de la AR, comparada con el resto de la población los pacientes con esta afección tienen un doble riesgo de tener enfermedad cardiovascular (ECV).^(2,3) El exceso de morbimortalidad cardiovasculares existente en estos enfermos se debe a un proceso de aterogénesis acelerada, que no puede ser explicada exclusivamente por los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (RCV). En este sentido, el proceso inflamatorio crónico parece tener una función clave como factor adicional, otros factores que han sido asociados al aumento del RCV son determinados componentes genéticos, el uso de ciertos fármacos y factores específicos de esta enfermedad son algunos de ellos.⁽⁴⁾ Los factores de riesgo no tradicionales que se han identificado en pacientes con AR y que se asocian a un incremento del riesgo de desarrollar una ECV son, actividad de la enfermedad, exposición a corticoides exógenos, positividad del factor reumatoide (FR) y péptido cíclico citrulinado (antiPCC),

mayor tiempo de enfermedad, el uso de ciertos antiinflamatorios no esteroideos y la presencia de manifestaciones extrarticulares.^(5,6,7)

Esta investigación tuvo como objetivo Describir los factores de riesgo cardiovasculares y su impacto en el riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo descriptivo de corte transversal. Del total de pacientes atendidos en la consulta protocolizada de artritis reumatoide en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", se obtuvo una muestra de 200 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987 que acudieron a la consulta externa entre el periodo de julio de 2015 a diciembre de 2016.

Se revisaron los expedientes clínicos y se excluyeron los pacientes con diagnóstico de enfermedad cardiovascular previa (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar e insuficiencia cardiaca). Se registraron como variables factores de RCV tradicionales (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, sobrepeso y tabaquismo), así como factores asociados a la AR (duración de la enfermedad, FR positivo, manifestaciones extrarticulares y actividad clínica mediante índice de actividad de la enfermedad 28 articulaciones-proteína C reactiva (DAS₂₈-PCR).

Medición de variables antropométricas

Los resultados de la determinación del peso se expresaron en kilogramos, los de la altura se midieron por medio de un tallímetro y se expresaron en metros. Con estos resultados se calculó el índice de masa corporal (IMC) por medio de la fórmula peso/talla² (Kg/m²). Los resultados se clasificaron como sobrepeso valores entre 25-29,9 Kg/m²; obesidad > 30 Kg/m². La tensión arterial se procedió a tomar con un esfigmomanómetro de columna de mercurio con el paciente sentado luego de reposo.

Determinación de los parámetros bioquímicos

A cada paciente previo ayuno de 8 h se le extrajeron 10 mL de sangre venosa por la mañana para medir los valores de eritrosedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR), triglicéridos, colesterol total, lipoproteína de alta densidad (c-HDL), lipoproteína de baja densidad (c-LDL) y glucosa. Se consideraron factores de riesgo positivos niveles de glucosa > 6,1 mmol/L (126 mg/dL), concentraciones de lípidos considerados por la guía ATP III como altos o bajos, es decir, c-LDL > 3,4 mmol/L (160 mg/dL), c-HDL < 1,5 mmol/L (40 mg/dL), triglicéridos > 1,82 mmol/L (200 mg/dL), concentraciones de PCR > 5 mg/L y VSG > 20 mm/h, además de la presencia o ausencia de dicha enfermedad según antecedentes personales y toma de medicación respectiva.

Determinación de factores relacionados con la enfermedad

Se registró el tiempo de duración de la enfermedad y se consideró positivo más de 10 años de evolución, positividad de FR con valores mayores a 20 UI/L, presencia de manifestaciones extrarticulares (pericarditis, pleuritis, síndrome de Felty, polineuropatía, mononeuritis, escleritis, epiescleritis, glomerulonefritis, vasculitis, nódulos reumatoide y neumopatía intersticial). Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante DAS_{28-PCR} y se consideró actividad alta > 4,1, moderada entre 2,7-4,1, baja < 2,7, y remisión < 2,3 y DAS_{28-VGS}: actividad alta > 5,1, moderada 3,2-5,1, baja < 3,2, remisión < 2,6.

Determinación de riesgo cardiovascular

Se calculó el RCV mediante la escala de riesgo Framingham 2008 el cual evalúa el riesgo que tiene una persona de padecer un evento cardiovascular en los próximos 10 años, teniendo como variables el género, edad entre 30 y 74 años, niveles de colesterol total, c-HDL, nivel de presión arterial sistólica, empleo de medicamentos antihipertensivos, tabaquismo, DM. Se consideraron como riesgo bajo valores < 10 %, moderado entre 10 y 20 % y alto > 20 %.

Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico mediante el paquete SPSS 20.0 para Windows, como resultado significativo se consideró un valor de $p < 0,05$. Para las variables cualitativas se calcularon números absolutos y porcentajes y para las cuantitativas medidas aritméticas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (rango y desviación estándar). En el análisis univariado, para buscar asociación entre las variables, se utilizó el Chi cuadrado, y *t student*. Para la identificación de los factores que influyen respecto al riesgo cardiovascular a los 10 años, se realizó análisis multivariado mediante regresión logística múltiple con respuesta dicotómica.

RESULTADOS

En el estudio predominó el sexo femenino (90,0 %), edad de $56,9 \pm 10,4$ años, tiempo de evolución de la enfermedad de $9,6 \pm 8,6$ años, 61 % tomaban glucocorticoides con dosis $< 7,5$ mg/día (Tabla 1).

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales evidenciados por orden de frecuencia fueron, HTA (54,0 %) y sobrepeso (38,5 %). Los factores de riesgo no tradicionales que predominaron fueron, FR positivo y tiempo de evolución mayor a 10 años, 58,0 % tenía actividad de la enfermedad moderada-alta y 20,5 % remisión según DAS 28-PCR.

Según la escala Framingham para RCV a 10 años, 62,5 % (125) presentó riesgo bajo, 21,5 % (43) moderado y 16 % (32) alto (Tabla 2).

En el análisis univariado, los factores tradicionales en los cuales encontró asociación estadísticamente significativa al RCV moderado y alto (> 10 %) fueron: HTA, DM, dislipidemia y tabaquismo ($p < 0,05$); Sin embargo, no hubo asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo no tradicionales y RCV moderado y alto.

Tabla 1 - Características generales de los pacientes

Características demográficas, clínicas y humorales		N= 200 (%)	Media (DE)
Sexo femenino		180 (90,0)	
Edad (años)			56,9 (10,4)
Tiempo de evolución (años)			9,6 (8,6)
Factor reumatoide positivo		140 (70,0)	
Anti-CCP positivo		44* (65,6)	
Anti-MCV positivo		27** (65,8)	
VSG			35,5 (24,9)
PCR			12,7 (16,7)
DAS ₂₈ -PCR			3,2 (1,1)
DAS ₂₈ -VSG			3,1 (1,1)
Tratamiento	AINES	9 (4,5)	
	Corticoides	122 (61,0)	
	csFAMEs	186 (93,0)	
	bFAMEs	13 (6,5)	

* 67 pacientes tenían determinación de Anti-CCP; ** 41 pacientes tenían determinación de anti-MCV; DE: desviación estándar; anti-CCP: anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado; anti-MCV: anticuerpo anti vimentina citrulinado modificado; VSG: eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; AINES: antiinflamatorio no esteroideo; csFAMEs: fármaco modificador de la enfermedad convencional sintético; bFAMEs: fármaco modificador de la enfermedad biológico; DAS₂₈: índice de actividad de la enfermedad.

Tabla 2 - Factores de riesgo cardiovasculares y riesgo cardiovascular global en pacientes con artritis reumatoide

Variables		Total N (%)	RCV bajo N= 125 (%)	RCV moderado y alto N= 75 (%)	p
Factores tradicionales	Hipertensión arterial	108 (54,0)	46 (36,8)	62 (82,7)	0,000*
	Sobrepeso	77 (38,5)	48 (38,4)	29 (38,7)	0,970*
	Dislipidemia	34 (17,0)	12 (9,6)	22 (29,3)	0,000*
	Diabetes Mellitus	22 (11,0)	0	22 (29,3)	0,000*
	Tabaquismo	12 (6,0)	3 (2,4)	9 (12,0)	0,006*
Factores no tradicionales	Factor reumatoide positivo	140 (70,0)	85 (68,0)	55 (73,3)	0,426*
	Evolución >10 años	66 (33,0)	40 (32,0)	26 (34,7)	0,698*
	Manifestaciones extra articulares	12 (6,0)	5 (4,0)	7 (9,3)	0,124*
	Índice DAS ₂₈ -VSG {media (DE)}	3,10 (1,1)	3,05 (1,2)	3,18 (1,0)	0,438**
	Índice DAS ₂₈ -PCR {media (DE)}	3,27 (1,1)	3,20 (1,1)	3,39 (1,1)	0,273**

*Chi cuadrado; **t student; DE: desviación estándar; RCV: riesgo cardiovascular; DAS: índice de actividad de la enfermedad; VSG: eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva, *p significativa.

En el análisis multivariado, se apreció que la HTA ($p= 0,000$) y el tabaquismo ($p= 0,006$) estuvieron asociados al RCV Framingham moderado y alto. Por lo que es muy probable que un paciente con HTA y tabaquismo presenten 10 veces mayor riesgo cardiovascular moderado y alto que un paciente no hipertenso, ni fumador (Tabla 3).

Tabla 3 - Impacto de los factores de riesgo cardiovasculares en el riesgo cardiovascular global en pacientes con artritis reumatoide

Variables tradicionales y no tradicionales	p	Exp(B)	I.C. 95 % para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Hipertensión arterial	,000	9,730	4,262	22,208
Dislipidemia	,099	2,166	,865	5,426
Tabaquismo	,006	9,709	1,940	48,603
Sobrepeso	,549	,807	,401	1,626
Evolución > 10 años	,846	,926	,429	2,001
Manifestaciones extra articulares	,564	1,484	,389	5,660
Factor reumatoide	,313	1,491	,686	3,242
DAS ₂₈ VSG > 3,1	,089	1,962	,901	4,271
DAS ₂₈ PCR > 2,7	,100	,534	,253	1,129

DAS 28: índice de actividad de la enfermedad, VSG: eritrosedimentación, PCR: proteína C reactiva.

DISCUSIÓN

La AR es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV,⁽⁸⁾ incluso hay estudios que refieren que el riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes con AR es tan alto como el de enfermos con diabetes mellitus⁽⁹⁾ por lo que es esencial la correcta valoración del RCV. La morbimortalidad de origen cardiovascular en los pacientes con AR no se explica solo por los factores de riesgo tradicionales, cada vez se sabe más sobre el protagonismo de la enfermedad.^(4,5) Sin embargo, el RCV en esta enfermedad tiende a ser infravalorado por los instrumentos que se utiliza para su medición en la población general

(SCORE, Framingham). Estos índices no tienen en cuenta la presencia de la enfermedad subyacente.^(5,9)

En este estudio se observó que los pacientes con RCV moderado y alto tenían con mayor frecuencia la enfermedad más elevada lo que coincide también con una mayor frecuencia de factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo. De acuerdo con este criterio, se pudiera considerar una posible relación multidireccional, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales influyen en un menos control de la actividad de la AR y por otra parte, esta actividad se une a ellos para incrementar el RCV.

La hipertensión arterial fue el más frecuente de los factores tradicionales del estudio, 54 % de los pacientes, resultado que se ubica dentro del rango referido por otras investigaciones entre 3,8 y 73 % de los casos(c). Múltiples factores pudieran influir en la presión arterial de los pacientes con AR, dentro de estos la propia inflamación, la inactividad física que provoca aumento del peso corporal y por otra parte, también los medicamentos utilizados dentro de los cuales los antiinflamatorios no esteroideos y los corticosteroides tienen una repercusión reconocida.

La diabetes mellitus estuvo presente en los pacientes del estudio en solo 11 % de los casos, cifra inferior a la reportada en otras investigaciones que ubican su presencia entre 28 y 37 % de los pacientes con AR.⁽¹⁰⁾

En la población del estudio se encontró que 17 % tenía dislipidemia, siendo menor porcentaje que la reportada en otras investigaciones que la describen hasta en 49 % de los enfermos con AR.^(11,12)

Los niveles de lípidos en pacientes con AR requieren un análisis distinto al que se puede realizar en pacientes que no padecen esta enfermedad, los niveles de colesterol disminuyen con el proceso inflamatorio.⁽¹³⁾ Niveles bajos de colesterol total han sido vistos en pacientes con AR activa, también se ha encontrado asociación entre PCR elevada en enfermos con AR y bajos valores de colesterol total y de lipoproteína de baja densidad y asociado esto con aumento del RCV. El mecanismo por lo que esto se produce no es bien conocido, pero se señalan factores genéticos, reducción de la síntesis de lípidos, incremento en el aclaramiento de colesterol, así como, consumo del sustrato del colesterol con el desarrollo del proceso inflamatorio.^(14,15)

Por otra parte, algunas terapias utilizadas en la AR al reducir la inflamación incrementan los niveles de lípidos, esto se ha asociado con el uso del tocilizumab, un inhibidor del receptor de la interleucina 6 con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF) y también con el methotrexate, modificador de la enfermedad más utilizado.⁽¹⁶⁾

El hábito de fumar fue poco frecuente en los pacientes del estudio; sin embargo; su presencia presentó un impacto significativo en el RCV como también ha sido reportado por otros autores.⁽⁴⁾ Es conocido que fumar se asocia con factor reumatoide positivo, producción de anticuerpos citrulinados, incremento de la severidad de la enfermedad y peor respuesta al tratamiento.^(17,18)

El sobrepeso fue el factor de riesgo tradicional más frecuente después de la hipertensión arterial, pero no fue significativo su impacto en el RCV, pudiera tener alguna relación este resultado con la paradoja ya reportada de que similar a la población general la obesidad contribuye a la morbilidad cardiovascular en pacientes con AR pero que un índice bajo de masa corporal se ha asociado a incremento del RCV vinculándolo a la caquexia reumática y a que el proceso inflamatorio crónico puede causar alteraciones en la composición corporal.^(19,20)

Ninguno de los factores de riesgo no tradicionales influyeron de manera significativa en el RCV, pero sí la actividad de la enfermedad era mayor en los pacientes con riesgo moderado y alto, esto coincide con reportes en los que se ha asociado reducción de la actividad de la AR medida por DAS 28 con reducción del RCV y aumento de este cuando la actividad es superior a 3,2 medida por DAS 28.^(21,22)

La enfermedad cardiovascular se encuentra incrementada en los pacientes con AR, es necesario tratar de reducir la actividad de la enfermedad a los niveles más bajos posibles para tratar de evitar su aparición y también, controlar y manejar los factores de riesgo tradicionales, pero parece indicar que en nuestros pacientes la hipertensión arterial tiene un mayor impacto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-38. PubMed: PMID: 27156434.

2. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):693-704. PubMed: PMID:26282082.
3. Houry Levi E, Watad A, Whitby A, Tiosano S, Comaneshter D, Cohen AD, *et al*. Coexistence of ischemic heart disease and rheumatoid arthritis patients - a case control study. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):396-6. PubMed: PMID: 26808075.
4. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta - analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e01117952. PubMed: PMID: 25689371.
5. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Goodyear CS, *et al*. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):1004-15.
6. Nagy G, Nemeth N, Buzas EI. Mechanisms of vascular comorbidity in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:197-206. PubMed.PMID:29256898.
7. Ong KL, Wu BJ, Cheung BM, Barter PJ, Rye KA. Arthritis: Its prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases in the United States, 1999 to 2008. *Ann Epidemiol* 2013;23(2):80-6.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al*. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for cardiovascular prevention and rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. PubMed: PMID:27222591.
9. Balsa A, Lojo Oliveira L, Alperi Lopez M, García Manrique M, Ordonez Canizares C, Pérez L, *et al*. Prevalence of comorbidities in Rheumatoid Arthritis and evolution of their monitoring in clinical practice: The Spanish cohort of the COMORA study. *Rheumatol Clin*. 2019 [acceso: 20/02/2018];15(2):102-8. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-prevalence-comorbidities-in-rheumatoid-arthritis-articulo-S1699258X17301341>

10. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, *et al.* Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62-8.
11. Nurmohamed M, Dijkmans B. Dyslipidaemia, statins and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:453-5.
12. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res.* 2016;57(5):745-57. PubMed: PMID:26647358.
13. Jagpal A, Millan Navarro I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatology.* 2018;2(10):1-14. PubMed: PMID:30886961.
14. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, *et al.* The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1301-8.
15. Liao KP, Diogo D, Cui J, Cai T, Okada Y, Gainer VS, *et al.* Association between low density lipoprotein and rheumatoid arthritis genetic factors with low density lipoprotein levels in rheumatoid arthritis and non-rheumatoid arthritis controls. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1170-5.
15. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(9):513-23.
16. Matthey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1180-7.
17. Ljung L, Rantapaa Dahlqvist S, Jacobsson LT, Askling J. Response to biological treatment and subsequent risk coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):2087-94. PubMed: PMID:26984007.
18. Kremers HM, Crowson CS, Thorneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients a population-based cohort study. *Arthritis Rheuma.* 2008;58(8):2268-74.

19. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, *et al.* Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest.* 1994;93(6):2379-86.
20. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrol LR, *et al.* Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheum.* 2015;67(6):1449-55. PubMed: PMID:25776112.
21. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, Van PLCM R, Popa CD. Low disease activity reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time- dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):163-9. PubMed: PMID:28606965.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.